

多酮类化合物的生物合成

沈月毛 甘烦远 杜良成 郝小江*

(中国科学院昆明植物研究所 昆明 650204)

摘 要 近 10 年来,随着分子生物学的研究方法和技术在生物有机化学中的广泛应用,天然产物尤其是多酮类化合物的生物合成研究取得了令人瞩目的进展。本文简单地介绍了天然多酮类化合物的生物合成途径。

关键词 天然产物 多酮 生物合成途径

中图分类号: O 629; Q 559 文献标识码: A 文章编号: 1005-281X(2000)04-0401-08

The Biosynthesis of Polyketides

Shen Yuemao Gan Fanyuan Du Liangcheng Hao Xiaojiang

(Kunming Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences, Kunming 650204, China)

Abstract During recent ten years, the research on biosynthesis of natural products, particularly of polyketides has made staggering progress with the application of the methods and techniques transplanted from molecular biology into bioorganic chemistry. The biosynthetic pathways of natural polyketides were briefly reviewed in this article.

Key words natural products; polyketides; biosynthetic pathways

一、多酮假说

1893 年 Collie^[1]发现有很多天然产物是由 $[\text{CH}_2\text{CO}]$ 单元组成的,因此于 1907 年提出了“多酮(polyketide)”这一概念^[2]。例如主要分布于菌藻复合体地衣类中的缩酚酸,它们的直接构造单元是苔色酸(orsellinic acid)^[4]。而很明显,苔色酸可看成是由 4 个 $[\text{CH}_2\text{CO}]$ 单元组成的,而且化学合成也可以将通过乙酰乙酸乙酯合成的去氢乙酸(1)转化为苔色酸(4)(图 1),其中间过程实际上是 1 开环生成 2,后者分子内的醇醛缩合生成 3,3 经过脱水、烯醇化得到 4,由于最终产物具有芳香性,所以后两步反应是自发进行的。

但是 Collie 的发现在当时并未引起注意。直到本世纪中叶,Robinson^[3]的实验使得 Collie 的思想得以复活,而且 Birch^[4]于 1953 年独立提出其醋酸假说:许多天然产物的生物合成单元 $[\text{CH}_2\text{CO}]$ 可能与醋酸有关,人们才注意到苔色酸可看成是由四分子的醋酸缩合而成的(图 1)。今天我们所理解的“多酮假说(polyketide hypothesis)”实际上和 Birch 当年的构思本质上一致。

收稿: 1999 年 11 月, 收修改稿: 2000 年 7 月

*◎通讯联系人 12 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

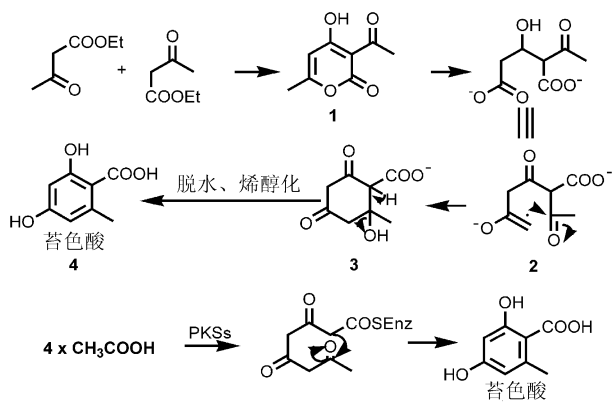


图 1 苔色酸的仿生合成及生物合成途径

二、多酮类化合物的分类

根据生物合成中酶的不同,多酮类化合物可划分为:芳性、非芳性(包括大环内酯、多烯、多醚)和植物多酮类化合物^[5—9]。芳性多酮类化合物的合成酶与 II 型脂肪酸合成酶^[10](type II fatty acid synthases, type II FASs)类似,是一组分立的酶组成的复合体,各个酶能够多次重复催化同一性质的反应,中间体在该复合体上进行“环绕”式碳链增长(图 2)^[11],所以称

