

通力合作攻难关 ——青蒿素立体结构解析回眸有感

董贻诚 赫荣乔

(中国科学院生物物理研究所, 北京 100101)

DOI: 10.16476/j.pibb.2015.0320

2015 年诺贝尔生理学或医学奖授予了爱尔兰科学家威廉·坎贝尔(William C. Campbell)、日本学者大村智(Satoshi Omura)以及中国药学家屠呦呦, 以表彰他们在寄生虫疾病治疗研究方面所取得的成就, 其中, 屠呦呦在青蒿素的发现和治疗疟疾方面做出了杰出的贡献, 使她成为历史上第 46 位获得诺贝尔奖的女性。这是中国科学家在本土进行的科学研究首获诺贝尔科学奖, 是我国中医药走向世界的荣誉。

抗疟新药青蒿素的发现大大降低了疟疾患者的病死率, 由于对青蒿素研究工作的重要贡献, 中国中医科学院中药研究所屠呦呦研究员获得了 2015 年诺贝尔生理学或医学奖。对此我们表示衷心的祝贺! 回顾这段研究历史, 不同学科和单位倾力合作攻坚克难, 给人以深刻记忆和影响。

经过艰苦努力, 1971 年 10 月屠呦呦领衔的研究组成功地用乙醚制取青蒿(*Artemisia annua*)提取物, 并在实验室中观察到该提取物对疟原虫的抑制率可达 100%。他们进一步分离了青蒿提取物中的活性成分, 并命名为青蒿素(Artemisinin)。青蒿素及其衍生物, 对恶性疟疾、脑疟有显著的治疗效果。当时, 只知道该化合物含有某些基团, 并初步确定其为倍半萜内酯一类的化合物, 但各原子间的连接方式即化学结构式尚不明确。决定其立体结构的最好手段是用 X 射线单晶衍射的方法, 为此, 在 1974 年, 经屠呦呦联系, 在中国科学院生物物理研究所成立了青蒿素立体结构协作研究组, 在 1970 年代中期, 测定仅含碳氢氧元素的有机分子结构有一定难度, 测定有机分子结构适用的直接法没有现成的程序可用。协作研究组经过两年左右的

努力确定了青蒿素的基本立体结构, 经中国医学科学院药物研究所专家、中国科学院上海有机化学研究所专家讨论, 认定其结构正确, 是一种新型的倍半萜内酯。这一结果于 1976 年 2 月以青蒿素结构研究协作组名义投稿, 发表在《科学通报》1977 年第 3 期。

由于青蒿素分子中有不对称碳原子, 存在绝对构型问题。作为一个药物分子, 不同的绝对构型对其药效有影响。因此, 紧接着开展了青蒿素分子绝对构型的测定工作。由于在青蒿素分子中没有反常散射效应较大的重原子, 它的反常散射效应很小, 工作难度很大。经过精心设计和深入探讨, 最终确定了具有有效活性的青蒿素分子绝对构型, 这是中国首次利用氧原子的反常散射效应测定的分子绝对构型。上述全部科研工作的结果, 以中国科学院生物物理研究所青蒿素协作组的名义发表于《中国科学》1979 年第 11 期。

青蒿素能被世界卫生组织决定在全球范围内推广应用, 除了其肯定的疗效和较小的副作用外, 还有一个不可缺少的条件是必须知道该药物的确切化学结构式及其命名, 中国科学院生物物理研究所青蒿素结构研究组协作组解析的精细立体结构和绝对构型为此提供了最可靠的依据, 以此为基础, 进一步研究药理、合成各种衍生物, 为提高疗效、降低副作用指引了方向。由于在抗疟新药青蒿素研究中的贡献, 中国科学院生物物理研究所作为主要贡献者之一曾获得 1979 年国家科委颁发的国家发明二等奖。

在青蒿素研究成功中秉承的集体与通力合作精神, 值得铭记, 需要继承和发扬。