

构建基于生源砌块的分子网络策略，发现新颖结构天然产物

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/14801.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！

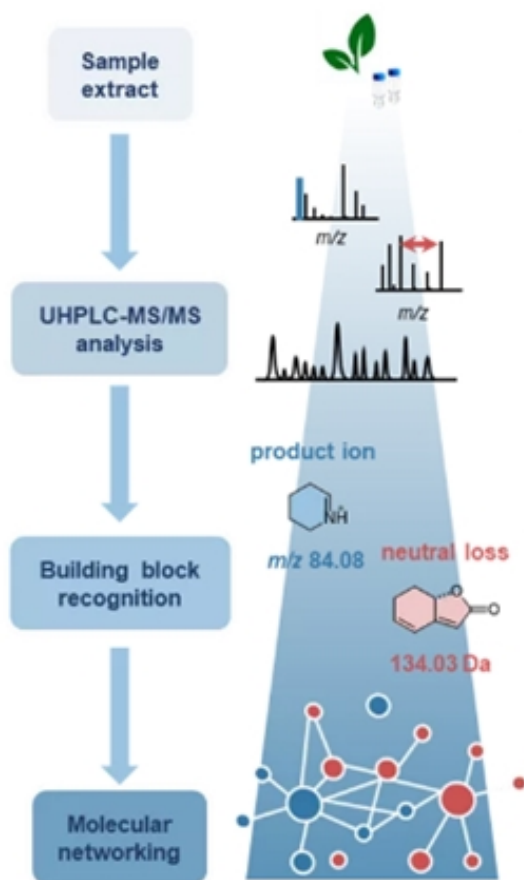
构建基于生源砌块的分子网络策略，发现新颖结构天然产物。日前，暨南大学药学院王英教授、叶文才教授团队通过集成生源砌块识别技术和分子网络技术，首次提出了基于生源砌块的分子网络策略（Building Block-Based Molecular Network, BBMN），并将其运用到新型一叶萩型生物碱的发现研究中，相关研究成果以Discovery of Neuritogenic Securinega Alkaloids from Flueggea suffruticosa by a Building Block-Based Molecular Network Strategy为题，于2021年7月1日在线发表在Angewandte Chemie International Edition《德国应用化学》上。

结构新颖的天然产物一直是创新药物的重要源泉。然而，传统天然产物的发现过程不仅费时费力，且分离过程较为盲目，鉴定出的化合物往往是重复的已知成分。因此，如何快速、定向地发现结构新颖的活性天然化合物，一直是天然药物化学学科关注的难点问题。

随着分析技术和生物信息学的快速发展，基于LC-MS/MS的分子网络技术已越来越多地应用于天然产物的发现研究中，特别是在已知化合物排重方面发挥了强大功能。遗憾的是，因其定向性不强，利用该技术获得的新化合物多为已知化合物的同系物或类似物。因此，从复杂天然药物提取物中去快速挖掘骨架结构新颖的活性化合物仍面临较大挑战。最近，暨南大学团队通过集成生源砌块识别技术和分子网络技术，首次提出了基于生源砌块的分子网络策略（Building block-based Molecular Network, BBMN），并将其运用到天然产物的发现研究中。

一叶萩型生物碱是一类具独特四环桥连骨架结构的吲哚里西啶型生物碱，多具有显著的神经系统生物活性。目前，从自然界中发现了100余个该类型生物碱，其化学空间尚待进一步挖掘。在本研究中，作者首先构建了前期所得一叶萩型生物碱样品的二级质谱数据库，并发现这些生物碱的二级质谱数据中大多出现质荷比为84.08Da的子离子碎片和（或）质荷比为134.06Da的中性丢失碎片。结合一叶萩型生物碱的结构特点，可知上述特征质谱碎片分别来自于该类生物碱结构中的哌啶和苯并呋喃酮片段。由于一叶萩碱的生物合成前体被证实为赖氨酸和酪氨酸，二者在生物合成过程中可分别转化为其骨架中的哌啶环和苯并呋喃酮结构单元。受此启发，作者提出了基于生源合成砌块的分子网络策略。运用该策略，使用生物信息学工具从一叶萩总生物碱部位的LC-MS/MS谱图中靶向识别了含有一叶萩型生物碱生物合成砌块的离子峰，并结合分子网络技术，从中快速发现了三个目标化合物，它们的分子量和二级质谱碎片裂解模式与已知化合物均有较大差异。借助于LC-MS追踪分离手段，成功获得这三个目标化合物。

a) Pipeline for BBMN construction



b)