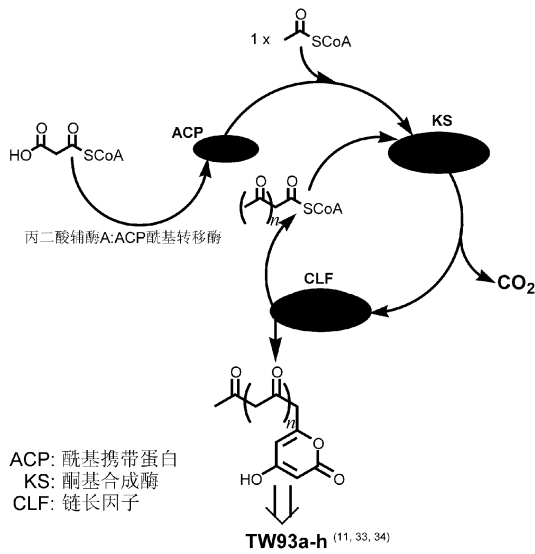


图 2 II 型多酮类化合物生物合成分子模型^[11]

为 II 型多酮合成酶(type II polyketide synthases, type II PKSs),所合成的化合物也就是 II 型多酮(type II polyketide)。与此相仿,非芳性多酮类化合物的合成酶与 I 型脂肪酸合成酶^[12](type I fatty acid synthases, type I FASs)类似,是一个巨型多功能蛋白,由多个具有催化活性的单元组成,每个单元只能催化某一特定反应,多酮中间体在该多功能蛋白上“推进”式增长碳链(图 3)^[11],所以称为 I 型多酮合成酶(type I polyketide synthases, type I PKSs),由此产生的化合物也就是 I 型多酮(type I polyketide)。植物多酮类化合物的合成机理与上述两类都不同,该类化合物的合成酶直接以简单羧酸的乙酰辅酶 A 为底物^[13]。

