

---

# 昆明植物所在韧革菌素的生物合成研究中取得进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/9921.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！**

天然产物及其衍生物作为创新药物的重要来源，在新药研发中具有不可替代的地位。韧革菌素（Vibralactone）是刘吉开研究组2006年从高等真菌褐盖韧革菌（*Boreostereum vibrans*）的发酵液中分离鉴定的具有4/5融合双环内酯骨架结构的天然产物，其良好的胰脂肪酶抑制活性在作为减肥候选新药分子的开发方面具有良好市场前景和研究发展潜力（*Org. Lett.* 2006, 8 (25), 5749-52）。

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活性天然产物发现与生物合成团队曾英研究组近年来同刘吉开研究组合作，致力于高等真菌天然产物的生物合成研究。2013年运用<sup>13</sup>

C同位素标记谱、定量核磁共振以及代谢谱技术，结合酶化学与基因表达实验证据，揭示了韧革菌素奇妙的生物合成途径，证明其罕见的4/5融合双环内酯骨架既不是聚酮也不是倍半萜来源，而是由莽草酸与苯丙氨酸途径的芳环衍生而来（*Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52 (8), 2298-2302）。2016年结合有机化学和生化与分子生物学技术，通过前体指导的生物合成策略，进一步研究了褐盖韧革菌混源萜类化合物骨架结构多样性的产生，阐明了由异戊烯基对羟基苯甲醇通过发散途径形成韧革菌素类混源萜的生物合成机制（*Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, 55 (18), 5463-5466）。

### 在韧革菌素的生物合成途径

中，七元内酯环化合物氧杂环庚三烯-2(3H)-酮发生分子内碳-碳环合反应生成4/5融合双环内酯骨架结构，类似的环合反应及催化酶在生物合成中均未见报道，其中很可能蕴含新颖的酶学机制与催化机理。近期，曾英研究组与刘吉开研究组、黄胜雄研究组合作，通过酶活性导向的蛋白质逐级分离与蛋白组学技术获得22个候选蛋白，结合基因克隆、异源表达及酶活检测，确定了其中的一个 / 水解酶为韧革菌素环合酶（Vibralactone Cyclase, VibC），并对其酶学性质进行了研究。进一步通过酶化学实验、蛋白晶体、化学模拟计算及氨基酸定点突变实验，揭示VibC的催化机理为开环-aldol-酯化反应或去质子化-周环反应。韧革菌素环合酶为首例自然酶促aldol反应或电环合反应的 / 水解酶，VibC的发现丰富了天然产物生物合成中aldol反应酶及周环酶的分子机制与催化机理，扩展了 / 水解酶的自然催化反应类型，为后续合成途径重建，实现韧革菌素的异源生物合成，并开展结构衍生化研究奠定了基础。

以上研究成果以A Hydrolase-Catalyzed Cyclization Forms the Fused Bicyclic -Lactone in Vibralactone 为题发表在化学类期刊《德国应用化学》（*Angew. Chem. Int. Ed.* 2020, 59 (18), 7209-7213）。博士研究生冯克娜为论文第一作者，曾英、刘吉开和黄胜雄为通讯作者。上述研究工作得到国家合成生物学重点研发计划(2018YFA0900600)、国家自然科学基金(21977101, 21961142008, 21572237)和云南省重点研发计划(2019ZF011-2)项目资助。

---

[文章链接](#)

图1. 褐盖韧革菌中韧革菌素生物合成途径

图2. VibC晶体结构及与底物3和3'分子对接结果

图3. 推测VibC的催化机理。Ser177-His311-Asp281催化A) 开环-aldol-酯化反应机理或B) 质子化-周环反应机理。

---

研究团队单位：昆明植物研究所

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](http://www.iikx.com)转发