



首页

分院概况

研发机构

科教融合

院士之窗

科研服务平台

党建与创新文化

请输入关键字



要闻

科研进展

通知公告

工作动态

媒体聚焦

科技动态

专家视野

区域新政

首页 > 科研进展

上海有机所在富硫细菌环肽的生物合成研究方面再获进展

文章来源：上海有机化学研究所 | 发布时间：2022-03-10 | 【打印】 【关闭】

硫原子的引入是自然界赋予天然产物结构多样性和生物活性多样性的重要手段。上海有机所刘文课题组长期致力于核糖体肽来源的富硫细菌环肽的生物合成研究。课题组先后解析了硫链丝菌素侧环中的噻纳酸 (*Proc. Natl. Acad. Sci.* **2016**, *113*, 14318–14323 和 *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12105–12108)、诺丝七肽侧环中的甲基咪唑酸 (*J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 18186–18189 和 *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1502–1505)、硫霉素结构中的唑杂环 (*J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 8454–8463) 和 Sch40832 核心环中二氢咪唑并哌啶 (*J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 13790–13797) 等非天然氨基酸结构单元形成的酶学过程。

维里硫酰胺类核糖体肽通过抑制线粒体 ATP 合酶的活性，诱导线粒体损伤、引发细胞凋亡，是潜在的抗肿瘤药物。家族成员分子以核糖体合成的前体肽为基础，通过一系列复杂的翻译后修饰，引入特征性的硫酰胺键和 C 末端的烯基硫醚大环体系。继 2-氨基乙烯基半胱氨酸 (2-aminovinyl-cysteine, AviCys) 的形成机制解析之后 (*Cell Chemical Biology* **2021**, *28*, 675–685)，课题组最近报道了维里硫酰胺结构中另一个非天然氨基酸—β-羟基-N,N-二甲基组氨酸 (β-hydroxy-N,N-dimethyl-histidine, hdmHis) 的生物合成过程。β-羟基-N,N-二甲基组氨酸单元未见於其它天然产物，为维里硫酰胺类核糖体肽所独有。

课题组结合体内基因敲除、大肠杆菌异源表达、体外生化测活和计算分析，详细阐释了 β-羟基-N,N-二甲基组氨酸的形成机制和生物合成逻辑。以组氨酸残基为底物，该单元的形成依赖 C 末端烯基硫醚大环体系的建立，严格按照 N,N-二甲化和 β-羟基化的催化顺序进行。研究还对组氨酸官能团化的特异性和与其它翻译后修饰反应的兼容性进行了系统考察。

作为一种重要的翻译后修饰手段，蛋白上组氨酸甲基化的发现已有 50 余年，相关的酶学机制、修饰程度和生物学功能近年来受到广泛关注。目前所知的组氨酸甲基化，均为咪唑基团上两个氮原子中的一个发生的 N-单甲基化反应。本研究报道了第一例酶催化的组氨酸双甲基化反应。依赖于酮戊二酸的单加氧酶催化的组氨酸 β-羟基化，同样也是一种十分罕见的翻译后修饰反应。在一些非核糖体肽来源的天然产物的生物合成途径中，类似的反应虽有所报导，但多为其它机制的酶所催化。

相关研究加深了核糖体肽来源的天然产物及其相关翻译后修饰机制方面的认识。上述工作已经在 *J. Am. Chem. Soc.* 上在线发表 (doi.org/10.1021/jacs.1c11669)，论文第一作者为有机所博士生胡玲，该工作得到国家自然科学基金委的资助。

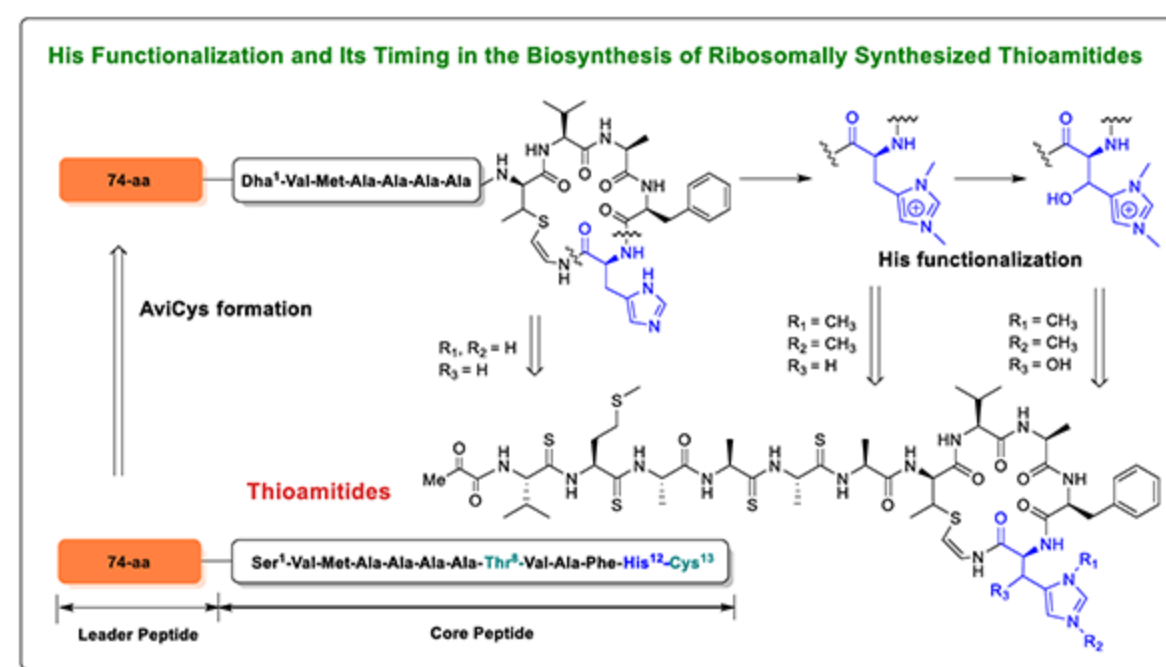


图 硫酰胺类分子组氨酸官能团化和生物合成逻辑研究