

喜树碱生物合成途径及其相关酶的研究进展

沈少华, 刘姬艳, 胡江琴, 郇暄函, 王利琳*

杭州师范大学生命与环境科学学院, 浙江 杭州 310036

摘 要: 喜树碱是我国特有植物喜树中分离得到的具有显著抗癌活性的重要次生代谢产物, 利用生物技术大量生产喜树碱类抗癌药物是目前研究的热点。喜树碱生物合成途径是多酶催化的复杂过程, 阐明喜树碱的生物合成机制, 对应用代谢工程的策略调控代谢流量, 使次生代谢朝喜树碱合成的方向进行至关重要。喜树碱有着与其他萜类化合物相同的上游合成途径, 以及广泛的药物来源, 因此弄清喜树碱合成机制对理解整个植物次生代谢的网络调控 also 具有重要意义。综述喜树碱的生物合成途径、相关酶及其表达调控, 并对喜树碱的合成研究进行展望。

关键词: 喜树碱; 喜树; 关键酶; 生物合成途径; 次生代谢

中图分类号: R282.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2011)09-1862-07

Advances in studies on biosynthetic pathways of camptothecin and their synthases

SHEN Shao-hua, LIU Ji-yan, HU Jiang-qin, LI Xuan-han, WANG Li-lin

School of Life and Environment Sciences, Hangzhou Normal University, Hangzhou 310036, China

Key words: camptothecin (CPT); *Camptotheca acuminata* Decne.; key enzyme; biosynthetic pathway; secondary metabolism

喜树碱 (camptothecin, CPT) 属于萜类吲哚生物碱, 由 Wall 等^[1]首次从我国特有物种喜树 *Camptotheca acuminata* Decne. 的茎部分离纯化得到。1985 年, Hisang 等^[2]发现喜树碱能通过特异性地阻断拓扑异构酶 I (topoisomerase I, Topo I) 的合成抑制癌细胞增殖, 区别于以往对拓扑异构酶 II (topoisomerase II, Topo II) 为靶点进行攻击的抗癌药物, 因而备受关注。研究表明, 喜树碱及其衍生物单独或是结合铂化物等对实体瘤、乳腺癌、肺癌、结肠癌和直肠癌等多种恶性肿瘤均有良好疗效^[3-6]。目前已有两种水溶性的喜树碱衍生物拓扑替康 (Topotecan) 和依诺替康 (Irinotecan) 获得美国 FDA 批准用于临床, 治疗卵巢癌和结肠癌等^[7]。

尽管喜树碱广泛分布于喜树的各器官中^[8], 但喜树碱及其衍生物在喜树中的量却很低^[9], 且喜树在我国的野生资源十分有限 (1999 年, 喜树被林业部列入第一批国家重点保护野生植物名录, 属于国家 II 级重点保护野生植物), 大量采伐势必带来严重的生态环境问题。目前全世界喜树碱年产量仅为 600 kg, 远远不能满足市场需求^[10], 致使其价

格昂贵。研究人员已开始对喜树碱代谢合成途径及相关酶进行探索, 试图找出快速而针对性强的喜树碱合成方法。喜树碱的生物合成途径是一个复杂、多步骤的过程。对其相关催化酶以及酶基因的研究, 是实现喜树碱定向调控的关键之一。喜树碱合成过程中会产生部分其他生物碱共同的中间代谢产物 (如异胡豆苷), 因此对喜树碱的研究同样也可以为其他植物次生代谢合成途径的调控提供参考。本文综述了喜树碱生物代谢合成途径及相关酶的最新研究进展。

1 喜树碱生物合成途径

喜树碱是单萜吲哚类生物碱, 其化学结构见图 1。萜类吲哚生物碱具有普遍的前体物质异胡豆苷。异胡豆苷是由色胺 (tryptamine) 与裂环马钱子苷 (secologanin) 在异胡豆苷合成酶 (strictosidine-synthase, STR) 的催化下生成的。如果将喜树碱生物合成途径以异胡豆苷的生成为分界线, 可以分为上游途径和下游途径。但到目前为止, 从异胡豆苷到喜树碱的生物合成这一下游途径还不清楚。图 2 所示喜树碱的合成过程^[8,11-13], 带虚线箭头表示出现

收稿日期: 2011-03-07

基金项目: 浙江省科技计划资助项目 (2008C33050); 杭州市科技计划资助项目 (2006831H04)

