



微生物次生代谢产物的生物合成

刘文*

中国科学院上海有机化学研究所 生命有机国家重点实验室 上海 200032

Biosynthesis of microbial secondary metabolites

LIU Wen*

State Key Laboratory of Bio-organic & Natural Products Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032, China



作者简介:

刘文, 中国科学院上海有机化学研究所研究员、副所长, 生命有机国家重点实验室副主任。四川大学微生物学专业学士, 中国医学科学院(中国协和医科大学)基因工程药物专业硕士、生化药学专业博士。美国加州大学戴维斯分校和威斯康星大学药学院博士后。入选上海市“领军人才”、人社部“百千万人才工程”有突出贡献中青年专家、国家自然科学基金委“杰出青年基金”、科技部“万人计划”科技创新领军人才, 获谈家桢生命科学创新奖、国务院政府特贴、上海市自然科学一等奖、上海市科技进步一等奖等奖励。担任 *Natural Product Reports* 编委(2013–2019)和顾问编委(2020 年至今)、*Cell Chemical Biology* 编委(2014–2020)、*Synthetic and Systems Biotechnology* 编委(2016 年至今)和《有机化学》编委(2015 年至今), 在包括 *Nature*、*Science*、*Nat Chem Biol* 等在内的学术期刊上发表论文百余篇。

摘要: 来源于微生物的次生代谢产物是新药发现和发展的主要源泉, 也是行之有效、研究生物学问题的探针工具。微生物产生次生代谢产物的目的并非为人类所用, 而是以之为工具或媒介, 调控其内在的生物化学过程并响应各种外部环境的变化。另一方面, 微生物也通过其产物的结构改变、优化和最终选择, 适应各种动态、可变的生物学过程。化学结构与生物功能的共进化, 体现了自然中小分子基于普适性与特异性的演变规律。围绕微生物次生代谢产物的生物合成机制, 《微生物学通报》本期推出的《微生物天然产物发现及生物合成主题刊》包括 16 篇论文, 内容涵盖了天然产物相关的化学结构、生物学功能、合成代谢途径、酶促反应机理、生物信息学分析等多个方面。期望该主题刊的出版有助于加强我国相关领域专家之间的交流与合作, 促进微生物生物化学方向的学科发展。

关键词: 微生物次生代谢产物, 共进化, 生物合成

*通信作者: E-mail: wliu@mail.sioc.ac.cn

Keywords: microbial secondary metabolites, co-evolution, biosynthesis

微生物作为最早出现的生命形式,微小却不简单,在数十亿年的进化过程中,具备了合成大量次生代谢产物的能力。微生物次生代谢产物具有丰富的化学结构,由此赋予它们结合众多生物靶点的能力,使之表现出各种优良的生物活性,成为可以被人类开发和利用的宝贵资源^[1-2]。通过微观世界的不断揭秘,数万种微生物来源的次生代谢产物获得了化学结构的解析以及生物活性的鉴定,其中不乏业已广为人知的“明星分子”。具有广谱抗细菌活性的青霉素、抗结核活性的链霉素和杀寄生虫活性的阿维菌素先后获得诺贝尔奖的青睐,凸显了微生物次生代谢产物作为生物活性物质在公共安全保护、人类疾病治疗和农业病害防御中所发挥的重要作用。除此之外,微生物次生代谢产物还可以作为工具分子探索生命现象的本质和规律,解决一些单纯依赖生物学研究手段难以解决的科学问题。例如,以雷帕霉素为探针,揭示了细胞内钙离子信号传导通路及其引起的 T 细胞免疫应答机制。

微生物产生次生代谢产物并非为人类所用。其出现和存在是为了满足微生物自身的内源性和外源性需求,调控内在的代谢过程并响应外部的环境变化,促使种群更好地应对极端条件,适应周围环境,在优胜劣汰、适者生存的自然法则下免于淘汰^[3]。在自然条件下,各种内外关切以生物化学过程的形式表现出来,促使微生物以简单的小分子羧酸、氨基酸、单糖等为底物,通过一系列酶促化学反应构成的生物合成途径实现特定的化学结构,最终表现出与竞争拮抗、信号传导或环境适应相关的生物活性^[4]。这些生物化学过程常常是动态、可变的,会对生物合成途径提出新的合成要求,通过其产物的结构改变、优化和最终选择来适应各种生物学功能的变化。因此,微生物与其内外环境的相互作用推动了天然产物与生物学功能的共进化,体现了自然中基于普适性与特异性,在基因、

酶蛋白、酶促反应和代谢途径等不同层次的小分子进化与演变基本规律。随着 21 世纪合成生物学的兴起,对于这一基本规律的认知变得日益迫切。只有以酶促反应为桥梁建立基因与结构之间的逻辑关联,才能以设计为核心、工程化为理念,加速分子的进化与演变过程并拓展其用途,实现各种天然或非天然高附加值化学品的高效合成。深刻理解微生物次生代谢产物的生物合成机制,是在不同阶段和层次研究微生物与环境相互作用的分子基础。建立符合自然规律的分子进化途径,是运用合成生物学方法推进生物活性物质和工具分子筛选、创制的必要前提,也是深度挖掘和合理开发微生物资源宝库的有效手段。

