

王海洪, 胡喆. 细菌 3-酮脂酰 ACP 还原酶的研究现状与展望 [J]. 华南农业大学学报, 2022, 43(6): 148-159.  
WANG Haihong, HU Zhe. Research status and prospect on bacterial 3-oxoacyl-ACP-reductase[J]. Journal of South China Agricultural University, 2022, 43(6): 148-159.



# 细菌 3-酮脂酰 ACP 还原酶的研究现状与展望

王海洪, 胡 喆

(华南农业大学 生命科学学院/广东省农业生物蛋白质功能与调控重点实验室, 广东 广州 510642)

**摘要:** 3-酮脂酰 ACP 还原酶属于短链醇脱氢酶/还原酶 (SDR) 超家族蛋白, 参与细菌脂肪酸及相关物质合成, 负责催化 3-酮脂酰 ACP 还原为 3-羟脂酰 ACP。3-酮脂酰 ACP 还原酶在细菌中广泛存在, 且氨基酸序列较为保守, 然而其生物学功能却展现出多样性。本文对近年来细菌 3-酮脂酰 ACP 还原酶的结构特性、生物学功能和抑制剂等方面的研究进展进行综述, 为加深对 3-酮脂酰 ACP 还原酶的理解和抗菌药物的开发提供有益的借鉴。

**关键词:** 3-酮脂酰 ACP 还原酶; II 型脂肪酸合成系统; 抑制剂  
**中图分类号:** Q933      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1001-411X(2022)06-0148-12

## Research status and prospect on bacterial 3-oxoacyl-ACP-reductase

WANG Haihong, HU Zhe

(College of Life Sciences, South China Agricultural University/ Guangdong Provincial Key Laboratory of Protein Function and Regulation in Agricultural Organisms, Guangzhou 510642, China)

**Abstract:** 3-oxoacyl-ACP-reductase, a member of short chain dehydrogenase/reductase(SDR) super family, participates in the biosynthesis of bacterial fatty acid and derivatives by catalyzing the reduction of 3-oxoacyl-ACP to 3-hydroxyacyl-ACP. 3-oxoacyl-ACP-reductase is ubiquitously exist in bacterial and highly conserved in amino acid sequence, however, it has diverse biological functions. In this review, we summarize the advance of structures, biological functions and inhibitors of 3-oxoacyl-ACP-reductase in recent years. This paper will provide useful references for further understanding of 3-oxoacyl-ACP-reductase and antibacterial drug design.

**Key words:** 3-oxoacyl-ACP-reductase; Fatty acid synthesis system II; Inhibitor

脂肪酸是细胞生物主要的组成成分之一, 是细胞膜磷脂、三酰甘油酯 (脂肪) 和糖脂的重要组成部分<sup>[1]</sup>。按碳链是否有支链可分为直链脂肪酸和支链脂肪酸<sup>[2]</sup>; 按照主碳链的碳原子数目, 可以分为偶数脂肪酸和奇数脂肪酸, 其中细胞膜的主要成分多为偶数脂肪酸<sup>[3]</sup>; 按照含不饱和碳碳双键的数目, 可以

分为饱和脂肪酸、单不饱和脂肪酸和多不饱和脂肪酸, 生物体中单不饱和脂肪酸居多<sup>[4]</sup>, 按照双键构型, 不饱和脂肪酸又可分为顺式脂肪酸和反式脂肪酸, 生物体的不饱和脂肪酸主要为顺式不饱和脂肪酸<sup>[5]</sup>。

细菌通过调节脂肪酸的种类和组成, 调节细胞

膜的流动性, 适应不同的生长环境<sup>[6-7]</sup>。此外脂肪酸还可以通过  $\beta$ -氧化途径为细菌提供大量的能量, 是一种重要的储能物质<sup>[8-9]</sup>。

细菌能够从头合成脂肪酸, 除了为膜磷脂和糖脂的合成提供底物外, 还可为硫辛酸、生物素、鼠李糖脂、聚羟基脂肪酸 (PHA/PHB)、类脂 A、N-脂酰高丝氨酸内酯类 (AHLs) 和可扩散信号分子 (Diffusible signal factor, DSF) 等的合成提供前体<sup>[3, 10-14]</sup>。

目前对细菌脂肪酸合成系统已经进行了深入的研究, 对一些关键酶的催化机理、生物学功能及其多样性也有众多的综合性论述, 但鲜见 3-酮脂酰 ACP 还原酶 (3-oxoacyl-ACP-reductase, OAR) 的系统性总结。本文对细菌 3-酮脂酰 ACP 还原酶的

研究进行系统性总结, 以便为今后的科学研究提供参考。

### 1 脂肪酸合成系统

细胞生物有 2 种类型的脂肪酸合成系统。哺乳动物、真菌以及分枝杆菌采用 I 型脂肪酸合成系统 (Fatty acid synthesis I, FAS I), 特点为脂肪酸的合成由 1 个多结构域的复杂脂肪酸合酶催化, 其中每个结构域催化 1 个特定的生化反应, 而脂酰基团由酰基载体蛋白 (Acyl carrier protein, ACP) 结构域携带, 在各结构域间传递脂酰基团<sup>[15-16]</sup>。FAS I 的最终产物一般为棕榈酸。另外, 该系统不合成不饱和脂肪酸<sup>[17]</sup>。

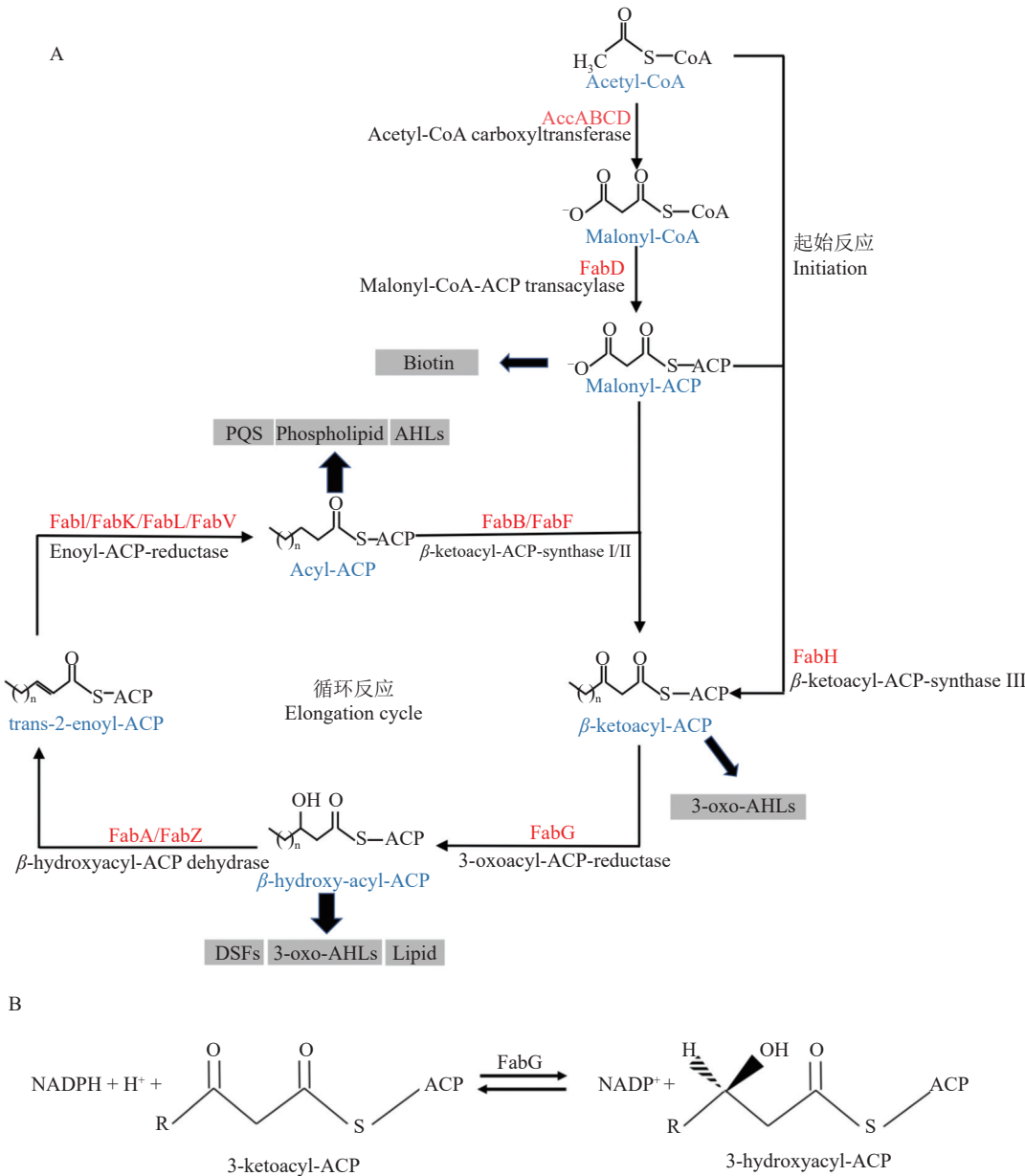


图 1 细菌脂肪酸合成途径 (A) 与 OAR 催化反应机制 (B)

Fig. 1 The pathway of fatty acid biosynthesis in bacterial (A) and the reduction of 3-oxoacyl-ACP catalyzed by 3-oxoacyl-ACP reductase (B)

