

国家科学技术学术著作出版基金资助

# 微生物 天然产物高通量筛选 和新药发现

张立新 Arnold L. Demain 编著

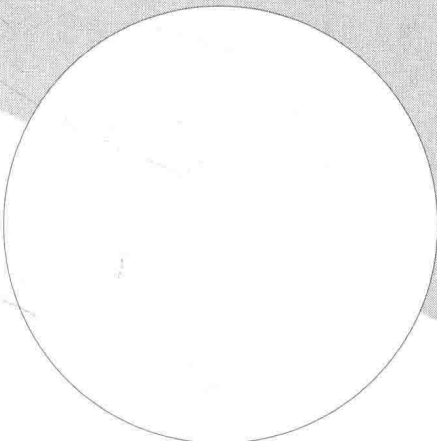


HTS and Drug Discovery  
from Microbial Natural Products

教育出版社

# 微生物 天然产物高通量筛选 和新药发现

张立新 Arnold L. Demain 编著



HTS and Drug Discovery  
from Microbial Natural Products

高等教育出版社·北京

## 内容提要

本书回顾了微生物天然药物的发展历史以及在人类史上做出的重要贡献,详细论述了高质量微生物天然产物库的构建和利用高通量技术高效筛选、发现并开发微生物药物的新技术和方法(高效液相色谱法、合成生物学和系统生物学、基因组学、生物信息学,以及运用基因操作手段进行菌种选育)。

本书第一章主要介绍了微生物来源的药物的历史;第二章阐述了不同来源的放线菌和真菌资源,以及其中发现的具有应用潜力的小分子活性化合物;第三章主要总结了重要的微生物来源的药物;第四章详细阐述了如何构建用于药物筛选的高质量微生物天然产物库;第五章论述了用于高效发现微生物活性天然产物的高通量筛选策略;第六章阐述了微生物天然药物研究策略,包括样品采集、宏基因组技术、代谢调控、基于基因工程的菌种改造和合成生物学等手段。

本书可供高等院校及科研院所相关专业的本科生、研究生,微生物学及药理学研究工作者,相关生物技术企业以及管理部门人员参考使用。

## 图书在版编目(CIP)数据

微生物天然产物高通量筛选和新药发现 / 张立新,  
(美)阿诺德·德曼(Arnold L. Demain)编著. -- 北京:  
高等教育出版社, 2017.9

ISBN 978-7-04-032263-7

I. ①微… II. ①张… ②阿… III. ①微生物培养-应用-新药-筛选②微生物培养-应用-新药-开发  
IV. ①R97

中国版本图书馆CIP数据核字(2017)第131700号

策划编辑 高新景 责任编辑 高新景 封面设计 张楠 责任印制 尤静

出版发行	高等教育出版社	网 址	<a href="http://www.hep.edu.cn">http://www.hep.edu.cn</a>
社 址	北京市西城区德外大街4号		<a href="http://www.hep.com.cn">http://www.hep.com.cn</a>
邮政编码	100120	网上订购	<a href="http://www.hepmall.com.cn">http://www.hepmall.com.cn</a>
印 刷	北京鑫丰华彩印有限公司		<a href="http://www.hepmall.com">http://www.hepmall.com</a>
开 本	787mm×1092mm 1/16		<a href="http://www.hepmall.cn">http://www.hepmall.cn</a>
印 张	18.25	版 次	2017年9月第1版
字 数	320千字	印 次	2017年9月第1次印刷
购书热线	010-58581118	定 价	48.00元
咨询电话	400-810-0598		

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换  
版权所有 侵权必究  
物料号 32263-00

# 序 一

自 1929 年亚历山大·弗莱明发现青霉素，并于 20 世纪 40 年代开始应用于临床以来，微生物药物作为广泛使用的临床药物，在人类健康史上功勋卓著，尤其在抗肿瘤、抗感染、降血脂和免疫调节等方面的作用更是无与伦比。然而，由于药物筛选通量技术的局限，传统的微生物药物研究手段已经不能满足现代药物研发的需要，导致近 30 年来微生物药物的研究趋于缓慢。因此急需全新的技术手段用以提高微生物药物研发的效率，从而使得该领域的研发重新进入复兴期。

