# 组合生物合成应用于药物开发的研究

来源：网络 作者：紫云飞舞 更新时间：2024-01-05

*随着分子合成生物技术的发展，实现了在特征宿主微生物中异源表达来自于不同属的基因，以下是小编搜集的一篇探究组合生物合成应用于药物开发的论文范文，供大家阅读查看。 引言 近20年来，开发的新药当中有64%的小分子药物来源于天然产物或天然产...*

随着分子合成生物技术的发展，实现了在特征宿主微生物中异源表达来自于不同属的基因，以下是小编搜集的一篇探究组合生物合成应用于药物开发的论文范文，供大家阅读查看。

引言

近20年来，开发的新药当中有64%的小分子药物来源于天然产物或天然产物的衍生物。这些天然产物结构多样，具有独特的生物活性，是微生物的次级代谢产物。天然产物结构复杂多样，导致获取有药物活性的类似物难度变大。组合生物合成利用底物宽泛性和酶工程制备新的非天然产物，使具有潜在活性的天然产物种类多样化。组合生物合成应用于药物开发，有3个优点：(1)组合生物合成有助于提高天然产物结构框架新颖性和多样性，增加了天然产物的生物特征;(2)组合生物学是一种制备天然产物类似物的环境友好型方式;(3)在基因改良的异源宿主细胞中高效表达组合生物合成途径能够增加化合物产量，降低药物成本。组合生物合成方法有如下3种：(1)前体-定向生物合成;(2)酶-水平修饰，整个结构域、模块和亚基的置换，定点突变，定向进化;(3)途径-水平的重组。

1、前体-定向组合生物合成

天然产物组装链中构建模块的多样性决定了天然产物结构多样性。前体-定向组合生物合成利用酶的底物宽泛性，在合成途径中掺入非天然结构单元，产生多种天然产物类似物。

模块化I型聚酮合酶(mPKSs)是含有序列化模块的聚酮合酶(PKS)组装链，它的每个模块都有一系列催化链式循环反应的催化域。聚醚类抗菌素Monensin是Streptomycescinnamonensis的mPKS生物合成产物。MonensinPKS的第5个模块中乙酰转移酶(AT)结构域能够以非天然的丙二酸衍生物为结构单元合成新的Monensin前体类似物。Bravo-Rodriguez等以AT域的计算模式为基础，预测AT结构域的活性位点能够接受具有多个炔丙基基团的结构单元。在添加有炔丙基-丙二酰-N-乙酰-巯乙胺的培养基中，S.CinnamonensisA495能产生炔丙基-premonensin.该化合物可以结合到人的磷酸二酯酶亚基(PDE)，能够潜在地抑制PDE-KRAS相互作用，从而抑制KRAS-依赖型人胰腺癌细胞的生长。

与mPKSs相似，非核糖体肽合成酶可以组装多种药用肽，包括抗生素(放线菌素、达托霉素)，免疫抑制剂(环抱霉素A)和抗肿瘤药物(博来霉素)。尿苷肽抗生素(比如Pacidamycins和Sansanmycins)对高抗药性病原体都有良好的抗菌活性，是具有底物宽泛性的NRPSs的组装产物。

Grschow等发现Pacidamycin的生物合成途径对大部分Tryptophan类似物具有底物宽泛性，从而可以获得新的Pacidamycin衍生物。

2、酶水平组合生物合成

2.1整个结构域及模块和亚基的交换

交换整个结构域、模块和亚基是组合生物合成的经典方法。模块化PKSs和NRPSs具有模块化组织和逐步合成策略的特点，适用于组合生物合成。用来自雷帕霉素mPKS的AT结构域和-C过程结构域替换红霉素mPKS的各自对应的结构域，可以构建61种6-脱氧红霉素B(6-DEB)类似物组合库。

NRPSs模块化途径中GTs大部分属于GT-B结构超级家族，包括2个通过接头环连接的功能域。通过交换接头两端的结构域可以得到GT-B型功能性嵌合酶。Parket等利用卡那霉素GT(kanE)N-末端卡和万古霉素GT(GtfE)的C-末端之间的不同交叉点，构建了1个嵌合酶库。交换功能性结构域的GT(HMT31)能够催化合成2-DOS衍生物。通过交换替考拉宁和Chloroeremomycin的GTs的N-末端和C-末端，能够获得2种嵌合糖基转移酶GtfBH1和GtfBH2.嵌合酶可以改变底物特异性，从而获得杂交糖肽类抗生素。

