

托品烷生物碱的生物合成研究取得进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/6784.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！

托品烷生物碱的生物合成研究取得进展。托品烷生物碱(tropane alkaloids)是指一类在结构上含有由吡咯环和哌啶环联合而成的托品烷基本骨架的生物碱，是具有悠久历史和重要药用价值的植物源天然产物。现存古代医学典籍表明，以托品烷生物碱——莨菪碱和东莨菪碱为药效基础的茄科植物，如曼陀罗(*Datura stramonium*)和颠茄(*Atropa belladonna*)，在全世界已经有近两千年的药用历史。目前，莨菪碱和东莨菪碱是临床上广泛使用的毒蕈碱型乙酰胆碱拮抗剂，用于镇痛、麻醉、止痉挛、抗晕动、帕金森症治疗等，具有很大市场需求。

近百年来的基于同位素标记实验的生物合成研究表明，来源于鸟氨酸的N-甲基吡咯啉阳离子(1)和两分子的乙酰单元构成了托品烷基本骨架。然而一直以来，植物体中催化N-甲基吡咯啉阳离子和乙酰单元缩合形成托品烷生物碱基本骨架的酶学机制还未见报道。托品烷生物碱的生物合成研究被相关的科学家形容为一个世纪以来还未被解决的科学问题(Nat Prod Rep 2001, 18, 494)。

近期，中国科学院昆明植物研究所植物化学与西部植物资源持续利用国家重点实验室天然药物化学前沿交叉团队黄胜雄研究组与中国科学院分子植物科学卓越创新中心/植物生理生态研究所张余课题组合作，以茄科产莨菪碱和东莨菪碱的代表植物——山莨菪属三分三(*Anisodus acutangulus*)、颠茄属颠茄、曼陀罗属曼陀罗为研究材料，利用转录组种内差异表达和种间同源基因分析，发现了这三个植物中的三个III型聚酮合酶，并验证其能催化N-甲基吡咯啉阳离子(1)与丙二酰辅酶A缩合形成托品烷生物碱生物合成的关键中间体2。进一步通过蛋白晶体结构的研究(图1)及体外酶促反应发现这三个III型聚酮合酶利用两分子的丙二酰辅酶A高效合成了活性的三羧基戊二酸中间体5。该中间体5能与N-甲基吡咯啉阳离子(1)自发地发生Mannich缩合，进而形成托品烷骨架生物合成的消旋中间体2。该研究不仅解决了托品烷生物碱生物合成中基本骨架形成的机理，回答了长久困扰学术界的一个科学问题，还发现了一类选择性高效合成三羧基戊二酸的新类型植物III型聚酮合酶，为基于合成生物学的莨菪碱药物的异源生产奠定了基础。100年前Robert Robinson的托品酮(Tropinone)全合成是写入教科书的天然产物全合成的第一个经典案例，长久以来大多科学家坚信该路线是仿生合成。该研究阐释的托品酮生物合成途径与100年前的经典化学合成如出一辙(图2)，为100年前Robert Robinson的化学合成是仿生合成提供了直接的证据，这也是一个有趣的巧合。

以上研究成果以Tropane alkaloids biosynthesis involves an unusual type III polyketide synthase and non-enzymatic condensation 为题在线发表于《自然-通讯》(Nature Communications)。黄胜雄课题组博士黄建萍、马小燕，张余课题组研究生方城力为论文的共同第一作者，上述研究工作得到国家合成生物学重点研发计划

(2018YFA0900600)、中科院战略性先导科技专项(XDB27020205)、国家自然科学基金(81522044, 31822001 和 U1702285)和云南省合成生物学重点研发计划等的资助。

