

## 修饰芳香族化合物的异戊烯基转移酶研究进展

谢萌<sup>1</sup>, 潘英妮<sup>1</sup>, 李宁<sup>1\*</sup>, 訾佳辰<sup>2\*</sup>

(1. 沈阳药科大学中药学院, 辽宁省重大慢病中药创新药重点实验室, 沈阳市中药药效物质研究与创新药开发重点实验室, 辽宁 沈阳 110016; 2. 中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所, 天然药物活性物质与功能国家重点实验室, 国家卫生健康委员会天然药物生物合成重点实验室, 中国医学科学院酶与天然药物生物催化重点实验室, 北京 100050)

**摘要:** 具有异戊烯基取代的芳香族天然产物 (prenylated aromatic natural products, PANPs) 广泛存在于自然界中。由于核心骨架的变化 (香豆素、木脂素、苯甲酸/苯甲醇、黄酮、氧杂蒽酮、蒽醌和芳香生物碱等) 以及异戊烯基的类型、取代位置和是否环合的差别, PANPs 展现出丰富的结构多样性。多样的结构也赋予了 PANPs 多样的活性, 例如抗菌、抗氧化、抗肿瘤和消炎镇痛等作用。因此, PANPs 具有很好的药物开发价值。对于当归、前胡及补骨脂等中药材, PANPs 是其重要的药效物质。值得注意的是, 异戊烯基往往是关键药效团。根据亲缘关系以及结构特征, PANPs 生物合成途径中的芳香族异戊烯基转移酶 (aromatic prenyltransferases, aPTs) 可分为膜结合 (membrane-bound) aPTs (UbiA 型)、具有 PT 桶状 (PT barrel) 结构的可溶性 aPTs (ABBA 型和 DMATS 型) 以及类似萜合酶的 aPTs。本文综述了近 10 年发现的 94 个不同类型的 aPTs, 重点总结了它们的底物选择性、区域选择性、进化关系及结构特征, 为新颖 aPTs 的发现、改造, 以及活性 PANPs 的结构修饰和生物制造提供思路。

**关键词:** 异戊烯基芳香族化合物; 芳香族异戊烯基转移酶; 底物选择性; 区域选择性; 生物合成

中图分类号: R915 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2025)03-0573-14

## Advances in prenyltransferases research for modifying aromatic natural products

XIE Meng<sup>1</sup>, PAN Ying-ni<sup>1</sup>, LI Ning<sup>1\*</sup>, ZI Jia-chen<sup>2\*</sup>

(1. Key Laboratory of Innovative Traditional Chinese Medicine for Major Chronic Diseases of Liaoning Province, Key Laboratory for TCM Material Basis Study and Innovative Drug Development of Shenyang City, School of Traditional Chinese Materia Medica, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. State Key Laboratory of Bioactive Substance and Function of Natural Medicines, NHC Key Laboratory of Biosynthesis of Natural Products, CAMS Key Laboratory of Enzyme and Biocatalysis of Natural Drugs, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

**Abstract:** Prenylated aromatic natural products (PANPs) are widely distributed in nature. PANPs exhibit a great structural diversity due to their various core scaffolds (coumarin, lignan, benzoic acid/benzyl alcohol, flavonoid, xanthone, anthraquinone, and aromatic alkaloid, etc.) and the distinct types and substitution sites of isoprenoid moieties which may possess either linear or cyclic structures. The structural diversity of PANPs endow them with various bioactivities including anti-bacterial, anti-oxidation, anti-cancer, anti-inflammatory and analgesic effects,

收稿日期: 2024-09-10; 修回日期: 2025-02-18.

基金项目: 国家自然科学基金重大项目 (82293682); 中国医学科学院创新工程项目 (2021-I2M-1-029-5); 中国医学科学院基本科研业务费项目 (2021-RC350-009).

\*通讯作者 Tel: 86-24-43520739, E-mail: liningsypharm@163.com;

Tel: 86-10-50927375, E-mail: zijiachen@imm.ac.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2024-1067

which makes them a group of highly promising molecules for drug development. Notably, isoprenoid moieties are often the indispensable pharmacophores in these active PANPs. Aromatic prenyltransferases (aPTs) are responsible for prenylation in the biosynthesis of PANPs. aPTs can be divided into three classes according to their evolutionary relationships and structural features, i. e. membrane-bound aPTs (UbiA type), soluble aPTs with a PT barrel structure (ABBA type and DMATS type) and terpene synthase-like aPTs. Herein, we summarize 94 aPTs belonging to the different classes which were characterized in the past ten years, in particular introduce their substrate selectivity/tolerance, regioselectivity, evolutionary relationships and structural features. This would provide cues for discovery and engineering of new aPTs, and modification and bio-production of active PANPs.

**Key words:** prenylated aromatic natural product; aromatic prenyltransferase; substrate selectivity; regioselectivity; biosynthesis

含有异戊烯基取代的芳香族天然产物 (prenylated aromatic natural products, PANPs) 广泛存在于微生物、植物和动物中, 具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤、抗菌、抗疟及神经保护等药理活性<sup>[1]</sup>。PANPs 的核心骨架类型主要包括: 香豆素、木脂素、苯甲酸/苯甲醇、黄酮、氧杂蒽酮、蒽醌和芳香生物碱等; 其异戊烯基取代单元主要包括: 二甲基烯丙基 (C<sub>3</sub>)、香叶基 (C<sub>10</sub>)、法尼烯基 (C<sub>15</sub>) 和香叶基香叶基 (C<sub>20</sub>)。在不同位置取代不同链长的异戊烯基单元, 很大程度上丰富了结构的多样性, 同时这些异戊烯基单元对 PANPs 的药效活性也至关重要<sup>[2]</sup>。

在 PANPs 的生物合成中, 芳香族异戊烯基转移酶 (aromatic prenyltransferases, aPTs) 负责识别异戊烯基供体, 将以上各种异戊烯基单元转移至芳香类核心骨架受体上, 所形成的共价键有碳-碳键、碳-氧键和碳-氮键等。主要异戊烯基供体包括: 二甲基丙基焦磷酸 (dimethylallyl pyrophosphate, DMAPP)、香叶基焦磷酸 (geranyl diphosphate, GPP)、法尼烯基焦磷酸 (farnesyl diphosphate, FPP) 及香叶基香叶基焦磷酸 (geranylgeranyl pyrophosphate, GGPP) 等。从机制上讲, aPTs 催化的异戊烯基转移反应可分为 3 个步骤: 异戊烯基供体脱焦磷酸、异戊烯基碳正离子亲和进攻受体从而生成中间体  $\sigma$  复合物, 以及  $\sigma$  复合物脱质子得到终产物<sup>[3]</sup>。目前从微生物、动物和植物中均发现了 aPTs。根据亲缘关系以及结构特征, aPTs 可被分为 3 类: 膜结合 (membrane-bound) aPTs (UbiA 型)、具有 PT 桶状 (PT barrel) 结构的可溶性 aPTs (ABBA 型和 DMATS 型), 以及类似萜合酶的 aPTs<sup>[3-5]</sup>。进化树分析结果显示: 可溶性 aPTs 和类似萜合酶的 aPTs 具有较近的亲缘关系, 而膜结合的 UbiA 型 aPTs 明显处于进化树的另一分支 (图 1)。本文总结了 94 个近 10 年发现的 aPTs (图 1 和表 1<sup>[6-71]</sup>), 下面分类展开介绍。

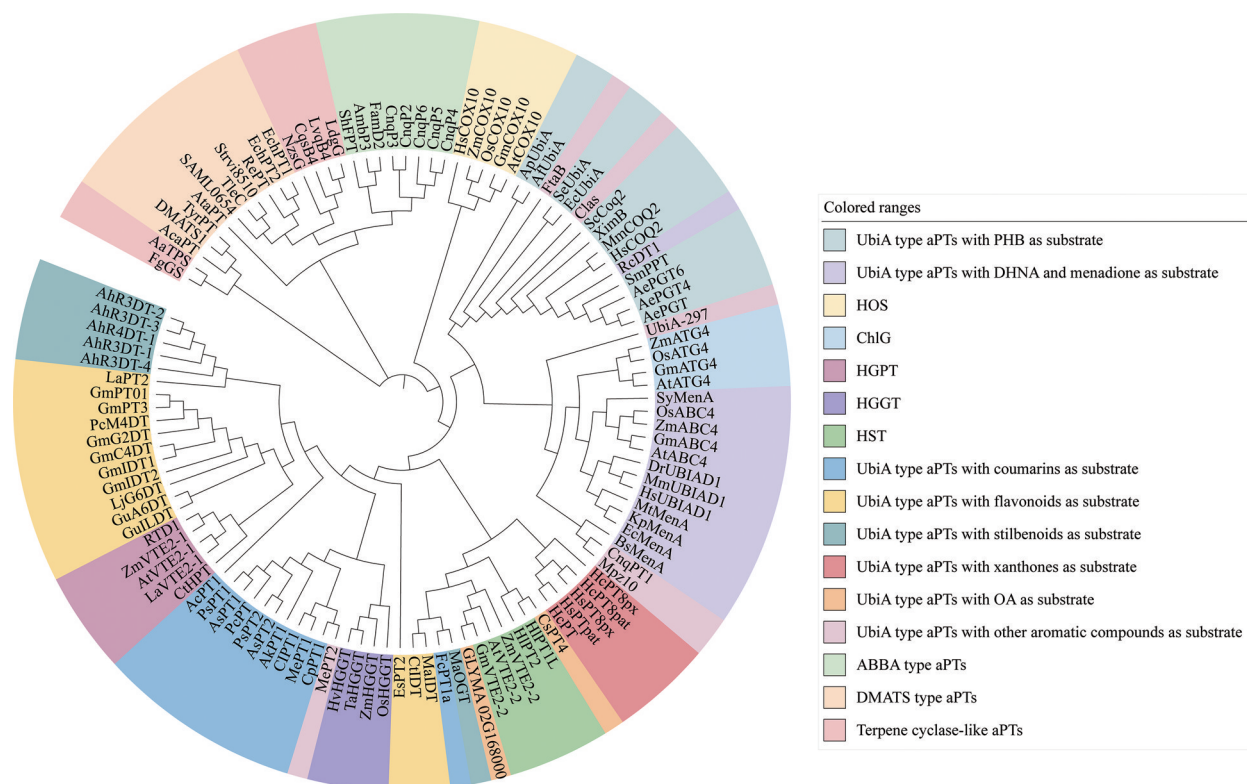
## 1 UbiA 型膜结合 (membrane-bound) aPTs

2014 年, 第一个 UbiA 型 aPT (*Aeropyrum pernix* 中的 ApUbiA) 的结构被解析<sup>[4]</sup>。ApUbiA 由 9 个跨膜螺旋

围成中心空腔; 并且 3 个位于膜外的螺旋/无规则回路结构单元 (helix/loop regions) HL2-3、HL4-5 和 HL6-7 组成一个“帽结构域” (cap domain), 覆盖于空腔口; 空腔从侧面朝向磷脂双分子层开口, 即具有一个 lateral portal (图 2)。3 个保守基序 DxxxD、DxxGD 和 YxxxK 分别位于 HL2-3、HL6-7 和 HL4-5, 在镁离子和水分子参与下, 负责结合底物并催化反应。因此, UbiA 型 aPTs 依赖于 Mg<sup>2+</sup>、Mn<sup>2+</sup>、Co<sup>2+</sup> 和 Ca<sup>2+</sup> 等二价金属离子。在异戊烯基供体脱焦磷酸生成碳正离子阶段, 两个保守天冬氨酸基序直接或间接通过镁离子与焦磷酸基团结合, 诱导碳正离子形成; 然后, 异戊烯基碳正离子进攻芳香化合物受体, 形成带正电荷的  $\sigma$  复合物; 最后, 由焦磷酸 (被天冬氨酸基序结合) 从  $\sigma$  复合物夺取质子后, 得到终产物<sup>[4]</sup>。

