

黄酮类化合物抑制 β -酮酰基-ACP 还原酶的 构效关系研究

袁海华, 荀航, 姚曦, 王进, 汤锋*

(国际竹藤中心, 国家林业和草原局/北京市共建竹藤科学与技术重点实验室, 北京 100102)

摘要:【目的】 β -酮酰基-ACP还原酶 (FabG) 是脂肪酸生物合成途径中的关键酶, 是一个筛选、开发抑菌剂的潜在靶点。明确不同种类黄酮类化合物对FabG的抑制能力和分子结构之间的关系, 并探讨黄酮类化合物对FabG的作用机制。为寻找和开发、利用新型FabG抑制剂提供理论依据和实际应用基础, 为植物资源高值化利用提供新思路。【方法】通过体外酶活测定系统评价了29种黄酮类化合物对FabG的抑制作用, 通过分析构效关系总结得到了这些具有FabG抑制活性的黄酮类化合物的基本结构特征, 通过分子对接预测了代表性黄酮、黄酮醇与FabG的抑制作用模式, 并通过抑制动力学探讨了黄酮类化合物抑制FabG时对辅酶NADPH、底物EAA的抑制类型。【结果】在质量浓度为25 mg/L时, 阳性对照白藜芦醇的抑制率为70.79%; 木犀草素、杨梅素、槲皮素的抑制率分别是56.16%、49.01%和45.90%, 另有11种黄酮类化合物对FabG的抑制率大于20%。具有抑制FabG活性的黄酮类化合物基本结构特征是: A环上C-5、C-7以及B环C-4'位同时存在羟基, C环具有C-4位羰基和C-2、C-3位碳间双键, B环增加邻位羟基取代会提升其抑制FabG活性。分子对接模拟显示, 黄酮类化合物可以进入容纳天然底物 β -酮酰基-ACP的活性位点通道, 通过氢键、 π 相互作用等结合力与FabG-NADP⁺复合物的Tyr-151、Ser-138等关键活性氨基酸残基产生结合作用。抑制动力学测定结果表明, 黄酮类化合物抑制FabG时, 和底物 (EAA) 是竞争性关系, 和辅酶 (NADPH) 是反竞争性关系。【结论】黄酮类化合物抑制FabG具有显著的构效关系。黄酮类化合物通过与FabG-NADP⁺复合物结合, 与底物竞争活性位点, 从而对FabG产生抑制作用。黄酮类化合物的抑制FabG活性与其分子结构密切相关, 主要活性基团为A环和B环上的羟基取代基。研究结果为理解黄酮类化合物对FabG的抑制作用提供了分子层面的证据。同时, 为以FabG为作用靶点, 对林源植物中的黄酮类化合物进行抑菌剂相关开发利用提供了理论基础。