链霉菌巨型基因簇研究获进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/40684.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！

链霉菌巨型基因簇研究获进展
。抗微生物耐药是人类面临的健康威胁。面对抗微生物耐药的挑战，亟待研发新型抗生素。

近日，中国科学院天津工业生物技术研究所等在链霉菌Streptomyces sp. WAC 05950中发现巨型基因簇。该基因簇包含四个亚基因簇，分别负责Stravidin、Dapamycin、Acidomycin和α-Me-KAPA的生物合成；基因簇的两端边界携带了两个链霉亲和素编码基因。其中，Stravidin S2与Acidomycin是已知生物素合成途径中7,8-二氨基壬酸合成酶BioA与生物素合成酶BioB的抑制剂，在体外抑菌实验中具有良好的协同抑菌效果。

该研究利用体内遗传、体外生化与蛋白质谱等技术，证实Dapamycin与α-Me-KAPA都能够抑制生物素合成，确定Dapamycin的作用靶点为生物素合成途径中的脱硫生物素合成酶BioD。α-Me-KAPA通过“劫持”生物素合成途径转化为α-Me-biotin。该衍生物会在生物素连接酶的作用下，共价结合至乙酰辅酶A羧化酶AccB，阻碍生物素的利用，抑制细菌生长。

Stravidin S2、Dapamycin、Acidomycin与α-Me-KAPA，可抑制生物素合成途径中最保守的咪唑烷酮并四氢噻吩环的合成以及生物素利用环节。棋盘实验证实，该系列化合物两两间均有显著的协同抑菌活性；Stravidin S2、Acidomycin与α-Me-KAPA间存在三维协同抑菌活性。多重耐药大肠杆菌C0244小鼠体内感染模型验证，Stravidin S2与α-Me-KAPA能够缓解小鼠的细菌感染，且联合用药的治疗效果优于单独给药。

基因组挖掘证实，该巨型基因簇广泛分布于链霉菌基因组中，揭示了被忽视的微生物协同作用天然产物资源。人体缺少生物素的合成途径，主要通过膳食补充获取，这一特性让生物素合成途径成为结核分枝杆菌与革兰氏阴性病原菌抗生素新药研发的重要靶点。

这项研究为生物素合成途径抑制剂开发提供了重要的前体化合物分子，并揭示了微生物天然产物中复杂的协同作用。

相关研究成果发表在《自然》（*Nature*）上。

论文链接

靶向生物素合成与利用途径抗生素巨型生物合成基因簇及其代谢产物的作用机制

研究团队单位：天津工业生物技术研究所

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