细菌和植物采用 II 型脂肪酸合成系统 (Fatty acid synthesis II, FAS II) 合成脂肪酸 (图 1A)<sup>[18]</sup>。FAS II 的每一步反应均由独立的酶催化完成, 脂酰基团由酰基载体蛋白 ACP 携带, 可产生各种类型的脂酰 ACP, 为不同的最终产物提供前体<sup>[19-20]</sup>。同时, FAS II 也可产生顺-3 烯脂酰 ACP, 合成不饱和脂肪酸<sup>[5, 21-22]</sup>。因此, 虽然 I 型和 II 型脂肪酸合成系统的生化反应相似, 但参与催化的酶在结构和组成上有很大差异, 这使得细菌脂肪酸合成途径成为开发新型抗菌药物的热门靶点<sup>[23-24]</sup>。

FAS II 可分为起始反应和循环反应 2 部分 (图 1A)<sup>[18]</sup>。以大肠埃希菌 *Escherichia coli* 脂肪酸合成途径为例, 起始反应的底物为乙酰-CoA, 由乙酰辅酶 A 羧化酶 (AccABCD) 将其转化为丙二酸单酰-CoA, 接着在丙二酸单酰辅酶 A:ACP 酰基转移酶 (FabD) 的催化下生产丙二酸单酰 ACP, 完成脂肪酸合成的起始反应<sup>[25]</sup>。循环反应的第 1 次循环由 3-酮脂酰 ACP 合成酶 III (FabH) 将丙二酸单酰 ACP 和乙酰-CoA 缩合, 生成 3-酮基丁酰 ACP 开始<sup>[26]</sup>; 接下来由 3-酮脂酰 ACP 还原酶 (FabG) 催化, 将 3-酮基丁酰 ACP 还原为 3-羟基丁酰 ACP; 然后由 3-羟脂酰 ACP 脱水酶 (FabA 或 FabZ) 催化 3-羟基丁酰 ACP 生成反-2-丁烯酰 ACP<sup>[27-28]</sup>; 最后由烯脂酰 ACP 还原酶 (FabI) 催化反-2-丁烯酰 ACP, 生成丁酰 ACP, 至此完成第 1 次循环<sup>[29-30]</sup>。接下来的循环反应, 由 3-酮脂酰 ACP 合成酶 I 或 II (FabB 或 FabF) 催化脂酰 ACP 与丙二酸单酰 ACP 缩合开始, 之后经 FabG 还原, FabA 或 FabZ 脱水和 FabI 再次还原完成<sup>[31-32]</sup>。每一轮循环增加 2 个碳原子, 直到合成棕榈酰 ACP (C<sub>16</sub>-ACP) 或硬脂酰 ACP (C<sub>18</sub>-ACP)<sup>[33]</sup>。在大肠埃希菌中不饱和脂肪酸也可由 FAS II 酶催化合成。当碳链延伸到反-2-癸烯酰 ACP 时, 双功能酶 FabA 行使其癸烯酰 ACP 异构酶的功能将反-2-癸烯酰 ACP 异构为顺-3-癸烯酰 ACP, 顺 3-癸烯酰 ACP 不能被 FabI 催化, 而是被 FabB 缩合进入下个循环反应, 最终保留双键形成棕榈油酰 ACP (C<sub>16:1</sub>) 或异油酰

ACP (C<sub>18:1</sub>)<sup>[34-35]</sup>。

## 2 细菌脂肪酸合成中的 3-酮脂酰 ACP 还原酶

细菌脂肪酸合成反应中, 3-酮脂酰 ACP 还原酶 (OAR) 催化 3-酮基脂酰 ACP 还原为 3-羟基脂酰 ACP。OAR 是氧化还原酶, 以 NADPH 为辅因子, 极少数的 OAR 也可以利用 NADH<sup>[23, 36-37]</sup>。与参与细菌脂肪酸合成的其他酶不同, 细菌 OAR 较为保守, 目前已经报道的参与细菌脂肪酸合成的 OAR 均为大肠埃希菌 FabG 的同源蛋白, 且编码基因均处在脂肪酸合成簇中。

大肠埃希菌 FabG 是首个报道的 OAR, 也是研究最为透彻的 OAR。*fabG* 基因位于脂肪酸合成基因簇 *plsX-fabH-fabD-fabG-acpP-fabF* 中。Zhang 等<sup>[38]</sup>证明, *fabG* 与上游的 *fabD* 基因共转录, 在 *fabD* 与 *fabG* 的间隔序列中插入转录终止元件可使 *fabG* 无法转录。此外, 转录终止元件的插入对大肠埃希菌是致死的, 也证明了 *fabG* 是必需基因<sup>[39]</sup>。Lai 等<sup>[40]</sup>构建了大肠埃希菌 *fabG* 的温度敏感突变菌株 CL104。CL104 在 30 °C 时能够正常生长, 在 42 °C 时, 由于 FabG 蛋白稳定性降低, 菌体不能生长, 这再次证明 FabG 是大肠埃希菌唯一参与脂肪酸合成的 OAR。

类似的脂肪酸合成基因簇在细菌中广泛存在。王海洪课题组先后对乳酸乳球菌 *Lactococcus lactis*、茄科雷尔氏菌 *Ralstonia solanacearum*、苜蓿中华根瘤菌 *Sinorhizobium meliloti*、野油菜黄单胞菌 *Xanthomonas campestris* pv. *campestris* 和铜绿假单胞菌 *Pseudomonas aeruginosa* 脂肪酸合成基因簇中的 *fabG* 基因开展研究, 结果证明这些 *fabG* 均为必需基因, 且参与脂肪酸合成 (图 2)<sup>[41-45]</sup>。

除脂肪酸合成基因簇中的 *fabG* 被注释为 OAR 编码基因外, 细菌基因组还有多个基因被注释为 OAR 编码基因。例如乳酸乳球菌基因组中有 2 个 OAR 编码基因: *fabG1* 位于脂肪酸合成基因簇, *fabG2* 所处的基因簇也与脂肪酸合成相关。但

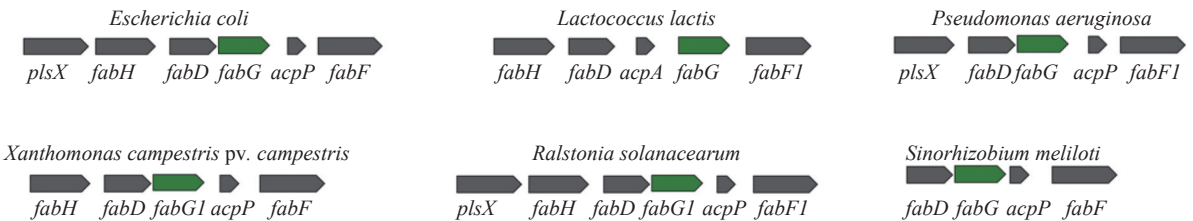


图 2 不同细菌中的脂肪酸合成基因簇与 OAR 编码基因

Fig. 2 The fatty acid biosynthesis gene cluster and gene encoding 3-oxoacyl-ACP reductase in different bacteria

是研究表明只有 *fabG1* 编码的蛋白参与脂肪酸合成。茄科雷尔氏菌基因组包含 1 条染色体和 1 个巨质粒, 生物信息学分析至少有 4 个基因被注释为 OAR 编码基因。*fabG1*(RSc1052)、*fabG3*(RSc0435)、*fabG4*(RSc0536) 位于染色体上, 而 *fabG2*(RSp0359) 位于巨质粒上。Feng 等<sup>[42]</sup> 研究表明, *fabG2* 虽然能被敲除, 突变菌株的脂肪酸组成显著改变, 3-羟基脂肪酸合成量减少, 而不饱和脂肪酸合成量增加, 但是发现只有 *fabG1* 是必需基因, 不能被敲除。在野油菜黄单胞菌基因组有 4 个被标注为 OAR 家族的编码基因: *fabG1*(XCC1018)、*fabG2*(XCC0416)、*fabG3*(XCC4003) 和 *fabG4*(XCC0384)。研究显示 FabG1 是一个典型的 OAR, 与大肠埃希菌 FabG 的序列一致性达到 69.1%。FabG1 在体内和体外均能够将 3-酮脂酰 ACP 还原为 3-羟脂酰 ACP, *fabG1* 是必需基因, 只有在过表达其他 OAR 时才能将其敲除<sup>[44]</sup>。同样, 铜绿假单胞菌中有 12 个基因被标注为 OAR 家族基因, 然而只有位于脂肪酸合成基因簇的 PA2967(*fabG*) 参与脂肪酸合成<sup>[45]</sup>; Cukier 等<sup>[46]</sup> 也通过构建条件突变菌株证明 *fabG* 是铜绿假单胞菌的必需基因。