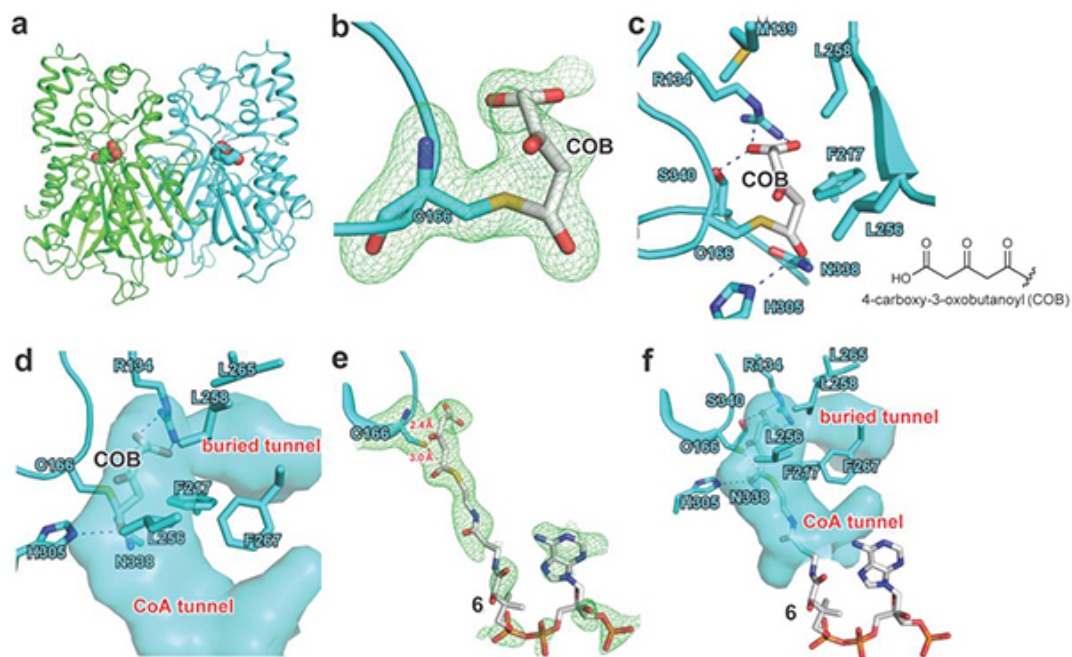


图1 蛋白质晶体结构示意图

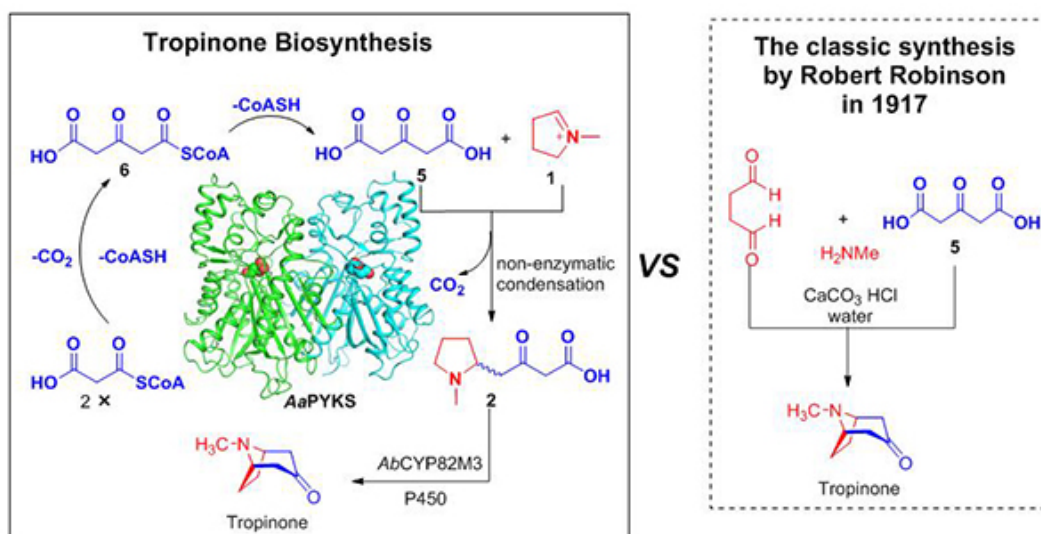


图2 托品酮生物合成中的化学机制与100年前的托品酮全合成的比较

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