目前从微生物、植物和动物中都发现了 UbiA 型 aPTs, 而以上结构特征以及活性中心的氨基酸基序在不同物种来源的 UbiA 型 aPTs 中高度保守<sup>[3,4]</sup>。研究表明催化相同类型底物异戊烯基化的 UbiA 型 aPTs 往往具有更近的亲缘关系 (图 1)。

**1.1 以对羟基苯甲酸 (*p*-hydroxybenzoic acid, PHB) 为底物的 UbiA 型 aPTs** 该类 UbiA 型 aPTs 主要催化 PHB C-3 位的异戊烯基化, 所得产物是泛醌 (ubiquinone) 的生物合成前体。泛醌是细菌和线粒体呼吸链所必需的电子载体; 其还原形式 (即泛醇, ubiquinol) 具有强抗氧化活性, 能修复脂质过氧化, 从而保护膜脂质<sup>[72]</sup>。因此, 该类 aPTs 广泛存在于微生物和动植物中。微生物来源的该类酶包括: *Archaeoglobus fulgidus* 中的 AfUbiA<sup>[6]</sup> 和 *Streptomyces xiamenensis* 318 中的 XimB<sup>[7]</sup>。二者均能接受 GPP、FPP 和 GGPP 为异戊烯基供体底物。植物来源的该类酶包括: 丹参 (*Salvia miltiorrhiza* Bunge) 中的 SmPPT<sup>[8]</sup> 和软紫草 [*Arnebia euchroma* (Royle) Johnston.] 中的 AePGT、AePGT4 和 AePGT6<sup>[9]</sup>。SmPPT 以聚异戊烯基焦磷酸为供体, 分别生成 ubiquinone Q9 和 ubiquinone Q10 两种泛醌<sup>[8]</sup>。



**Figure 1** Phylogenetic relationship of aromatic prenyltransferases. Neighbor-joining phylogram for amino acid sequences of aromatic prenyltransferases (aPTs) shows the result of 1 000 bootstrap tests identified by using MEGA 7.0. DHNA: 1,4-Dihydroxy-2-naphthoic acid; HOS: Heme O synthase; ChlG: Chlorophyll synthases; HGPT: Homogentisate prenyltransferase; HPT: Homogentisate phytyltransferase; HGGT: Homogentisate geranylgeranyl transferase; HST: Homogentisate solanesyltransferase; OA: Olivetolic acid

**Table 1** Prenyltransferases of the last decade. FPP: Farnesyl diphosphate; GPP: Geranyl diphosphate; GGPP: Geranylgeranyl pyrophosphate; PHB: *p*-Hydroxybenzoic acid; DMAPP: Dimethylallyl pyrophosphate; PDP: Phytol diphosphate; HGA: Homogentisate acid; SDP: Solanesyl diphosphate; IPP: Isopentenyl pyrophosphate; CLPP: Cyclolavandulyl diphosphate

| Type                          | Protein  | Species                                 | Prenyl donor                  | Substrate | Prenyl substitution site | Ref. |
|-------------------------------|----------|---|-------------------------------|-----------|--------------------------|------|
| Membrane-bound UbiA type aPTs | AfUbiA   | <i>Archaeoglobus fulgidus</i>           | FPP, GPP, GGPP                | PHB       | C-3                      | [6]  |
|                               | XimB     | <i>Streptomyces xiamenensis</i> 318     | FPP, GPP, GGPP                | PHB       | C-3                      | [7]  |
|                               | SmPPT    | <i>Salvia miltiorrhiza</i> Bunge        | Polyprenyl-PP                 | PHB       | C-3                      | [8]  |
|                               | AePGT    | <i>Arnebia euchroma</i> (Royle) Johnst. | GPP                           | PHB       | C-3                      | [9]  |
|                               | AePGT4   | <i>Arnebia euchroma</i> (Royle) Johnst. | GPP                           | PHB       | C-3                      | [9]  |
|                               | AePGT6   | <i>Arnebia euchroma</i> (Royle) Johnst. | GPP                           | PHB       | C-3                      | [9]  |
|                               | MtMenA   | <i>Mycobacterium tuberculosis</i>       | FPP, polyprenyl-PP            | DHNA      | C-3                      | [10] |
|                               | BsMenA   | <i>Bacillus subtilis</i>                | FPP, GPP, GGPP, polyprenyl-PP | DHNA      | C-3                      | [11] |
|                               | RcDT1    | <i>Rubia cordifolia</i> L.              | DMAPP                         | DHNA      | C-3                      | [12] |
|                               | MmUBIAD1 | <i>Mus musculus</i>                     | GGPP                          | Menadione | C-3                      | [13] |
|                               | CtHPT    | <i>Clitoria ternatea</i> L.             | PDP                           | HGA       | C-3                      | [14] |
|                               | RTD1     | <i>Oryza sativa</i> L.                  | PDP                           | HGA       | C-3                      | [15] |
|                               | HIPT1L   | <i>Humulus lupulus</i> L.               | SDP                           | HGA       | C-3                      | [16] |
|                               | HIPT2    | <i>Humulus lupulus</i> L.               | SDP                           | HGA       | C-3                      | [16] |

Continued

| Type | Protein   | Species   | Prenyl donor               | Substrate  | Prenyl substitution site | Ref. |
|------|-----------|---|----------------------------|--|--------------------------|------|
|      | PcPT      | <i>Petroselinum crispum</i> (Mill.) Hill            | DMAPP                      | Umbelliferone  | C-6, C-8                 | [17] |
|      | PsPT1     | <i>Pastinaca sativa</i> L.                          | DMAPP                      | Umbelliferone  | C-6                      | [18] |
|      | PsPT2     | <i>Pastinaca sativa</i> L.                          | DMAPP                      | Umbelliferone  | C-8                      | [18] |
|      | AsPT1     | <i>Angelica sinensis</i> (Oliv.) Diels              | DMAPP                      | Umbelliferone  | C-6                      | [19] |
|      | AsPT2     | <i>Angelica sinensis</i> (Oliv.) Diels              | DMAPP                      | Umbelliferone  | C-8                      | [19] |
|      | PpPT1     | <i>Peucedanum praeruptorum</i> Dunn                 | DMAPP                      | Umbelliferone  | C-6                      | [20] |
|      | PpPT2     | <i>Peucedanum praeruptorum</i> Dunn                 | DMAPP                      | Umbelliferone  | C-8                      | [20] |
|      | CIPT1     | <i>Citrus limon</i> (L.) Burm. F.                   | GPP                        | Umbelliferone, esculetine, 5,7-dihydroxycoumarin, 5-methoxy-7-hydroxycoumarin                | C-8                      | [21] |
|      | FcPT1a    | <i>Ficus carica</i> Linn.                           | DMAPP                      | Umbelliferone, 5-methoxy-7-hydroxycoumarin   | C-6                      | [22] |
|      | FcPT1b    | <i>Ficus carica</i> Linn.                           | DMAPP                      | Umbelliferone  | C-6                      | [22] |
|      | AcPT1     | <i>Artemisia capillaris</i> Thunb.                  | DMAPP, GPP                 | <i>p</i> -Coumaric acid, ferulate, drupanin  | C-3, C-5                 | [23] |
|      | CpPT1     | <i>Citrus paradisi</i> Macf.                        | GPP                        | 5,7-Dihydroxycoumarin, 5-hydroxy-7-methoxycoumarin, xanthoxol, bergaptol, 8-hydroxybergapten | 5-OH, 8-OH               | [24] |
|      | AkPT1     | <i>Angelica keiskei</i> Koidz.                      | DMAPP                      | Bergaptol, xanthoxol   | C-5, C-8                 | [24] |
|      | MePT1     | <i>Murraya exotica</i> L.                           | GPP                        | Umbelliferone  | C-6, C-8, 7-OH           | [25] |
|      | EsPT2     | <i>Epimedium sagittatum</i> (Sieb. et Zucc.) Maxim. | DMAPP                      | Kaempferol, kaempferide, naringenin  | C-8                      | [26] |
|      | EpPT8     | <i>Epimedium pubescens</i> Maxim.                   | DMAPP                      | Kaempferol, quercetin, apigenin  | C-8                      | [27] |
|      | LaPT2     | <i>Lupinus albus</i> L.                             | DMAPP                      | Kaempferol, quercetin, fisetin, galangin, myricetin, naringenin                              | C-8                      | [28] |
|      | AhPT1     | <i>Artocarpus heterophyllus</i> Lam.                | DMAPP                      | Genistein, 6-hydroxyflavone, etc.  | C-6, C-5                 | [29] |
|      | GuA6DT    | <i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch.                 | DMAPP, GPP                 | Apigenin, chrysin, luteolin, etc.  | C-6                      | [30] |
|      | GuILD     | <i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch.                 | DMAPP                      | Naringenin chalcone, 2',4'-dihydroxychalcone, etc.   | C-3'                     | [31] |
|      | LjG6DT    | <i>Lotus corniculatus</i> L.                        | DMAPP                      | Genistein  | C-6                      | [32] |
|      | GmIDT1    | <i>Glycine max</i> (L.) Merr.                       | DMAPP                      | Daidzein, genistein  | B-ring                   | [33] |
|      | GmIDT2    | <i>Glycine max</i> (L.) Merr.                       | DMAPP                      | Daidzein, genistein  | A-ring                   | [33] |
|      | GmPT3     | <i>Glycine max</i> (L.) Merr.                       | DMAPP                      | Daidzein, genistein  | Unknown                  | [33] |
|      | GmC4DT    | <i>Glycine max</i> (L.) Merr.                       | DMAPP                      | Coumestrol   | C-4                      | [33] |
|      | GmG2DT    | <i>Glycine max</i> (L.) Merr.                       | DMAPP                      | Glycinol   | C-2                      | [33] |
|      | GmPT01    | <i>Glycine max</i> (L.) Merr.                       | DMAPP                      | Glycinol   | C-2                      | [34] |
|      | PcM4DT    | <i>Psoralea corylifolia</i> Linn.                   | DMAPP                      | Maackiain, medicarpin  | C-4                      | [35] |
|      | PcPT11    | <i>Psoralea corylifolia</i> Linn.                   | DMAPP                      | Genistein, apigenin, isorhamnetin, etc.  | C-6                      | [36] |
|      | MaIDT     | <i>Morus alba</i> L.                                | DMAPP, GPP                 | Genistein, isoliquiritigenin, apigenin, etc.   | C-3'                     | [37] |
|      | CtIDT     | <i>Cudrania tricuspidata</i> (Carr.) Bur.           | DMAPP, GPP                 | Genistein, isoliquiritigenin, etc.   | C-4'                     | [37] |
|      | MaOGT     | <i>Morus alba</i> L.                                | GPP, IPP, DMAPP, FPP, GGPP | Oxyresveratrol, resveratrol  | C-4                      | [38] |
|      | AhR4DT-1  | <i>Arachis hypogaea</i> L.                          | DMAPP                      | Oxyresveratrol, piceatannol, pinosylvin  | C-4                      | [39] |
|      | AhR3'DT-1 | <i>Arachis hypogaea</i> L.                          | DMAPP                      | Oxyresveratrol, piceatannol  | C-3'                     | [39] |