2.1 细菌 3-酮脂酰 ACP 还原酶结构特点

细菌脂肪酸合成中的 OAR 属于短链醇脱氢酶/还原酶 (Short chain dehydrogenase/reductase, SDR) 超家族<sup>[47]</sup>。SDR 超家族是最大的蛋白质超家族之一, 至少有 160 000 的蛋白属于此家族<sup>[48]</sup>。根据催化底物和关键活性残基的不同, SDR 超家族可分为 7 个大类, 464 个家族。SDR 超家族蛋白一级结构的序列一致性仅为 15%~30%, 但在序列和结构上有一些共同的特征。SDR 超家族蛋白具有典型的 Rossmann 折叠结构, 中心为 6~7 个  $\beta$  折叠, 两侧各有 3~4 个  $\alpha$  螺旋<sup>[49]</sup>; 催化活性残基为 Tyr、Lys、Ser 和 Asn; 辅因子为 NADH 或 NADPH, 辅因子结合位点位于 N 端<sup>[50]</sup>。与中链醇脱氢酶/还原酶 (Medium chain dehydrogenase/reductase, MDR) 超家族蛋白催化需要金属离子作为辅因子不同, SDR 超家族蛋白催化不需要金属离子<sup>[51]</sup>。

OAR 单体含有 1 个典型的 Rossmann 折叠结构, 核心为 7~8 个  $\beta$  链构成的扭曲、平行的  $\beta$  折叠, 8 个  $\alpha$  螺旋依附于两侧。OAR 的辅酶结合位点 Gly-Xaa3-Gly-Xaa-Gly 位于 N 端, 中部含有 Ser-Xaa12-Tyr-Xaa3-Lys 催化基序。以上信息表明, OAR 的序列和结构符合 SDR 超家族蛋白典型特征, 属 SDR 家族中的 129C 亚家族<sup>[48]</sup>。

科学家们已经对大肠埃希菌、鼠伤寒沙门氏菌

*Salmonella enterica* serovar Typhimurium、炭疽杆菌 *Bacillus anthracis*、金黄色葡萄球菌 *Staphylococcus aureus*、肺炎克雷伯菌 *Klebsiella pneumoniae*、鲍曼不动杆菌 *Acinetobacter baumannii*、结核分枝杆菌 *Mycobacterium tuberculosis* 等超过 20 个细菌的 OAR 进行了结构分析, 所有的 OAR 都有着类似的三级结构<sup>[50, 52-56]</sup>。OAR 一般为 D2 对称性的四聚体, 即 2 个单体首先形成二聚体, 2 个二聚体再形成对称的四聚体。OAR 结合 NADPH 后, 形成 3-酮脂酰 ACP-OAR-NADPH 的复合体, OAR 的构象发生改变, 以容纳底物和辅因子, 并传递电子<sup>[57]</sup>。

大肠埃希菌 FabG 是研究最为透彻的 OAR, OAR 的众多关键活性位点均是在 FabG 中报道的。Price 等<sup>[54]</sup> 首先解析了大肠埃希菌 FabG 的蛋白结构, FabG 是典型的四聚体结构, 4 个单体形成 2 个二聚体界面, 进而形成四聚体。FabG 单体含有 1 个典型的 Rossmann 折叠结构, 核心为 7 个  $\beta$  链构成的扭曲、平行的  $\beta$  折叠, 通过 8 个  $\alpha$  螺旋依附于亚基的两侧。2 个单体的  $\alpha 4$ ,  $\alpha 5$  螺旋和  $\alpha 4'$ ,  $\alpha 5'$  螺旋形成疏水口袋, 容纳 3-酮脂酰 ACP 的脂酰链。2 个单体的  $\beta 7$  折叠和  $\alpha 6/\alpha 7$  螺旋形成亲水的口袋, 在结合 NADPH 及后续的构象改变中起着非常重要的作用 (图 3)。

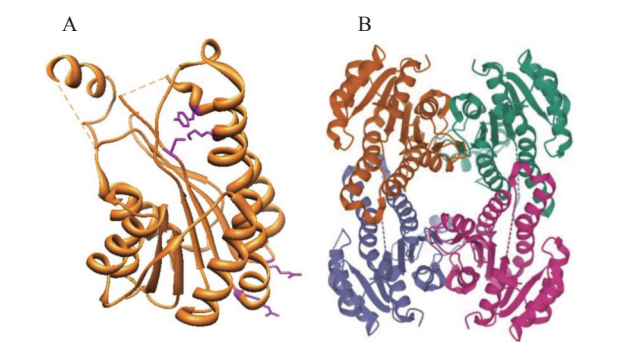


图 3 大肠埃希菌 FabG 的单体 (A) 和四聚体 (B) 晶体结构  
Fig. 3 The crystal structures of *Escherichia coli* FabG monomer (A) and tetramer (B)

Price 等<sup>[54]</sup> 进一步解析了 FabG 的活性位点, Tyr229 在空间上位于  $\alpha 6/\alpha 7$  螺旋相对的亲水口袋中, 参与了氢键网络的形成, Arg129 和 Arg172 在脂酰 ACP 和 FabG 的相互作用上起着重要作用。Price 等<sup>[54]</sup> 证明 Ser138、Tyr151 和 Lys155 的突变体蛋白与 NADPH 的结合能力减弱、对乙酰乙酰辅酶 A 的催化活性急剧降低。保守基序 Ser 138, Tyr151 和 Lys155 是必需氨基酸, 均集中在  $\alpha 5/\beta 5$  催化口袋附近, 在 NADPH 结合和电子传递中起着重要的作用。NADPH 的结合会增强 FabG 对脂酰 ACP 的亲

和力,降低最大结合浓度,引起蛋白构象的变化,导致 Ser138、Tyr151 和 Lys155 的重排。NADPH 中核糖结构上的羟基、Ser-Tyr-Lys 基序和四分子水形成质子传递通路。质子由 NADPH 提供,Tyr151 羟基介导,最终完成 3-酮脂酰 ACP 还原 (图 4A)<sup>[58]</sup>。

Ser138、Tyr151 和 Lys155 突变体蛋白虽然对乙酰乙酰辅酶 A 的催化活性急剧降低,但 FabG 的天然底物是 3-酮脂酰 ACP 而非脂酰辅酶 A<sup>[59]</sup>。对茄科雷尔氏菌 FabG1 的研究表明突变 Ser-Tyr-Lys 任意残基并不会丧失 OAR 的功能,在 42 ℃ 依然能够恢复大肠埃希菌 CL104 生长<sup>[42]</sup>。Hu 等<sup>[60]</sup> 对大肠埃希菌 FabG 催化活性位点展开研究,发现 Ser138Ala、Tyr151Phe 和 Lys155Ala 突变体蛋白在体外和体内都保有足够的 OAR 催化活性 (图 4B)。突变体蛋白不仅能互补大肠埃希菌 CL104 菌株,而且能互补鼠伤寒沙门氏菌温度敏感突变菌株 CL65。在 CL65 中纯化表达突变体蛋白,突变体蛋白在体外能够在起始反应和延伸反应中完成脂肪酸合成。进一步以 3-酮脂酰 ACP 为底物测定突变体蛋白活性,发现相对于野生型 FabG, Ser138Ala、Tyr151Phe 和 Lys155Ala 分别有 82%、59% 和 50% 的活力。这表明 Ser138、Tyr151 和 Lys155 并不是 EcFabG 的催化活性中心,更可能是作为维持催化中心结构的氨基酸存在。以上研究结果表明,OAR 可能存在不同于典型 SDR 超家族蛋白的电子传递机制和保守催化活性中心。

2.2 细菌 3-酮脂酰 ACP 还原酶的抑制剂研究

相比于细菌脂肪酸合成系统的其他成员,OAR 在不同细菌间较为保守,是非常优良的广谱抗生素开发靶位点<sup>[61]</sup>。有关筛选细菌 OAR 抑制剂的工作也取得积极进展<sup>[62-63]</sup>。

植物多酚类物质,尤其是黄酮类化合物对 OAR 具有抑制效果,如绿茶中的焙儿茶素 (Epigallocatechin gallate, EGCG) 及儿茶素是优良的抑菌剂。EGCG 及儿茶素以 FAS II 系统作为抑制靶点,有效地抑制了脂肪酸延伸过程中 FabG 和 FabI 所催化的还原反应<sup>[64]</sup>。单宁酸及枫叶提取物革兰阳性菌的抗菌活性也来自对 OAR 的抑制<sup>[65]</sup>。有研究表明,类黄酮和大环内酯亚胺对 FabG 有抑制作用,且为非特异性抑制,所以不能应用于临床<sup>[66]</sup>; 蜜素能够抑制 4 种革兰阴性细菌的 OAR,但存在细胞毒性和溶血作用<sup>[67]</sup>。反式肉桂酸及其衍生物也有很显著的 OAR 抑制能力,这些化合物不仅能阻遏 NADPH 结合,还能够与多个重要的氨基酸活性残基结合,阻止底物的靠近<sup>[68]</sup>。

Cukier 等<sup>[46]</sup> 筛选到 16 个铜绿假单胞菌 FabG 蛋白抑制物,其 IC<sub>50</sub> 仅为 nmol 级,是极具潜力的铜绿假单胞菌抗菌药物,对这些抑制物的结合位点进行分析,发现抑制剂均结合在 FabG 亚基相邻界面的变构位点;此外他们还发现抑制剂在 FabG 的结合主要依赖于疏水相互作用,但也有抑制剂依赖于特定的氢键与 FabG 结合。抑制剂一旦