作者简介: 沈少华 (1984—), 男, 江西九江人, 硕士研究生, 主要从事植物次生代谢的分子调控研究。

Tel: (0571)28865329 E-mail: ssh19841102@163.com

*通讯作者 王利琳 Tel: (0571)28865329 E-mail: wang_208@163.com

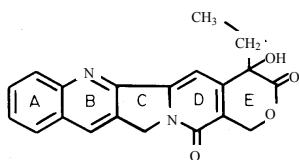
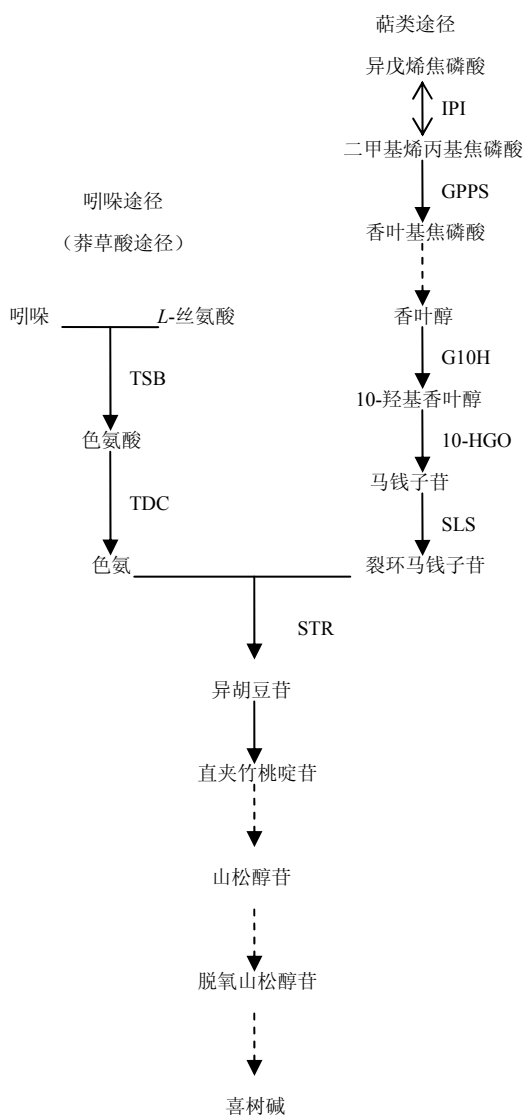


图1 喜树碱的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of CPT



IPI-异戊烯基二磷酸异构酶 GPPS-香叶基二磷酸合酶 G10H-香叶醇-10-脱氢酶 10-HGO-10-羟基香叶醇氧化还原酶 SLS-列马钱子苷合成酶 TSB-色氨酸合成酶 β 亚单位 TDC-色氨酸脱羧酶 STR-异胡豆苷合成酶

IPI-isopentenyl diphosphate isomerase GPPS-geranyl diphosphate synthase G10H-geraniol-10-hydroxylase 10-HGO-10-hydroxy-geraniol oxidoreductase SLS-seeloglain synthase TSB-tryptophan synthase β -subunit TDC-tryptophan decarboxylase STR-strictosidine synthase

图2 喜树碱生物合成途径

Fig. 2 Biosynthetic pathway of CPT

的多步反应, 其中涉及的部分中间代谢物和相关酶还不清楚。

喜树碱合成的上游途径是由吲哚途径和萜类途径共同组成的, 早期萜类被认为仅由甲羟戊酸途径 (mevalonate pathway, MVA) 合成, 但后来证实萜类可通过两条途径分别合成, 即位于细胞质中的 MVA 途径和位于质体中的脱氧木酮糖-5-磷酸途径 (1-deoxy-D-xylulose-5-phosphate pathway, DXPP) 或称甲基赤藓醇 4-磷酸途径 (methylerythritol 4-phosphate pathway, MEP)。萜类途径大体上分为 3 个阶段, 即中间体异戊烯基焦磷酸 (isopentenyl pyrophosphate, IPP) 及双键异构体二甲基烯丙基焦磷酸 (dimethylallyl pyrophosphate, DMAPP) 的生成、直接前体物质的生成和萜类生成及其修饰阶段^[11]。萜类合成的两条独立途径主要差别在于萜类合成 IPP 和 DMAPP 的合成机制、形成的代谢终产物以及存在于植物细胞中的位置^[12]。图 3 所示喜树萜类部分生物合成途径^[11-13]。