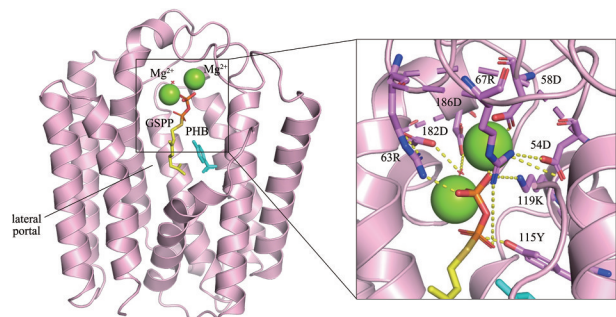
Continued

| Type               | Protein         | Species                                     | Prenyl donor             | Substrate   | Prenyl substitution site | Ref.    |
|--------------------|-----------------|---|--------------------------|---|--------------------------|---------|
|                    | AhR3'DT-2       | <i>Arachis hypogaea</i> L.                  | DMAPP                    | Oxyresveratrol, piceatannol   | C-3'                     | [39]    |
|                    | AhR3'DT-3       | <i>Arachis hypogaea</i> L.                  | DMAPP                    | Oxyresveratrol, piceatannol   | C-3'                     | [39]    |
|                    | AhR3'DT-4       | <i>Arachis hypogaea</i> L.                  | DMAPP                    | Oxyresveratrol, piceatannol   | C-3'                     | [39]    |
|                    | HcPT            | <i>Hypericum calycinum</i> L.               | DMAPP                    | 1,3,6,7-Tetrahydroxyxanthone,<br>1,3,7-trihydroxyxanthone,<br>1,3,5,6-tetrahydroxyxanthone  | C-8                      | [40]    |
|                    | HcPT8px         | <i>Hypericum calycinum</i> L.               | DMAPP                    | 1,3,6,7-Tetrahydroxyxanthone  | C-8                      | [41]    |
|                    | HcPT8pat        | <i>Hypericum calycinum</i> L.               | DMAPP                    | 1,3,6,7-Tetrahydroxy-8-<br>prenylxanthone   | C-8                      | [41]    |
|                    | HsPT8px         | <i>Hypericum sampsonii</i><br>Hance         | DMAPP                    | 1,3,6,7-Tetrahydroxyxanthone,<br>1,3,6,7-tetrahydroxy-8-<br>prenylxanthone                  | C-8                      | [41]    |
|                    | HsPT8pat        | <i>Hypericum sampsonii</i><br>Hance         | DMAPP                    | 1,3,6,7-Tetrahydroxy-8-<br>prenylxanthone   | C-8                      | [41]    |
|                    | CsPT4           | <i>Cannabis sativa</i> L.                   | DMAPP, GPP,<br>FPP, GGPP | OA, etc.  | C-3                      | [42]    |
|                    | GlyMa_02G168000 | <i>Glycine max</i> (L.) Merr.               | DMAPP                    | OA  | C-3                      | [43]    |
|                    | MePT2           | <i>Murraya exotica</i> L.                   | DMAPP                    | Quinolone   | C-3                      | [25]    |
|                    | ClaS            | <i>Clitocybe clavipes</i>                   | GPP                      | Hydroquinone  | C-2                      | [44]    |
|                    | UbiA-297        | <i>Maribacter</i> sp. MS6                   | FPP                      | 8-Hydroxyquinoline-2-<br>carboxylic acid, quinaldic acid,<br>1,3-dihydroxynaphthalene, etc. | Unknown                  | [45]    |
|                    | FtaB            | <i>Talaromyces variabilis</i><br>H1         | FPP                      | Indole-containing<br>diketopiperazines  | C-2                      | [46]    |
|                    | Mpz10           | <i>Streptomyces</i> sp.                     | DMAPP                    | 1-Hydroxyphenazine,<br>1,6-dihydroxyphenazine   | C-4, C-9                 | [47]    |
|                    | CnqPT1          | <i>Streptomyces</i> sp.<br>CNQ-509          | GPP, DMAPP, FPP          | 1,6-Dihydroxyphenazine,<br>1-hydroxyphenazine, flaviolin                                    | 1-OH, 2-OH               | [48]    |
|                    | CdnC            | <i>Penicillium funiculosum</i><br>GWT2-24   | FPP                      | Benzo-pyranone, benzo-<br>cyclohexanone, etc.   | C-5                      | [49]    |
|                    | PgMpaA          | <i>Penicillium</i><br><i>brevicompactum</i> | FPP, GPP                 | 5,7-Dihydroxy-4-<br>methylphthalde  | C-6                      | [50]    |
| ABBA type<br>aPTs  | Vib-PT          | <i>Stereum vibrans</i>                      | DMAPP, GPP,<br>FPP, GGPP | 4-Hydroxybenzyl alcohol,<br>4-hydroxybenzaldehyde, etc.                                     | 3-OH, 4-OH,<br>C-3       | [51]    |
|                    | AmbP3           | <i>Fischerella ambigua</i><br>UTEX1903      | DMAPP, GPP               | <i>cis</i> -Indole nitrile, hapalindole<br>U, hapalindole G, hapalindole A                  | C-2, C-3                 | [52,53] |
|                    | FamD2           | <i>Fischerella ambigua</i><br>UTEX1903      | DMAPP, GPP               | <i>cis</i> -Indole nitrile  | C-2, C-3                 | [52]    |
|                    | CnqP2           | <i>Streptomyces</i> sp.<br>CNQ-509          | GPP, DMAPP               | Genistein,<br>1,6-dihydroxynaphthalene,<br>2,7-dihydroxynaphthalene                         | 7-OH, C-5,<br>C-1        | [54]    |
|                    | CnqP3           | <i>Streptomyces</i> sp.<br>CNQ-509          | GPP, DMAPP               | Flaviolin, genistein,<br>1,6-dihydroxynaphthalene,<br>2,7-dihydroxynaphthalene              | 7-OH, C-5,<br>C-1        | [54]    |
|                    | CnqP4           | <i>Streptomyces</i> sp.<br>CNQ-509          | GPP                      | 2,7-Dihydroxynaphthalene  | C-1                      | [54]    |
|                    | CnqP5           | <i>Streptomyces</i> sp.<br>CNQ-509          | DMAPP                    | 1,6-Dihydroxynaphthalene  | C-5                      | [54]    |
|                    | CnqP6           | <i>Streptomyces</i> sp.<br>CNQ-509          | GPP                      | Genistein   | 7-OH                     | [54]    |
| DMATS type<br>aPTs | ShFPT           | <i>Streptomyces</i> sp. NT11                | DMAPP                    | Naringenin  | C-6                      | [55]    |
|                    | 7-DMATS         | <i>Neosartorya</i> sp.                      | DMAPP                    | <i>L</i> -Tryptophan, simple indole<br>derivatives  | C-7                      | [56]    |
|                    | EchPT1          | <i>Aspergillus ruber</i> CBS<br>135680      | DMAPP                    | <i>cyclo-L</i> -Trp- <i>L</i> -Ala  | C-2                      | [57]    |
|                    | EchPT2          | <i>Aspergillus ruber</i> CBS<br>135680      | DMAPP                    | Preechinulin, etc.  | Unknown                  | [57]    |
|                    | SAML0654        | <i>Streptomyces</i><br><i>ambofaciens</i>   | DMAPP, GPP               | Tryptophan, tryptophan<br>derivatives, naphthol, etc.                                       | C-6                      | [58]    |

Continued

| Type                      | Protein   | Species   | Prenyl donor          | Substrate  | Prenyl substitution site | Ref. |
|---------------------------|-----------|---|-----------------------|--|--------------------------|------|
|                           | Strvi8510 | <i>Streptomyces violaceusniger</i>              | DMAPP, GPP            | Tryptophan, tryptophan derivatives, naphthol, etc.                             | C-6                      | [58] |
|                           | PriB      | <i>Streptomyces</i> sp. RM-5-8                  | DMAPP, GPP, FPP, etc. | <i>L</i> -Tryptophan, simple indole derivatives, naphthol, anthraquinone, etc. | C-6                      | [59] |
|                           | CymD      | <i>Salinispora arenicola</i> CNS-205            | DMAPP                 | <i>L</i> -Tryptophan, indole, indole-like small molecules                      | N-1                      | [60] |
|                           | TleC      | <i>Streptomyces blastmyceticus</i> NBRC 12747   | GPP                   | Indolactam V   | C-7                      | [61] |
|                           | TyrPT     | <i>Aspergillus niger</i>                        | DMAPP                 | Tyrosine, tyrosine derivatives, tryptophan, tryptophan derivatives             | 4-OH, C-7                | [62] |
|                           | DMATS1    | <i>Fusarium fujikuroi</i>                       | DMAPP                 | <i>L</i> -Tryptophan   | N-1                      | [63] |
|                           | RePT      | <i>Rasamsonia emersonii</i>                     | DMAPP, GPP            | <i>L</i> -Tryptophan, <i>L</i> -tyrosine, flavonoids, coumarins, etc.          | C-7, N-1, etc.           | [64] |
|                           | AcaPT     | <i>Taiwanofungus camphoratus</i>                | DMAPP                 | <i>L</i> -Tryptophan, flavonoids, coumarins, etc.                              | 4'-OH, 7-OH, etc.        | [65] |
|                           | AtaPT     | <i>Aspergillus terreus</i>                      | DMAPP, GPP, FPP       | Tryptophan derivatives, flavonoids, coumarins, etc.                            | C-3', C-4', C-6          | [66] |
| Terpene cyclase-like aPTs | CqsB4     | <i>Streptomyces exfoliatus</i>                  | DMAPP                 | Tricyclic carbazole  | C-6                      | [67] |
|                           | NzsG      | <i>Streptomyces</i> sp. MA37                    | DMAPP                 | Tricyclic carbazole  | C-6                      | [68] |
|                           | LdqG      | <i>Streptomyces</i> sp. LHW2432                 | CLPP                  | Tricyclic carbazole  | C-6                      | [69] |
|                           | LvqB4     | <i>Streptomyces viridochromogenes</i> 2942-SVS3 | CLPP                  | Tricyclic carbazole  | C-6                      | [70] |
|                           | AaTPS     | <i>Alternaria alternata</i> TPF6                | DMAPP                 | Indole, indole derivatives   | N-1, C-3                 | [71] |
|                           | FgGS      | <i>Fusarium graminearum</i>                     | DMAPP, GPP            | Indole, indole derivatives   | N-1, C-3                 | [71] |

AePGT、AePGT4 和 AePGT6 以 GPP 为供体, 生成紫草素 (shikonin) 的前体物质 3-香叶基-4-羟基苯甲酸<sup>[9]</sup>。动物中的对羟基苯甲酸 aPTs 为: 辅酶 Q2, 聚异戊烯基转移酶 (coenzyme Q2, polyprenyltransferase)。例如来自人类 (*Homo sapiens*) 的 HsCOQ2<sup>[73]</sup> 和来自小鼠 (*Mus musculus*) 的 MmCOQ2<sup>[74]</sup>, 但近 10 年中未发现新的动物源对羟基苯甲酸 aPTs。



**Figure 2** Crystal structure of ApUbiA (PBD: 4OD5). Catalytic active site of ApUbiA binding with PHB (blue sticks), GSPP (yellow sticks) and  $Mg^{2+}$  (green sphere). GSPP: Geranyl thiolopyrophosphate; red cross: Water molecule

