

## 上海有机所在建立天然产物类似物库方面取得进展

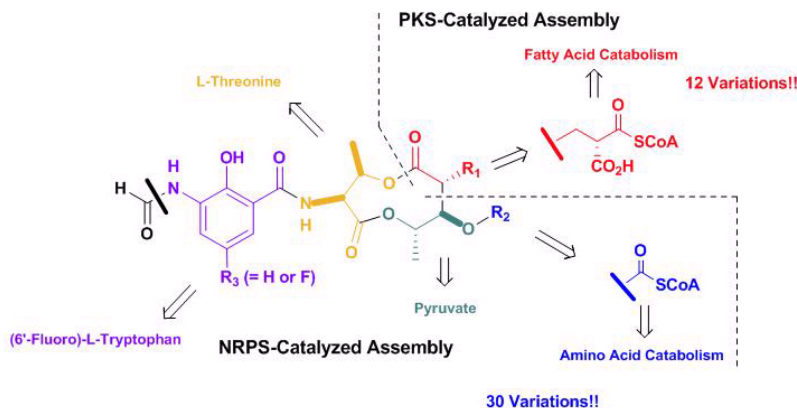
文章来源：上海有机化学研究所

发布时间：2013-11-19

【字号： 小 中 大】

活性天然产物与其作用的大分子配基在长期共同进化的过程中保持了对于生命现象的精确控制，因而在药物发现与发展（药物化学）和生物有机化学基本规律（化学生物学）的研究方面扮演了十分重要的角色。构建既有数量又有质量的天然产物类似物库是当前以多样性为导向的化学合成（Diversity-Oriented Synthesis, DOS）领域的主要研究内容之一，其目的是与高通量筛选技术保持同步，满足结构多样性和发展小分子工具探针两方面的需求。为此，化学合成的可行性和有效性往往面临由于天然产物的结构复杂性所带来的一系列挑战。

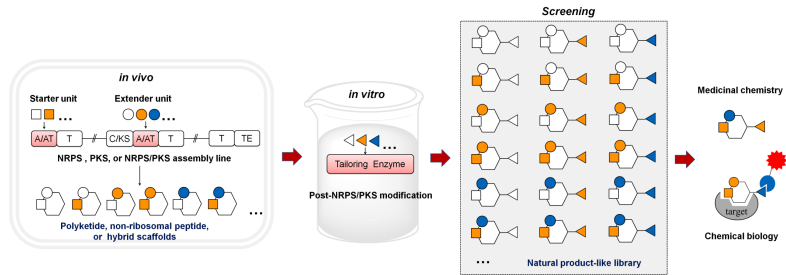
最近，中国科学院上海有机化学研究所刘文课题组的阎岩同学等发展了一种复用组合生物合成技术（Multiplex Combinatorial Biosynthesis, MCB），以抗霉素（Antimycins, ANTs）产生体系为模型，运用以多样性为导向的生物合成（Diversity-Oriented Bio-Synthesis, DOBS）策略，构建了包含数百个成员的双内酯天然产物类似物库（*Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 39, 12308-12312），从而极大地扩展了分子的多样性和用途。



以抗霉素产生体系为模型构建双内酯天然产物类似物库

抗霉素是一类由链霉菌所产生，具有强烈抗真菌、抗虫和抗肿瘤等多种生物活性的聚酮-聚肽杂合类抗生素，也是化学生物学研究中经常使用的工具药物。课题组前期的研究表明（*Org. Lett.* 2012, 14 (16), 4142-4145），一套由非核糖体聚肽合成酶和聚酮合成酶组成的复合酶系负责了9元双内酯骨架的形成。抗霉素的生物合成逻辑具有普遍性，和其它许多聚酮、聚肽以及聚酮-聚肽杂合天然产物一样，包含了合成切块的制备、由非核糖体聚肽合成酶或聚酮合成酶催化的线性聚合和骨架后修饰等三个阶段。研究人员首先在生化层面鉴别了抗霉素生物合成中发生结构变化的决定因子，接着在技术层面综合运用了体内突变生物合成、途径修饰和体外化学酶催化的生物转化等多种手段，最后在策略层面将组合化学的思路应用于生物合成中起始单元的制备、延伸取代的选择和骨架后修饰的变化上。通过上述努力，研究人员一共获得了数百个双内酯天然产物类似物。其中，93.6%为新化合物，拥有大量药理学上重要、化学上活泼或自然界中不存在各种功能基团。

该天然产物类似物库具有很高的质量。生物活性测试表明，随机选取的34个成熟分子与标准天然组分ANT-3b相比，约64.7%的细胞毒性获得提高，约20.6%的抗真菌活性得以增强；尤其是通过三个位点取代基的不同组合，分子的细胞毒性/抗真菌活性比率可以达到8个数量级的差异，因而为有针对性地发展不同用途、具有高度选择性的药物提供了依据。此外，体内的细胞标记实验证实，包括天然不存在的炔基等基团的引入增强了分子的反应性，从而为工具小分子的制备提供了反应位点。



组合化学的思路应用于生物合成双内酯天然产物类似物

为了定性和定量的方便，研究人员在遗传改造的生物合成系统中合成了比较复杂的双内酯结构骨架，而在体外进行最后的C8-位酰基取代反应以完成分子的成熟。这一策略的优势是成熟反应可以在96孔板中进行，便于定量并快速用于活性测试。筛选获得的活性分子再通过放大反应可以大量制备，以满足后续的结构验证、活性验证或其它测试的需求。

与化学合成相比，生物合成在复杂分子制备方面的优势早已为人所知；然而，采用生物合成的方法构建天然产物类似物库却并不普遍。其主要原因在于，当前对于具有高度兼容性的生物合成体系的理解、发展和运用等方面还存在诸多限制。复用组合生物合成技术和以多样性为导向的生物合成策略的成功运用，核心在于将组合化学的理念运用于生物合成的各个阶段。随着对于生物合成机制认识的不断深入和包括蛋白与途径工程改造技术的不断成熟，