

作者: 赵惠民等 来源: 《自然-化学》 发布时间: 2024/3/25 18:06:57 选择字号: 小 中 大

非模块化脂肪酸合酶参与生成新型核糖体肽类天然产物

核糖体肽类天然产物 (RiPPs) 是天然来源的具有丰富化学结构和生物活性的多肽化合物。目前, 融合多种天然产物合成机制的RiPPs生物合成途径还鲜有报道。美国伊利诺伊大学香槟分校的赵惠民教授团队从自然界中发现并鉴定了一类兼具RiPPs和脂肪酸合成机制的杂合生物合成途径, 可生成具有特殊脂酰基修饰的环状多肽lipoavittides, 并发现了具有良好底物适应性、可作为多肽化合物改造潜在工具的酰基转移酶。相关成果“Non-modular fatty acid synthases yield distinct N-terminal acylation in ribosomal peptides”发表在2024年3月25日的Nature Chemistry期刊上。论文通讯作者是赵惠民教授, 任恒千博士和黄春帅博士为论文共同第一作者。

核糖体肽类天然产物 (RiPPs) 是一类由核糖体合成的具有特殊翻译后修饰结构的天然多肽分子, 具有丰富的化学结构和生物活性。然而, 由于RiPPs仅可使用20种蛋白质氨基酸生成前体肽, 一定程度上限制了其结构多样性。另一方面, 融合多种类型天然产物合成机制的杂合生物合成途径在自然界中普遍存在, 但具备RiPPs合成机制的杂合途径目前还鲜有报道 (图1)。

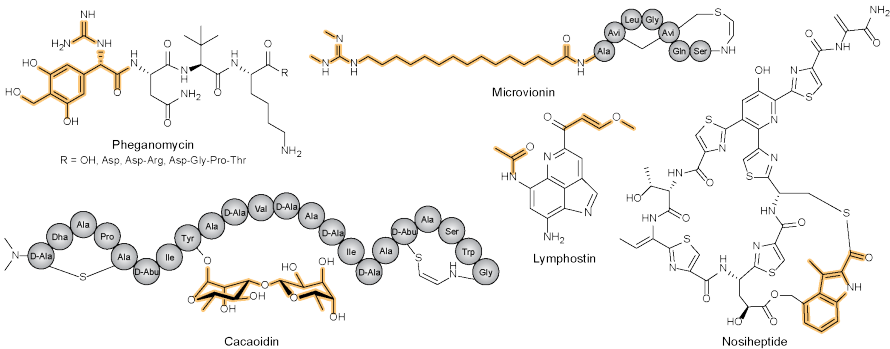
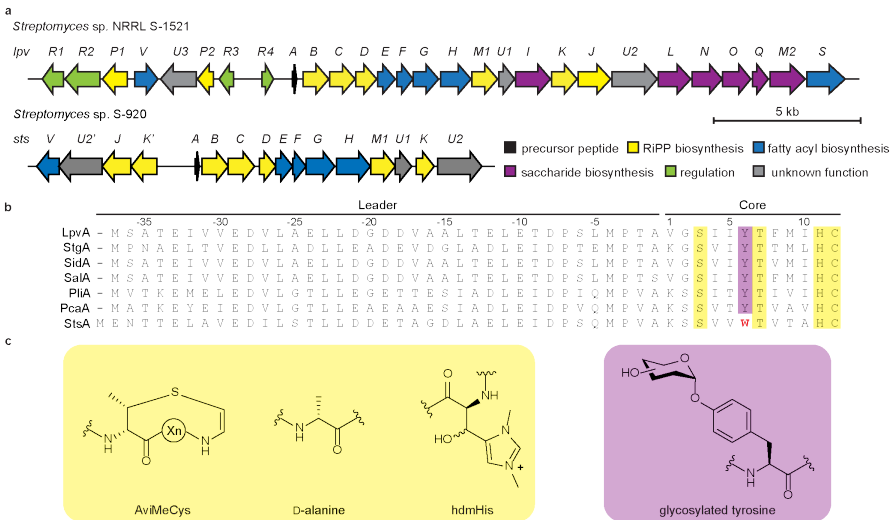


图1: 已知的RiPPs/非RiPPs杂合天然产物。

为了探索自然界中含有RiPPs合成机制的杂合生物合成途径, 作者通过生物信息学工具AntiSMASH分析得到一类同时编码多种RiPPs生物合成酶和非模块化脂肪酸合酶的高度复杂的杂合基因簇 (图2)。利用课题组近期开发的高效大片段DNA直接克隆工具CAPTURE, 实现了其中代表性基因簇在模式链霉菌Streptomyces albus J1074中的异源表达, 得到同时具有aminovinylmethyl-cysteine (AviMeCys)、β-hydroxy-N,N-dimethyl-L-histidine (hdmHis)等RiPPs代表性修饰、特殊脂酰基4-hydroxy-2,4-dimethylpentanoyl (HMP)修饰等复合结构特征的产物-lipoavittide (图3)。活性测试表明该化合物具有较强红细胞裂解活性, 且初步构效关系实验显示脂酰基修饰对其活性具有关键作用。



