

新闻动态

- 图片新闻
- 综合新闻
- 学术活动
- 科技动态



所长信箱

纪检信箱

您现在的位置: 首页 > 新闻动态 > 科技动态

上海有机所在硫肽类抗生素的生物合成机制研究方面取得新进展

2021-09-01 生命有机化学国家重点实验室 | 【大 中 小】【打印】【关闭】

近日, 中国科学院上海有机化学研究所生命有机化学国家重点实验室刘文课题组对c型硫肽Sch40832核心二氢咪唑并哌啶结构的生物合成机制进行了阐释, 相关成果发表在《美国化学会志》上(J. Am. Chem. Soc. 2021, DOI: 10.1021/jacs.1c05956)。

硫肽类抗生素是一类由微生物产生的核糖体肽类天然产物, 大多具备良好的抗革兰氏阳性菌活性, 在针对细菌耐药性研究方面得到越来越多的关注。硫肽类抗生素在结构上都包含唑杂环、脱水氨基酸以及一个以核心氮杂六元环为中心的大环。核心氮杂六元环是硫肽类抗生素的结构分类基础。依据其氧化态和取代基差异, 可以将硫肽类抗生素分为a, b, c, d和e五种类型。在形成机制上, 核心氮杂六元环均起始于[4+2]环加成反应, 而后通过脱水 and 加氢形成b型硫肽脱氢哌啶环, 若继续加氢则形成a型硫肽哌啶环; 但若环加成后发生脱水 and 脱除前导肽, 则会形成d型硫肽吡啶环, 进一步羟化形成e型硫肽羟基吡啶环。目前, 国际上对于a, b, d和e五种类型的硫肽生物合成途径已有较多研究; 但对于核心结构最为复杂的二氢咪唑并哌啶的c型硫肽, 还缺乏在形成机制方面的认知。

刘文课题组一直致力于硫肽类抗生素的生物合成机制研究, 特别是在双环硫肽成员的侧环构筑方面取得了一些重要的研究成果(J. Am. Chem. Soc. 2017, 139, 12105-12108; Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2016, 113, 14318-14323; Nat. Chem. Biol. 2011, 7, 154-60; J. Am. Chem. Soc. 2017, 139, 18186-18189; Org. Lett. 2019, 21, 1502-1505)。近期, 该课题组对c型硫肽核心并环的生物合成机制进行了完整阐释。通过基因组挖掘和基因功能的注释与比较, 课题组首先将负责Sch40832结构中并环形成的相关基因锁定到schW(编码NADPH依赖的还原酶)、schX(编码甲基转移酶)、schY(编码P450酶)和schZ(编码F420H2依赖的还原酶)四个基因。通过体内异源表达技术, 该课题组证实了这四个基因参与c型硫肽核心并环构建。进一步通过体外生化实验, 该课题组对并环的生物合成机制进行了证实: b型硫肽核心环首先被SchZ还原为a型硫肽核心环, 紧接着在SchY催化下, 哌啶与相邻噻唑发生氧化重排形成并环, 生成c型硫肽中间产物。SchX和SchW则分别对并环上的巯基和醛基进行甲基化和还原, 以形成稳定的成熟硫肽分子。这一工作拓展了硫肽类抗生素生物合成机制方面的研究, 有望帮助和启示硫肽类抗生素生物工程方面的研究, 改造和创建新的硫肽类抗生素。

刘文课题组的在读博士研究生程伯涛和郭恒高级实验师为本文的共同第一作者。上述成果获得了国家自然科学基金委、科技部、上海市科委和中科院等相关项目的大力资助。

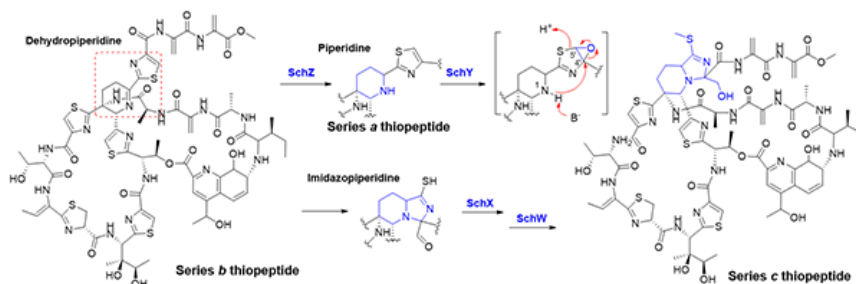


图: c型硫肽核心并环的酶学转化机制