脂肽类天然产物Totopotensamides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/9567.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！

中国科学院南海海洋研究所热带海洋生物资源与生态重点实验室的研究团队在脂肽糖苷类抗生素Totopotensamides（TPMs）研究中取得新进展，研究成果近期发表于*ACS Chemical Biology*。博士研究生谭彬和副研究员张庆波为该文章共同第一作者，张长生为通讯作者。

脂肽类天然产物是由非核糖体肽（NRPS）和聚酮（PKS）杂合途径合成的一类抗生素，结构中既含有亲水性氨基酸单元，又含有疏水性脂肪链，表现出抗菌、抗肿瘤和抗病毒等多种生物活性。早在二十世纪五十年代末，以粘菌素（colistin）和多粘菌素B（polymyxin B）为代表的脂肽类抗生素就获得了临床应用；达托霉素（daptomycin）自2003年上市以来，一直被认为是治疗由革兰氏阳性细菌引起的复杂皮肤感染和心内膜炎的最后一道屏障；另外，还有10多种脂肽类抗生素已上市或进入临床研究阶段。因此，脂肽类化合物具有良好的成药性、发展潜力和应用前景。

TPM A是从源自南海深海沉积物样品的链霉菌*Streptomycespactum* SCSIO 02999中分离获得的一个脂肽糖苷类化合物，其结构中包括6个氨基酸（其中两个为非天然氨基酸）和一个含糖基化修饰的独特17碳脂肪链。前期研究中，研究团队通过转录调控策略在深海链霉菌SCSIO 02999中原位激活了TPM A的生物合成基因簇，通过转录调控策略，敲除两个负调控基因（*totR3*/*totR5*）和超表达一个正调控基因（*totR1*），在所获得的工程菌中实现了主产物TPM A的产量提高和一个磺酸化的新产物TPM C的分离鉴定（图1）；在糖基转移酶编码基因*totG*的基因敲除突变株中获得了苷元TPM B，证明了TotG负责在脂肪链上添加糖基（*Organic Letters*, 2017, 19, 5697-5700）。

后续研究发现，原位激活的TPM A高产工程菌在传代发酵过程中不稳定，极易退化，不利于进行TPM A生物合成研究。研究人员采用细菌人工染色体（BAC）载体克隆表达策略，将TPM A基因簇在模式菌株*S.lividans* TK64中进行了异源表达，并通过调控基因工程和发酵条件优化使得TPM A的产量提高了约6倍，而且实现了稳定传代。TPM A中含有一个非天然氨基酸4-chloro-6-methyl-5,7-dihydroxyphenylglycine（ClMeDPG），推测其来源于前体3,5-dihydroxyphenylglycine（DPG）。DPG是一类非常重要的非天然氨基酸，是多种具有重要活性的糖肽类抗生素（如balhimycin、chloroeremomycin、vancomycin、ristocetin和teicoplanin等）的结构单元。研究人员通过DPG生物合成基因*totC1-totC4*

S
型；此外还通过基因
敲除实验证明ClMeDPG生物合成中两个后
修饰酶基因*totH*（卤化酶基因）和*totM*
（甲基转移酶基因）的功能，并通过中间体的水解进一步确定了TPMs中DPG结构单元的绝对构型为*S*
型，从而采用多重手段从多个角度纠正了
文献报道中的*R*
构型。但卤化酶TotH和甲基转移酶TotM对所测试的小分子底物没有催化活性。进一步进化树分析表明，TOTH和TOTM可能是在NRPS组装线上对底物行使在线修饰功能。

该研究为脂肽类天然产物TPM
A的应用和开发奠定了基础，为复杂天然产物绝对构型的确定提供了新的方法和依据。

该研究得到国家自然科学基金（21472203）和广东省海洋经济发展专项基金（粤自然资合[2020]032号）的资助，前者支持TPM A的生物合成研究，后者注重TPM
A相关的新药候选化合物的规模化制备和成药性评价研究。

论文链接

图：推测的DPG合成途径

研究团队单位：南海海洋研究所

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