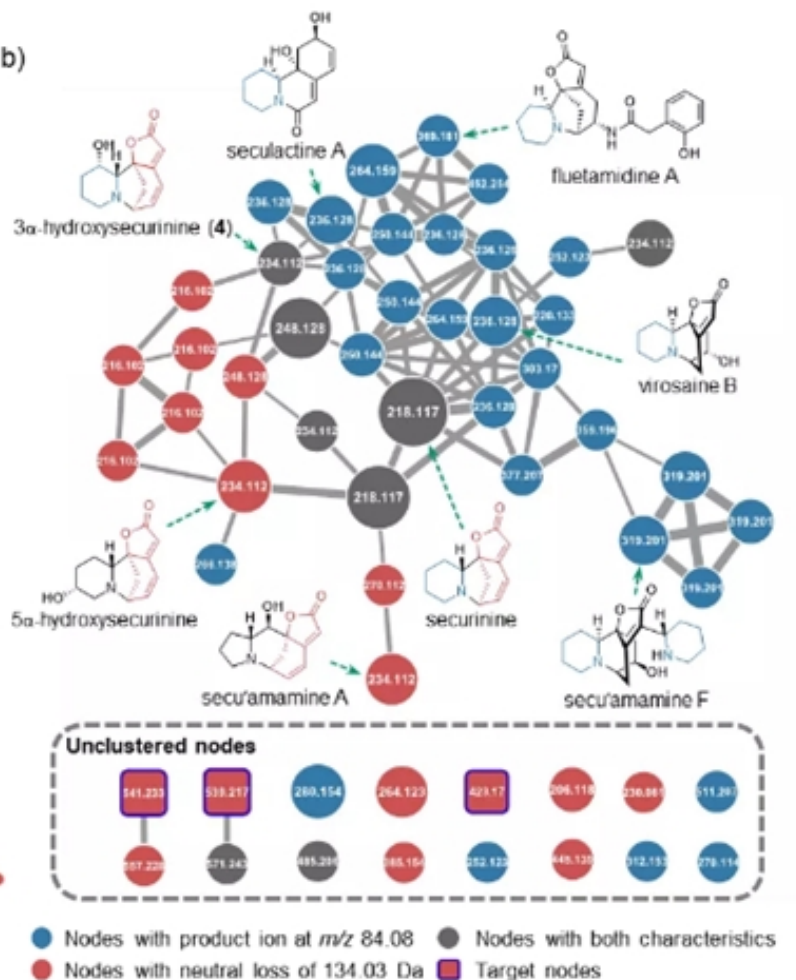


图1：BBMN策略示意图及一叶萩总生物碱部位的BBMN网络图

为确定目标化合物的结构，作者综合运用多种光谱手段对其平面结构和相对构型进行了解析，并通过单晶X-射线衍射实验和计算化学方法确定了它们的绝对构型。其中，化合物1具有一个十分罕见的8/5/6/5/6/6/6/6-八环骨架，并包含一个独特的笼状氮杂双环[6.4.0.03,11]十二烷单元。化合物2和3是两个高度官能团化的一叶萩型生物碱二聚体，二者还分别在一叶萩碱基本母核结构基础上插入了一个额外的C6单元，构建成了两类全新骨架的一叶萩型生物碱。