21 世纪以来，随着微生物基因组学、功能（元）基因组学、生物信息学、蛋白质组学、转录组学以及结构生物学等学科的发展，已经发现了更多的药物靶点，相应地也需要更丰富的微生物资源提供更雄厚的物质基础用于药物筛选。

显然，微生物作为地球上多样而丰富的类群，也是人类健康史上贡献最大的生物类群，我们需要对其进行更深入的研究，以开拓更多可为人类社会贡献的重要成果。张立新教授和美国科学院院士 Demain 共同主编的《微生物天然产物高通量筛选》一书，不仅总结了前人在天然产物、高通量筛选、微生物基因组学、组合生物合成、生物信息学和合成生物学等领域的研究成果，并以作者实验室的具体工作为例，详细阐述了微生物药物的研究和开发，凝聚了作者多年的研究积累和对微生物药物学科的深入思考，实乃作者精心完成的微生物天然药物领域的综合性著作。该书的出版无疑将推动我国微生物资源的深度挖掘、微生物药物的创新技术发展，微生物药物的研发及其产业化的进程。

邓子新

中国科学院院士

质检

## 序 二

近代科学技术的发展是多学科交叉、协同促进的结果。创新药物的研究也不例外，经历了单一学科的探索向多学科结合的药物研究的发展过程。一百多年前人们从杨柳科植物中发现了有解热镇痛作用的水杨酸，从而发明了阿斯匹林，并一直用到今天。从阿斯匹林作用机理研究到 COX-2 抑制剂的发现，以及目前出现的副作用的讨论，一百年来研究仍在继续。近年来，基因组学、蛋白质组学及结构基因组学的进展推动了创新药物的研究。如目前上市的化学合成药中，以受体为靶点的药物占 45%。据统计，目前市场上的 200 个畅销药中，以 GPCRs 为靶点的药物占了四分之一。G 蛋白偶联受体 (G Protein-Coupled Receptors, GPCRs)，这一超级蛋白家属组成占全部人类基因组的 1% 以上，在 800 ~ 1 000 个 GPCR 基因中已知的内源性配体只有 210 个，其介导的各种功能为研究心血管疾病、胃肠道疾病、中枢神经系统疾病、免疫疾病、糖尿病和肿瘤等提供了重要基础，也为相关药物的研究提供了靶点。

以天然动植物和微生物为来源的药物研究大致也经历了从经验的探索向合理的导向寻找的发展过程。1928 年英国细菌学家 Alexander Fleming 发现了青霉素，从而启动了抗生素研究的历史。在此后的 40 年中， $\beta$ -内酰胺类、四环素类、氨基糖苷类、大环内酯类以及多肽类、多烯类等几大类抗生素相继发现，并成功地用于各种感染性疾病的治疗，从而开创了抗生素研究的黄金时代。然而近 30 年来，尽管投入越来越大，但新结构骨架抗生素用于临床的药物数量不多。更严重的是，近些年来，由于过度及滥用抗生素，病原菌的耐药性已成为药物治疗中的严重问题，人们迫切需要新的抗生素药物来对抗耐药菌以及所谓的超级细菌。据统计，目前已报道的抗生素样活性物质约有 100 000 种，但进入临床研究的仅有 100 种左右，其余则因水溶性差、活性低、毒副作用强或产量太低等原因而未发展为临床药物。随着生物技术的蓬勃发展，研究者运用合成生物学技术，通过基因突变、重组等方式特异性地从遗传水平上操纵天然产物的代谢途径，从而实现了母体的结构修饰，得到结构多样性的“非天然”天然产物 (“unnatural” natural product) 化合物库用于新药的筛选。基因组学、蛋白质组学和生物信息学的发展，也使人们对病原菌的生长和致病的信息有了深入的了解，因此获得了耐

药性的相关基因与数据。随着对微生物细胞结构与分子机制认识的深入，除了对某些经典的靶点如细胞壁生物合成、蛋白质生物合成和 DNA 复制与修复过程等进行了进一步发掘希望找到新的靶点外，近年来科学家们利用生物信息学，功能基因敲除等技术从致病与非致病微生物的基因组序列与功能出发、进一步挖掘抗生素的新靶标，为新作用靶点的抗生素的发现提供了新的研究策略。

