

请输入关键字

[首页](#) > [新闻动态](#) > [科研动态](#)

## 氧化还原酶基因缺失拓展非典型角环素的结构多样性

编辑: LMB 发布时间: 2021-08-25 | 【大】 【中】 【小】 | 【打印】 【关闭】



中国科学院南海海洋研究所热带海洋生物资源与生态重点实验室海洋微生物代谢工程与生物合成研究团队在非典型角环素结构多样性研究上取得新进展。相关成果近日先后发表于《有机化学杂志》(*The Journal of Organic Chemistry*)和《天然产物杂志》(*Journal of Nature Products*)，其中发表于《有机化学杂志》“Inactivation of flavoenzyme-encoding gene *flsO1* in fluostatin biosynthesis leads to diversified angucyclinone derivatives”的论文被遴选为当期(8月20日)封面文章。

非典型角环素类天然产物骨架类型丰富多样，生物活性优良，是开发抑菌、抗肿瘤药物和酶抑制剂的热点分子，而氧化还原酶对非典型角环素结构修饰和多样化具有举足轻重的影响。因此，研究编码氧化还原酶的基因功能可以改变非典型角环素结构修饰，拓展其结构多样性，为药物先导化合物的筛选提供分子支撑，为基于构效关系的活性化合物的结构改造提供基因和酶学元件。

研究团队前期通过生物信息学分析发现fluostatins (FSTs) 生物合成基因簇的*flsO1*编码一个氧化还原酶，与kinamycin中推测催化苯并茚结构羟基化的AlpK是同源酶。为研究*flsO1*在FSTs生物合成途径中的功能，我们采用插入突变和同框缺失两种方式进行了*flsO1*的基因缺失研究，结果表明*flsO1*基因缺失突变株不再生产FSTs，但积累了多个相关产物，其中5个为已知化合物dehydrorabelomycin、phenanthroviridone、5-hydroxydehydrorabelomycin、rabelomycin和PK1 (16)，4个为新化合物gephyromycin D (11)、6-hydroxyfridamycin E (12)和fluostarene A-B (14-15)。化合物14和15是新颖的苯并茚并内酯多环稠合结构。研究人员随后利用*flsO1*及其同源基因*alpK*分别回补*flsO1*突变株，均能恢复FSTs生产，暗示氧化酶FlsO1和AlpK是同工酶，都催化苯并茚结构的羟化反应。活性筛选发现化合物dehydrorabelomycin的细胞毒活性优于阳性对照阿霉素，化合物14-16具有中等强度的细胞毒活性，同时对引发II型糖尿病的 $\alpha$ -葡萄糖苷酶也表现出中等强度的酶抑制活性。化合物11-12和14-16的生源途径推导表明它们属于FSTs生物合成途径旁路产物 (*J Org Chem*, 2021, 86(16): 11019–11028)。

分析发现在FST的生物成基因簇中，*flsP*氧化还原酶编码基因可能与FSTs的A环氧化去芳香化有关。进一步研究发现，在野生型菌株*Micromonospora rosaria* SCSIO N160中插入突变*flsP*获得了一系列非典型角环素衍生物，包括1个新颖的异源二聚体difluostatin I、5个新的FST类衍生物FSTs T-X、5个已知的FSTs (C、E、F、J和K)和dehydrorabelomycin。其中difluostatin I是首个由1,4-氧氮杂庚环连接的FSTs异源二聚体，而FST W则包含了一个罕见的异恶唑啉-5-酮环。且化合物FSTs (T、V和X)对白色念珠菌具有抑制活性。有趣的是 $\Delta$ *flsP*突变株中与FST有关的主要代谢物FSTs (C、E、F、J和K)的产量与野生型菌株基本相当，因此，氧化还原酶FlsP在FSTs生物合成中的真正作用还需要进一步深入研究 (*J Nat Prod*, 2021, DOI: 10.1021/acs.jnatprod.1c00461)。

该研究通过基因突变等体内研究，为氧化还原酶FlsO1及FlsP的体外功能研究提供了新启示，同时拓展了苯并茚类非典型角环素的结构多样性。

杨春芳副研究员与黄春帅博士分别为上述论文第一作者，由张长生、张文军两位研究员指导完成。研究得到了海南省重大科技计划项目、国家自然科学基金项目、国家重点研发计划项目、中科院前沿局重点项目、广东省海洋经济发展专项资金项目和南方海洋科学与工程广东省实验室(广州)人才团队引进重大专项的共同资助。

论文1相关信息: Chunfang Yang,<sup>#</sup> Chunshuai Huang,<sup>#</sup> Chunyan Fang, Liping Zhang, Siqiang Chen, Qingbo Zhang, Changsheng Zhang,\* Wenjun Zhang.\* **Inactivation of flavoenzyme-encoding gene *flsO1* in fluostatin biosynthesis leads to diversified angucyclinone derivatives.** *The Journal of Organic Chemistry*, 2021, 86(16): 11019–11028. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.joc.0c02517>