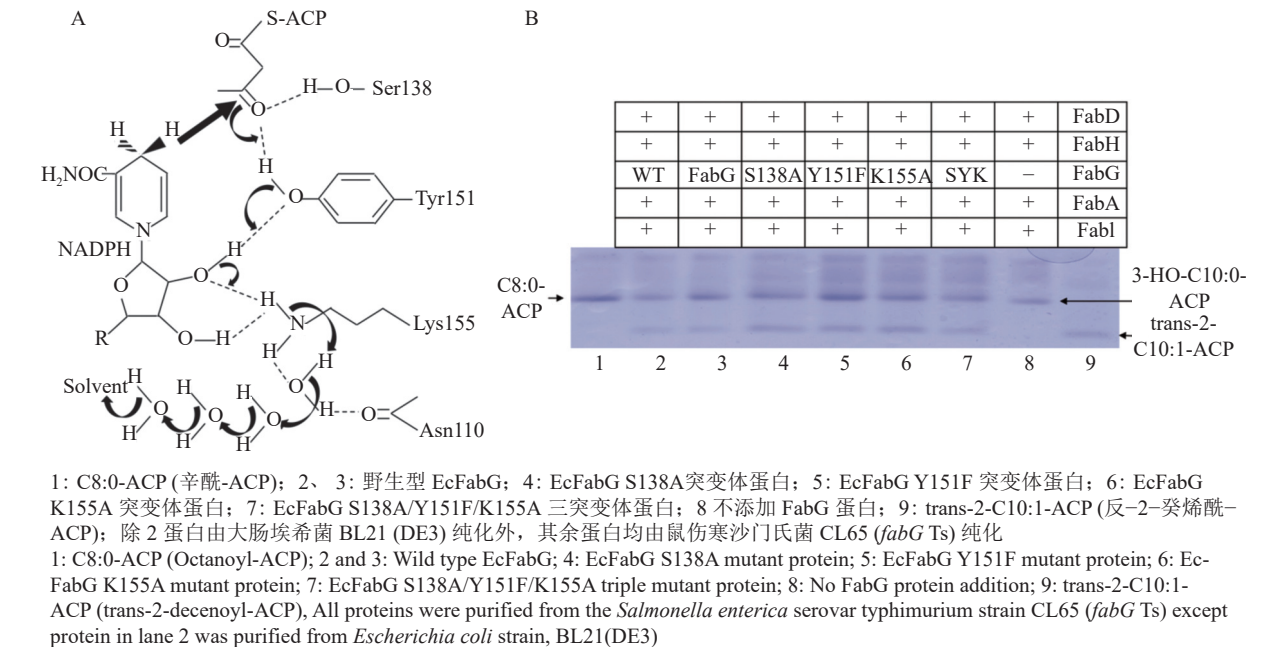


图 4 大肠埃希菌 FabG 假定催化机制 (A) 与突变体蛋白重建脂肪酸合成反应 (B)

Fig. 4 The postulated catalytic mechanism of *Escherichia coli* FabG (A) and reconstruction of fatty acid by mutant protein (B)

与 FabG 结合, 蛋白-抑制剂复合物的构象发生改变, 无法与 NADPH 结合<sup>[24]</sup>。然而这些化合物对其他 OAR 的抑制效果并不好。

Vella 等<sup>[56]</sup> 筛选出一系列 IC<sub>50</sub> 在 μmol 级的抑制物, 并且证明了这些抑制物与铜绿假单胞菌筛选到的抑制物一样, 结合在亚基界面的变构位点上, 尤其是 α4/α5 螺旋; 通过对变构位点的研究证明 Asn86 羰基、侧链基团 Tyr151 和 Lys155 参与结合 NADPH 的氢键形成, 而多肽链骨架上的 Gly182 和 Ile184 也可能参与; 抑制剂的结合位点主要由疏水残基组成, 通过一个额外的极性相互作用作用于亚基表面, 抑制物主要阻遏 NADPH 和 OAR 的相互作用。

Varakala 等<sup>[67]</sup> 通过高通量从细菌中筛选出 43 个可以抑制多个 FabG 的合成物, 其中 14 个为吡啶类, 29 个为酰胺类; 对药物动力学的研究表明, 其中 7 个可以在 μmol 级抑制多个 FabG 的活性; 5-溴-2-(噻吩-2-甲酰胺) 苯甲酸和 6-溴-2-(二甲氨基) 甲基)-5-羟基-1-苯基-1H-吡啶-3-甲酸乙酯能够抑制 6 个 FabG, 且 IC<sub>50</sub> 为 7~70 μmol/L, 2-(2,6-二氯苄基) 硫代) 吡啶 [1,5-a][1,3,5] 三嗪-4(3H)-酮能够抑制 4 个 FabG。

### 3 其他类型的 3-酮脂酰 ACP 还原酶

许多细菌基因组中, 除了 *fab* 基因簇的 *fabG* 基因外, 还有多个基因被标注为 OAR 编码基因。这些基因大体可分为 2 类: 一类编码的蛋白在体外和体内均具有 OAR 活性, 但它们不参与脂肪酸合成, 而是专一地参与一些次生代谢物的合成, 执行特殊的生物学功能; 另一类编码的蛋白没有 OAR 活性, 具体的生物学功能有待深入研究。

#### 3.1 分枝杆菌的 MabA 参与分枝酸的合成

分枝酸是分枝杆菌属细菌细胞壁的特殊成分, 是一类含 60~90 个碳原子的长链 3-羟基脂肪酸。研究证明分枝杆菌的膜磷脂脂肪酸由 I 型脂肪酸合成系统 (FAS I) 生成, 而分枝酸的合成则由 FAS II 催化。分枝杆菌首先通过 FAS I 以乙酰-CoA 为底物合成 16~26 碳的脂肪酸链, 接下来利用 FAS II 将碳链进一步延伸到 48~60 个碳, 进而形成分枝酸。分枝杆菌的 FAS II 相关基因包括 *fabD-acpM-kasA-kasB-accA* 基因簇和 *mabA-inhA* 基因簇。

Banerjee 等<sup>[69]</sup> 克隆了结核分枝杆菌的 *mabA*(Rv1483, MtFabG1), 并纯化得到 MabA 蛋白, MabA 蛋白能够消耗 NADPH, 并还原乙酰乙酰辅酶 A。这表明 MabA 蛋白具有 OAR 活性。

Marrakchi 等<sup>[70]</sup> 证实 MabA 参与结核分枝杆菌的分枝酸合成, 对短链的 3-酮脂酰脂肪酸的亲合力很低, 而对长链 (C8~C16) 的 3-酮脂酰脂肪酸的亲合力较高。Parish 等<sup>[71]</sup> 证实 *inhA* 与 *mabA* 共转录; 且只有在外源携带有编码 *mabA-inhA* 基因簇的质粒存在时才能将染色体上的 *mabA* 敲除, 这表明 *mabA* 是必需基因。此外 Parish 等<sup>[71]</sup> 也发现大肠埃希菌 *fabG* 并不能替换结核分枝杆菌的 *mabA*, 而耻垢分枝杆菌 *Mycobacterium smegmatis* 的 *mabA* 可以替换结核分枝杆菌 *mabA*, 并且替换菌株的分枝酸和细胞通透性没有改变。这表明分枝杆菌 FAS II 系统有独特的 OAR, 参与分枝酸的合成。

#### 3.2 苜蓿中华根瘤菌 NodG 参与结瘤因子合成

除染色体外, 苜蓿中华根瘤菌还有 1 个巨质粒 SymA, 与共生结瘤相关的 *nod* 基因簇位于该巨质粒上。*nod* 基因簇中的 *nodG* 被标注为 OAR, 其编码的蛋白与大肠埃希菌 FabG 的序列一致性达到 53%。*nodG* 不是苜蓿中华根瘤生长的必需基因, 敲除后并不影响菌体脂肪酸生成。但是体外和体内试验显示 NodG 具有 OAR 活性 (图 5A)。同时证明, 在过表达 *nodG* 的情况下可以敲除 *fabG*, 且突变菌株的脂肪酸组成与野生菌株一致。这表明 *nodG* 在苜蓿中华根瘤菌中行使与 *fabG* 相似的功能。然而遗传学的研究发现 *nodG* 缺失会导致苜蓿结瘤效率降低, 并证明其专一性地参与结瘤因子的合成 (图 5B)<sup>[43]</sup>。

#### 3.3 野油菜黄单胞菌 FabG2 是一种新型 OAR

可扩散信号分子 DSF 介导黄单胞菌的群体感应调控, 目前在黄单胞菌中已经鉴定到 4 种 DSF 类信号, 它们的化学本质是主碳链含 12 个碳原子的顺-2-不饱和烯酸<sup>[72-73]</sup>。Yu 等<sup>[13]</sup> 研究表明野油菜黄单胞菌的 3-酮脂酰 ACP 合成酶 III 能以支链 CoA 为底物合成支链脂肪酸, 同时决定了野油菜黄单胞菌产生多种类型的 DSF 类信号。

在野油菜黄单胞菌中, 与 *fabG1* 不同, *fabG2* 是 1 个独立基因, 其编码的蛋白与大肠埃希菌 FabG 的序列一致性仅为 32.4%。Hu 等<sup>[44]</sup> 的研究发现 FabG2 对短链 3-酮脂酰 ACP 的催化活性低, 单独 *fabG2* 不能恢复大肠埃希菌 *fabG* 温度敏感突变菌 CL104 的生长, 也不参与野油菜黄单胞菌脂肪酸的从头合成。然而在与哈氏弧菌 *Vibrio harveyi* 脂酰 ACP 合成酶基因 (*aasS*) 共转录, 并外源添加辛酸后, *fabG2* 可以使 CL104 在非许可温度生长, 表明 FabG2 对中长链的 3-酮脂酰 ACP 具有较强的催化活性 (图 6A)。另外研究发现, 在添加有