吲哚途径即莽草酸途径, 为喜树碱合成提供吲哚部分, 广泛存在于植物、藻类、细菌、真菌以及原核生物中, 不但为生物体蛋白质合成提供芳香族氨基酸, 同时也为很多种植物次生代谢物的生物合成提供前体物质^[13]。

2 喜树碱生物合成途径中的相关酶的研究

截至目前, 在已阐明的喜树碱的生物合成途径中, 通过基因工程手段已成功分离得到多种与喜树碱代谢合成途径相关的酶, 并克隆得到了多种相关酶基因, 如 *tsb*、*tdc*、*hmgr* 等。随着研究的深入, 新的关键酶基因不断地被发现, 如最近从喜树中克隆得到的羟甲基戊二酰 CoA 合成酶基因 *CaHMGs*^[14], 对阐明喜树碱合成途径具有重要的意义。表 1 列出已克隆得到的与喜树碱合成相关的部分关键酶基因。

2.1 HMGR

HMGR (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase) 是 MVA 途径中的重要酶, 催化 HMG-CoA 不可逆地形成 MVA, 因而被认为是 MVA 途径中的第 1 个限速酶, 也是细胞质萜类代谢中的重要调控位点。1986 年 HMGR 被分离提纯, 为一种与膜结合的疏水蛋白质, 相对分子质量 1.8×10^5 , 共有 4 个亚基, 相对分子质量均为 4.5×10^4 。HMGR 基因家族中的 3 个基因 *hmg 1*、*hmg 2* 和 *hmg 3*, 在喜树幼苗各组织中的 mRNA 表达量具有很强的组织特异性。*hmg 1* 和 *hmg 3* 可能与喜树碱的合成有关, 伤害和莱

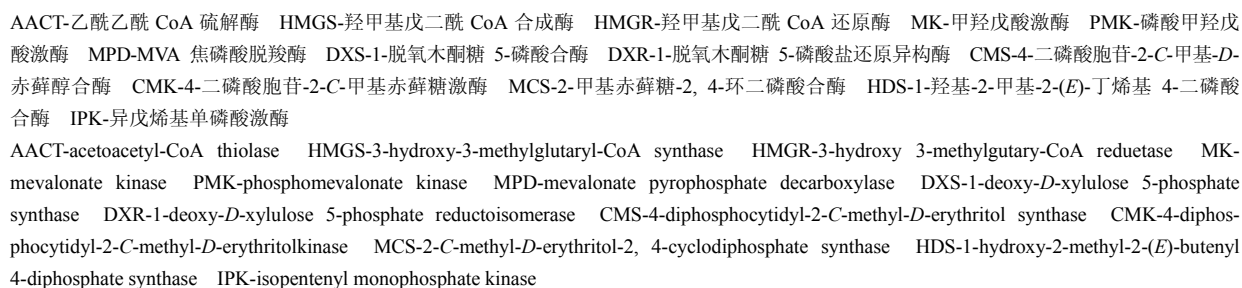


Fig. 3 Biosynthetic pathway of CPT (monoterpenoid part)

在喜树碱的生物合成中，TSB (tryptophan synthase β -subunit) 催化吲哚和丝氨酸合成色氨酸，

表 1 已克隆喜树碱生物合成途径中相关基因
Table 1 Cloned gene associated with CPT biosynthetic pathway

基 因	编码酶	物种来源	主要功能及表达特点	GenBank 登录号
tsb ^[15]	TSB	喜树	与 CPT 积累有关, 在微管组织表达活跃	AF042320 (mRNA) AF042321 (DNA)
tdc1 ^[16]	TDC	喜树	受发育调控, 与 CPT 积累有关	U73656
tdc2 ^[16]	TDC	喜树	受胁迫诱导, MeJA、真菌诱导子可诱导	U73657
hmgs ^[14]	HMGS	喜树	MeJA 和 SA 可诱导	EU677841
hmg1 ^[17]	HMGR	喜树	伤害和 MeJA 可诱导	L10390
hmg2 ^[18]	HMGR	喜树	主要在表皮表达	U72146
hmg3 ^[18]	HMGR	喜树	发育中与 HCPT 积累相关	U72145
CaDXR ^[19]	DXR	喜树	MeJA 可诱导, 促进萜类代谢物合成	DQ355159
OpSTR ^[20]	STR	短小蛇根草	受诱导子和生长素的调节	AB060341
OjSTR ^[21]	STR	日本蛇根草	组成型表达, 诱导子可诱导	EU670747
hgo ^[4]	10-HGO	喜树		AY342355