- 相关新闻 相关论文
- 1 海洋多肽如何让肿瘤“吃掉自己”?
 - 2 天然产物生物合成酶学机制研究获新进展
 - 3 新型多肽药物制剂技术进入临床转化阶段
 - 4 科研人员首次实现从硫磺制备硫代酰胺和硫代多肽
 - 5 找到治白癜风的“路”后 他们开发出良效新药
 - 6 天大教师为多肽仿生材料及其应用“画像”
 - 7 科学家发现核糖体RNA“超级工厂”运行新机制
 - 8 生殖细胞特异性核糖体缺失影响男性生育力



- 一周新闻排行
- 1 研究所所长遭Science撤稿, 牵出学术造假
 - 2 为“帽子”定高价, 高校薪酬分配警惕逆向激励
 - 3 基金委发布2024年评审机制试点工作政策图解
 - 4 深化杰青改革, 支持青年人才挑大梁、担重任
 - 5 加拿大科学领域研究生和博士后“涨薪”了
 - 6 最高资助300万元, 基金委发布2个项目指南
 - 7 缓解肠易激综合征 饮食比服药更有效
 - 8 他们在实验室“种”出世界最长石墨烯纳米带
 - 9 2部门印发《国家重点研发计划管理暂行办法》
 - 10 大规模基因研究重绘开花植物的生命之树

- 编辑部推荐博文
- 科学网2024年3月十佳博文榜单公布!
 - 导师: 年年审毕业论文, 总有这些问题!
 - 我究竟, 该度过怎样的一天
 - 我在国际学术会议上分享作为PI运行实验室的经验
 - 走进MDPI医药领域期刊 (二)
 - 美国华盛顿大学曹国忠团队提出新型钒氧化物