**1.2 以 1,4-二羟基-2-萘甲酸 (1,4-dihydroxy-2-naphthoic acid, DHNA) 及 2-甲基-1,4-萘醌 (menadione) 为底物的 UbiA 型 aPTs** 维生素 K 是一大类以 2-甲基-1,4-萘醌为核心骨架的化合物, 包括甲基萘醌 (menaquinone) 和叶绿醌 (phylloquinone) 等<sup>[75]</sup>。维生素 K 在多种生化过程中扮演着重要角色, 例如酶的辅因子及电子载体等<sup>[76]</sup>。微生物中的维生素 K 为甲基萘醌类化合物。在甲基萘醌生物合成途径中, 异戊烯基转移酶 MenA 以不同链长的异戊烯基焦磷酸为供体, 催化 1,4-二羟基-2-萘甲酸 (DHNA) C-3 位的异戊烯基化, 得到去甲基萘醌 (demethylmenaquinone), 然后在甲基转移酶的催化下生成甲基萘醌。近 10 年, 从微生物中发现的 MenA 酶包括结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 中的 MtMenA<sup>[10]</sup> 和枯草芽孢杆菌 (*Bacillus subtilis*) 中的 BsMenA<sup>[11]</sup>, 前者以 FPP 及聚异戊烯基焦磷酸为供体, 后者以 GPP、FPP、GGPP 及聚异戊烯基焦磷酸为供体。

从植物中发现的该类 UbiA 型 aPTs 主要以叶绿醇焦磷酸 (phytyl diphosphate, PDP) 为供体, 催化 DHNA 的 C-3 位异戊烯基化, 因此被称为 DHNA 叶绿醇转移

酶 (1, 4-dihydroxy-2-napthoic acid phytyltransferase)。所得产物为叶绿醌的生物合成前体。而茜草 (*Rubia cordifolia* L.) 中的 RcDT1 并不参与叶绿醌 (初级代谢产物) 的合成, 而是参与次级代谢产物的生物合成。该酶以 DMAPP 为供体, 分别生成 2-羧基-3-烯丙基-1,4-萘醌和 3-烯丙基-1,4-萘醌, 二者均为茜草素型蒽醌的生物合成前体<sup>[12]</sup>。

动物中的 UBIAD1 (UbiA prenyltransferase containing 1) 与微生物中 MenA 具有显著的亲缘关系 (图 1)。二者的区别在于 MenA 以 DHNA 为异戊烯基的受体, 而 UBIAD1 以 2-甲基-1,4-萘醌为异戊烯基的受体。因此, UBIAD1 参与的甲基萘醌生物合成不需要甲基转移酶。近期的研究发现不同亚细胞定位的 UBIAD1 具有不同的催化功能。定位于线粒体膜上的 UBIAD1 参与甲基萘醌的生物合成<sup>[75]</sup>; 而高尔基体中表达的 UBIAD1 参与泛醌 COQ10 的生成<sup>[77]</sup>。近 10 年发现的该类酶有小鼠中的 MmUBIAD1<sup>[13]</sup>。

**1.3 血红素 O 合成酶 (heme O synthase, HOS)** 血红素具有运输 O<sub>2</sub> 以及感应 NO 和 CO 等功能, 在有氧呼吸中发挥重要作用<sup>[78]</sup>, 因此, 微生物、动物和植物中都存在血红素生物合成途径<sup>[72]</sup>。HOS 以 FPP 为供体底物, 将法尼烯基转移到血红素 B (heme B) 的 2-乙基上, 得到血红素 O (heme O), 例如 *B. Subtilis* 中的 CtaB<sup>[79]</sup>。近 10 年, 未发现新 HOS 酶。

**1.4 叶绿素合成酶 (chlorophyll synthases, ChlG)** ChlG 以 PDP 为供体底物, 在脱植基叶绿素 (chlorophyllide) 的 17-丙酸上引入植基, 生成叶绿素 a (chlorophyll a)。ChlG 也可以将香叶基香叶基转移至脱植基叶绿素上, 先生成香叶基香叶基叶绿素, 再通过一步还原反应生成叶绿素<sup>[80]</sup>。例如水稻中的 OsATG4<sup>[81]</sup>。近 10 年, 未发现新 ChlG 酶。

**1.5 尿黑酸异戊烯转移酶 (homogentisate prenyltransferase, HGPT)** HGPT 以尿黑酸 (homogentisate acid, HGA) 为受体底物, 根据接受的供体底物不同分为 3 种类型: 尿黑酸植基转移酶 (homogentisate phytyltransferase, HPT)、尿黑酸香叶基香叶基转移酶 (homogentisate geranylgeranyl transferase, HGGT) 和尿黑酸茄尼基转移酶 (homogentisate solanesyltransferase, HST)。HPT、HGGT 和 HST 分别接受 PDP、GGPP 和茄烷基焦磷酸 (solaneyl diphosphate, SDP) 为供体, 在 HGA 的 C-3 位引入异戊烯基, 所得产物分别为生育酚 (tocopherol)、生育三烯酚 (tocotrienol) 和质体醌 (plastoquinone) 的生物合成前体。近 10 年发现的该类酶包括: 蝶豆 (*Clitoria ternatea* L.) 中的 CtHPT<sup>[14]</sup>、水稻中的 RTD1<sup>[15]</sup> 和啤酒花 (*Humulus lupulus* L.) 中的 HIPT1L

和 HIPT2<sup>[16]</sup>。其中, CtHPT 和 RTD1 为 HPT, HIPT1L 和 HIPT2 为 HST。

**1.6 以香豆素类化合物 (coumarins) 为底物的 UbiA 型 aPTs** 从伞形科植物中发现了 7 个与补骨脂素和异补骨脂素生物合成相关的 UbiA 型 aPTs, 包括: 欧芹 [*Petroselinum crispum* (Mill.) Hill] 中的 PcPT<sup>[17]</sup>、欧防风 (*Pastinaca sativa* L.) 中的 PsPT1 和 PsPT2<sup>[18]</sup>、当归 [*Angelica sinensis* (Oliv.) Diels] 中的 AsPT1 和 AsPT2<sup>[19]</sup> 以及前胡 (*Peucedanum praeruptorum* Dunn) 中的 PpPT1 和 PpPT2<sup>[20]</sup>。这些 aPTs 都具有显著的底物专一性, 仅以 DMAPP 为异戊烯基供体, 仅接受伞形酮 (umbelliferone) 为受体。PcPT 主要生成 C-6 位异戊烯基化的产物以及少量 C-8 位异戊烯基化的产物, PsPT1、AsPT1 和 PpPT1 催化伞形酮 C-6 位的异戊烯基化, 而 PsPT2、AsPT2 和 PpPT2 催化伞形酮 C-8 位的异戊烯基化。

从柠檬 [*Citrus limon* (L.) Burm. F.] 中鉴定的 CIPT1 特异性地以 GPP 为异戊烯基供体, 分别催化伞形酮、七叶亭 (esculetine)、5,7-二羟基香豆素 (5,7-dihydroxycoumarin) 和 7-羟基-5-甲氧基香豆素 (5-methoxy-7-hydroxycoumarin) C-8 位的异戊烯基化<sup>[21]</sup>。无花果 (*Ficus carica* Linn.) 中的 FcPT1a 和 FcPT1b 均特异性地以 DMAPP 为异戊烯基供体, 前者可催化伞形酮和 7-羟基-5-甲氧基香豆素 C-6 位的异戊烯基化, 分别生成补骨脂素和佛手柑内酯的生物合成前体, 后者仅能催化伞形酮 C-6 位的异戊烯基化反应<sup>[22]</sup>。茵陈蒿 (*Artemisia capillaris* Thunb.) 中的 AcPT1 主要以 DMAPP 为异戊烯基供体, 可分别在苯丙素类化合物对香豆酸 (*p*-coumaric acid) 和阿魏酸 (ferulate) 的 C-3 位及 drupanin 的 C-5 位引入异戊烯基<sup>[23]</sup>。

大多数植物源的 UbiA 型 aPTs 包括以上 7 个 aPTs, 都催化 C-C 键连接的异戊烯基化反应, 但是也从植物中发现少数 aPTs 可在氧原子上引入异戊烯基。第一个发现的植物 UbiA 型 O-aPT 是芸香科葡萄柚 (*Citrus paradisi* Macf.) 中的 CpPT1。该酶特异性地以 GPP 为异戊烯基供体, 可在 5,7-二羟基香豆素、5-羟基-7-甲氧基香豆素 (5-hydroxy-7-methoxycoumarin)、花椒毒酚 (xanthoxol)、香柑醇 (bergaptol) 和 8-羟基佛手柑内酯 (8-hydroxybergapten) 的 5-OH 或 8-OH 上引入异戊烯基<sup>[24]</sup>。明日叶 (*Angelica keiskei* Koidz.) 中的 AkPT1 主要以 DMAPP 为供体, 催化香柑醇 C-5 位和花椒毒酚 C-8 位羟基的异戊烯基化<sup>[24]</sup>。九里香 (*Murraya exotica* L.) 的 MePT1 是唯一一个可以同时催化 C-异戊烯基化和 O-异戊烯基化的 aPT; 该酶以 GPP 为供体, 在伞形酮 C-6 位、C-8 位和 7-OH 位均可引入异戊烯基, 生成 3 种不同的异戊烯基化产物<sup>[25]</sup>。