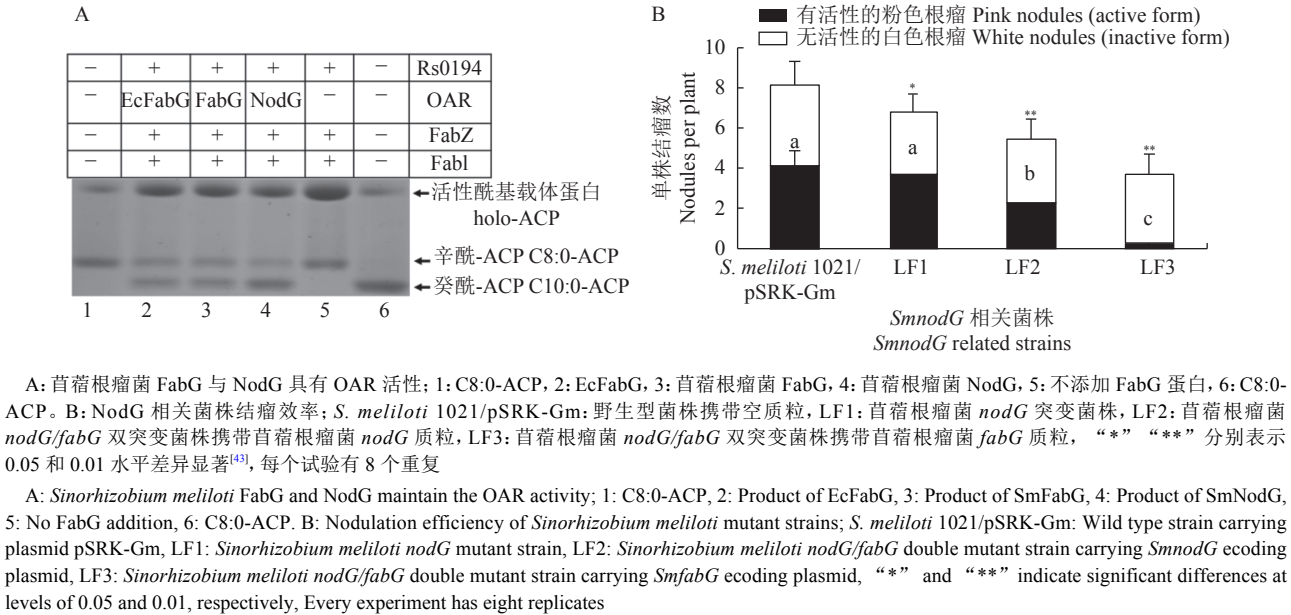


图 5 苜蓿中华根瘤菌 NodG 具有 OAR 活性并参与苜蓿结瘤

Fig. 5 The *Sinorhizobium meliloti* NodG maintains OAR activity and involves in alfalfa nodulation

辛酸时, 过表达 *fabG2* 能够获得 *fabG1* 敲除突变菌株 (图 6B)。更为重要的是敲除 *XccfabG2* 导致野油菜黄单胞菌的 DSF 类信号合成量显著降低 (图 6C)。这表明 FabG2 是 1 个专一性参与 DSF 类信号合成调控的新型 OAR。

3.4 野油菜黄单胞菌 FabG3 参与菌黄素合成

在野油菜黄单胞菌野油菜致病变种中, 已经鉴

定了 3 个 OAR 的生物学功能。FabG1 参与脂肪酸合成, FabG2 参与 DSF 类信号分子合成调控, 而 *fabG3* 位于菌黄素合成基因簇中。Yu 等<sup>[74]</sup> 的研究结果表明, FabG3 在体外和体内均能行使 OAR 的功能 (图 7A), 但 *fabG3* 的缺失并不会导致 *Xcc* 的生长或脂肪酸组成发生改变; 然而突变菌株菌黄素合成受阻, 同时证明这一性状不能由其他 OAR 编码

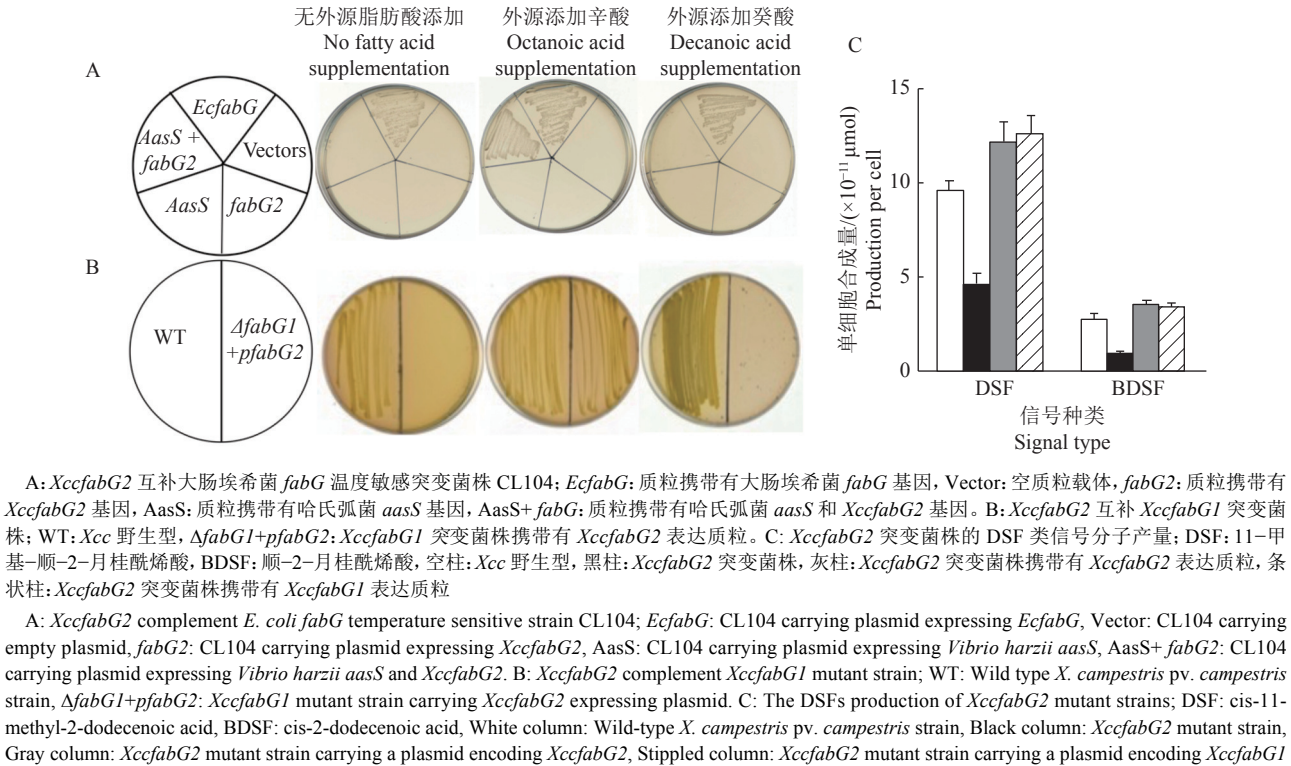
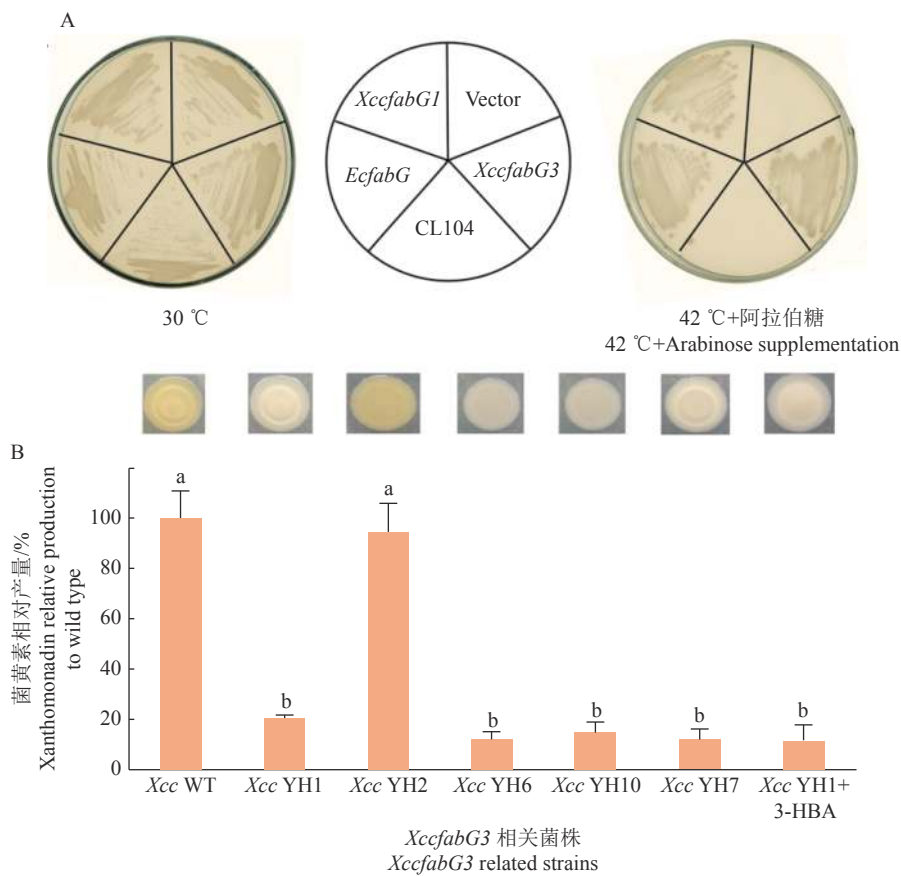