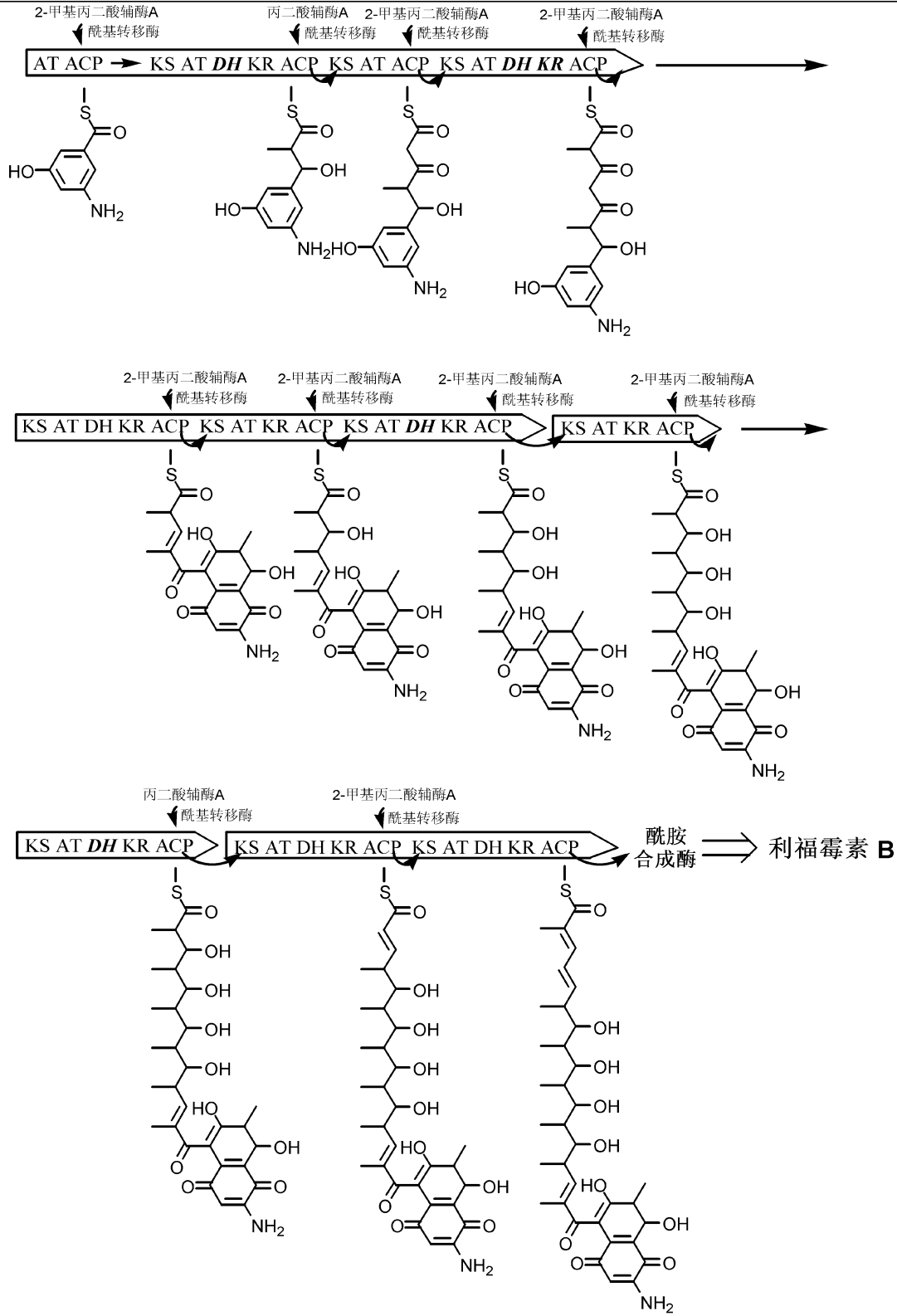


图 3 I 型多酮类化合物生物合成分子模型

三、多酮合成的基本步骤

1. 选择起始单元

选择多酮链的起始单元(starter unit)是多酮类化合物生物合成的第一步,由相应的酶完成。理论上,所有酰基辅酶 A 都可能成为起始单元。对于 II 型多酮类化合物的生物合成而言,乙酰辅酶 A 是最常见的起始单元。例外的情况也并不少见,如 anthracyclines、daunorubicin、doxorubicin^[14]的起始单元就是丙酸。另一个更有代表性的例子是四环素(tetracycline),7-氯四环素(7-chlorotetracycline)的起始单元既有可能是丙二酸酰胺也有可能是丙二酸^[15,16]。

I 型多酮类化合物生物合成起始单元的多样性更加显著。例如在利福霉素 B 中,一非常见氨基酸,3-氨基-5-羟基苯甲酸(3-amino-5-hydroxybenzoic acid, AHBA)是其起始单元^[17]。

植物多酮类化合物的起始单元更为广泛,可包括乙酰辅酶 A、长链酰基辅酶 A、香豆酰基辅酶 A(coumaroyl-CoA)。有一类植物分泌的粘性化学防卫素,如 anacardic acids,它们的起始单元是棕榈酸(palmitate)和硬脂酸(stearate)^[18]。

2. 合成多酮链

多酮链(poly- β -keto-acyl-CoA's)是通过重复醇醛缩合合成的,其反应机理与有机反应中的一样^[19]。合成 II 型和植物多酮类化合物的底物(反应物),也叫做延展单元(extension unit),一般是醋酸,直接参与反应的是其活化态丙二酸单酰辅酶 A(malonyl-CoA)。I 型多酮类化合物的延展单元就比较复杂,包括醋酸、丙酸、丁酸等,相应的活化态是丙二酸单酰辅酶 A、甲基丙二酸单酰辅酶 A、乙基丙二酸单酰辅酶 A。图 3 所示利福霉素 B^[17]多酮链的延展单元有醋酸和丙酸。

