昆明植物所等在抗胆碱药莨菪碱的生物合成研究中取得进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/13926.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

莨菪碱（hyoscyamine）及其消旋体阿托品（atropine）和其衍生物东莨菪碱（scopolamine）均属于托品烷生物碱（Tropane Alkaloids, TAs），是一种临床基本药物。茄科药用植物颠茄（*Atropa belladonna*）是商业化生产TAs的主要来源，但TAs在植物体中含量低，导致其价格高昂。采用代谢工程技术培育高产TAs的药用植物或基于合成生物学技术生产TAs成为相关医药行业共同追求的重要目标，而实现这一目标的前提是阐明TAs生物合成途径的关键酶基因。国外科学家曾发表题为*Tropane alkaloid biosynthesis. A century old problem unresolved*的评论文章（Humphrey O ’ Hagan. *Natural Product Reports*. 2001），以阐述TAs的生物合成解析是一个世纪难题。

中国科学院昆明植物研究所植物化学与西部植物资源持续利用国家重点实验室天然药物化学前沿交叉团队负责人、研究员黄胜雄在TAs的生物合成方向持续开展研究，并取得了重要进展。例如，发现了选择性高效合成三羰基戊二酸的新类型植物III型聚酮合酶，揭示了托品烷生物碱生物合成中基本骨架形成的机理（*Nature Communications*, 2019, 10, 4036）；与西南大学教授廖志华团队合作分离鉴定了海螺碱生物合成途径中苯乳酸UDP-糖基转移酶和海螺碱合成酶，并对其功能进行了研究（*New Phytologist*, 2020, 225, 1906-1914）。

近期，该课题组与廖志华团队再次合作，采用多组学、植物分子生物学、结构生物学等多学科的研究手段和方法，发现并鉴定了莨菪碱生物合成途径中催化莨菪醛生成莨菪碱的关键酶——莨菪醛脱氢酶（hyoscyamine dehydrogenase，HDH）。在此基础上，进一步对HDH的蛋白晶体结构及体外酶促反应机制开展研究，通过分子对接、关键催化残基突变和氘原子标记实验发现，HDH是一个能够催化莨菪醛和莨菪碱双向转化的氧化还原酶。在生理条件下，HDH利用[4*R*-2H]NADPH作为还原力，主要发挥将莨菪醛还原为莨菪碱的催化功能（图1）。此外，较低的催化活性表明HDH可能是莨菪碱生物合成途径的限速酶，因此，在颠茄发根中过表达HDH能够大幅度提高莨菪碱产量。HDH的发现标志着以莨菪碱为代表的药用托品烷类化合物的生物合成途径得以完整解析，为基于合成生物学的莨菪碱药物的异源生产奠定了基础。相关研究成果以*Biochemical and metabolic insights into hyoscyamine dehydrogenase*为题，在线发表在*ACS Catalysis*（2021, 11, 2912-292

4）上。黄胜雄课题组的副研究员颜一军、廖志华研究组的博士邱飞和博士生曾俊岚为论文的共同第一作者，黄胜雄和廖志华为论文的共同通讯作者。

鉴于在托品烷生物碱生物合成领域的贡献，该课题组受*Natural Product Reports*
副主编的邀请，撰写了近100年来托品烷生物碱的生物合成研究综述。该综述主要包括了TAs化合物在植物中的种属特异性分布以及结构多样性、早期同位素标记喂养实验和近期的分子与生化研究结果、TAs的合成生物学研究现状和展望以及通过实验结果分析阐明了Robinson的经典托品酮化学全合成是仿生合成（图2）。该长篇综述以*Tropane alkaloid biosynthesis: a centennial review*为题，发表在*Natural Product Reports*上（Nat Prod Rep. 2021 Feb 3. doi: 10.1039/d0np00076k）。黄胜雄课题组的博士黄建萍为论文第一作者，黄胜雄为论文通讯作者。