张立新和 Arnold L. Demain 编著的《微生物天然产物高通量筛选和新药发现》系统地讨论了微生物来源的药物发展历史以及在治疗疾病中的重要作用，讨论了如何利用新技术建立天然产物库和进行高通量筛选。本书也是作者长期科研积累的心得，凝聚了他们辛勤的劳动。我相信这本书的出版将为高等学校和研究机构的研究生以及科研工作者提供一本有价值的参考书和工具书。

张礼和

天然药物及仿生药物国家重点实验室，药学院  
北京大学

## 序 三

While medical breakthroughs have drastically boosted human resilience to environmental challenges, the fragile nature of the human body makes it highly vulnerable to evolving disorders and changing avenues of pathogen attacks. Although we celebrate the impressive progress that has been made in medicine, the reality of successes in treating major human diseases, such as cancer and neurodegenerative disorders, remains grim with limited therapeutic options and emerging infection diseases that constantly test the limits of our human and medical capabilities. These challenges demand innovative strategies to integrate our accumulated wisdom with rapidly advancing science to discover the next generation of efficacious and safe medicines to expand the medical arsenal. Lixin Zhang and Arnold Demain present a timely book that assimilates multidimensional subject matter of microbial resources, drug discovery, compound library construction, high throughput screening, and synthetic biology and genomics approaches, into one unified theme to promote microbial natural product-enabled new medicine discovery and development.

Advances in our enhanced understanding of nature and society have revealed the ever evolving interaction, and mutual dependency, between humans and microorganisms. This book highlights the exceptional value of leveraging the diverse nature of the microbial world to decorate biological chemical space that is essential for effective drug discovery. It is especially important and timely when we gain critical insights into disease biology that exposes an increasing number of promising biological targets for devastating diseases. Although chemical space is vast, natural products have the intrinsic advantage of being biologically relevant. However, some of the challenges for natural product-based drug discovery are the limited amount of such resources and the potential damage to environment upon harvesting these resources. Microbial natural products overcome these obstacles, and offer not only highly desired chemical diversity, but also unparalleled renewability. Coupled with powerful synthetic biology and genomics-based approaches, microbial natural products enable the generation of large-scale chemical col-

lections with broad structural coverage. Such high-quality natural product compounds are expected to accelerate the interrogation of ever expanding disease-related biological targets for chemical tool discovery and chemical lead development.

The value of a chemical library is determined by the number of true chemical leads discovered. High-quality chemical modulators may be used as highly specific tools to probe biology for chemical biology investigations and as leads for drug discovery. This book also offers general guidance for high throughput screening and provides practical approaches for new agent discovery. These useful techniques may serve as gateways to the discovery of new chemical leads from microbial sources.

Global readers have enjoyed this book since its initial publication in English. I am delighted that the Chinese version will be published, which is expected to further expand its impact to benefit the broad chemical biology and drug discovery scientific community. I hope that this comprehensive book will serve as a catalyst to accelerate the effort to leverage ‘microbial resources’ to expand biologically relevant chemical space to discover probes for chemical biology and leads for novel therapeutic development to improve human health.

**Haian Fu**

President-past (2012 – 2013)

The International Chemical Biology Society

Professor and Director

Emory University Chemical Biology Discovery Center



# 前 言

微生物发酵药物是自然界中最高效、最节能、最环保的药物。本书尝试汇集近年来的新进展和新突破，希望以微生物天然产物为基础的药物发现模式重现辉煌。

青霉素的偶然发现推开了微生物药物研发的大门，链霉素的发现和应用迎来了微生物药物的黄金时代，环孢菌素 A 和洛伐他丁的发现和临床应用，展示了微生物药物的广阔前景。作为人类药物的最主要来源，微生物天然产物已经在人类健康史上发挥了非常重要的作用。美国 FDA 批准的药物中至少有一半的抗生素类和抗肿瘤类药物来源于天然产物及其衍生物。然而组合化学的出现吸引了越来越多的大型制药企业，它们迅速地把新药的研发转向了组合化学，从而大幅度减少甚至终止关于微生物天然药物研究的投入。但组合化学并没有带给制药企业更高的投资回报率，企业和科学工作者也开始对由组合化学合成的巨大的化合物库的价值和可用性产生怀疑。抗生素的耐药性、新生疾病的出现，加上以前一直存在但没有被克服的老的疾病，以及现在所用药物的一些毒副作用等因素，促使微生物天然产物重新成为新药研究的热点问题。