图 6 XccfabG2 互补 OAR 突变菌株及参与 Xcc DSF 类信号分子合成

Fig. 6 *XccfabG2* complements OAR mutant strain and involves in DSF signal synthesis in *Xcc*



A: *XccfabG3* 互补大肠埃希菌 *fabG* 温度敏感突变菌株 CL104; *EcfabG*: 质粒携带有大肠埃希菌 *fabG* 基因, *fabG1*: 质粒携带有 *XccfabG1* 基因, Vector: 空质粒载体, *fabG3*: 质粒携带有 *XccfabG3* 基因, CL104: 无外源质粒。B: *XccfabG3* 突变菌株的菌黄素产量; *Xcc* WT: *Xcc* 野生型, *Xcc* YH1: *XccfabG3* 突变菌株, *Xcc* YH2: *XccfabG3* 突变菌株携带有 *XccfabG3* 表达质粒, *Xcc* YH6: *XccfabG3* 突变菌株携带有 *XccfabG1* 表达质粒, *Xcc* YH10: *XccfabG3* 突变菌株携带有 *XccfabG2* 表达质粒, *Xcc* YH7: *XccfabG3* 突变菌株携带有 *EcfabG* 表达质粒, *Xcc* YH1+3-HBA: *XccfabG3* 突变菌株添加 3-羟基丁酸

A: *XccfabG3* complement *Escherichia coli fabG* temperature sensitive strain CL104; *EcfabG*: CL104 carrying plasmid expressing *EcfabG*, *fabG1*: CL104 carrying plasmid expressing *XccfabG1*, Vector: CL104 carrying empty plasmid, *fabG3*: CL104 carrying plasmid expressing *XccfabG3*, CL104: CL104 without plasmid. B: Xanthomonadin production in *XccfabG3* mutant; *Xcc* WT: Wild-type *X. campestris* pv. *campestris* strain, *Xcc* YH1: *XccfabG3* mutant, *Xcc* YH2: *XccfabG3* mutant carrying *XccfabG3* encoding plasmid, *Xcc* YH6: *XccfabG3* mutant carrying *XccfabG1* encoding plasmid, *Xcc* YH10: *XccfabG3* mutant carrying *XccfabG2* encoding plasmid, *Xcc* YH7: *XccfabG3* mutant carrying *EcfabG* encoding plasmid, *Xcc* YH1+3-HBA: *XccfabG3* mutant supplemented with 3-hydroxybutyric acid

图 7 *XccfabG3* 互补 CL104 并参与菌黄素合成

Fig. 7 *XccfabG3* complements CL104 and involves in xanthomonadin synthesis in *Xcc*

基因互补恢复, 只能由 *fabG3* 互补恢复 (图 7B)。这些研究结果表明, FabG3 是一种专一性参与菌黄素合成的 OAR。

### 3.5 其他 OAR 编码基因功能

铜绿假单胞菌是一种重要的条件致病菌, 脂肪酸合成系统在铜绿假单胞菌的多种致病过程中起重要作用。在 PAO1 的基因组中, 有 42 个 SDR 超家族基因, 12 个标注为 OAR 家族基因。Guo 等<sup>[45]</sup>对铜绿假单胞菌基因组中的候选基因进行了系统研究, 结果发现除 *fabG* 外, 只有 PA4389 和 PA4786 具有 OAR 的活性; PA4389 和 PA4786 在体内和体外均能行使 OAR 功能。然而, PA4389 和 PA4786 并不参与铜绿假单胞菌的脂肪酸合成, 这 2 个基因突变后, 铜绿假单胞菌的脂肪酸组成并没

有显著改变, 但信号分子 2-庚基-3-羟基-4-喹诺酮类 (PQS) 合成量减少 50% 以上。这表明 PA4389 和 PA4786 虽然不直接参与铜绿假单胞菌的脂肪酸合成, 却影响其信号分子的合成。

Guo 等<sup>[45]</sup>研究表明其他的 OAR 家族候选基因虽然不具备 OAR 活性, 但在其他代谢途径中发挥作用。PA3128 与苜蓿中华根瘤菌参与 TCA 循环的关键基因 *SMc02486* 的氨基酸序列有 60% 的一致性。PA3128 被敲除后, 突变菌株的 PQS 合成量提高了 20%, 弹性蛋白酶水解酶 LasB 的活性降低 20%。在基础培养基上, 以 L-丙氨酸或 D-海藻糖为碳源时, PA3128 的突变菌株生长缓慢, 最终得到的生物量仅为野生型的 20%~40%, 而以 D-天冬氨酸为唯一碳源时, PA3128 的突变菌株完全不能生

长。以上结果表明 PA3128 可能也参与铜绿假单胞菌的 TCA 循环。而 PA0182 和 PA1470 在铜绿假单胞菌利用 *L*-丝氨酸、*L*-天冬氨酸、*L*-谷氨酸和 *L*-组氨酸时发挥重要作用,任何单突变菌株均不能利用以上氨基酸。PA3387(RhlG) 曾认为参与铜绿假单胞菌重要致病因子鼠李糖脂的合成,然而 Zhu 等<sup>[33]</sup> 的研究表明无论在体外还是体内 RhlG 都不能催化 3-酮基癸酰 ACP 还原为 3-羟基癸酰 ACP,并不参与鼠李糖脂的合成。

在天蓝色链霉菌 *Streptomyces coelicolor* 中,脂肪酸可以用于次级代谢产物十二烷基二萜酸的生物合成。天蓝色链霉菌基因组的 3 个 OAR 候选基因编码的蛋白均能够催化  $\beta$ -酮脂酰-N-乙酰半胱氨酸。其中 SOC1815 是脂肪酸合成的关键酶;而 SOC1345 能够区分  $\beta$ -酮脂酰-N-乙酰半胱氨酸-ACP 和  $\beta$ -酮脂酰-ACP; SOC1846 的生物学功能尚不清楚<sup>[75]</sup>。

4 总结与展望

细菌脂肪酸合成机制高度保守,这不仅表现在不同细菌脂肪酸合成相关酶的蛋白序列高度相似,而且相关编码基因在染色体上的排列顺序也非常相似。但是研究发现不同细菌的脂肪酸合成机制存在差异,主要体现在:1) 同种细菌中催化同一生化反应的酶有多种;2) 不同细菌催化同一生化反应的酶的结构不同;3) 不同细菌合成同样产物的方式和机制不同。

生物信息学分析显示细菌基因组中有许多注释为 OAR 的编码基因,这些基因编码的蛋白有些具有 OAR 活性,且能够遗传互补大肠埃希菌 *fabG* 温敏突变菌株,但是研究证明真正参与细菌脂肪酸合成的 OAR 由位于脂肪酸合成基因簇 (*fab*) 中的 *fabG* 编码。*fabG* 是细菌的必需基因,突变该基因致死细菌。虽然有些 OAR 的编码基因,例如中华苜蓿根瘤菌 *nodG* 和野油菜黄单胞菌 *fabG2*,在某些特殊条件下能够替代 *fabG*,合成脂肪酸,维持菌体生长,但是 NodG 和 FabG2 不是 FabG 的同工酶,它们各自有自己的生物功能,催化不同物质的合成。因此,与参与细菌脂肪酸合成的其他酶不同,OAR 只有 FabG 类同工酶,因此,FabG 是一个理想的抗菌药物筛选靶标,可用于广谱抗菌药物的筛选。

除了参与细菌脂肪酸合成的 FabG 外,细菌中还有一些具有 OAR 活性的蛋白,目前研究证明这些 OAR 往往专一地参与脂肪酸相关物质的合成,

如分枝酸、结瘤因子、菌黄素等。这表明这些酶对 3-酮基脂酰基团具有还原能力。因此,对这些 OAR 功能的鉴定将有助于研究一些与脂肪酸相关物质合成,至少可以推测这些物质合成中可能有 3-酮基脂酰基团的还原反应。

FabG 作为一个潜在的优良广谱抗菌药物的开发靶点,虽然引起了科学家们的高度关注,并据此筛选或设计了一些药物,但目前鲜见临床应用或工业化生产的报道。Ser-Tyr-Lys 基序是 SDR 超家族蛋白的结构特征之一,也是该类蛋白的催化活性中心,然而大肠埃希菌 FabG 催化机制研究证明,Ser-Tyr-Lys 基序在 FabG 催化 3-酮基脂酰 ACP 还原中并不起关键作用,这表明 FabG 可能采用有别于一般 SDR 家族蛋白的催化机制。这也要求对 FabG 更深入地研究,进一步解析 FabG 的结构特点和催化特性,为以 FabG 为靶点开展药物设计奠定基础。

参考文献:

[1] PARSONS J B, ROCK C O. Bacterial lipids: Metabolism and membrane homeostasis[J]. *Progress in Lipid Research*, 2013, 52(3): 249-276.

[2] KANEDA T. Iso- and anteiso-fatty acids in bacteria: Biosynthesis, function, and taxonomic significance[J]. *Microbiological Reviews*, 1991, 55(2): 288-302.