上述研究成果获得国家自然科学基金项目、国家重点研发计划、中科院战略性先导科技专项（B类）、中科院前沿交叉科学领域重点项目和云南省基础研究计划项目等的资助。

论文链接：1、2、3

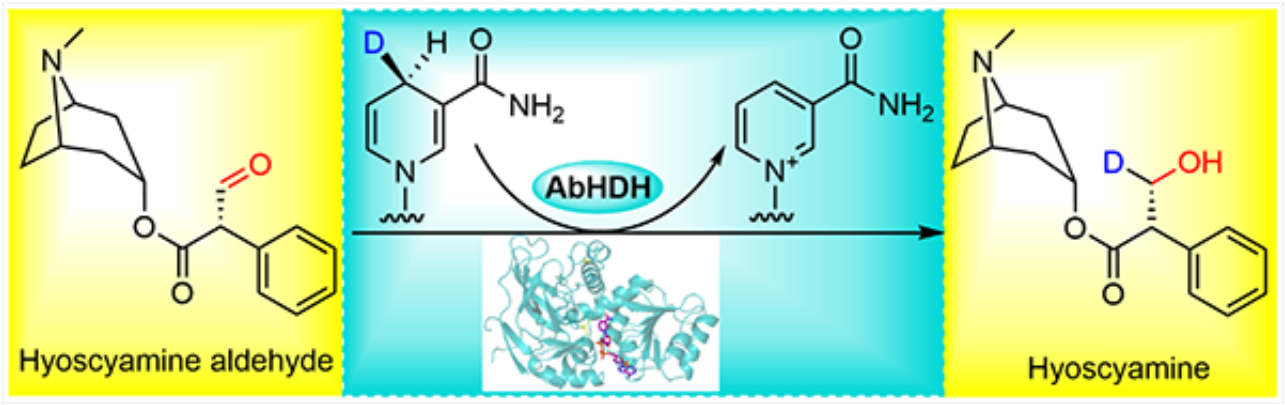


图1.莨菪醛脱氢酶HDH催化莨菪碱的形成机制

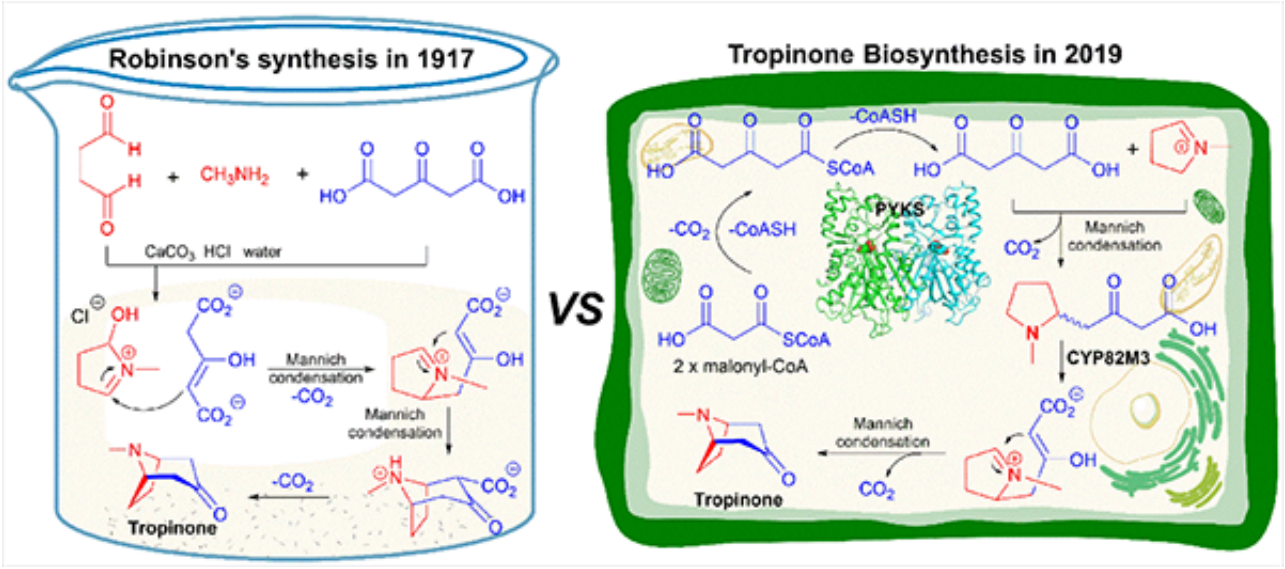


图2.Robinson的托品酮经典化学全合成（左）和托品酮在植物细胞内的合成途径（右）

研究团队单位：昆明植物研究所

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发