围绕微生物次生代谢产物的生物合成机制,《微生物学通报》本期推出的《微生物天然产物发现及生物合成主题刊》遴选了共计 16 篇论文,内容涵盖了天然产物相关的化学结构、生物学功能、合成代谢途径、酶促反应机理、生物信息学分析等多个方面,反映了该领域学科交叉互融的研究特色,体现了国内外相关研究的现状和关切。希望该主题刊的出版能够加强国内相关领域专家之间的交流与合作,促进微生物生物化学方向的学科发展,助力微生物绿色制造的产业进程。

值得指出的是,《微生物学通报》本期《微生物天然产物发现及生物合成主题刊》论文的通信作者都是我国活跃在国际天然产物生物合成领域的专家学者,都曾师从于国际著名的天然产物化学家、微生物学家和药物学家沈奔教授。沈教授 1982 年毕业于杭州大学,1986 年赴美国攻读博士学位。他先后任职于加州大学戴维斯分校化学系和威斯康星大学麦迪逊分校药学院,目前在斯克里普斯研究所担任化学系主任、天然产物研究中心主任,同时也是分子医学系和蠕虫研究与医学研究所的教授。在 35 年的旅美求学、研究和工作

中, 沈教授在微生物天然产物的发现、生物合成和药物研发等方面贡献卓越、成就非凡。在 26 年的独立工作生涯期间, 他为学术界和产业界培养了一大批优秀的人才, 遍布于世界各地; 仅在中国, 在沈教授实验室长期学习工作过、就职于各科研院所副教授以上的高级研究人员就多达 40 多位。值此《微生物天然产物发现及生物合成主题刊》出版之际, 恰逢沈奔教授 60 华诞。谨以此主题刊祝愿沈奔教授健康幸福、桃李天下!

REFERENCES

- [1] Shen B, Thorson JS. Expanding nature's chemical repertoire through metabolic engineering and biocatalysis[J]. *Current Opinion in Chemical Biology*, 2012, 16(1/2): 99-100
- [2] Shen B. A new golden age of natural products drug discovery[J]. *Cell*, 2015, 163(6): 1297-1300
- [3] Hibbing ME, Fuqua C, Parsek MR, Brook Peterson S. Bacterial competition: Surviving and thriving in the microbial jungle[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2010, 8(1): 15-25
- [4] Chen M, Liu JY, Duan PP, Li ML, Liu W. Biosynthesis and molecular engineering of templated natural products[J]. *National Science Review*, 2017, 4(4): 553-575

《微生物天然产物发现及生物合成主题刊》特邀主编介绍:



林双君, 上海交通大学特聘教授, 上海交通大学生命科学技术学院副院长。1996 年毕业于吉林大学化学系获得理学学士学位, 1999 年于中国科学院上海药物研究所获得硕士学位, 2002 年在中国科学院化学研究所获得理学博士学位。先后在加拿大埃尔伯塔大学和美国威斯康星大学麦迪逊分校从事博士后研究。2011 年入选教育部“新世纪优秀人才支持计划”, 2014 年获国家杰出青年科学基金。担任 *Green Synthesis & Catalysis* 副主编(2020–2025)、《微生物学通报》编委(2017–2021)、*Chinese Chemical Letters* 编委(2016–2022)。主要从事微生物天然产物的挖掘和生物合成、新酶促反应及其机理、合成生物学研究。迄今已发表 SCI 收录论文 90 余篇, 其中多篇发表在 *PNAS*、*JACS*、*Angew Chem Int Ed*、*ACS Catalysis* 等国际著名期刊上, 获授权发明专利 3 项, 主持了包括国家重点研发计划、基金委杰出青年科学基金、基金委重点项目等国家级、省部级和校级科研项目 10 余项。



陈义华, 研究员, 博士生导师, 微生物资源前期开发国家重点实验室副主任, 中国科学院大学岗位教授。分别于 1998 年和 2001 年在南京农业大学获得理学学士和硕士学位, 2005 年在中国科学院微生物研究所获理学博士学位。随后在美国威斯康星大学麦迪逊分校药学院沈奔教授课题组从事博士后研究工作。2011 年回到中国科学院微生物研究所开始独立的科学研究。2015 年获得国家自然科学基金委优秀青年基金支持, 2020 年获得杰出青年科学基金资助。主要从事微生物次级代谢相关的研究, 致力于挖掘基因组中的微生物天然产物药物资源, 解析微生物小分子药物的生物合成机制, 推进相关的合成生物学研究。在 *PNAS*、*Nat Commun*、*JACS*、*Angew Chem Int Ed* 等国际主流学术刊物上发表研究论文 60 余篇。主持了包括基金委优秀青年基金和杰出青年科学基金、国家重点研发计划课题、省部级等科研项目 10 余项。