2.2定点诱变和定向进化

传统的结构域交换常导致蛋白不溶性表达，活性受到破坏，产量降低。现代蛋白质工程，比如定点突变替换特定的氨基酸，可以更高效地改变酶的功能。ChristopherD.Reeves等将6-DeoxyerythronolideB合成酶(DEBS)模块4中乙酰转移酶(AT)结构域的3个不同的负责特异性的主要区域，突变成丙二酰-CoA-特异结构域中的序列。发现单个区域突变或者3个区域全部突变可以得到功能性DEBSs,该DEBSs能够产生天然聚酮类混合物(6-DeoxyerythronolideB,新的类似物和6-Desmethyl-6-deoxyerythronolideB)。这表明识别序列决定AT的特异性，DEBS能够在模块4中掺入丙二酸单元得到新的聚酮链。定向进化可以应用于定向改善酶的特性及阐述催化机制。

3、途径水平组合生物合成

随着分子合成生物技术的发展，实现了在特征宿主微生物中异源表达来自于不同属的基因。从1985年开始，杂交途径广泛应用于获取新的天然产物，尤其是药物研发领域。糖基在药物靶向作用中起着重要作用，糖基化能够显着地影响药物的溶解性和生物活性。大量的新型糖基化产物的产生，为药物研发提供了机遇。糖基化聚酮类化合物Mithramycin能与DNA结合，抑制转录过程和蛋白合成。常用于治疗多种癌症，高钙血症和高钙尿症。但是它有致命的副作用，被限制用于临床。

N觡ez等在突变株S.argillaceusM3W1中表达含有糖基化NDP-D-洋地黄毒素糖合酶的质粒，获得改变糖链或同时改变糖链和3-位侧链的7种Mithramycin类似物。得到的Demycarosyl-3D--D-digitoxosyl-mithramycinSK比Mithramycin具有更高的抗肿瘤活性，毒性更低。

4、挑战与前景

组合生物学利用合成途径改组技术获得了突变的天然产物结构类似物，使传统合成领域发生了根本变化，在新药开发过程中也发挥着重要作用。采用酶工程，合适的表达宿主和代谢工程可以解决产量低的瓶颈.

另外，药物开发需要庞大的化合物库，新的快速DNA合成和组装技术可以解决传统克隆对工程化生物催化和组合生物学产物的通量的限制。因此，急需高通量筛选方法筛选大量候选化合物。用计算机方法结合结构-生物活性分析进行优化设计，以确保获得所需的活性。

结构域或模块交换方法面临的挑战是嵌合合成的产物不溶性表达或者功能受损。由于目前对蛋白折叠动力学的理解不完整，并且能量平台模式也存在问题，因此需要计算机工具来精确预测蛋白构型以及结构域-结构域和模块-模块之间的相互作用。另外，许多药物生物活性的分子机制研究并不透彻，比如还不清楚糖基团与活性之间的关系。为了充分利用组合生物合成，必须更好地理解关键酶的动力学和机制以及代谢途径。

参考文献：

[1]CraggGM,NewmanDJ.Naturalproducts:acontinuingsourceofnoveldrugleads[J].BiochimBiophysActa,202\_,1830(6)：3670-3695.

[2]Bravo-RodriguezK,Ismail-AliAF,KlopriesS,etal.Predictedincorporationofnon-nativesubstratesbyapolyketidesynthaseyieldsbioactivenaturalproductderivatives[J].Chembiochem,202\_,15(13)：1991-1997.

[3]ZimmermannG,PapkeB,IsmailS,etal.SmallmoleculeinhibitionoftheKRAS-PDEdeltainteractionimpairsoncogenicKRASsignalling[J].Nature,202\_,497(7451)：638-642.

[4]CondursoHL,BrunerSD.Structureandnoncanonicalchemistryofnonribosomalpeptidebiosyntheticmachinery[J].NatProdRep,202\_,29(10)：1099-1110.

[5]GrschowS,RackhamEJ,ElkinsB,etal.Newpacidamycinantibioticsthroughprecursor-directedbiosynthesis[J].Chem-biochem,202\_,10(2)：355-360.

本DOCX文档由 www.zciku.com/中词库网 生成，海量范文文档任你选，，为你的工作锦上添花,祝你一臂之力！