论文1封面链接: <https://pubs.acs.org/toc/jocea/86/16>

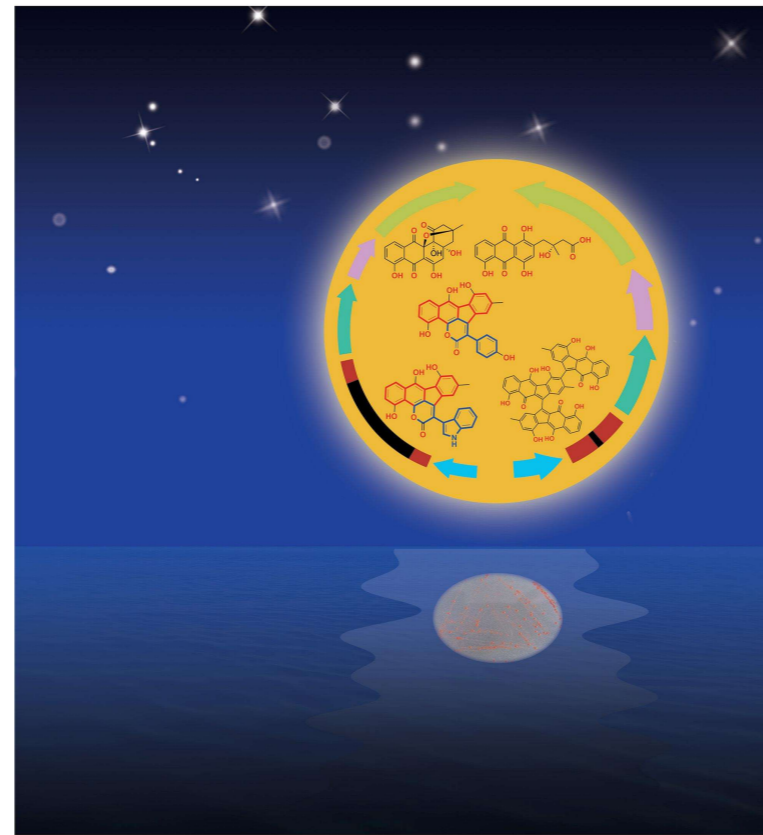


图1.发表于*The Journal of Organic Chemistry*的文章封面图片

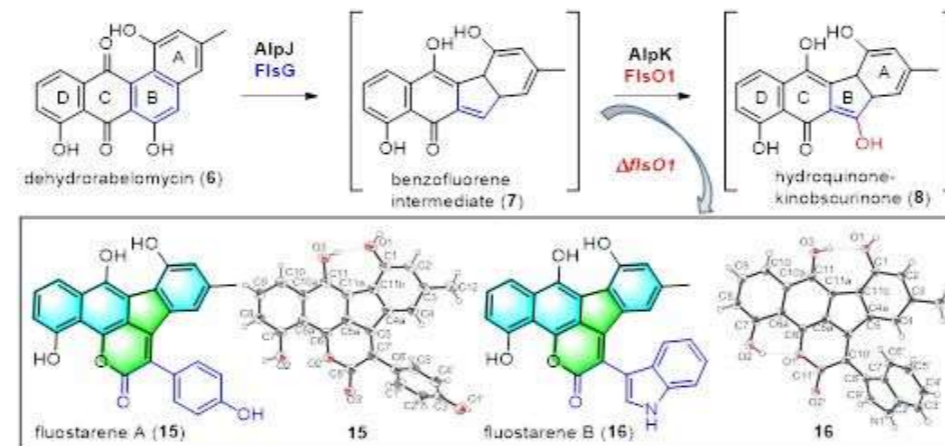


图2.灭活*flsO1*获得新颖的活性苯并芴并内酯五环化合物并揭示氧化酶*FlsO1*可能具有类似*AlpK*的羟化功能 (论文1)

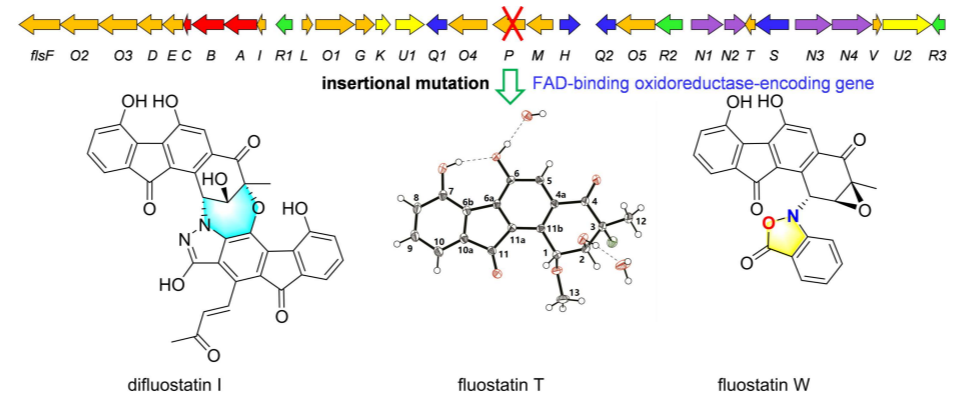


图3.灭活*flsP*获得新颖的包含A环不同修饰的fluostatins衍生物 (论文2)



中国科学院  
CHINESE ACADEMY OF SCIENCES

版权所有 © 中国科学院南海海洋研究所 备案序号: 粤ICP备05007992号-1

地址: 广州市海珠区新港西路164号 邮编: 510301

Email: webmaster@scsio.ac.cn 电话: 020-84452227 (党政办) 传真: 020-84451672