尽管我国微生物资源非常丰富，但目前我国微生物来源的药物都是仿制国外的产物，我国入世后必须加快由“仿制”到“创新”的根本性转变。由于目前传统的单个钓鱼式的药物研发模式已无法满足国家和社会对创新药物的巨大需求，因此针对微生物及其次生代谢产物的高通量撒网式筛选、创新性的筛选模型、交叉学科的高效集成，才是求解人体/病源/疾病发展互作机制、实现新药创制重大突破的关键。高通量筛选（high throughput screening, HTS）是指以分子水平和细胞水平的实验方法为基础，以微板为实验工具载体，利用自动化操作系统执行试验过程，通过灵敏快速的检测仪器采集实验数据，借助计算机对实验数据进行分析处理，同时对数以千万的样品进行检测，并以相应的数据库支持整个体系运转的筛选体系。目前微生物的高通量筛选已经成为人类应对人口、资源、环境和疾病等一系列问题的严峻挑战的重要战略选择。在微生物基因组学、蛋白质组学、代谢组学与代谢工程、分子酶学与酶工程、基因操作及其他一系列工程体系和技术平台的基础上，微生物的高通量筛选将是解决资源危机、能源危机、生态环境危机、超级耐药疾病危机的必要手段。同时，合成生物学正在引领 21 世

纪生命科学与生物技术的发展。许多发达国家已投入巨资开展相关研究，并在微生物天然产物的供应、高产和多样性创新等领域取得了令人瞩目的成绩。

在众多的国内外学术专著中，还没有一本比较系统地论述近年来高通量筛选微生物天然产物的书籍。为此作者结合多年来从事微生物药物研发经验，在2005年通过美国 Humana 出版社发表了 *Natural Products—Drug Discovery and Therapeutic Medicine* 英文专著，以此为基本框架，我们又结合近来的新方法、新技术和新思想，形成这本题为《微生物天然产物高通量筛选和新药发现》的中文专著。本书比较系统地介绍高通量筛选微生物资源及其次生代谢产物的发展和趋势。我们思索过去的成功经验，总结现在的研究成果，同时更着眼于未来的发展前景。希望本书能对微生物药学相关专业的大中专学生和研究生有所帮助，同时也希望能对从事微生物药物提取、分离、纯化以及应用的科研、开发和教学等相关人员有所裨益，并能够激励工业界和学术界的研究人员和管理人员去重新审视自然界对我们的馈赠，重新激起微生物天然药物研发工作，使我们生活的世界变得更加和谐与安全。

本书回顾了微生物天然药物的发展历史以及在人类史上做出的重要贡献，详细论述了高质量微生物天然产物库的构建和利用高通量技术高效筛选、发现并开发微生物药物的新技术和方法（高效液相色谱法、组合生物合成、基因组学、生物信息学，以及运用基因操作手段进行菌种选育）。本书第一章由张立新和 Arnold L. Demain 编写，由陈明和张立新翻译补充；第二章由 Paul R. Jeasen, William Fenical, Gary Strobel, Bryn Daisy 和 Legal Aspects 编写，由王剑，任彪，杨娜，陈涤非和李文均翻译补充；第三章由宋福行，任彪和代焕琴编写；第四章由刘向阳，边疆和宋福行编写；第五章由代焕琴和任彪编写；第六章由张立新，José R. Tormo, Juan B. García, C. Richard Hutchinson, Chris M. Farnet, Emmanuel Zazopoulos, Stephen B. del Cardayré 编写，郭徽，卓英，刘金涛，谢峰，裴刚和张立新翻译并补充。同时感谢美国 Humana 出版社赠予版权和高等教育出版社高新景编辑的大力帮助。谨向以上同事的辛勤努力致以衷心感谢！