3. 修饰多酮链

修饰反应可以在新生多酮链(nascent polyketide chain)的两个部分进行,一是 β -多酮链,另一是起始单元。酮基的还原和紧随其后的脱水反应是最常见的多酮链修饰反应。在 I 型多酮类化合物的生物合成过程中, β -多酮链(poly- β -ketone chain)的修饰和延长同步进行^[11,20](图 3);II 型多酮类化合物 β -多酮链的修饰,包括有酮基的还原^[21]、羟基的甲基化^[22],可能是在整个链合成之后进行的。植物多酮类化合物 β -多酮链的修饰相对复杂,在此难以说明清楚。起始单元的修饰常见于 I 型多酮类化合物,图 3 所示,在利福霉素 B 的生物合成进行到四酮的时候,其起始单元 AHBA 被羟基化、氧化形成对苯醌,随后的 Michael 加成生成 1,4-对萘醌。

4. 释放多酮链

多酮链的释放,猜想是通过某一能够使新生多酮链降解的反应完成的^[11]。内酯化和内酰胺化是 I 型多酮链的典型释放反应(图 3);II 型多酮链的末端内酯化(图 2)或由于酮基的还原促成链的特定折叠、酶(如环化酶)作用等导致的优势醇醛缩合^[11]都有可能是释放反应。

5. 下游酶修饰多酮类化合物

对多酮类化合物的修饰反应常见的有:脱水芳构化、甲基化、氧化、酰基化、卤代、甙化、氧化偶联等,与多酮合成酶无关,但对天然多酮类化合物的多样性起很大的决定作用。

四、I 型多酮合成

目前只从微生物中发现有 I 型多酮类化合物, 大环内酯和大环酰胺是这类化合物的主要结构特征。它们的生物合成与 I 型脂肪酸类似, 但是差异也很明显。脂肪酸是初级代谢产物, 在多酶复合体 (multienzyme complex) 上由乙酰辅酶 A 通过重复线性醇醛缩合组成碳链。每一次缩合之后, 一个完整的 β -羰基还原循环, 包括酮基的还原 (ketoreduction)、脱水 (dehydration) 和烯醇基的还原 (enoyl reduction) 产生碳氢链^[23—25]。对于 I 型多酮类化合物的生物合成而言, 该 β -羰基还原循环可能完全、部分或根本不发生, 所以 I 型多酮链中有碳氢链、羟基和羰基等官能团并存。图 3 所示利福霉素 B 的生物合成, 第一个酮基被还原为羟基, 第二个酮基不仅被还原而且有脱水反应紧随其后, 但是没有烯酰基的还原反应。有很多文献报道了 I 型多酮类化合物生物合成的化学和生物化学特征^[26]。

五、II 型多酮合成

II 型多酮类化合物主要来源于细菌, 所以也叫做细菌多酮, 由醇醛缩合产生的芳环是其主要结构特征。在最近 10 年里, 遗传学方法广泛应用于该类化合物的生物合成研究^[27]。Khosla 及其同事们^[28—30]通过将来源于 *Streptomyces coelicolor* 合成 actinorhodin 的基因簇^[31, 32] (gene cluster) 进行重组, 分析重组质粒所产生化合物的结构, 提出了芳性多酮类化合物生物合成的分子模型和相关酶的功能。作者^[11, 33, 34]通过分离、鉴定 12 个重组质粒 (plasmid) 的 II 型多酮化合物, 提出图 4 所示的 II 型多酮生物合成途径。

六、植物多酮合成

1. 查尔酮的合成

根据定义, 查尔酮合成酶 (chalcone synthase, CHS) 是属于多酮合成酶 (PKS), 因为它和脂肪酸及其它多酮合成酶一样, 催化丙二酸单酰辅酶 A 的脱羧醇醛缩合。它和其它多酮合成酶最大的差别在于: 查尔酮合成酶直接用游离的丙二酸单酰辅酶 A 作底物, 而无论是 I 型多酮或 II 型多酮合成酶都需要通过酰基转移酶 (acyl carrier protein) 的 4'-phosphopantetheine 残基将丙二酸单酰辅酶 A 或其衍生物转移到酮基合成酶 (ketone synthase, KS) 上; 另外, 从酶的氨基酸序列来看, CHSs 与其它的 PKSs 和 FASs 都不相同^[35]。CHS 以香豆酰基辅酶 A 为起始单元, 用三分子的丙二酸单酰辅酶 A 作底物, 连续完成三步脱羧醇醛缩合, 所生成的四酮经环化产生柚配基查尔酮 (naringenin chalcone), 该化合物是花青甙类色素 (anthocyanin pigment) 和植物黄酮 (plant flavonoid) 的前体。