### 1.7 以黄酮类化合物 (flavonoids) 为底物的 UbiA 型 aPTs

大多数以黄酮类化合物为底物的 UbiA 型 aPTs 特异性地以 DMAPP 为异戊烯基供体, 可催化多种黄酮底物的异戊烯基化。这些酶包括: 箭叶淫羊藿 [*Epimedium sagittatum* (Sieb. et Zucc.) Maxim.] 中的 EsPT2<sup>[26]</sup>、柔毛淫羊藿 (*Epimedium pubescens* Maxim.) 中的 EpPT8<sup>[27]</sup>、白羽扇豆 (*Lupinus albus* L.) 中鉴定的 LaPT2<sup>[28]</sup>、波罗蜜 (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) 中的 AhPT1<sup>[29]</sup>、甘草 (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.) 中鉴定的 GuA6DT<sup>[30]</sup> 和 GuILD<sup>[31]</sup>、百脉根 (*Lotus corniculatus* L.) 中鉴定的 LjG6DT<sup>[32]</sup>、大豆 [*Glycine max* (L.) Merr.] 中的 GmIDT1、GmIDT2、GmPT3、GmC4DT、GmG2DT<sup>[33]</sup> 和 GmPT01<sup>[34]</sup> 以及补骨脂 (*Psoralea corylifolia* Linn.) 中鉴定的 PcM4DT<sup>[35]</sup> 和 PcPT11<sup>[36]</sup>。EsPT2 可异戊烯基化山柰酚 (kaempferol)、山柰素 (kaempferide) 和柚皮素 (naringenin) C-8 位, 对山柰酚的选择性更高<sup>[26]</sup>。EpPT8 可异戊烯基化山柰酚、槲皮素 (quercetin) 和芹菜素 (apigenin) 的 C-8 位<sup>[27]</sup>。LaPT2 可异戊烯基化山柰酚、槲皮素、漆黄素 (fisetin)、高良姜素 (galangin)、杨梅素 (myricetin) 和柚皮素的 C-8 位, 对山柰酚和槲皮素具有较高的选择性<sup>[28]</sup>。AhPT1 在 Mg<sup>2+</sup> 存在下催化染料木素 (genistein) 等黄酮类化合物 C-6 位的异戊烯基化; 在 Mn<sup>2+</sup> 存在下, 催化 6-羟基黄酮 (6-hydroxyflavone) 及其衍生物 C-5 位的异戊烯基化<sup>[29]</sup>。GuA6DT 催化具有 5,7-二羟基取代黄酮 C-6 位的异戊烯基化<sup>[30]</sup>。GuILD<sup>[31]</sup> 催化柚皮素查尔酮 (naringenin chalcone) 和 2',4'-二羟基查尔酮 (2',4'-dihydroxychalcone) 等具有 4'-羟基查尔酮 C-3' 位的异戊烯基化<sup>[31]</sup>。LjG6DT 催化染料木素 C-6 位的异戊烯基化<sup>[32]</sup>。GmIDT1、GmIDT2 和 GmPT3 均可以大豆黄素 (daidzein) 和染料木素为受体底物, GmIDT1 在 B-ring 引入异戊烯基, GmIDT2 在 A-ring 引入异戊烯基, GmPT3 的产物尚未确定<sup>[33]</sup>。GmC4DT 在 coumestrol 的 C-4 位引入异戊烯基<sup>[33]</sup>。GmG2DT 和 GmPT01 在 glycinol 的 C-2 位引入异戊烯基<sup>[33,34]</sup>。PcM4DT 催化高丽槐素 (maackiain) 和美迪紫檀素 (medicarpin) C-4 位的异戊烯基化<sup>[35]</sup>。PcPT11 是目前发现的受体底物泛杂性最高的植物 aPT, 可识别 23 种受体底物 (22 种黄酮类化合物和 1 种香豆素), 对受体的 C-6 位有较高的区域选择性<sup>[36]</sup>。除以上特异性地以 DMAPP 为异戊烯基供体的 aPTs 外, 桑 (*Morus alba* L.) 中的 MaIDT 和柘树 [*Cudrania tricuspidata* (Carr.) Bur.] 中的 CtIDT 可以接受 DMAPP 和 GPP 为供体底物, 催化异甘草素 (isoliquiritigenin) 等查尔酮和异黄酮的 C-3' 位的异戊烯基化; 此外, MaIDT 还可以识别芹菜素, 而 CtIDT 不能识别<sup>[37]</sup>。

### 1.8 以芪类化合物 (stilbenoids) 为底物的 UbiA 型 aPTs

桑中的 MaOGT 可接受 IPP (isopentenyl pyrophosphate, IPP)、DMAPP、GPP、FPP 和 GGPP 多种异戊烯基供体, 在氧化白藜芦醇 (oxyresveratrol) 和白藜芦醇 (resveratrol) 的 C-4 位上引入异戊烯基, 其对 GPP 的选择性最高<sup>[38]</sup>。落花生 (*Arachis hypogaea* L.) 中的 AhR4DT-1 和 AhR3'DT-1 特异性地以 DMAPP 为异戊烯基供体, 分别催化白皮杉醇 (piceatannol) 和氧化白藜芦醇 C-4 和 C-3' 位的异戊烯基化; 此外, AhR4DT-1 还可以催化赤松素 (pinosylvin) C-4 位的异戊烯基化<sup>[39]</sup>。

### 1.9 以氧杂蒽酮 (xanthenes) 为底物的 UbiA 型 aPTs

冬绿金丝桃 (*Hypericum calycinum* L.) 中的 HcPT<sup>[40]</sup>、HcPT8px 和 HcPT8pat<sup>[41]</sup> 以及元宝草 (*Hypericum sampsonii* Hance) 中鉴定的 HsPT8px 和 HsPT8pat<sup>[41]</sup> 均以 DMAPP 为供体, 以各种氧杂蒽酮为底物。HcPT 主要催化 1,3,6,7-四羟基氧杂蒽酮 (1,3,6,7-tetrahydroxyxanthone) 和 1,3,7-三羟基氧杂蒽酮 (1,3,7-trihydroxyxanthone) C-8 位的异戊烯基化; 以 1,3,5,6-四羟基氧杂蒽酮 (1,3,5,6-tetrahydroxyxanthone) 为底物时, 效率极低<sup>[40]</sup>。HcPT8px 催化 1,3,6,7-四羟基氧杂蒽酮 C-8 位的异戊烯基化。HsPT8px 催化 1,3,6,7-四羟基氧杂蒽酮和 1,3,6,7-四羟基-8-异戊二烯基氧杂蒽酮 (1,3,6,7-tetrahydroxy-8-prenylxanthone) C-8 位的异戊烯基化。HcPT8pat 和 HsPT8pat 催化 1,3,6,7-四羟基-8-异戊二烯基氧杂蒽酮 C-8 位的异戊烯基化, 生成 patulone; 还可以催化两个二甲基烯丙基同时转移至 1,3,6,7-四羟基氧杂蒽酮 C-8 位上, 直接生成 patulone<sup>[41]</sup>。

### 1.10 以橄榄酸 (olivetolic acid, OA) 为底物的 UbiA 型 aPTs

大麻 (*Cannabis sativa* L.) 中的 CsPT4<sup>[42]</sup> 和大豆中的 GlyMa\_02G168000<sup>[43]</sup> 以 DMAPP 为异戊烯基供体, 催化橄榄酸 C-3 位的异戊烯基化, 生成大麻酚类化合物的生物合成前体大麻萜酚酸 (cannabigerolic acid)。其中 CsPT4 还可接受 GPP、FPP 和 GGPP 为异戊烯基供体, 异戊烯基化 C-6 位存在不同长度烷基取代和苯乙基取代的橄榄酸<sup>[42]</sup>。

### 1.11 以其他芳香类化合物为底物的 UbiA 型 aPTs

九里香中的 MePT2 是第一个被发现可以异戊烯基化喹诺酮类生物碱的植物 aPT, 以 DMAPP 为异戊烯基供体, 在多种喹诺酮类生物碱的 C-3 位上引入异戊烯基, 其产物为白鲜碱 (dictamnine)、弗林辛 (flindersin) 和茵芋碱 (skimmiamine) 的生物合成前体<sup>[25]</sup>。棒柄杯伞 (*Clitocybe clavipes*) 中的 ClaS 特异性地以 GPP 为供体, 在对苯二酚 (hydroquinone) 及其单取代衍生物的 C-2 位引入异戊烯基; ClaS 的突变体 H73R 的受体底物变为对羟基苯甲酸及其衍生物<sup>[44]</sup>。

此外,从微生物中也发现了一些 UbiA 型 aPTs。海杆菌属 *Maribacter* sp. MS6 中的 UbiA-297 对 2-羧基-8-羟基喹啉 (8-hydroxyquinoline-2-carboxylic acid) 和 2-羧基喹啉 (quinaldic acid) 的催化效率最高,在其芳香环上引入法尼烯基。另外,它还可以接受 8-羟基喹啉 (8-hydroxyquinoline)、1,3-二羟基萘 (1,3-dihydroxynaphthalene)、4-甲基伞形酮 (4-methylumbelliferone) 和 黄尿酸 (xanthurenic acid)<sup>[45]</sup>。篮状菌属 *Talaromyces variabilis* H1 中的 FtaB 是第一个可以催化二酮哌嗪异戊烯基化的 UbiA 型 aPT, 该酶以 FPP 为异戊烯基供体, 将异戊烯基引入含吡啶的二酮哌嗪 (indole-containing diketopiperazines) 及其类似物的 C-2 位上<sup>[46]</sup>。*S. sp.* 中的 Mpz10 是首个可以催化吩嗪类化合物异戊烯基化的 UbiA 型 aPT, 该酶特异性地以 DMAPP 为异戊烯基供体, 在 1-羟基吩嗪 (1-hydroxyphenazine) 和 1,6-二羟基吩嗪 (1,6-dihydroxyphenazine) 的 C-4 或 C-9 位上引入异戊烯基<sup>[47]</sup>。*S. sp.* CNQ-509 中的 CnqPT1 是一种 *O*-aPT, 主要以 DMAPP、GPP 和 FPP 为供体, 在 1,6-二羟基吩嗪、1-羟基吩嗪的 C-1 位羟基和 flaviolin 的 C-2 位羟基上引入异戊烯基, 其对 GPP 的选择性最高<sup>[48]</sup>。绳状青霉 (*Penicillium funiculosum* GWT2-24) 中的 CdnC 以 FPP 为供体, 催化苯骈吡喃酮 (benzo-pyranone) 和 苯骈环己酮 (benzo-cyclohexanone) C-5 位的异戊烯基化, 它还可以接受 2,4-二羟基苯甲醛 (2,4-dihydroxybenzaldehyde)、3,5-二羟基-4-甲基苯甲醛 (3,5-dihydroxy-4-methylbenzaldehyde)、4-羟基苯甲醛 (4-hydroxybenzaldehyde) 和 3,5-二羟基苯甲酸 (3,5-dihydroxybenzoic acid) 为底物<sup>[49]</sup>。短密青霉 (*P. brevicompactum*) 中的 PgMpaA 以 GPP 和 FPP 为异戊烯基供体, 催化 5,7-二羟基-4-甲基苯醌 (5,7-dihydroxy-4-methylphthalde) C-6 位的异戊烯基化, 其对 GPP 选择性更高<sup>[50]</sup>。

## 2 具有 PT 桶状 (PT barrel) 结构的可溶性 aPTs

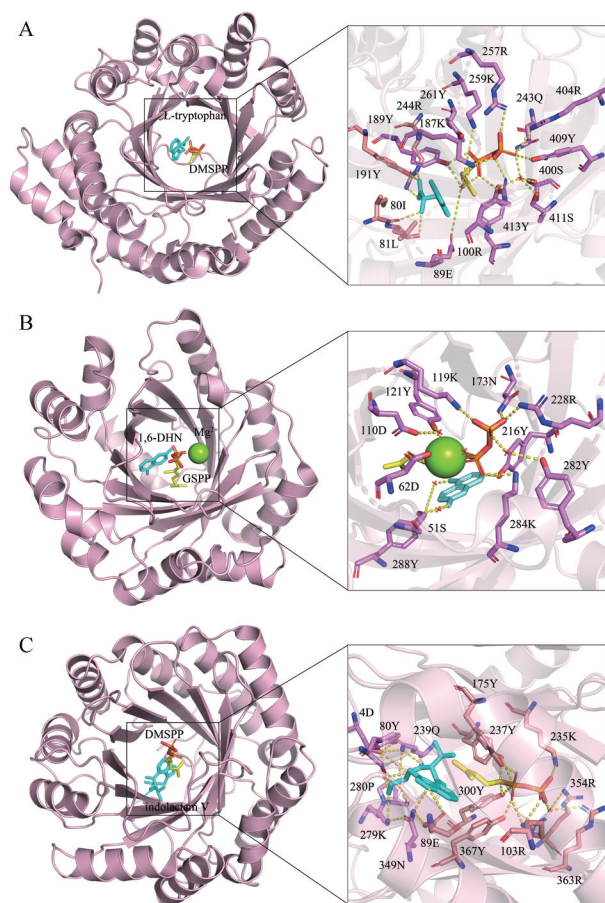
依据进化的亲缘关系, 具有 PT 桶状 (PT barrel) 结构的可溶性 aPTs 可分为两个亚家族, 分别为以二甲基烯丙基色氨酸合酶 (dimethylallyl tryptophan synthase, DMATS) 为代表的亚家族 (即 DMATS 型 aPTs) 以及以苯酚/吩嗪异戊烯基转移酶 (如 CloQ 和 NphB) 为代表的亚家族 (phenol/phenazine PTs, 即 ABBA 型 aPTs)<sup>[51]</sup>。这两种 aPTs 具有共同的结构特征, 即由 5 个重复的  $\alpha\alpha\beta\beta$  二级结构单元围成的桶状结构 (被称为 PT 桶状结构); 其中, 反平行排列的  $\beta$ -折叠股 ( $\beta$ -strands) 位于内部,  $\alpha$ -螺旋位于外部而暴露于溶液中<sup>[82,83]</sup>。不同于 UbiA 型 aPTs, 二者都不具有 (N/D) DxxD 基序。其中, DMATS 型 aPTs 均不依赖于二价金属离子, 如 FgaPT2<sup>[82]</sup> (图 3A)。在脱焦磷酸阶段, DMATS 型 aPTs 中的一系列带