本书是国家“973”计划项目“合成微生物体系的适配性研究(2013CB734000)”、国家杰出青年科学基金项目“微生物活性物质抗耐药真菌的机制研究(31125002)”、国家自然科学基金重大国际合作项目“针对病原菌与宿主互作关系筛选获得克服耐药菌的新型抗生素(31320103911)”和中国科学院知识创新重要方向性项目“结核分枝杆菌致病机制、快速诊断和新型药物研究(KSCX2-YW-R-164)”等的成果结晶，并得到了国家科学技术学术著作出版基金的资助。在此表示诚挚的谢意！

本书可用作高等院校或者科研院所研究生的参考书，所做的论述主要以具体

的研究成果为基础，我们尽可能客观、全面地将微生物天然产物高通量筛选和新药发现的现状和发展趋势准确流畅地奉献给读者。但由于本书涉及内容较多，书中难免有不足之处，恳请同行专家和读者在阅读过程中对本书的错误和不足之处不吝赐教，促进我们不断完善。

张立新, **Arnold L. Demain**

中国科学院微生物研究所

2015年10月于北京

# 目 录

第一章 绪论 .....	1
一、治疗人类疾病的抗生素 .....	4
二、抗生素的新应用 .....	11
三、其他酶化合物 .....	15
四、药用真菌毒素 .....	16
五、组合生物合成 .....	16
六、结语 .....	17
参考文献 .....	20
第二章 微生物资源 .....	33
第一节 陆地微生物资源 .....	33
一、陆地微生物资源在抗生素开发方面的应用 .....	34
二、陆地微生物资源在非抗生素药物开发方面的应用 .....	35
三、陆地微生物资源开发前景 .....	36
第二节 海洋微生物资源 .....	37
一、海洋放线菌 .....	37
二、海洋真菌资源 .....	43
三、海洋真菌产生的生物活性物质 .....	44
第三节 雨林内生微生物资源 .....	61
一、新药研发的需求 .....	62
二、内生微生物 .....	63
三、内生微生物宿主选择 .....	64
四、内生微生物及生物多样性 .....	65
五、内生微生物次生代谢产物 .....	66
六、内生微生物的采集、分离及保存 .....	67
七、内生微生物的天然产物 .....	67
八、小孢拟盘多毛孢菌的分子生物学研究结果 .....	76

九、结语 .....	77
参考文献 .....	78
<b>第三章 微生物来源的药物 .....</b>	<b>89</b>
<b>第一节 抗细菌药物 .....</b>	<b>89</b>
一、 $\beta$ -内酰胺类 .....	89
二、氨基糖苷类：链霉素 .....	89
三、大环内酯类：红霉素 .....	90
四、糖脂肽类：万古霉素 .....	91
五、脂肽类：达托霉素 .....	92
六、安莎类：利福霉素 .....	92
七、其他：莫匹罗星 .....	94
<b>第二节 抗真菌药物 .....</b>	<b>94</b>
一、真菌药物作用靶点 .....	94
二、多烯类 .....	94
三、棘白菌素类 .....	96
<b>第三节 抗癌药物 .....</b>	<b>97</b>
一、埃博霉素 .....	97
二、romidepsin .....	100
三、dibenzodiazepine .....	101
<b>第四节 其他活性物质 .....</b>	<b>102</b>
一、霉酚酸酯 .....	102
二、咪唑立宾 .....	102
三、他克莫司 .....	103
参考文献 .....	103
<b>第四章 构建高质量的微生物天然产物库 .....</b>	<b>106</b>
<b>第一节 构建高质量的菌种资源库 .....</b>	<b>107</b>
一、利用多元化的培养方法和体系扩大可培养微生物的多样性 .....	107
二、微生物菌种去重复化 .....	109
三、通过环境宏基因组文库构建扩大基因资源多样性 .....	111
四、展望 .....	114
<b>第二节 构建高质量微生物提取物和化合物库 .....</b>	<b>114</b>