CHS 基因最早是从欧芹 (parsley, *Petroselinum hortense*) 中克隆出来的^[36], 这一类仅分布于高等植物的多酮合成酶实际上是一庞大的家族。该家族不仅包括来源于被子植物和裸子植物的 CHSs, 还有与 CHSs 相关的 1, 2-二苯乙烯合成酶 (stilbene synthases, STSs)。这两类酶的氨基酸序列有 65% 相同, 而且合成相同的四酮。然而, STSs 所释放的四酮在环化时发生了脱羧反应, 从而生成了与查尔酮不同的产物, 1, 2-二苯乙烯^[37]。

2. 脂肪酸类植物多酮的合成

与脂肪酸结构类似的植物多酮很多, 以结构特征为依据可将它们分成非常见脂肪酸和

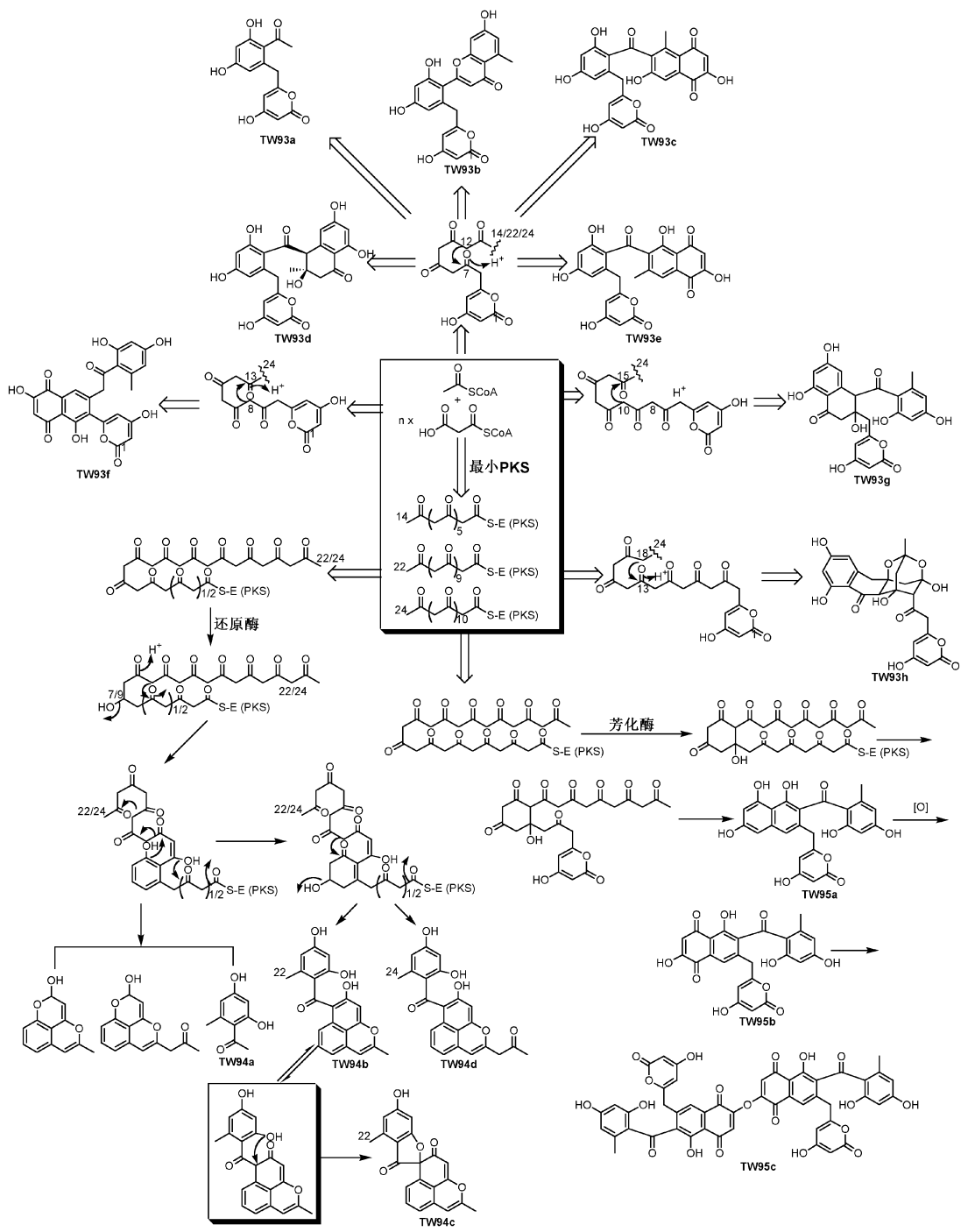


图 4 重组质粒中 II 型多酮生物合成途径^[11]

乙酰配体类化合物 (acetogenin)。虽然它们的生物合成过程还不完全清楚,但是从结构分析可以推测起始单元是一些常见或非常见的脂肪酸。如植物化学防卫素 anacardic acids 的起始单元是棕榈酸和硬脂酸。

大多数非常见脂肪酸可看成是次生代谢产物,但有很多是来源于其它途径,如脱氢反应、氧化反应等。只有一些超长链脂肪酸如 anacardic acid,可能与多酮途径有关。

