# 双酶体系催化形成天然产物中环丙基结构单元研究取得进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/1513.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！*

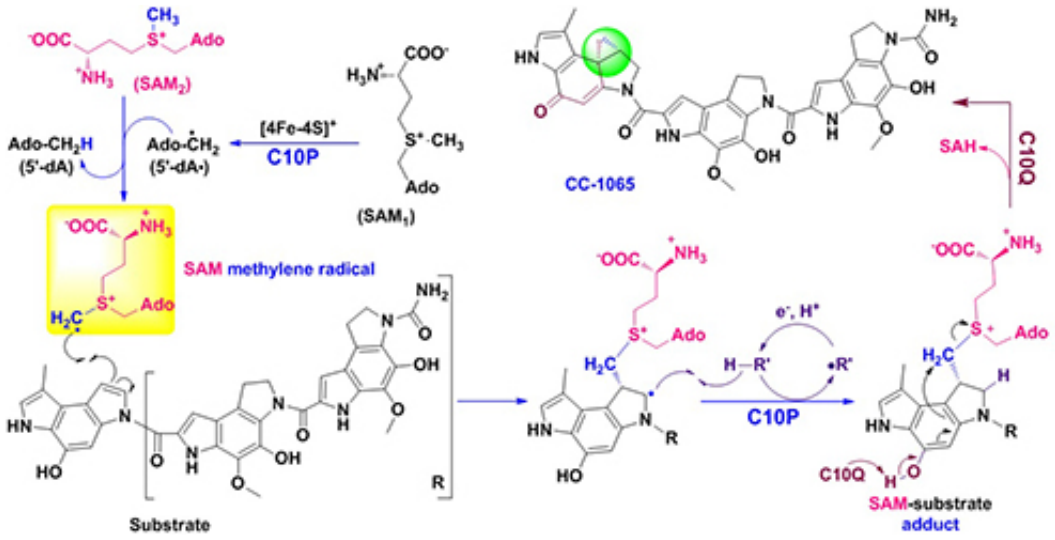
非活化碳碳双键的环丙基化尽管在化学合成中可以通过多种方法来实现，但是该过程在天然产物的生物合成中却鲜有报道。近期，中国科学院上海有机化学研究所生命有机化学国家重点实验室研究员唐功利课题组在天然产物CC-1065生物合成研究过程中，报道了由一个HemN家族蛋白(C10P)和一个甲基转移酶(C10Q)组成的双酶体系共同催化形成CC-1065中的环丙基结构。相关成果近期发表在《自然-通讯》上(Nat Commun., 2018, 9, 2771)。

CC-1065家族化合物是一类来源于微生物、含有环丙基药效团的高活性天然产物，目前包括CC-1065、谷田霉素(YTM)和多卡霉素。它们都属于螺环丙基环己二烯酮类天然产物，通过对细胞内的遗传物质DNA进行不可逆的烷基化修饰以达到杀死细胞的目的(IC50为pM级)，因此，这类化合物在抗体偶联的靶向治疗研究中受到了广泛的关注。

在前期的研究中，唐功利团队报道了CC-1065的生物合成基因簇(ACS Chem. Biol., 2017, 12, 1603)，并且发现GyrI-like家族的一个亚家族蛋白具有水解CC-1065和YTM环丙基的特性，这类蛋白能够赋予微生物对CC-1065和YTM的抗性(Nat. Commun., 2017, 8, 1485)。在此基础上，该团队初步揭示了CC-1065家族化合物中环丙基形成的酶学机制。

首先，通过基因敲除发现c10P和c10Q都是CC-1065环丙基生物合成所必需的，并且这两个基因的突变株都能积累同一个环丙基缺失的中间体。随后以该中间体为底物，由重构的C10P和C10Q组成的双酶体系在严格无氧的条件下能够实现该中间体的环丙基化，从而生成CC-1065。为了探讨环丙基化的催化机理，该团队还开展了关键中间体的质谱检测、CD3-SAM(腺苷化甲硫氨酸)和D2O同位素标记实验以及关键氨基酸残基的点突变研究。其中，检测到SAM-底物共价中间体使作者推测了S-腺苷甲硫氨酸亚甲基自由基这一新颖物种的存在，并提出了该双酶体系共同催化CC-1065环丙基形成的生物合成过程。这种新型环丙基化机制的揭示不仅拓展了对HemN家族蛋白和甲基转移酶所催化反应的认识，而且暗示着S-腺苷甲硫氨酸可以产生不同的自由基化学。

上述研究成果主要由唐功利课题组的博士生金文兵、博士吴晟、副研究员袁华等人完成。这一工作得到了国家自然科学基金委、上海市科委和中科院战略性先导科技专项(B类)等的大力资助。




HemN家族蛋白C10P和甲基转移酶C10Q双酶体系共同催化形成CC-1065中的环丙基单元

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