图2: lipoavitide类天然产物生物合成基因簇。

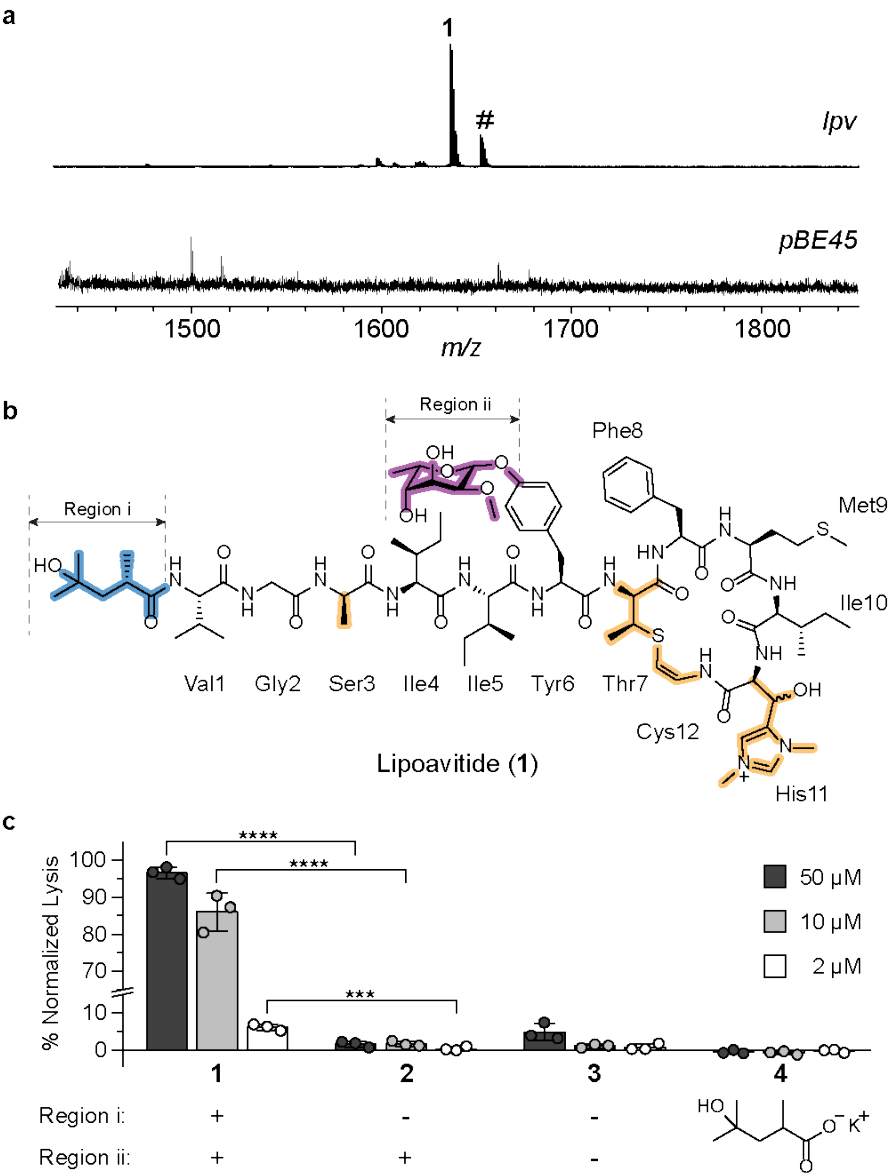


图3: lipoavitide的结构与生物活性鉴定。

为了进一步研究该途径中多种非模块化脂肪酸合酶在合成脂酰基HMP中的作用，作者利用基因敲除、同位素标记、体外酶活重构等多种手段，鉴定了HMP合成中的关键步骤（图4、图5）。推测其生物合成起始于由类β-酮脂酰-ACP合成酶（FabH）催化的异丁酰辅酶A（isobutyryl-CoA）和甲基丙二酰辅酶A（methylmalonyl-CoA）缩合反应，经酮酯还原、消除脱水、烯醇还原系列脂肪酸合成经典反应，并由P450酶氧化形成HMP-CoA，最终由酰基转移酶将脂酰基HMP整合到多肽N端。作者进而对该类酰基转移酶进行了深入研究，发现其可利用多种酰基辅酶A对不同的RiPPs结构变体进行修饰，具有较高的底物适应性（图6）。