一、扩大微生物次级代谢产物多样性及去重复化	115
二、高效液相色谱方法监控提取物质量	117
三、去重复化化合物分离和结构鉴定	121
四、微生物天然产物的多样性和结构复杂性	125
五、对新基因的预测（鉴别新的 PKS 和 NRPS 基因）	126
六、展望	127
参考文献	128
<b>第五章 微生物次生代谢产物高通量筛选</b>	<b>137</b>
<b>第一节 高通量筛选技术的发展趋势和国内外现状</b>	<b>138</b>
一、高通量筛选技术的发展历史及发展趋势	138
二、高通量筛选技术的国内外现状及存在问题	139
三、微生物高通量筛选的特色	141
<b>第二节 微生物高通量筛选系统</b>	<b>142</b>
一、微生物的高通量培养和样品制备体系	142
二、自动化高通量样品处理体系	147
三、微生物高通量筛选模型	149
<b>第三节 互动抗真菌药物筛选</b>	<b>151</b>
一、真菌感染性疾病概述	151
二、抗真菌药物现状和挑战	153
参考文献	165
<b>第六章 微生物天然药物研究策略</b>	<b>178</b>
<b>第一节 微生物中发现新药的整合方法</b>	<b>178</b>
一、从多种生境系统中选择采集样品	180
二、调控微生物生理途径刺激微生物代谢产物多样化	184
三、基因改造构建人工天然产物	187
四、微生物菌种和代谢产物去重复化分析	189
五、结语	193
<b>第二节 全自动高效液相色谱法分析微生物提取物</b>	<b>194</b>
一、高效液相色谱方法	195
二、小样发酵产物的预筛选	196
三、最佳发酵条件选择	196

四、化学分析	197
五、高效液相色谱数据分析软件	197
六、高效液相色谱数据分析软件的应用	198
第三节 基因调控用于微生物新药发现	204
一、大环内酯类抗生素	208
二、通过基因工程合成格尔德霉素类似物	211
三、海洋微生物宏基因组来源的聚酮基因	213
四、基因工程生产药物发展方向	214
第四节 基于宏基因组学的天然产物研究	214
一、包含微生物多样性的环境 DNA 文库的构建	217
二、新型链霉菌属和假单胞菌属宿主表达品系	219
三、重组 pMBD14 质粒的转移和表达	221
四、筛选重组子库	223
五、构建用于高通量筛选的高质量的环境文库	227
六、结语	229
第五节 微生物菌种基因工程改造技术	230
一、进化工程和 DNA 改组	233
二、基因改组和酶进化	237
三、基因组改组和生物进化	240
四、基于演化关系的电子预筛选	243
五、结语	245
第六节 合成生物学的适配性研究	245
一、引言	245
二、国内外研究现状和发展趋势	249
参考文献	254

# 第一章 绪 论

50 多年来,天然产物已经给我们提供了很多针对细菌和真菌的抗感染药物。在 20 世纪里,微生物和植物的次级代谢产物使人类的生命延长了近一倍,减少了病患的痛苦并革新了整个医学界。日益严重的耐药性对目前的抗细菌、抗真菌和抗肿瘤药物提出了巨大的挑战:①新发现的抗生素(例如 candins, epothilones);②旧抗生素的新半合成药物(例如酮内酯类、甘氨酸环素);③以往未充分使用的抗生素(例如替考拉宁);④以往未开发的窄谱抗生素的新衍生物(例如链阳性菌素)。另外,许多抗生素并不是由于它们的抗菌活性而被商业化或作为药物使用,它们被用作抗肿瘤药物、酶抑制剂,包括降低胆固醇制剂、免疫抑制剂、抗偏头痛药物等。大量这类药物起初是作为开发失败的抗生素或真菌毒素被发现的。

随着新的实验技术的发展,并在检测、鉴定、纯化小分子方面取得重要进步之后,医药工业便逐渐忽视了天然产物在药物开发中的重要角色。随着组合生物合成的出现,可以通过补充组合化学的生物技术来获得数千种新产物。此外,迄今为止只有少数细菌和真菌(0.1%~5%)进行过次生代谢产物的研究。一些正在开发的新方法可以用来培养来自土壤和海洋的所谓不可培养微生物。组合化学的高通量筛选(HTS)并没有提供预期数量的高质量先导化合物,事实上,它忽略了化学多样性中最独特的资源,即天然产物。组合化学主要可以获得现存药物的少数结构修饰物,而且这还需要借助天然产物提供的新骨架。尽管比较基因组学可以显示药物的新靶标,但由于靶标的数目太大,以至于它需要在时间和资金上进行巨大的投资,才能建立开发资源所需要的所有筛选。这项工作可以仅仅依靠高通量筛选方法来操作,该方法需要数百万个化合物的化合物库。虽然这些用来筛选天然产物的靶标独具特点,但是医药工业却未抓住这个独特的机会,而选择了通过取消天然产物部门或减少其寻找新药方面的研究来节省资金。然而,医



药工业未来的成功必定依靠天然产物的发现、高通量筛选、整合与系统生物学、组合生物合成学以及组合化学这些补充技术的联合。

微生物天然产物已经为人类社会的发展做出了巨大贡献（图 1.1），它减轻了患者的痛苦。天然产物是最重要的抗癌和抗感染药物来源。超过 60% 的已被批准和前期注册的新药（NDA）候选药，它们或是天然产物，或是与之相关，且不包括生物制剂，如疫苗和单克隆抗体（Cragg, 1997）。

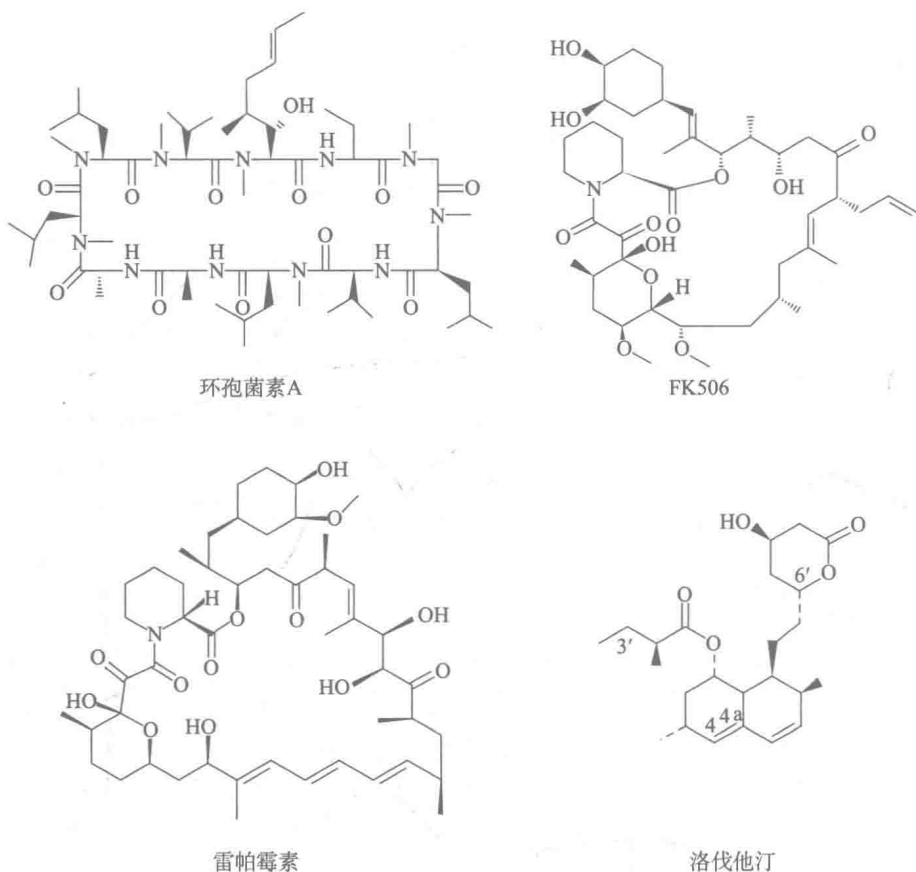


图 1.1 一些被用作抗生素的天然产物的结构

很多天然产物未经化学修饰就已成为良好的临床药物，这是天然产物与其他所有化学多样性资源发现新的化合物的显著区别，自然界通过长期的进化优化了各种生物产生的化合物。事实表明，通过微生物发酵产生的化合物要比利用合成化学获得化合物经济得多，例如类固醇、 $\beta$ -内酰胺、红霉素等等。在另外一些情况中，天然产物分子本身没有被利用，而是通过化学或基因手段的处理作为先导分子被利用，例如头孢菌素类、利福平等。在这些实例中，天然产物呈现出重