揭示海洋生物碱Cyanogramide合成机制

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/9980.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！

揭示海洋生物碱Cyanogramide合成机制。中国科学院南海海洋研究所研究员张长生团队和中国海洋大学教授朱伟明合作，揭示了海洋放线菌来源生物碱cyanogramide生物合成途径的重组激活和P450氧化酶催化形成氧化吲哚螺环的新机制。相关研究近日在线发表在《德国应用化学》。

生物碱cyanogramide分离自海洋来源稀有放线菌Actinoalloteichus cyanogriseus WH1-2216-6，含有罕见的氧化吲哚螺[3,4]吡咯[1,2-c]并咪唑结构，可有效逆转肿瘤细胞株耐药性。野生菌株中1的产量极低，限制了对其进行更广泛的生物活性评估和深入研发。微生物次级代谢产物生物合成研究是发现新颖合成机制、提高产量和增加结构多样性的有效途径。

研究人员通过合成生物学技术手段，在异源宿主Streptomyces coelicolor YF11中重构了1的生物合成基因簇，成功实现了1的异源表达，与野生型相比，1的产量显著提高。同时，从异源表达菌中分离鉴定了9个结构类似物，包括5个新化合物cyanogramide B-D（4-6），marinacarbolines E-F（3，8）。

进一步研究发现，化合物4为外消旋体，化合物5、6和1是对映异构体混合物，比例分别是5a/5b为4:1，6a/6b为5:1，1a/1b为8:1，其中，6a的绝对构型通过单晶衍射确定为12S。经过系统的基因缺失、次级代谢中间体分离鉴定和前体喂养实验，他们阐明了cyanogramide的生物合成途径。

张长生表示，氧化吲哚螺环结构单元在天然产物中广泛存在，是活性化合物中重要的药效基团，但其生物合成机制仅在真菌中有过报道。目前已报道的氧化吲哚螺环催化机制有两种，一类是通过环氧中间体，经半频哪醇重排反应产成，由黄素蛋白催化；一类是通过自由基产生，由P450氧化酶催化。

研究人员发现，与真菌450氧化酶通过自由基机制生成氧化吲哚螺环不同，化合物1中的氧化吲哚螺环是由P450通过碳正离子介导的半频哪醇重排反应形成。这个新机制的发现拓展了P450氧化酶催化功能的认知。

据悉，朱义广研究员和张庆波副研究员为论文共同第一作者，研究工作得到青岛海洋科学与技术试点国家实验室开放课题、国家自然科学基金项目、国家重点研发计划项目和中国科学院战略性先导科技专项等项目的资助。（来源：中国科学报朱汉斌 诸晗宁）

相关论文信息：https://doi.org/10.1002/anie.202004978

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。
作者：张长生等 来源：《应用化学》

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