[3] CRONAN J E, THOMAS J. Bacterial fatty acid synthesis and its relationships with polyketide synthetic pathways[J]. *Methods in Enzymology*, 2009, 459: 395-433.

[4] SANJURJO P, RUIZ J I, MONTEJO M. Inborn errors of metabolism with a protein-restricted diet: Effect on polyunsaturated fatty acids[J]. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 1997, 20(6): 783-789.

[5] ROCK C O, CRONAN J E. *Escherichia coli* as a model for the regulation of dissociable (type II) fatty acid biosynthesis[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Lipids and Lipid Metabolism*, 1996, 1302(1): 1-16.

[6] GOVERS-RIEMSLAG J W P, JANSSEN M P, ZWAAL R F A, et al. Effect of membrane fluidity and fatty acid composition on the prothrombin-converting activity of phospholipid vesicles[J]. *Biochemistry*, 1992, 31(41): 10000-10008.

[7] ZHANG Y M, ROCK C O. Membrane lipid homeostasis in bacteria[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2008, 6(3): 222-233.

[8] YUAN Y Q, LEEDS J A, MEREDITH T C. *Pseudomonas aeruginosa* directly shunts  $\beta$ -oxidation degradation intermediates into de novo fatty acid biosynthesis[J]. *Journal of Bacteriology*, 2012, 194(19): 5185-5196.

[9] ZHANG L, VERES-SCHALNAT T A, SOMOGYI A, et al. Fatty acid cosubstrates provide  $\beta$ -oxidation precursors for rhamnolipid biosynthesis in *Pseudomonas aeru-*

- ginosa*, as evidenced by isotope tracing and gene expression assays[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2012, 78(24): 8611-8622.
- [10] CHRISTENSEN Q H, CRONAN J E. Lipoic acid synthesis: A new family of octanoyltransferases generally annotated as lipoate protein ligases[J]. *Biochemistry*, 2010, 49(46): 10024-10036.
- [11] LIN S, HANSON R E, CRONAN J E. Biotin synthesis begins by hijacking the fatty acid synthetic pathway[J]. *Nature Chemical Biology*, 2010, 6(9): 682-688.
- [12] WANG Q, LIU C S, XIAN M, et al. Biosynthetic pathway for poly(3-hydroxypropionate) in recombinant *Escherichia coli*[J]. *Journal of Microbiology*, 2012, 50(4): 693-697.
- [13] YU Y, HU Z, DONG H, et al. *Xanthomonas campestris* FabH is required for branched-chain fatty acid and DSF-family quorum sensing signal biosynthesis[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 32811.
- [14] HAN J, LU Q H, ZHOU L G, et al. Identification of the polyhydroxyalkanoate (PHA)-specific acetoacetyl coenzyme A reductase among multiple FabG paralogs in *Haloarcula hispanica* and reconstruction of the PHA biosynthetic pathway in *Haloferax volcanii*[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2009, 75(19): 6168-6175.
- [15] CRONAN J E JR. The structure of mammalian fatty acid synthase turned back to front[J]. *Chemistry & Biology*, 2004, 11(12): 1601-1602.
- [16] AMSTUTZ C L, FRISTEDT R, SCHULTINK A, et al. An atypical short-chain dehydrogenase-reductase functions in the relaxation of photoprotective qH in *Arabidopsis*[J]. *Nature Plants*, 2020, 6(2): 154-166.
- [17] KOO A J, FULDA M, BROWSE J, et al. Identification of a plastid acyl - acyl carrier protein synthetase in *Arabidopsis* and its role in the activation and elongation of exogenous fatty acids[J]. *The Plant Journal*, 2005, 44(4): 620-632.
- [18] LEE S, JUNG Y, LEE S, et al. Correlations between FAS elongation cycle genes expression and fatty acid production for improvement of long-chain fatty acids in *Escherichia coli*[J]. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 2013, 169(5): 1606-1619.
- [19] CRONAN J E JR. Phospholipid modifications in bacteria[J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2002, 5(2): 202-205.
- [20] MA J C, WU Y Q, CAO D, et al. Only acyl carrier protein 1 (AcpP1) functions in *Pseudomonas aeruginosa* fatty acid synthesis[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2017, 8: 2186.
- [21] ROCK C O, JACKOWSKI S. Forty years of bacterial fatty acid synthesis[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2002, 292(5): 1155-1166.
- [22] KONDAKOVA T, KUMAR S, CRONAN J E. A novel synthesis of trans-unsaturated fatty acids by the Gram-positive commensal bacterium *Enterococcus faecalis* FA2-2[J]. *Chemistry and Physics of Lipids*, 2019, 222: 23-35.
- [23] HEATH R J, ROCK C O. Fatty acid biosynthesis as a target for novel antibacterials[J]. *Current Opinion in Investigational Drugs*, 2004, 5(2): 146-153.
- [24] PARSONS J B, ROCK C O. Is bacterial fatty acid synthesis a valid target for antibacterial drug discovery?[J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2011, 14(5): 544-549.
- [25] MOLNOS J, GARDINER R, DALE G E, et al. A continuous coupled enzyme assay for bacterial malonyl-CoA: Acyl carrier protein transacylase (FabD)[J]. *Analytical Biochemistry*, 2003, 319(1): 171-176.
- [26] SIX D A, YUAN Y Q, LEEDS J A, et al. Deletion of the  $\beta$ -acetoacetyl synthase FabY in *Pseudomonas aeruginosa* induces hypoacylation of lipopolysaccharide and increases antimicrobial susceptibility[J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2014, 58(1): 153-161.
- [27] 余永红, 段园园, 董会娟, 等. 茄科雷尔氏菌脂酰-CoA合成酶的功能鉴定[J]. *微生物学通报*, 2017, 44(2): 366-374.
- [28] BI H, ZHU L, JIA J, et al. Unsaturated fatty acid synthesis in the gastric pathogen *Helicobacter pylori* proceeds via a backtracking mechanism[J]. *Cell Chemical Biology*, 2016, 23(12): 1480-1489.
- [29] 雷鸣, 马金成, 王海洪. 流产布氏杆菌脂酰 ACP 还原酶的鉴定[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2012, 39(5): 464-471.
- [30] 余永红, 马建荣, 王海洪. 野油菜黄单胞菌中烯脂酰 ACP 还原酶的功能鉴定[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2016, 43(5): 514-522.
- [31] DONG H J, MA J C, CHEN Q Y, et al. A cryptic long-chain 3-ketoacyl-ACP synthase in the *Pseudomonas putida* F1 unsaturated fatty acid synthesis pathway[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2021, 297(2): 100920.
- [32] HEATH R J, ROCK C O. Roles of the FabA and FabZ beta-hydroxyacyl-acyl carrier protein dehydratases in *Escherichia coli* fatty acid biosynthesis[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1996, 271(44): 27795-27801.
- [33] ZHU L, CHENG J L, LUO B, et al. Functions of the *Clostridium acetobutylicum* FabF and FabZ proteins in unsaturated fatty acid biosynthesis[J]. *BMC Microbiology*, 2009, 9: 119.
- [34] CAMPBELL J W, CRONAN J E JR. Bacterial fatty acid biosynthesis: Targets for antibacterial drug discovery[J]. *Annual Review of Microbiology*, 2001, 55: 305-332.
- [35] CHENG J L, MA J C, LIN J S, et al. Only one of the five *Ralstonia solanacearum* long-chain 3-ketoacyl-acyl carrier protein synthase homologues functions in fatty acid synthesis[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2012, 78(5): 1563-1573.
- [36] GOLDBECK O, ECK A W, SEIBOLD G M. Real time monitoring of NADPH concentrations in *Corynebacterium glutamicum* and *Escherichia coli* via the genetically

