上海有机所在富硫细菌环肽的生物合成研究中获进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/22467.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！

上海有机所在富硫细菌环肽的生物合成研究
中获进展

。核糖体肽是自然界通过翻译后修饰化学创造的一类结构复杂、活性优良的肽类天然产物。许多有广泛应用的抗生素，如乳酸链球菌素和硫链丝菌素，均通过翻译后修饰化学从20种天然氨基酸构成的简单多肽转化而来。中国科学院上海有机化学研究所刘文课题组长期从事富硫细菌环肽的翻译后修饰化学研究，剖析了相关肽的主链骨架修饰、氮杂核心环的形成以及非天然氨基酸的引入等酶促反应过程(J. Am.Chem.Soc.2020, 142,8454-8463;J.Am.Chem.Soc.2021,143,13790-13797;Cell Chem.Biol.2021,28, 675-685;J.Am.Chem.Soc.2022,144,4431-4438)。

赛普霉素是链霉菌产生的一类核糖体肽，具有显著抑制藤黄微球菌和小鼠白血病细胞生长的作用。人们对该类核糖体肽的翻译后修饰过程知之甚少。基于前期工作基础，刘文课题组对该分子的骨架形成机制展开研究。研究修正了赛普霉素的化学结构：除了已知的脱氢丁胺酸残基外，该分子还含未被发现的11个D型氨基酸残基，表明赛普霉素是一种长期以来被低估了的高度修饰核糖体肽。研究发现，仅由两个膜蛋白的共同作用，便能催化肽链上的4个苏氨酸脱水、1个半胱氨酸脱硫和11个氨基酸(3个丙氨酸、2个缬氨酸、2个天冬酰胺、2个异亮氨酸、2个脯氨酸)发生差向异构化反应。

研究证明，上述三种后修饰反应在化学机制上是一致的。脱水反应、脱硫反应和差向异构化反应可以互换，例如，将D型氨基酸位点突变苏氨酸，后修饰过程中该位点发生了脱水反应;将苏氨酸位点突变为半胱氨酸则发生了脱硫反应。研究通过同位素标记实验，证明差向异构化反应只断裂Ca-H键，从而支持上述反应经历相同的Ca烯醇化过程。尽管自然界存在多种脱水酶、消旋酶和脱硫酶，但未发现在多肽水平上由相同化学机制串联起三种反应的酶促机制。该工作为这种高普适性、高底物泛杂性的氨基酸残基翻译后修饰化学提供了有力证据，并为解析该后修饰过程的分子机制奠定了良好基础。研究通过前体肽的工程化改造，获得了30余种赛普霉素类似物，这有助于探究赛普霉素的构效关系以及通过合成生物学方法获得更高产量和更高活性的赛普霉素变体。

近期，相关研究成果发表在Journal of the American Chemical Society上(DOI：10.1021/jacs.3c01730)。研究工作得到科技部和国家自然科学基金的支持。

研究团队单位：上海有机化学研究所

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