正电荷的残基 (如精氨酸和赖氨酸) 可稳定焦磷酸根, 此外多个酪氨酸 (tyrosine shield) 可与焦磷酸根的氧原子形成氢键, 从而进一步降低脱焦磷酸反应的能垒并稳定焦磷酸根; 最后, 赖氨酸 (如 FgaPT2 中的 K174) 负责夺取  $\sigma$  复合物的质子, 从而生成终产物<sup>[82]</sup>。ABBA 型 aPTs 可进一步分为两种类型: 一种为二价金属 (镁离子等) 依赖型 aPTs (如 NphB<sup>[82,84]</sup>, 图 3B); 另一种为非二价金属 (镁离子等) 依赖型 aPTs (如 MpnD<sup>[85]</sup>), 采用带正电荷的残基结合焦磷酸 (图 3C)<sup>[83]</sup>。对于金属依赖型的 ABBA 型 aPTs, 采用单个天冬氨酸残基 (如 NphB 中的 Asp62) 与二价金属离子配位, 促进异戊烯基供体脱焦磷酸<sup>[84]</sup>。非金属依赖的 ABBA 型 aPTs 的脱焦磷酸反应与 DMATS 型 aPTs 类似, 也通过一系列带正电荷的残基和 tyrosine shield 促进异戊烯基供体脱焦磷酸并稳定异戊烯基碳正离子<sup>[85]</sup>; 最后, 通过侧链具有接受质子的氮原子的氨基酸 (如: 赖氨酸和组氨酸) 或以水分子介导的方式夺取  $\sigma$  复合物的质子, 从而生成终产物<sup>[82]</sup>。

目前所发现的具有 PT 桶状结构的可溶性 aPTs 均源于微生物。与 UbiA 型 aPTs 相似, 这类可溶性 aPTs 也表现出受体底物选择性与其亲缘关系的关联性<sup>[51]</sup>。因此, 本部分也根据受体底物的结构类型, 进行分类介绍。

### 2.1 ABBA 型 aPTs

ABBA 型 aPTs 主要催化二羟基萘类、黄酮类、4-羟苯基丙酮酸和聚酮类等化合物的异戊烯基化<sup>[3]</sup>。韧革菌属 *Stereum vibrans* 中的 Vib-PT 以 DMAPP、GPP、FPP 和 GGPP 为供体, 催化 4-羟基苯甲醇 (4-hydroxybenzyl alcohol) C-3 和 4-OH 位以及 4-羟基苯甲醛 C-3 位的异戊烯基化反应, 另外 Vib-PT 还可以接受 3,4-二羟基苯甲醛 (3,4-dihydroxybenzaldehyde)、4-羟基苯甲酸 (4-hydroxybenzoic acid)、*L*-酪氨酸 (*L*-tyrosine) 和 *L*-色氨酸 (*L*-tryptophan)<sup>[51]</sup>。从可疑飞氏藻 (*Fischerella ambigua* UTEX1903) 中的 AmbP3 和 FamD2 可在 *cis*-indole nitrile C-2 位和 C-3 位同时引入二甲基烯丙基或香叶基, 分别生成 dimethylallylated *cis*-indole nitrile 和 geranylated *cis*-indole nitrile, 后者是 hapalindoles 型生物碱的前体化合物<sup>[52]</sup>。此外, AmbP3 还可以催化 hapalindole U 和 hapalindole G C-2 位的反向异戊烯基化, 分别生成 ambiguine 型吡啶类生物碱的前体化合物 ambiguine H 和 ambiguine A; 还可以催化 hapalindole A C-2 位的正向异戊烯基化反应<sup>[53]</sup>。从 *S. sp.* CNQ-509 中鉴定出多个 aPTs, 这些酶主要以 GPP 和 DMAPP 为供体, 可以在多种具有萘环结构的化合物的不同位置引入异戊烯基 (如表 1 所示)<sup>[54]</sup>。*S. sp.* NT11 中的 ShFPT 以 DMAPP 为供体, 特异性地催化柚



**Figure 3** Crystal structure of soluble aPTs with a PT barrel structure. A: FgaPT2 (PDB: 3I4X), catalytic active site of FgaPT2 binding with *L*-tryptophan (blue sticks) and DMSPP (yellow sticks); B: NphB (PDB: 1ZB6), catalytic active site of NphB binding with 1,6-DHN (blue sticks), GSPP (yellow sticks) and  $Mg^{2+}$  (green sphere); C: MpnD (PDB: 4YLA), catalytic active site of MpnD binding with indolactam V (blue sticks) and DMSPP (yellow sticks). DMSPP: Dimethylallyl *S*-thiolodiphosphate; 1,6-DHN: 1,6-Dihydroxynaphthalene; red cross: Water molecule

皮素的C-6位异戊烯基化<sup>[55]</sup>。

**2.2 DMATS型aPTs** DMATS型aPTs主要催化*L*-色氨酸、吲哚衍生物和含色氨酸的环二肽的异戊烯基化<sup>[3]</sup>。新萨托菌属 *Neosartorya* sp. 中的7-DMATS以DMAPP为供体,催化*L*-色氨酸和某些简单吲哚衍生物 (simple indole derivatives) C-7位的异戊烯基化<sup>[56]</sup>。从赤曲霉 (*Aspergillus ruber* CBS 135680) 中鉴定出EchPT1和EchPT2二者均以DMAPP为供体。前者催化 *cyclo-L*-Trp-*L*-Ala C-2位的反向异戊烯基化,生成preechinulin;后者可将二甲基烯丙基转移至preechinulin苯环的不同位点,生成具有多个异戊烯基取代的产物<sup>[57]</sup>。*S. ambofaciens*和*S. violaceusniger*中的SAML0654和Strvi8510都能以DMAPP和GPP为异

戊烯基供体,催化色氨酸及其衍生物 (tryptophan derivatives) C-6位的异戊烯基化,另外它们还可以催化一些萘酚 (naphthol) 的异戊烯基化<sup>[58]</sup>。*S. sp.* RM-5-8的PriB能以DMAPP、GPP、FPP及其类似物为供体,异戊烯基化*L*-色氨酸的C-6位;此外,还可以接受简单吲哚衍生物、萘酚和蒽醌 (anthraquinone) 等化合物作为底物<sup>[59]</sup>。盐孢菌属 *Salinispora arenicola* CNS-205中的CymD以DMAPP为异戊烯基供体,催化*L*-色氨酸N-1位的反向异戊烯基化,该酶对其他吲哚 (indole) 和类吲哚小分子 (indole-like small molecules) 也有催化活性<sup>[60]</sup>。*S. blastmyceticus* NBRC 12747中的TleC以GPP为供体,在吲哚内酰胺V (indolactam V) 的C-7位引入异戊烯基,生成吲哚生物碱teleocidin B的生物合成前体inyngbyatoxin A<sup>[61]</sup>。黑曲霉菌 (*A. niger*) 中的TyrPT以DMAPP为供体,催化酪氨酸及其衍生物4-OH的*O*-异戊烯基化以及色氨酸及其衍生物C-7位的*C*-异戊烯基化<sup>[62]</sup>。藤仓镰刀菌 (*Fusarium fujikuroi*) 中的DMATS1以DMAPP为供体,催化*L*-色氨酸N-1位的反向异戊烯基化<sup>[63]</sup>。一些真菌来源的aPTs表现出较高的异戊烯基受体底物泛杂性。*Rasamsonia emersonii* 中的RePT以DMAPP为供体,可催化*L*-色氨酸、*L*-酪氨酸、芪类、类黄酮和香豆素等类型化合物的异戊烯基化。该酶的功能主要表现为*O*-aPT;而以*L*-色氨酸为底物时,它优先催化C-7位的异戊烯基化,但也可生成少量N-1位的反向异戊烯基化产物<sup>[64]</sup>。真菌牛樟芝 (*Taiwanofungus camphoratus*) 中的AcaPT以DMAPP为异戊烯基供体,催化*L*-色氨酸、类黄酮、香豆素和芪类等多种芳香族化合物的异戊烯基化<sup>[65]</sup>。土曲霉 (*A. terreus*) 中的AtaPT具有更广泛的底物泛杂性,能以DMAPP、GPP和FPP为异戊烯基供体,催化72种芳香族化合物的异戊烯基化,例如:色氨酸衍生物、木脂素类、类黄酮、香豆素和氧杂蒽酮等;该酶还可以接受单异戊烯基取代的产物,催化连续的异戊烯基化反应<sup>[66]</sup>。

### 3 类似萜合酶的aPTs

近期从链霉菌中发现了一类新aPTs,它们可以催化吲哚类结构单元C-6位的异戊烯基化,与UbiA型、ABBA型和DMATS型aPTs均无明显的序列相似性,而与角鲨烯合成酶 (squalene synthase) 和八氢番茄红素合酶 (phytoene synthase) 具有较高的亲缘性和结构相似性 (图1)。它们也为镁离子依赖型aPTs,并且具有结合镁离子的特征基序<sup>[69]</sup>。*S. exfoliatus* 中的CqsB4<sup>[67]</sup>和*S. sp.* MA37中的NzsG<sup>[68]</sup>以DMAPP为异戊烯基供体,催化三环吡唑 (tricyclic carbazole) C-6位的异戊烯基化,生成carquinostatin和neocarazostatins。*S. sp.* LHW2432中的LdqG<sup>[69]</sup>和*S. viridochromogenes* 2942-

SVS3 中的 LvqB4<sup>[70]</sup> 以环薰衣草基 (cyclolavandulyl diphosphate, CLPP) 作为异戊烯基供体, 催化三环咪唑 C-6 位的异戊烯基化, 生成 lavanduquinocin。

此外, 有研究发现 *Alternaria alternata* TPF6 中的 class I 型倍半萜合酶 AaTPS 除能将 FPP 环化成倍半萜烯 7-*epi*- $\alpha$ -selinene 外, 在碱性条件下还能在吲哚及其衍生物的 N-1 和 C-3 位引入二甲基烯丙基<sup>[71]</sup>。AaTPS 具有典型的 class I 型萜合酶的结构特点, 也具有结合镁离子的两个富含天冬氨酸的特征基序 DDXXD 和 NSE/DTE。进一步研究表明, class I 型萜合酶普遍具有异戊烯基化吲哚基团的功能; 其中, *F. graminearum* 中的 FgGS 不仅接受 DMAPP, 还接受 GPP 作为异戊烯基供体<sup>[71]</sup>。