- encoded sensor mBFP[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2018, 9: 2564.
- [37] KALLBERG Y, OPPERMANN U, PERSSON B. Classification of the short-chain dehydrogenase/reductase superfamily using hidden Markov models[J]. *The FEBS Journal*, 2010, 277(10): 2375-2386.
- [38] ZHANG Y, CRONAN J. Transcriptional analysis of essential genes of the *Escherichia coli* fatty acid biosynthesis gene cluster by functional replacement with the analogous *Salmonella typhimurium* gene cluster[J]. *Journal of Bacteriology*, 1998, 180: 3295-3303.
- [39] PODKOVRONOV S M, LARSON T J. Identification of promoter and stringent regulation of transcription of the *fabH*, *fabD* and *fabG* genes encoding fatty acid biosynthetic enzymes of *Escherichia coli*[J]. *Nucleic Acids Research*, 1996, 24(9): 1747-1752.
- [40] LAI C Y, CRONAN J E. Isolation and characterization of beta-ketoacyl-acyl carrier protein reductase (*fabG*) mutants of *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* serovar Typhimurium[J]. *Journal of Bacteriology*, 2004, 186(6): 1869-1878.
- [41] WANG H H, CRONAN J E. Only one of the two annotated *Lactococcus lactis* *fabG* genes encodes a functional beta-ketoacyl-acyl carrier protein reductase[J]. *Biochemistry*, 2004, 43(37): 11782-11789.
- [42] FENG S X, MA J C, YANG J, et al. *Ralstonia solanacearum* fatty acid composition is determined by interaction of two 3-ketoacyl-acyl carrier protein reductases encoded on separate replicons[J]. *BMC Microbiology*, 2015, 15: 223.
- [43] MAO Y H, LI F, MA J C, et al. *Sinorhizobium meliloti* functionally replaces 3-oxoacyl-acyl carrier protein reductase (*FabG*) by overexpressing *NodG* during fatty acid synthesis[J]. *Molecular Plant-Microbe Interactions: MPPI*, 2016, 29(6): 458-467.
- [44] HU Z, DONG H J, MA J C, et al. Novel *Xanthomonas campestris* long-chain-specific 3-oxoacyl-acyl carrier protein reductase involved in diffusible signal factor synthesis[J]. *mBio*, 2018, 9(3): e00596-e00518.
- [45] GUO Q Q, ZHANG W B, ZHANG C, et al. Characterization of 3-oxacyl-acyl carrier protein reductase homolog genes in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2019, 10: 1028.
- [46] CUKIER C D, HOPE A G, ELAMIN A A, et al. Discovery of an allosteric inhibitor binding site in 3-oxo-acyl-ACP reductase from *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *ACS Chemical Biology*, 2013, 8(11): 2518-2527.
- [47] JOERNVALL H, PERSSON B, KROOK M, et al. Short-chain dehydrogenases/reductases (SDR)[J]. *Biochemistry*, 1995, 34(18): 6003-6013.
- [48] PERSSON B, KALLBERG Y. Classification and nomenclature of the superfamily of short-chain dehydrogenases/reductases (SDRs)[J]. *Chemico Biological Interactions*, 2013, 202(1): 111-115.
- [49] LORD D M, BARAN A U, WOOD T K, et al. *BdcA*, a protein important for *Escherichia coli* biofilm dispersal, is a short-chain dehydrogenase/reductase that binds specifically to NADPH[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e105751.
- [50] FISHER M, KROON J T, MARTINDALE W, et al. The X-ray structure of *Brassica napus*  $\beta$ -keto acyl carrier protein reductase and its implications for substrate binding and catalysis[J]. *Structure*, 2000, 8(4): 339-347.
- [51] BUYSSCHAERT G, VERSTRAETE K, SAVVIDES S N, et al. Structural and biochemical characterization of an atypical short-chain dehydrogenase/reductase reveals an unusual cofactor preference[J]. *The FEBS Journal*, 2013, 280(5): 1358-1370.
- [52] YANG J K, YOON H J, AHN H J, et al. Crystallization and preliminary X-ray crystallographic analysis of the Rv2002 gene product from *Mycobacterium tuberculosis*, a beta-ketoacyl carrier protein reductase homologue[J]. *Acta Crystallographica Section D, Biological Crystallography*, 2002, 58(Pt2): 303-305.
- [53] REN Q, SIERRO N, WITHOLT B, et al. *FabG*, an NADPH-dependent 3-ketoacyl reductase of *Pseudomonas aeruginosa*, provides precursors for medium-chain-length poly-3-hydroxyalkanoate biosynthesis in *Escherichia coli*[J]. *Journal of Bacteriology*, 2000, 182(10): 2978-2981.
- [54] PRICE A C, ZHANG Y M, ROCK C O, et al. Structure of  $\beta$ -ketoacyl-[acyl carrier protein] reductase from *Escherichia coli*: Negative cooperativity and its structural basis[J]. *Biochemistry*, 2001, 40(43): 12772-12781.
- [55] CROSS E M, ADAMS F G, WATERS J K, et al. Insights into *Acinetobacter baumannii* fatty acid synthesis 3-oxoacyl-ACP reductases[J]. *Scientific Reports*, 2021, 11(1): 1-16.
- [56] VELLA P, RUDRARAJU R S, LUNDBÄCK T, et al. A *FabG* inhibitor targeting an allosteric binding site inhibits several orthologs from gram-negative ESKAPE pathogens[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2021, 30: 115898.
- [57] PRICE A C, ZHANG Y M, ROCK C O, et al. Cofactor-induced conformational rearrangements establish a catalytically competent active site and a proton relay conduit in *FabG*[J]. *Structure*, 2004, 12(3): 417-428.
- [58] ZHANG Y M, WU B N, ZHENG J, et al. Key residues responsible for acyl carrier protein and beta-ketoacyl-acyl carrier protein reductase (*FabG*) interaction[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2003, 278(52): 52935-52943.
- [59] 童文华, 张文彬, 马金成, 等. 大肠杆菌 3-酮基脂酰 ACP 还原酶 110 位天冬酰胺突变后的结构与功能[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2012, 28(8): 713-721.
- [60] HU Z, MA J C, CHEN Y C, et al. *Escherichia coli* *FabG* 3-ketoacyl-ACP reductase proteins lacking the assigned catalytic triad residues are active enzymes[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2021, 296: 100365.

- [61] CROSS E M, ARAGÃO D, SMITH K M, et al. Structural characterization of a short-chain dehydrogenase/reductase from multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2019, 518(3): 465-471.
- [62] ZHANG Y M, WHITE S W, ROCK C O. Inhibiting bacterial fatty acid synthesis[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2006, 281(26): 17541-17544.
- [63] ZHENG Y M, ZHU Y S, MAO X H, et al. SDR7-6, a short-chain alcohol dehydrogenase/reductase family protein, regulates light-dependent cell death and defence responses in rice[J]. *Molecular Plant Pathology*, 2022, 23(1): 78-91.
- [64] ZHANG Y M, ROCK C O. Evaluation of epigallocatechin gallate and related plant polyphenols as inhibitors of the FabG and FabI reductases of bacterial type II fatty acid synthase[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2004, 279(30): 30994-31001.
- [65] WU D, WU X D, YOU X F, et al. Inhibitory effects on bacterial growth and beta-ketoacyl-ACP reductase by different species of maple leaf extracts and tannic acid[J]. *Phytotherapy Research: PTR*, 2010, 24(S1): S35-S41.
- [66] ENGEN K, ROSENSTRÖM U, AXELSSON H, et al. Identification of drug-Like inhibitors of insulin-regulated aminopeptidase through small-molecule screening[J]. *Assay and Drug Development Technologies*, 2016, 14(3): 180-193.
- [67] VARAKALA S D, RESHMA R S, SCHNELL R, et al. Lead derivatization of ethyl 6-bromo-2-((dimethylamino)methyl)-5-hydroxy-1-phenyl-1H-indole-3-carboxylate and 5-bromo-2-(thiophene-2-carboxamido) benzoic acid as FabG inhibitors targeting ESKAPE pathogens[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2022, 228: 113976.
- [68] KRISTAN K, BRATKOVIC T, SOVA M, et al. Novel inhibitors of beta-ketoacyl-ACP reductase from *Escherichia coli*[J]. *Chemico Biological Interactions*, 2009, 178(1): 310-316.
- [69] BANERJEE A, SUGANTINO M, SACCHETTINI J C, et al. The mabA gene from the inhA operon of *Mycobacterium tuberculosis* encodes a 3-ketoacyl reductase that fails to confer isoniazid resistance[J]. *Microbiology*, 1998, 144(10): 2697-2704.
- [70] MARRAKCHI H, DUCASSE S, LABESSE G, et al. MabA (FabG1), a *Mycobacterium tuberculosis* protein involved in the long-chain fatty acid elongation system FAS-II[J]. *Microbiology*, 2002, 148(Pt4): 951-960.
- [71] PARISH T, ROBERTS G, LAVAL F, et al. Functional complementation of the essential gene fabG1 of *Mycobacterium tuberculosis* by *Mycobacterium smegmatis* fabG but not *Escherichia coli* fabG[J]. *Journal of Bacteriology*, 2007, 189(10): 3721-3728.
- [72] DENG Y Y, WU J E, TAO F, et al. Listening to a new language: DSF-based quorum sensing in gram-negative bacteria[J]. *Chemical Reviews*, 2011, 111(1): 160-173.
- [73] 周莲, 王杏雨, 何亚文. 植物病原黄单胞菌 DSF 信号依赖的群体感应机制及调控网络[J]. *中国农业科学*, 2013, 46(14): 2910-2922.
- [74] YU Y H, MA J R, GUO Q Q, et al. A novel 3-oxoacyl-ACP reductase (FabG3) is involved in the xanthomonadin biosynthesis of *Xanthomonas campestris* pv. *campestris*[J]. *Molecular Plant Pathology*, 2019, 20(12): 1696-1709.
- [75] SINGH R, REYNOLDS K A. Characterization of FabG and FabI of the *Streptomyces coelicolor* dissociated fatty acid synthase[J]. *Chembiochem*, 2015, 16(4): 631-640.



王海洪, 教授, 华南农业大学生命科学院副院长, 广东省农业生物蛋白质功能与调控重点实验室副主任。长期从事细菌代谢研究, 主要研究方向包括: 细菌功能基因组学、细菌脂肪酸合成多样性和脂肪酸合成代谢调控机理、细菌生理生化、革兰阴性细菌群体感应与脂肪酸合成代谢关系等。主持国家重点基础研究发展计划(973)子课题、国家自然科学基金、教育部高等学校博士学科点专项科研基金、广东省自然科学基金等项目。近年来以通信作者在《mBio》《Molecular Plant Pathology》《Journal of Biological Chemistry》《Frontiers in Microbiology》《Molecular Plant-Microbe Interactions》《Applied and Environmental Microbiology》《BMC Microbiology》等学术刊物上发表论文 40 余篇。

【责任编辑 霍 欢】