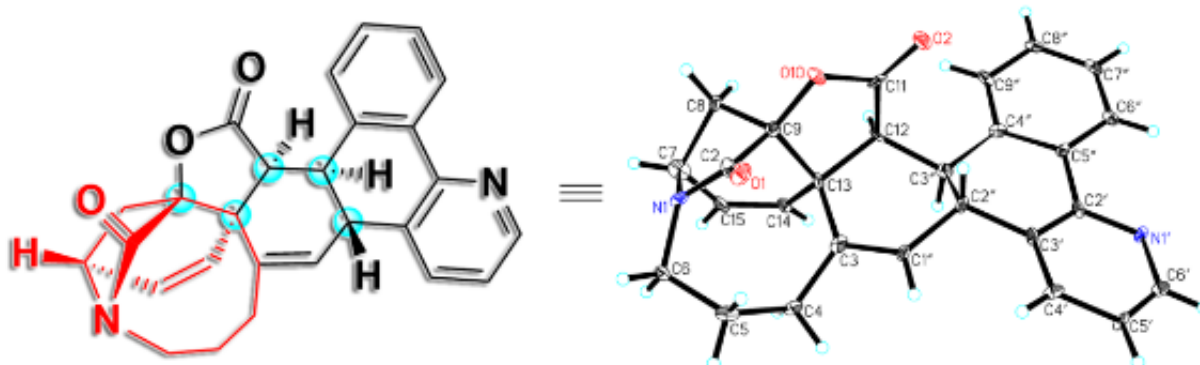


图2：化合物1的结构

作者对上述化合物进行了促神经细胞分化活性测试，结果表明，化合物1-3对Neuro-2a细胞的分化率和突触生长能力均具有明显的改善作用。其中，化合物1促神经细胞分化活性最强，优于阳性对照药维甲酸（RA）。初步的作用机制研究表明，化合物1可能是通过调节eEF2介导的蛋白质合成而发挥促神经细胞分化作用。

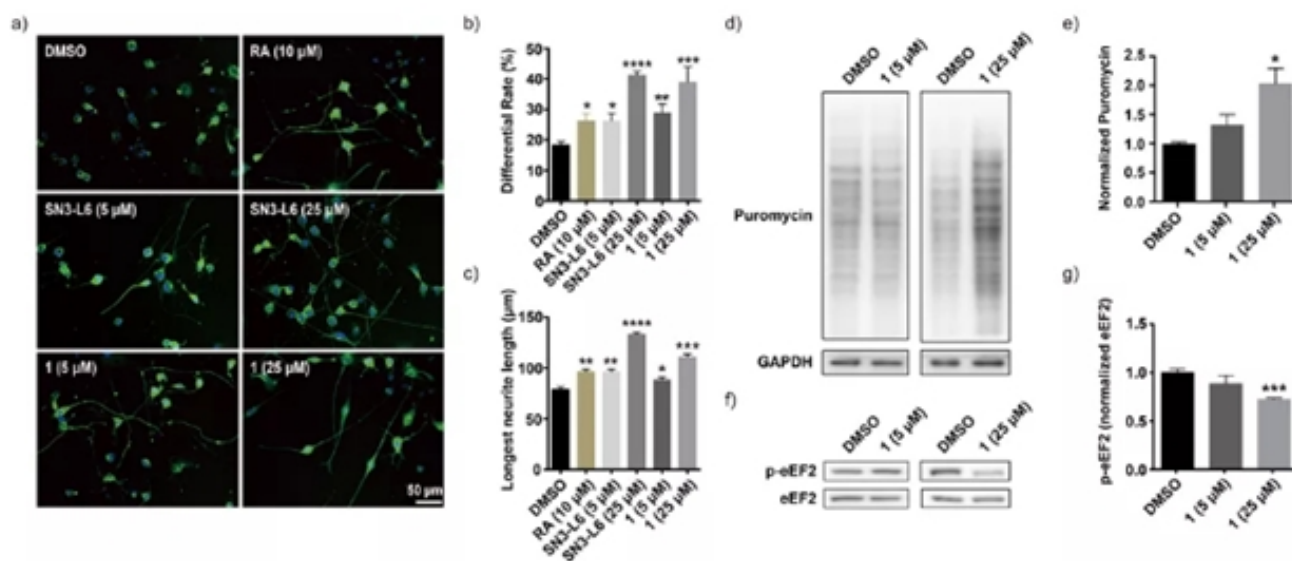


图3：化合物1促Neuro-2a细胞分化活性及其作用机制

综上，本文首次提出了基于生源砌块的分子网络（BBMN）策略，并运用该策略成功获得了三个具有促神经细胞分化活性的新骨架一叶萩型生物碱。相比于现有分子网络策略，BBMN策略在发现结构新颖天然化合物方面具有明显的优势：一方面，可根据目标化合物所包含的生源砌块进行快速识别，选择性较高；另一方面，通过对待分析数据选择性过滤，有利于更快锁定目标化合物。由于天然化合物大多由特定的生源砌块组合而成，上述基于生源砌块的分子网络策略可广泛应用于其它结构类型天然化合物的发现研究中，可望为传统天然活性化合物的发现研究带来新变革。（来源：科学网）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1002/anie.202103878>

特别声明：本文转载仅仅是出于传播信息的需要，并不意味着代表本网站观点或证实其内容的真实性；如其他媒体、网站或个人从本网站转载使用，须保留本网站注明的“来源”，并自负版权等法律责任；作者如果不希望被转载或者联系转载稿费事宜，请与我们联系。

作者：王英等 来源：《德国应用化学》

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](https://www.iikx.com)转发