#### 4 总结与展望

PANP 类天然产物广泛分布在自然界中, 包括当归、前胡和补骨脂等多种中药材。这类化合物具有多样的生物活性, 展现出很好的成药前景, 并且异戊烯基往往对它们的活性具有重要影响<sup>[2]</sup>。在 PANP 类化合物的生物合成中, aPTs 催化异戊烯基取代反应。根据 aPTs 在亲缘关系、催化机制和结构上的不同, 主要分为膜结合 aPTs (UbiA 型) 和具有 PT 桶状结构的可溶性 aPTs (包括 ABBA 型和 DMATS 型)。此外, 从链霉菌中发现了几个与上述两种类型完全不同的 aPTs, 包括 CqsB4、NzsG、LdqG 和 LvqB4。这些酶的发现和表征说明自然界中可能还存在未知类型的 aPTs。除 aPTs 外, 近期还发现 class I 型倍半萜合酶可能普遍具有双重功能, 既能环化 FPP 又能催化吲哚类结构单元的异戊烯基取代。亲缘关系近的 aPTs 往往显示出相似的底物偏好性。例如, DMATS 型 aPTs 主要以具有吲哚单元的化合物为异戊烯基的受体, UbiA 型 aPTs 主要以各种多酚类化合物 (香豆素、黄酮和醌类等) 为异戊烯基的受体<sup>[3]</sup>。

酶法合成及细胞工厂等生物合成技术在天然产物制造方面展现出了巨大潜力<sup>[86,87]</sup>。建立生物合成体系的一个重要前提是获得具有优良催化特性 (如: 催化效率、底物选择性和稳定性等) 的酶元件。如前所述, 自然界仍然蕴藏着大量未知的 aPTs。因此, 挖掘新 aPTs 的研究将不断丰富该类催化元件。此外, 酶工程技术被广泛地用于天然酶的改造<sup>[88]</sup>。aPTs 的机制研究将为其酶工程改造提供重要依据。目前, 虽然已经解析了微生物中具有 PT 桶状结构的可溶性 aPTs 和 UbiA 型 aPTs 的结构, 但是植物中 UbiA 型 aPTs 的结构仍然未知, 阻碍了其机制研究。除结构生物学外, 多尺度模拟等计算技术在酶机制研究中也发挥了重要作用<sup>[89]</sup>, 尤其适用于不可溶的膜蛋白 (例如植物中的 UbiA 型

aPTs)。随着更多 aPTs 机制被阐明, 必将推动其工程化研究。总之, 基于基因挖掘所获得的天然 aPTs 还是基于酶工程所获得的突变 aPTs, 都将促进活性 PANP 类天然产物的生物合成, 从而为其深入的成药性研究提供保障。

**作者贡献:** 谢萌负责综述撰写; 潘英妮修改综述; 李宁和曾佳辰提供选题和撰写思路并指导综述修改。

**利益冲突:** 本文所有作者声明不存在利益冲突关系。

#### References

- [1] Wang MH, Zhang KJ, Gu QL, et al. Pharmacology of mangosins and their derivatives: a comprehensive review [J]. *Chin J Nat Med*, 2017, 15: 81-93.
- [2] Botta B, Delle Monache G, Menendez P, et al. Novel prenyltransferase enzymes as a tool for flavonoid prenylation [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2005, 26: 606-608.
- [3] An T, Feng XD, Li C. Prenylation: a critical step for biomanufacturing of prenylated aromatic natural products [J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 71: 2211-2233.
- [4] Cheng W, Li WK. Structural insights into ubiquinone biosynthesis in membranes [J]. *Science*, 2014, 343: 878-881.
- [5] Bonitz T, Alva V, Saleh O, et al. Evolutionary relationships of microbial aromatic prenyltransferases [J]. *PLoS One*, 2011, 6: e27336.
- [6] Huang H, Levin EJ, Liu S, et al. Structure of a membrane-embedded prenyltransferase homologous to UBIAD1 [J]. *PLoS Biol*, 2014, 12: e1001911.
- [7] Yang Y, Fu L, Zhang JL, et al. Characterization of the xiamenmycin biosynthesis gene cluster in *Streptomyces xiamenensis* 318 [J]. *PLoS One*, 2014, 9: e99537.
- [8] Liu MM, Ma YM, Du Q, et al. Functional analysis of polyprenyl diphosphate synthase genes involved in plastoquinone and ubiquinone biosynthesis in *Salvia miltiorrhiza* [J]. *Front Plant Sci*, 2019, 10: 893.
- [9] Wang S, Wang RS, Liu T, et al. Production of 3-geranyl-4-hydroxybenzoate acid in yeast, an important intermediate of shikonin biosynthesis pathway [J]. *FEMS Yeast Res*, 2017, 17: 1-8.
- [10] Dhiman RK, Pujari V, Kincaid JM, et al. Characterization of MenA (isoprenyl diphosphate: 1, 4-dihydroxy-2-naphthoate isoprenyltransferase) from *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *PLoS One*, 2019, 14: e0214958.
- [11] Yang SM, Cao YX, Sun LM, et al. Modular pathway engineering of *Bacillus subtilis* to promote *de novo* biosynthesis of menaquinone-7 [J]. *ACS Synth Biol*, 2018, 8: 70-81.
- [12] Liu CZ, Wang RS, Wang S, et al. A prenyltransferase participates in the biosynthesis of anthraquinones in *Rubia cordifolia* [J]. *Plant Physiol*, 2024, 195: 2860-2876.

- [13] Nakagawa K, Sawada N, Hirota Y, et al. Vitamin K2 biosynthetic enzyme, UBIAD1 is essential for embryonic development of mice [J]. PLoS One, 2014, 9: e104078.
- [14] Wunnakup T, Vimolmangkang S, De-Eknamkul W. Transient expression of the homogentisate phytyltransferase gene from *Clitoria ternatea* causes metabolic enhancement of  $\alpha$ -tocopherol biosynthesis and chlorophyll degradation in tomato leaves [J]. J Plant Biochem Biotechnol, 2017, 27: 55-67.
- [15] Zhang YH, Liu K, Zhu XM, et al. Rice tocopherol deficiency 1 encodes a homogentisate phytyltransferase essential for tocopherol biosynthesis and plant development in rice [J]. Plant Cell Rep, 2018, 37: 775-787.
- [16] Li HX, Ban ZN, Qin H, et al. A heteromeric membrane-bound prenyltransferase complex from hop catalyzes three sequential aromatic prenylations in the bitter acid pathway [J]. Plant Physiol, 2015, 167: 650-659.
- [17] Karamat F, Olry A, Munakata R, et al. A coumarin-specific prenyltransferase catalyzes the crucial biosynthetic reaction for furanocoumarin formation in parsley [J]. Plant J, 2014, 77: 627-638.
- [18] Munakata R, Olry A, Karamat F, et al. Molecular evolution of parsnip (*Pastinaca sativa*) membrane-bound prenyltransferases for linear and/or angular furanocoumarin biosynthesis [J]. New Phytol, 2016, 211: 332-344.
- [19] Wang KX, Zeng HH, Dai YQ, et al. Three types of enzymes complete the furanocoumarins core skeleton biosynthesis in *Angelica sinensis* [J]. Phytochemistry, 2024, 222: 114102.
- [20] Huang XC, Tang HY, Wei XF, et al. The gradual establishment of complex coumarin biosynthetic pathway in Apiaceae [J]. Nat Commun, 2024, 15: 6864.
- [21] Munakata R, Inoue T, Koeduka T, et al. Molecular cloning and characterization of a geranyl diphosphate-specific aromatic prenyltransferase from lemon [J]. Plant Physiol, 2014, 166: 80-90.
- [22] Munakata R, Kitajima S, Nuttens A, et al. Convergent evolution of the UbiA prenyltransferase family underlies the independent acquisition of furanocoumarins in plants [J]. New Phytol, 2020, 225: 2166-2182.
- [23] Munakata R, Takemura T, Tatsumi K, et al. Isolation of *Artemisia capillaris* membrane-bound di-prenyltransferase for phenylpropanoids and redesign of artemisinin C in yeast [J]. Commun Biol, 2019, 2: 384.
- [24] Munakata R, Olry A, Takemura T, et al. Parallel evolution of UbiA superfamily proteins into aromatic *O*-prenyltransferases in plants [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2021, 118: e2022294118.
- [25] Li N, Liu X, Zhang ML, et al. Characterization of a coumarin *C*-*O*-prenyltransferase and a quinolone *C*-prenyltransferase from *Murraya exotica* [J]. Org Biomol Chem, 2022, 20: 5535-5542.
- [26] Wang PP, Li CJ, Li XD, et al. Complete biosynthesis of the potential medicine icaritin by engineered *Saccharomyces cerevisiae* and *Escherichia coli* [J]. Sci Bull (Beijing), 2021, 66: 1906-1916.
- [27] Shen GA, Luo YJ, Yao Y, et al. The discovery of a key prenyltransferase gene assisted by a chromosome-level *Epimedium pubescens* genome [J]. Front Plant Sci, 2022, 13: 1034943.
- [28] Liu JY, Xia YY, Jiang WB, et al. *LaPT2* gene encodes a flavonoid prenyltransferase in white lupin [J]. Front Plant Sci, 2021, 12: 673337.
- [29] Yang JL, Zhou T, Jiang YM, et al. Substrate specificity change of a flavonoid prenyltransferase AhPT1 induced by metal ion [J]. Int J Biol Macromol, 2020, 153: 264-275.
- [30] Li JH, Chen RD, Wang RS, et al. GuA6DT, a regiospecific prenyltransferase from *Glycyrrhiza uralensis*, catalyzes the 6-prenylation of flavones [J]. ChemBiochem, 2014, 15: 1673-1681.
- [31] Li JH, Chen RD, Wang RS, et al. Biocatalytic access to diverse prenylflavonoids by combining a regiospecific *C*-prenyltransferase and a stereospecific chalcone isomerase [J]. Acta Pharm Sin B, 2018, 8: 678-686.
- [32] Liu JY, Jiang WB, Xia YY, et al. Genistein-specific *G6DT* gene for the inducible production of wightone in *Lotus japonicus* [J]. Plant Cell Physiol, 2018, 59: 128-141.
- [33] Yoneyama K, Akashi T, Aoki T. Molecular characterization of soybean pterocarpan 2-dimethylallyltransferase in glyceollin biosynthesis: local gene and whole-genome duplications of prenyltransferase genes led to the structural diversity of soybean prenylated isoflavonoids [J]. Plant Cell Physiol, 2016, 57: 2497-2509.
- [34] Sukumaran A, McDowell T, Chen L, et al. Isoflavonoid-specific prenyltransferase gene family in soybean: GmPT01, a pterocarpan 2-dimethylallyltransferase involved in glyceollin biosynthesis [J]. Plant J, 2018, 96: 966-981.
- [35] He JB, Dong ZY, Hu ZM, et al. Regio-specific prenylation of pterocarpan by a membrane-bound prenyltransferase from *Psoralea corylifolia* [J]. Org Biomol Chem, 2018, 16: 6760-6766.
- [36] Wang Y, Luo Y, Zhang Y, et al. A novel flavonoid prenyltransferase gene PcPT11 with broad substrate promiscuity in *Psoralea corylifolia* L. [J]. Ind Crops Prod, 2023, 199: 116746.
- [37] Wang RS, Chen RD, Li JH, et al. Molecular characterization and phylogenetic analysis of two novel regio-specific flavonoid prenyltransferases from *Morus alba* and *Cudrania tricuspidata* [J]. J Biol Chem, 2014, 289: 35815-35825.
- [38] Zhong ZH, Zhu W, Liu SZ, et al. Molecular characterization of a geranyl diphosphate-specific prenyltransferase catalyzing stilbenoid prenylation from *Morus alba* [J]. Plant Cell Physiol, 2018, 59: 2214-2227.
- [39] Yang TH, Fang LL, Sanders S, et al. Stilbenoid prenyltransferases define key steps in the diversification of peanut phytoalexins [J]. J Biol Chem, 2018, 293: 28-46.
- [40] Fiesel T, Gaid M, Müller A, et al. Molecular cloning and characterization of a xanthone prenyltransferase from *Hypericum*