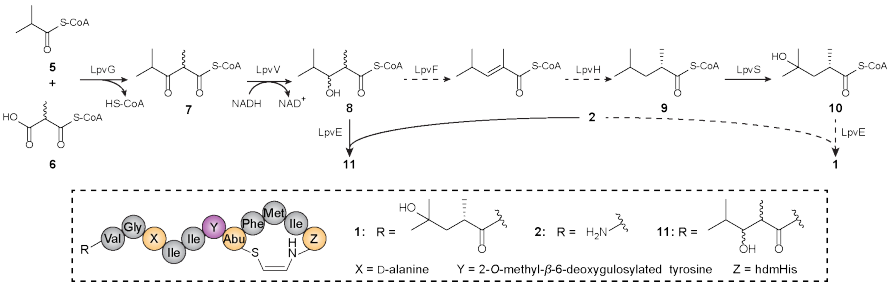


图4: 脂酰基HMP的生物合成途径。

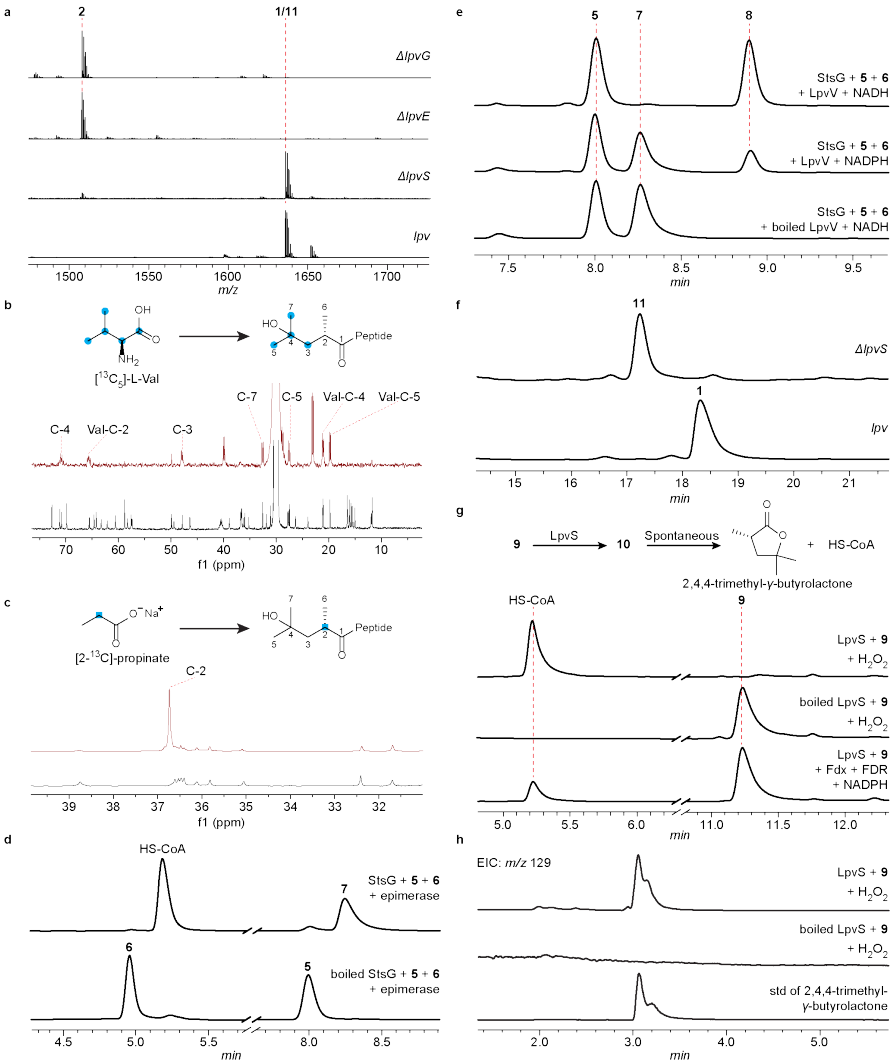


图5：鉴定多种非模块化脂肪酸合酶在HMP生物合成中的作用。

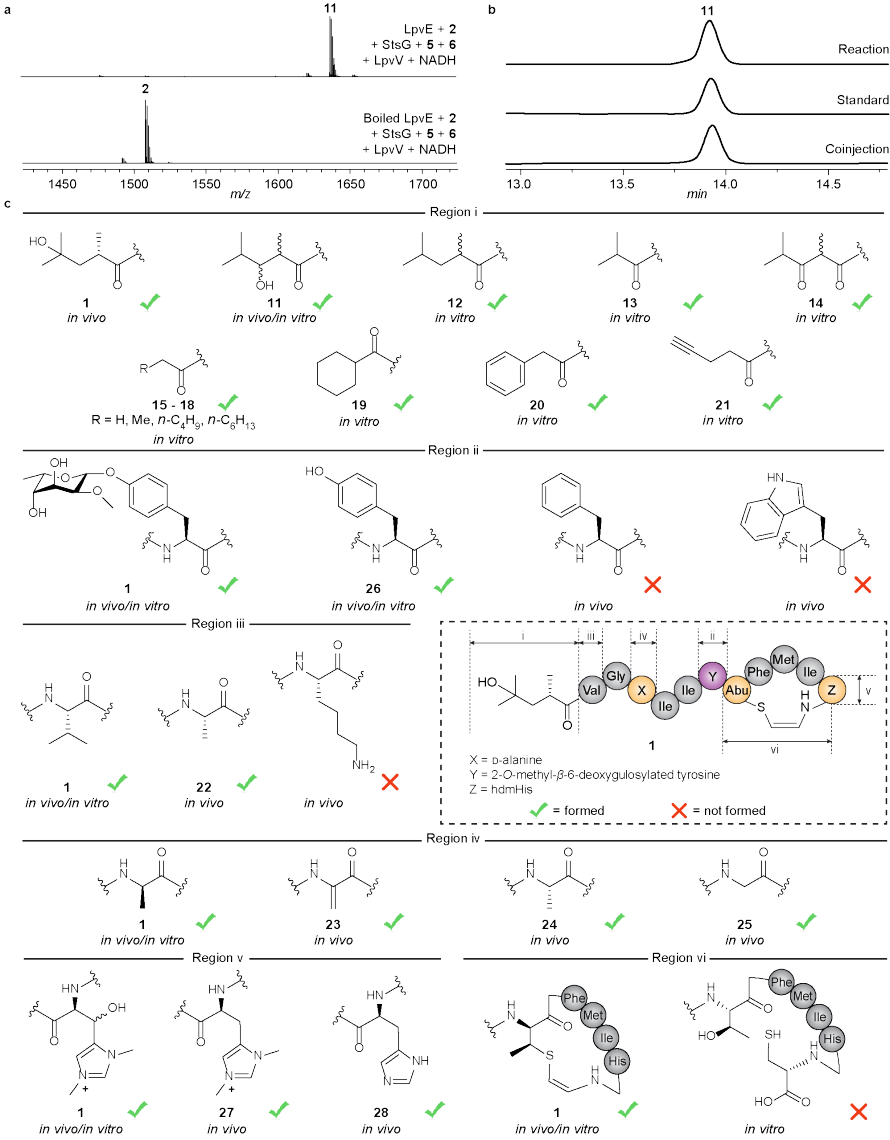


图6：鉴定酰基转移酶对不同酰基辅酶A和RiPPs变体的底物适应性。

作者通过基因组挖掘的方式，发现了一类全新的RiPPs/脂肪酸杂合生物合成途径，拓展了RiPPs的翻译后修饰类型，并为多肽化合物的改造提供了潜在的工具酶。（来源：科学网）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41557-024-01491-3>

打印 发E-mail给: