
科学家合成新型海洋抗肿瘤环肽天然产物

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/15619.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！

科学家合成新型海洋抗肿瘤环肽天然产物。近日，中科院上海有机化学研究所研究员唐功利课题组在海洋高温放线菌YM3-251中产生的核糖体肽类天然产物美琪查霉素A（MCM-A）的生物合成方面获新进展。该研究成果发表于《细胞—化学生物学》。

随着基因组测序和生物信息学分析技术的进步，天然产物的生物合成研究发展迅速。核糖体肽类天然产物由于其简洁的生物合成逻辑、新颖复杂的化学结构和多样的生物、生理活性在天然产物中成为独特的类群，其生物合成研究也引发了广泛关注。

MCM-A是2005年发现的具有显著抗肿瘤活性的海洋环肽类天然产物。研究人员通过生物信息学分析、结构比对等方式，猜测了该化合物可能是核糖体肽类天然产物。同时，研究人员根据其结构信息，推测了潜在的核心肽序列，并以此为关键信息在产生菌基因组中锁定了一个潜在的生物合成基因簇。由于原始菌株难以进行基因操作，研究人员尝试将该基因簇在枯草芽孢杆菌中进行异源表达，借助引入强启动子，成功在发酵产物中检测到MCM-A。进而对基因簇中所有基因进行基因敲除实验，验证了各基因与MCM-A生物合成的相关性；通过游离表达前体肽提高了MCM-A的产量（远高于天然产量），满足了研究需求。利用该体系，研究人员通过组合生物合成策略成功地获得了两个结构发生改变并且生物活性与MCM-A相似的新化合物。

鉴于前体肽在枯草芽孢杆菌中不稳定，各基因敲除突变株并未提供更多有效的中间体与修饰信息，研究人员通过在大肠杆菌中进行后修饰基因与前体肽基因共表达、分步重构的策略，验证了MCM-A生物合成过程是由一个谷氨酰化转运RNA依赖、位点特异性的脱水酶McmL引发的，随后YcaO超家族蛋白McmD1、D2在McmB以及McmC的共同作用下，实现对发生脱水反应的前体肽从N端到C端的连续的4个噻唑/噁唑结构的合成。与其它核糖体肽的生物合成不同的是，MCM-A为首例后修饰顺序中脱水先于杂环形成的核糖体肽。

结合基因敲除突变株发酵液中间体的检测和大肠杆菌共表达、分步重构的结果，研究人员推测MCM-A的生物合成途径。

专家表示，这项研究不仅对MCM-A的生物合成途径进行了奠基性的探索，并且为通过组合生物合成以及基因组挖掘的方法产生或发现生物活性更好、含多个噻唑/噁唑结构的核糖体环肽类化合物创造了条件。（来源：中国科学报黄辛）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2021.08.005>

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在

正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。
作者：唐功利等 来源：《细胞—化学生物学》

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