微生物所等在天然产物药物研发中取得进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/3479.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！

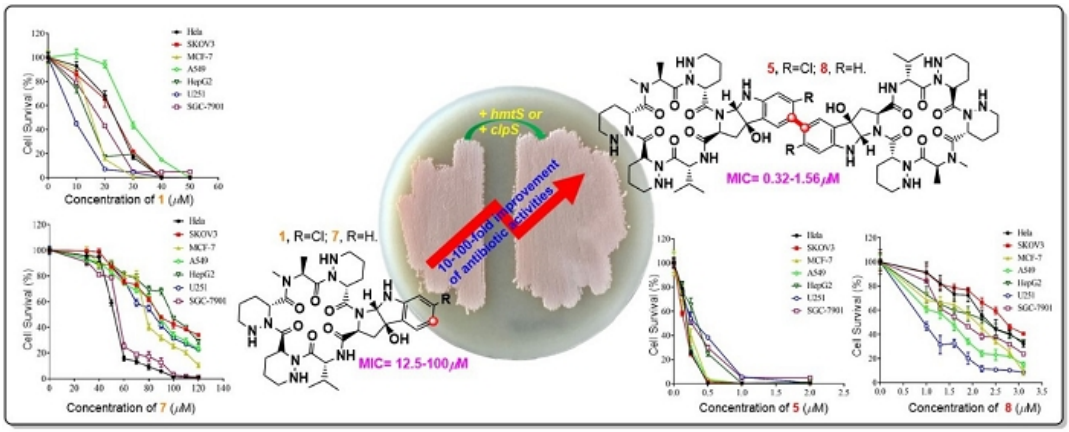
微生物所等在天然产物药物研发中取得进展。微生物次级代谢产物，一般也称为微生物天然产物，是抗菌和抗肿瘤药物的重要来源。现代药物研发中，微生物天然产物很少直接作为药物使用，一般需要优化药理活性和成药性才能达到新药创制的要求。而药理活性是药物研发的基础和核心，是必要条件。通常情况下，如何提高活性是天然产物进入到新药研发流程首要解决的问题。目前采用的常规方法是构建天然产物的衍生物库，筛选活性显著提高的化合物进入后续研发流程。多种药物分子都是通过类似的方法得到的。但建库筛选费时、费力，大大增加了研发成本。

中国科学院微生物研究所陈义华课题组提出基于构效关系和次级代谢多样性，通过理性设计和组合生物合成快速获得活性显著提示的天然产物的思路。他们以自主知识产权的环六肽类抗生素白黄菌素作为出发材料，基于白黄菌素类似物的构效关系研究，理性设计活性更优的二聚化的白黄菌素衍生物，并通过组合生物合成技术让微生物直接生产二聚化的白黄菌素，将白黄菌素类化合物的抗菌和抗肿瘤活性提高了10-100倍以上(达到纳摩尔级)，大大推进了白黄菌素类天然产物药物的研发速度。

白黄菌素(Alboflavomycins，AFNs)是由白黄链霉菌313(Streptomyces alboflavus sp.313)产生的一类新型环六肽类抗生素。其结构与二聚化的环六肽类化合物chloptosin和himastatin的单体非常相似，都含有独特的吡咯吲哚环结构。初步测定显示白黄菌素具有中等抗菌和抗肿瘤作用，但还不足以作为候选药物进行开发。通过分析chloptosin和himastatin的单体和二聚化分子的构效关系，推测白黄菌素类抗生素如果能在吡咯吲哚芳香环上形成位置特异性的C5-C5'联芳基二聚化产物，其生物活性将会大大提高。但如此复杂的分子中，吡咯吲哚芳香环上位置特异性的联芳基二聚反应在化学上是极大的挑战。围绕这个设想，陈义华课题组研究人员解析了白黄菌素的生物合成途径，通过操作生物合成基因获得了多种白黄菌素的衍生物。同时，得益于微生物次级代谢丰富的多样性，挑选识别类似环六肽底物的催化二聚化反应的P450酶ClpS和HmtS，采用组合生物合成技术获得两个C5-C5'位碳碳键连接的白黄菌素的联芳基二聚化衍生物5和8。随后的活性测试证明，如同设计的一样，5和8的抗菌和抗肿瘤活性相对单体(1和7)都得到大幅度的提高，为白黄菌素类化合物的下一步研发奠定了坚实的基础。

该研究以Design and biosynthesis of dimeric alboflavusins with biaryl linkages via regiospecific C-C bond coupling 为题，于12月5日在线发表于《美国化学会志》(J. Am. Chem. Soc)。陈义华组副研究员郭正彦、助理研究员李鹏伟和军事医学研究院军事认知与脑科学研究所陈国柱为论文并列第一作者，陈义华为论文通讯作者。研究工作得到科技部“ 973 ”计划、国家自然科学基金委优秀青年基金、中科院百人计划和中科院青年创新促进会的资助。

论文链接



图：理性设计、生物制造活性显著提高的白黄菌素二聚化衍生物

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