科学家提出环氧环己醇类天然产物生物合成新策略

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/8768.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！

真菌聚酮合酶（polyketide synthases, PKSs）是一类高度程序化的迭代型I型聚酮合酶，通过一组功能结构域的迭代和交替使用，可以精确合成具有特定结构的聚酮产物，如降胆固醇药物洛伐他汀等。依据所合成聚酮产物骨架结构的还原程度，真菌PKSs被分为三大类，即高度还原型聚酮合酶（highly reducing PKSs, HRPKSs）、部分还原型聚酮合酶（partially reducing PKSs, PRPKSs）和非还原型聚酮合酶（nonreducing PKSs, NRPKSs）。其中，HRPKSs催化合成高度还原的聚酮化合物，而NRPKSs和PRPKSs则催化合成芳香类聚酮化合物。然而，近期有文献表明，HRPKS基因簇可以合成水杨醛类芳香聚酮化合物，虽然其合成机制尚不明确，但仍然超出了人们对HRPKSs的预期。基因组生物信息学分析结果揭示，真菌基因组中存在大量功能未知的HRPKSs编码基因及相关的天然产物生物合成基因簇。因此，扩展对HRPKSs功能以及HRPKS基因簇所编码合成天然产物化学多样性的认知具有重要意义。

最近，研究人员通过基因组挖掘，证实来源于生防菌Trichoderma virens 的一个HRPKS基因簇（vir基因簇）负责合成环氧环己醇类新天然产物trichoxide（化合物1）。在研究该化合物的生物合成过程中，解析了一种合成芳香类聚酮化合物的新策略（图1）：由HRPKS负责合成高度还原的线性聚酮产物，然后经由不同短链脱氢酶家族蛋白催化特定位置β-羟基的选择性氧化重新转变成β-酮，从而实现分子内的缩合环化，并最终芳构化形成6-取代水杨醛（化合物4）。

研究人员首先利用负责合成6-取代水杨醛sordarial的srd基因簇为模板对已测序真菌基因组进行生物信息学分析，搜寻到一个在许多木霉属真菌中保守的HRPKS基因簇，并选取了来自Trichoderma virens中的vir基因簇作为研究对象（图2）。通过在构巢曲霉（Aspergillus nidulans）中异源表达，确定了vir基因簇负责合成环氧环己醇类化合物1。活性测试结果显示，1具有较好的抗白色念珠菌活性。同时，vir基因簇的异源表达还产了1的生物合成中间体，即芳香类化合物2-4。

为揭示2-4的生物合成机制，研究人员先表征了HRPKS VirA的功能，其负责合成含有多羟基结构的线性聚酮化合物5（图2）。进一步，他们通过不同后修饰基因与virA的组合，先后确定了参与将5转变成4的基因，即virB和virD。体内共表达实验以及体外的生化实验均证实，VirB催化5中7-位羟基的选择性氧化形成7-位羰基化合物6，而VirD则催化6中3-位羟基的选择性氧化，形成化合物8，并经分子内aldol缩合与脱水，生成6-取代水杨醛4（图2）。有趣的是，VirD在有还原性辅因子NADH存在下可以快速将6还原成7。

在此基础上，研究人员也对vir基因簇中其他基因的功能展开了相应的研究，并证实短链脱氢酶VirG负责4到3的转化，细胞色素P450 VirE负责3中苯环上的羟化形成2，而其他氧化还原酶VirH/I/K/L则负责2的去芳构化并将其转化成最终产物1。

该研究成果，不仅展示了一种全新的经由高度还原的线性聚酮化合物前体合成芳香类聚酮化合物的生物合成逻辑，而且也扩展了经由HRPKS途径可获得的天然产物的化学空间。研究成果发表于《美国化学会志》（*JACS*）。

该工作主要由中国科学院微生物研究所真菌室研究员刘玲完成，美国加州大学洛杉矶分校（UCLA）教授唐奕和上海交通大学生命科学技术学院副教授唐满成为共同通讯作者。

图1. 芳香类聚酮化合物的生物合成新策略

图2. Trichoxide1的生物合成

研究团队单位：微生物研究所

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