- calycinum* cell cultures [J]. *Molecules*, 2015, 20: 15616-15630.
- [41] Nagia M, Gaid M, Biedermann E, et al. Sequential regioselective gem-diprenylation of tetrahydroxyxanthone by prenyltransferases from *Hypericum* sp. [J]. *New Phytol*, 2019, 222: 318-334.
- [42] Tanaya R, Kodama T, Lee YE, et al. Catalytic potential of *Cannabis* prenyltransferase to expand cannabinoid scaffold diversity [J]. *Org Lett*, 2023, 25: 8601-8605.
- [43] Jordan EN, Schmidt C, Kayser O. Foldseek reveals a CBGA prenylating enzyme GlyMa\_02G168000 from *Glycine max* [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 696: 149471.
- [44] Yang ER, Yao YP, Liu YH, et al. A gatekeeper residue controls aromatic acceptor specificity of the PHB-type UbiA prenyltransferases [J]. *ACS Catal*, 2023, 13: 13717-13728.
- [45] Amiri Moghaddam J, Guo HJ, Willing K, et al. Identification of the new prenyltransferase Ubi-297 from marine bacteria and elucidation of its substrate specificity [J]. *Beilstein J Org Chem*, 2022, 18: 722-731.
- [46] Yu XT, Ma CT, Wang WX, et al. Genome mining reveals a UbiA-type prenyltransferase access to farnesylation of diketopiperazines [J]. *Org Lett*, 2024, 26: 3349-3354.
- [47] Zeyhle P, Bauer JS, Kalinowski J, et al. Genome-based discovery of a novel membrane-bound 1, 6-dihydroxyphenazine prenyltransferase from a marine actinomycete [J]. *PLoS One*, 2014, 9: e99122.
- [48] Zeyhle P, Bauer JS, Steimle M, et al. A membrane-bound prenyltransferase catalyzes the *O*-prenylation of 1,6-dihydroxyphenazine in the marine bacterium *Streptomyces* sp. CNQ-509 [J]. *Chembiochem*, 2014, 15: 2385-2392.
- [49] Zhang KJ, Zhang GJ, Hou XW, et al. A fungal promiscuous UbiA prenyltransferase expands the structural diversity of chrodrimanin-type meroterpenoids [J]. *Org Lett*, 2022, 24: 2025-2029.
- [50] Chen XW, Wang L, Zhang JM, et al. Immunosuppressant mycophenolic acid biosynthesis employs a new globin-like enzyme for prenyl side chain cleavage [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2019, 9: 1253-1258.
- [51] Bai N, Li GH, Luo SL, et al. Vib-PT, an aromatic prenyltransferase involved in the biosynthesis of vibrallactone from *Stereum vibrans* [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2020, 86: e02687-19.
- [52] Wang J, Chen CC, Yang YY, et al. Structural insight into a novel indole prenyltransferase in hapalindole-type alkaloid biosynthesis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495: 1782-1788.
- [53] Hillwig ML, Zhu Q, Liu XY. Biosynthesis of ambigua indole alkaloids in cyanobacterium *Fischerella ambigua* [J]. *ACS Chem Biol*, 2014, 9: 372-377.
- [54] Leipoldt F, Zeyhle P, Kulik A, et al. Diversity of ABBA prenyltransferases in marine *Streptomyces* sp. CNQ-509: promiscuous enzymes for the biosynthesis of mixed terpenoid compounds [J]. *PLoS One*, 2015, 10: e0143237.
- [55] Qiu C, Liu Y, Wu YB, et al. Biochemical characterization of a novel prenyltransferase from *Streptomyces* sp. NT11 and development of a recombinant strain for the production of 6-prenylningenin [J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69: 14231-14240.
- [56] Miyamoto K, Ishikawa F, Nakamura S, et al. A 7-dimethylallyl tryptophan synthase from a fungal *Neosartorya* sp.: biochemical characterization and structural insight into the regioselective prenylation [J]. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22: 2517-2528.
- [57] Wohlgenuth V, Kindinger F, Xie XL, et al. Two prenyltransferases govern a consecutive prenylation cascade in the biosynthesis of echinulin and neoechinulin [J]. *Org Lett*, 2017, 19: 5928-5931.
- [58] Winkelblech J, Li SM. Biochemical investigations of two 6-DMATS enzymes from *Streptomyces* reveal new features of *L*-tryptophan prenyltransferases [J]. *Chembiochem*, 2014, 15: 1030-1039.
- [59] Elshahawi SI, Cao HN, Shaaban KA, et al. Structure and specificity of a permissive bacterial *C*-prenyltransferase [J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13: 366-368.
- [60] Roose BW, Christianson DW. Structural basis of tryptophan reverse *N*-prenylation catalyzed by CymD [J]. *Biochemistry*, 2019, 58: 3232-3242.
- [61] Awakawa T, Zhang LH, Wakimoto T, et al. A methyltransferase initiates terpene cyclization in teleocidin B biosynthesis [J]. *J Am Chem Soc*, 2014, 136: 9910-9913.
- [62] Fan AL, Chen HZ, Wu R, et al. A new member of the DMATS superfamily from *Aspergillus niger* catalyzes prenylations of both tyrosine and tryptophan derivatives [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2014, 98: 10119-10129.
- [63] Arndt B, Janevska S, Schmid R, et al. A fungal *N*-dimethylallyl-tryptophan metabolite from *Fusarium fujikuroi* [J]. *Chembiochem*, 2017, 18: 899-904.
- [64] Chunkruea P, Leschonski KP, Gran-Scheuch AA, et al. Prenylation of aromatic amino acids and plant phenolics by an aromatic prenyltransferase from *Rasamsonia emersonii* [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2024, 108: 421.
- [65] He J, Hu Z, Dong Z, et al. Enzymatic *O*-prenylation of diverse phenolic compounds by a permissive *O*-prenyltransferase from the medicinal mushroom *Antrodia camphorata* [J]. *Adv Synth Catal*, 2020, 362: 528-532.
- [66] Chen RD, Gao BQ, Liu X, et al. Molecular insights into the enzyme promiscuity of an aromatic prenyltransferase [J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13: 226-234.
- [67] Kobayashi M, Tomita T, Shin-Ya K, et al. An unprecedented cyclization mechanism in the biosynthesis of carbazole alkaloids in *Streptomyces* [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2019, 58: 13349-13353.
- [68] Huang S, Elsayed SS, Lv MN, et al. Biosynthesis of neocarazostatin a reveals the sequential carbazole prenylation and hydroxylation in the tailoring steps [J]. *Chem Biol*, 2015, 22: 1633-1642.

- [69] Shen YY, Zhang L, Yang M, et al. Switching prenyl donor specificities in squalene synthase-like aromatic prenyltransferases from bacterial carbazole alkaloid biosynthesis [J]. ACS Chem Biol, 2023, 18: 123-133.
- [70] Nagata R, Suemune H, Kobayashi M, et al. Structural basis for the prenylation reaction of carbazole-containing natural products catalyzed by squalene synthase-like enzymes [J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2022, 61: e202117430.
- [71] He HB, Bian GK, Herbst-Gervasoni CJ, et al. Discovery of the cryptic function of terpene cyclases as aromatic prenyltransferases [J]. Nat Commun, 2020, 11: 3958.
- [72] Li WK. Bringing bioactive compounds into membranes: the UbiA superfamily of intramembrane aromatic prenyltransferases [J]. Trends Biochem Sci, 2016, 41: 356-370.
- [73] Forsgren M, Attersand A, Lake S, et al. Isolation and functional expression of human COQ2, a gene encoding a polyprenyl transferase involved in the synthesis of CoQ [J]. Biochem J, 2004, 382: 519-526.
- [74] Parrado-Fernández C, López-Lluch G, Rodríguez-Bies E, et al. Calorie restriction modifies ubiquinone and CoQ transcript levels in mouse tissues [J]. Free Radic Biol Med, 2011, 50: 1728-1736.
- [75] Nakagawa K, Hirota Y, Sawada N, et al. Identification of UBIAD1 as a novel human menaquinone-4 biosynthetic enzyme [J]. Nature, 2010, 468: 117-121.
- [76] Suvana K, Stevenson D, Meganathan R, et al. Menaquinone (vitamin K2) biosynthesis: localization and characterization of the MenA gene from *Escherichia coli* [J]. J Bacteriol, 1998, 180: 2782-2787.
- [77] Mugoni V, Postel R, Catanzaro V, et al. UBIAD1 is an antioxidant enzyme that regulates eNOS activity by CoQ10 synthesis [J]. Cell, 2013, 152: 504-518.
- [78] Kim HJ, Khalimonchuk O, Smith PM, et al. Structure, function, and assembly of heme centers in mitochondrial respiratory complexes [J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1823: 1604-1616.
- [79] Mogi T. Over-expression and characterization of *Bacillus subtilis* heme O synthase [J]. J Biochem, 2009, 145: 669-675.
- [80] Luo YJ, Wang YY, Pang YZ, et al. Research progress of UbiA membrane-bound aromatic prenyltransferases in plants [J]. Plant Sci J (植物科学学报), 2023, 41: 256-268.
- [81] Wu ZM, Zhang X, He B, et al. A chlorophyll-deficient rice mutant with impaired chlorophyllide esterification in chlorophyll biosynthesis [J]. Plant Physiol, 2007, 145: 29-40.
- [82] Metzger U, Schall C, Zoicher G, et al. The structure of dimethylallyl tryptophan synthase reveals a common architecture of aromatic prenyltransferases in fungi and bacteria [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106: 14309-14314.
- [83] Tello M, Kuzuyama T, Heide L, et al. The ABBA family of aromatic prenyltransferases: broadening natural product diversity [J]. Cell Mol Life Sci, 2008, 65: 1459-1463.
- [84] Kuzuyama T, Noel JP, Richard SB. Structural basis for the promiscuous biosynthetic prenylation of aromatic natural products [J]. Nature, 2005, 435: 983-987.
- [85] Mori T, Zhang LH, Awakawa T, et al. Manipulation of prenylation reactions by structure-based engineering of bacterial indolactam prenyltransferases [J]. Nat Commun, 2016, 7: 10849.
- [86] Liu PT, Zhang YF, Liu Y, et al. Study on the catalytic mechanism of triterpene C-29 carboxylases from *Tripterygium wilfordii* based on directed evolution [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2024, 59: 1883-1893.
- [87] Sun XY, Chen JJ, Chen TJ, et al. Research progress on protein engineering technology and its application in the synthesis biology of medicinal natural products [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2024, 59: 1601-1615.
- [88] Pan YJ, Li GB, Liu RX, et al. Unnatural activities and mechanistic insights of cytochrome P450 PicC gained from site-specific mutagenesis by non-canonical amino acids [J]. Nat Commun, 2023, 14: 1669.
- [89] Tian WS, Yan YR, Cui XX, et al. Gene cloning, functional identification, structural and expression analysis of sucrose synthase from *Cistanche tubulosa* [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2024, 59: 3153-3163.