
上海有机所揭示萘啶霉素生物合成途径中的自抗性机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/3406.html>

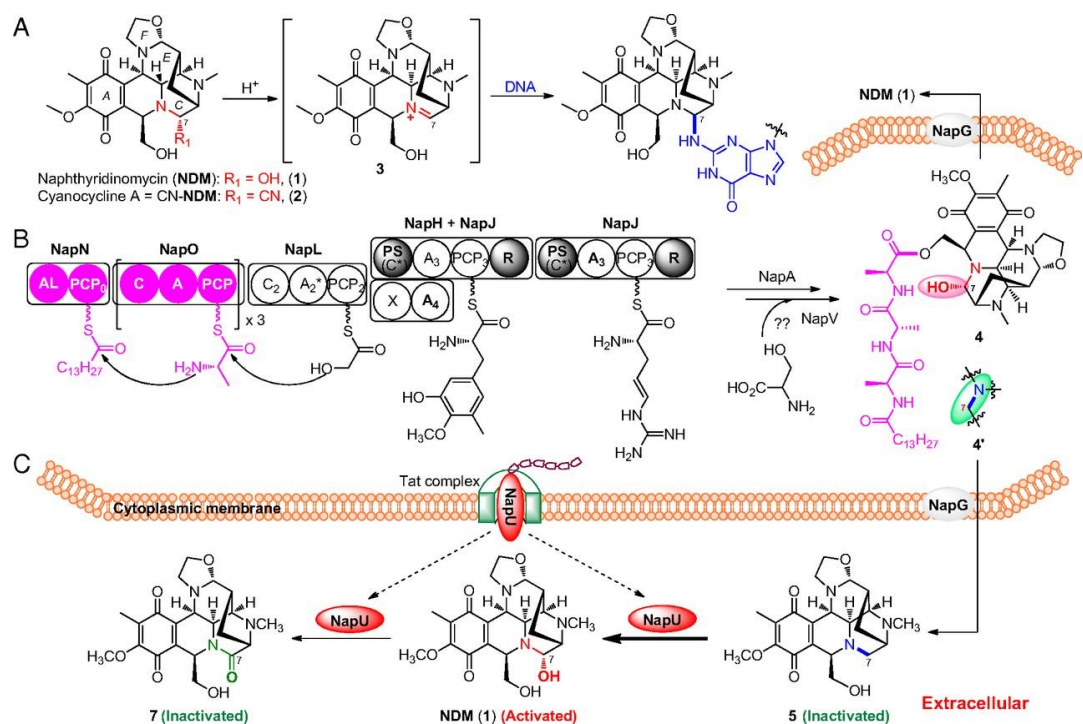
本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

上海有机所揭示萘啶霉素生物合成途径中的自抗性机制。细菌通过次级代谢产生具有生物活性的抗生素从而清除异己，争夺环境中的资源，那抗生素产生菌如何避免抗生素对自身产生伤害呢？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高活性天然产物萘啶霉素(NDM)的生物合成研究过程中，发现了一个分泌型、FAD依赖的氧化还原酶NapU在胞外氧化无活性前体生成具有生物活性的萘啶霉素，随后还可以进一步氧化萘啶霉素使其失活。相关成果近期发表在《美国国家科学院院刊》上(PNAS2018,115:11232-11237)。

萘啶霉素属于四氢异喹啉家族天然产物，该家族抗生素因其良好的抗肿瘤和抗菌活性备受研究者的关注。它们均具有药效官能团——半缩醛胺，其中羟基通过质子化脱水，伴随氮原子给出孤对电子形成亲电性亚胺物种，形成亚胺的碳原子易被鸟嘌呤中的N-2位亲核进攻从而有效地烷基化DNA。

基因敲除发现基因napU失活的突变株发酵产生无半缩醛胺羟基的中间体5。体外酶活测试表明NapU能迅速氧化化合物5生成NDM (1);而随着反应时间的延长，NDM缓慢地转化为具有酰胺结构的化合物7。通过对野生型萘啶霉素产生菌的发酵产物进行时间梯度监测，发现发酵产物NDM和化合物7的产量变化与体外酶活测试结果一致。以大肠杆菌作为测试菌，发现化合物5和7的活性远远低于NDM。基于这些实验结果，该团队提出这种胞外氧化活化产生抗生素和进一步氧化失活过程可能是产生菌的一种自抗性机制。随后结合突变和标记实验提出了可能的反应机理;通过Western-Blot和蛋白质谱方法对野生型菌株表达的分泌蛋白NapU进行捕捉和定量，质谱成像显示与中间体及产物存在显著时空相关性;而表达NapU的大肠杆菌对NDM显示明显的抗性。该研究揭示了一种原核生物罕见的“胞内药效团失活-前药外泌与成熟-胞外药效团再生-宿主周边活性抗生素浓度调控”复杂而精巧的时空隔离自抗性机制，进一步暗示了链霉菌富含复杂多样的胞外生理与生化。

上述成果主要由唐功利课题组博士张玥和博士生温万红等人完成。这一工作得到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。



萘啶霉素烷基化DNA的机理、萘啶霉素的生物合成途径和胞外活化-失活

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