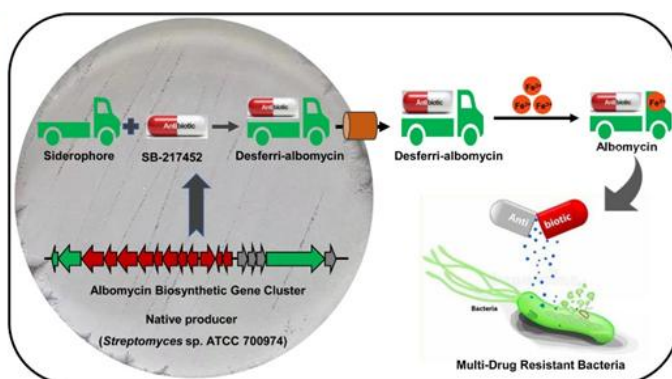


JBC: 西南大学牛国清团队在“特洛伊木马”抗生素生物合成方面取得新进展

近日，西南大学生物技术中心牛国清团队运用遗传学和生物化学方法，揭示了“特洛伊木马”抗生素——阿波霉素铁载体部分的生物合成途径，为全面解析阿波霉素的合成途径奠定了基础，相关成果以“Elucidation of the ferrichrome siderophore biosynthetic pathway in albomycin producing *Streptomyces* sp. ATCC 700974”为题，发表于生物化学领域权威期刊《生物化学杂志》（*Journal of Biological Chemistry*）。《生物化学杂志》创刊于1905年，由美国生物化学和分子生物学学会主办，主要发表生物化学和分子生物学各个领域的最新科学发现。本文主要由李志磊、何浪和王霞三位研究生合作完成，课题组其他成员参与了部分工作，牛国清研究员为通讯作者。生物技术中心为论文第一完成单位。本研究得到国家自然科学基金面上项目和西南大学“聚贤工程”启动项目资助。



细菌耐药性问题日益加剧，严重威胁现代医疗健康系统，对全球公共卫生造成了极大的挑战。为了应对这一世界性难题，不仅需要规范抗生素的合理使用，加强细菌耐药机制研究，更为重要的是提高药物进入病原菌的效

率。在自然环境中，生物有效性铁是微生物争夺的一个关键性资源。为了争夺稀缺的铁资源，微生物会合成并分泌一种小分子铁离子螯合物——铁载体，分泌至细菌胞外的铁载体螯合铁离子后，被病原细菌的特定受体识别并转运至胞浆内供细菌利用。鉴于铁载体介导的铁吸收对于病原菌的生存至关重要，铁载体和抗生素偶联已成为治疗多重耐药菌的有效策略之一。“特洛伊木马”抗生素阿波霉素是一类天然铁载体和抗生素相偶联的小分子化合物，主要由一个铁色素和一个核苷肽类抗生素组成，对多种病原细菌都具有强效的抑菌效果。据报道，阿波霉素可在纳摩尔水平有效抑制临床上常见的多重耐药细菌。研究发现，阿波霉素的铁载体部分可以被病原细菌的外膜受体识别，借助细菌的铁载体转运系统运入胞内，随后在细菌蛋白酶的作用下水解，释放出抗生素 SB-217452，后者是丝氨酰-tRNA 合成酶的抑制剂，从而有效抑制病原菌的生长。本文首先对阿波霉素产生菌——灰色链霉菌 ATCC 700974 进行了基因组测序，通过生物信息分析鉴定了负责阿波霉素生物合成的基因簇，发现基因簇中 *abmB*、*abmA* 和 *abmQ* 可能参与铁载体的合成。随后，通过基因敲除突变株和回补菌株的构建，明确了这些基因与铁载体的生物合成直接相关，进一步通过体外生化实验揭示了铁载体部分的合成途径。另外，发现灰色链霉菌 ATCC 700974 基因组中含有 *abmB* 和 *abmA* 的功能冗余基因，而且这两个基因分别位于两个铁载体编码基因簇中。总之，本文不仅解析了阿波霉素铁载体部分的合成途径，而且发现灰色链霉菌 ATCC 700974 基因组中的多个铁载体之间存在功能关联性，而这种关联性有助于阿波霉素产生菌获得

竞争优势。本文研究成果,可为将铁载体与不同活性的抗生素偶联获得新型抗菌药物奠定基础,为细菌耐药研究领域新药的开发提供新思路。

牛国清研究员课题组长期致力于“微生物天然产物生物合成与合成生物学”研究,主要通过微生物学、分子生物学和天然产物化学等学科交叉,开展微生物天然产物发现、生物合成与精确调控和代谢工程改造等方面的研究。近年来,已在 Trends in Biochemical Sciences、Trends in Biotechnology、Trends in Microbiology、FEMS Microbiology Reviews、Critical Reviews in Biotechnology、Cell Chemical Biology、Metabolic Engineering、Journal of Biological Chemistry、ACS Synthetic Biology、Microbiology Spectrum、Science China Life Sciences、Molecular Microbiology 和 Applied and Environmental Microbiology 等国内外 SCI 收录刊物发表论文 30 余篇。