乙酰配体类化合物是一类来源于蕃荔枝科植物的多酮类化合物。Cole^[38]及其同事于 1982 年报道了首例该类化合物的分离和结构鉴定,当时 Cole 称这类化合物为双(四氢呋喃)脂肪酸内酯。由于具有显著的抗肿瘤活性并且结构新颖,立即引起了广泛的关注和研究热情,到 1996 年初,已从蕃荔枝科 26 种植物中分离鉴定了 220 多个该类化合物^[39]。因为这类化合物被发现较晚,所以还没有与生物合成有关的实验报道^[39]。通过分析结构特征,可以推测:(1) acetogenin 可能是以脂肪酸为起始单元,通过多酮途径延长碳链;(2) 四氢呋喃环可能是由双键的环氧化物在酶催化下的连锁亲核取代反应生成的;(3) 内酯环先于呋喃环形成,进一步分析推测呋喃环的三碳支链可能来源于乙酰甲酰辅酶 A。

3. 其它类型植物多酮的合成

6-羟基蜂蜜曲菌素(6-hydroxymellein)是胡萝卜(carrot, *Daucus carota*)经感染或某种化学物质诱导时产生的五酮,甲基化即生成属于植物抗毒素类的 6-甲氧基蜂蜜曲菌素^[40—42]。

兰花的球茎产生一些联苳类化合物,如 3,3',5-三羟基联苳(3,3',5-trihydroxybibenzyl),从生源上讲属于四酮。与查尔酮不同,其起始单元是二氢-间-香豆酰辅酶 A (dihydro-*m*-coumaryl-CoA)。联苳合成酶也是用二氢-间-香豆酰辅酶 A 而不是间-香豆酰辅酶 A 和丙二酸单酰辅酶 A 作底物,表明这是一个与查尔酮不一样的途径^[43]。

参 考 文 献

- [1] Collie N J, *J. Chem. Soc.*, **1893**, 63, 329.
- [2] Collie N J, *Proc. Chem. Soc. (London)*, **1907**, 23, 230.
- [3] Robinson R, *J. Roy. Soc. Arts*, **1948**, 96, 795.
- [4] Birch A J, Donovan F W, *Austral. J. Chem.*, **1953**, 6, 360.
- [5] O'Hagan D, *The Polyketide Metabolites*, Horwood, Chichester, **1991**.
- [6] Rawlings B J, *Nat. Prod. Rep.*, **1999**, 16, 425.
- [7] Rawlings B J, *Nat. Prod. Rep.*, **1997**, 14, 523.
- [8] O'Hagan D, *Nat. Prod. Rep.*, **1995**, 12, 1; **1993**, 10, 593; **1992**, 9, 447.
- [9] Simpson T J, *Nat. Prod. Rep.*, **1991**, 8, 573; **1987**, 4, 339; **1985**, 2, 321; **1984**, 1, 28.
- [10] Malpartida F, Hopwood D A, *Nature*, **1984**, 309, 462.
- [11] Shen Y, *Doctoral Dissertation*, Kunming Institute of Botany, CAS, **1998**.
- [12] Donadio S, Staver M J, Mcalpine J B, Swanson S J, Katz L, *Science*, **1991**, 252, 675.
- [13] Hahlbrock K, in *Biochemistry of Plants*(ed. Conn E E), Academic Press, New York, **1981**, 425—456.
- [14] Hutchinson C R, *Chem. Rev.*, **1997**, 97, 2525.
- [15] Thomas R, Williams D J, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 667.
- [16] Thomas R, Williams D J, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 802.
- [17] Yu T-W, Shen Y, Doi-Katayama Y, Tang L, Park C, Moore B S, Hutchinson C R, Floss H G, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1999**, 96, 9051.
- [18] Walters D S, Craig R, Mumma R O, *Phytochemistry*, **1990**, 29, 1815.
- [19] Harris T M, Harris C M, *Pure & Appl. Chem.*, **1986**, 58, 283.

- [20] Donadio S, Staver M J, Mcalpine J B, Swanson S J, Katz L, *Gene*, **1991**, 115, 97.
- [21] McDaniel R, Ebert-Khosla S, Hopwood D A, Khosla C, *Science*, **1993**, 262, 1546.
- [22] Thomas R, Williams D J, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 802.
- [23] Mahler H R, Cordes E H, *Biological Chemistry* (2nd ed.), Harper and Row, New York, **1971**.
- [24] Staunton J, *Primary Metabolism: a Mechanistic Approach*, Clarendon Press, Oxford, **1978**.
- [25] Lynen F, *Eur. J. Biochem.*, **1980**, 112, 431.
- [26] Katz L, *Chem. Rev.*, **1997**, 97, 2557.
- [27] Hopwood D A, *Chem. Rev.*, **1997**, 97, 2465.
- [28] McDaniel R, Ebert-Khosla S, Hopwood D A, Khosla C, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 11671.
- [29] Fu H, Ebert-Khosla S, Hopwood D A, Khosla C, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 4166.
- [30] McDaniel R, Ebert-Khosla S, Hopwood D A, Khosla C, *Science*, **1993**, 262, 1546.
- [31] Brockmann H, *Angew. Chem.*, **1964**, 76, 863.
- [32] Gorst-Allman C P, Rudd B A, Chang C J, Floss H G, *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 455.
- [33] Yu T-W, Shen Y, McDaniel R, Floss H G, Khosla C, Hopwood D A, Moore B S, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 7749.
- [34] Shen Y, Yoon P, Yu T-W, Floss H G, Hopwood D A, Moore B S, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1999**, 96, 3622.
- [35] Lanz T, Tropf S, Marner F-J, Schroeder J, Schroeder G, *J. Biol. Chem.*, **1991**, 266, 9971.
- [36] Reimold U, Kroeger M, Kreuzaler F, Hahlbrock K, *EMBO J.*, **1983**, 2, 1801.
- [37] Schroeder J, Schroeder G, *Z. Naturforsch.*, **1989**, 45c, 1.
- [38] Jolad S D, Hoffmann J, Schram K H, Cole J R, *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 3151.
- [39] Zeng L, Ye Q, Oberlies N H, Shi G, Gu Z, He K, *Nat. Prod. Rep.*, **1996**, 13, 275.
- [40] Kurosaki F, Itoh M, Kizawa Y, Nishi A, *Arch. Biochem. Biophys.*, **1993**, 300, 157.
- [41] Kurosaki F, Itoh M, Nishi A, *Phytochemistry*, **1994**, 35, 297.
- [42] Kurosaki F, *Phytochemistry*, **1994**, 37, 727.
- [43] Reinecke T, Kindle H, *Phytochemistry*, **1994**, 35, 63.