同时提供喜树蛋白质合成和吲哚生物碱合成所需的色氨酸, 被认为是初生代谢和次生代谢的连接点。Lu 等^[15]从喜树中克隆出了色氨酸合成酶 *tsb* 基因, 表达分析表明, TSB 基因在喜树各个器官中均能表达, 在微管组织和喜树幼苗发生早期尤为活跃, 而在生长早期的喜树幼苗喜树碱量很高, 暗示该基因的表达与喜树碱的合成有关。另有报道在培养基中添加一定量的喜树碱前体物色氨酸能有效提高喜树培养细胞中喜树碱的量^[26]; 色氨酸是 TSB 的直接产物, 由此可知, 提高 TSB 表达量可以有效提高喜树碱量, 与前者结论一致。

TDC (tryptophan decarboxylase) 提供催化色氨酸形成喜树碱及其衍生物的吲哚环所需要的色胺。由于 TDC 所催化的反应连接了初生代谢和次生代谢, 因此也是单萜吲哚生物碱生物合成的关键酶。目前从喜树中分离了 2 个 TDC 基因 *tdc1* 和 *tdc2*^[16], 它们在大肠杆菌中均能得到有效表达, 且表达的产物均能将 TDC 转变成色胺。*tdc1* 受发育调控, 在茎尖、幼茎和树皮中表达水平最高; *tdc2* 受胁迫诱导, 能被真菌诱导子和茉莉酸甲酯诱导表达, 但不影响 *tdc1* 的表达。将 TDC 基因分别转入水稻中, 使其过表达, 结果显示, 水稻叶片和种子中血清素的量显著提高, 而血清素是植物次生代谢产物中抗毒素的前体^[27], 表明 TDC 过表达能有效促进植物次生代谢物的积累。孙世芹等^[28]对喜树幼苗 TDC 进行了分析, 茎皮中 TDC 活性最高而喜树碱积累却不是最高, 说明 TDC 活性与喜树碱的分布缺乏对应性。然而对喜树各器官 TDC 表达量

进行分析, 发现在喜树的根部能检测到喜树碱, 但并没有检测到相关酶的活性, 证明喜树根部并不涉及喜树碱的合成, 并认为喜树碱合成需依赖于茎和叶中不同类型的细胞的共同作用以及借助细胞间隙来运输^[29]。这也为 TDC 表达活性与喜树碱分布缺乏对应做了更好地解释。

2.3 DXS 和 DXR

DXS 和 DXR 是细胞质体中 MEP 途径中最先起作用的 2 个关键酶, 参与该途径中的 2 个限速反应。前者是催化丙酮酸和 3-磷酸甘油醛生成 DXP, 再在 DXR 的催化作用下, DXP 经过分子内重排和还原反应生成 MEP。增加 DXS 的量会促进质体类异戊二烯的生成量, 研究还发现额外添加脱落酸 (ABA) 会显著增加 DXS 表达^[19], 说明添加 ABA 会对喜树碱上游合成类异戊二烯有促进作用, 从而对喜树碱合成产生影响。目前还没有关于喜树 DXS 基因克隆研究的报道。

Yao 等^[30]从喜树中克隆到 DXR 基因 *CaDXR*, 系统发育分析表明 *CaDXR* 较其他物种的 DXR 原始。表达分析显示 *CaDXR* 在茎中表达量很高, 而在根和叶片中表达微弱, 该基因可被外源诱导子茉莉酸甲酯诱导表达, 原核表达显示该基因能促进类异戊二烯合成。关于 DXR 的作用及其机制还不是很清楚, 目前在其他物种中也分离出了该基因。Carretero-Paulet 等^[31]发现降低 DXR 的表达量会降低色素量, 不利于叶绿体生成。在 DXR 过量表达的转基因系中表现出代谢物, 如叶绿素、类胡萝卜素和紫杉二烯等的积累量增加。此外改变 DXR 水平并不

会导致 DXS 的表达量或酶的积累量发生改变^[28], 因此对该类关键酶基因进行功能分析对研究植物代谢合成途径及利用代谢工程方法提高代谢物产量具有重要意义^[32]。

2.4 香叶醇-10-脱氢酶 (G10H)

G10H (geraniol-10-hydroxylase) 是一种细胞色素 P450 氧化酶, 它可以催化香叶醇生成 10-羟基-香叶醇, 此反应是生成马钱子苷的第一个专属步骤。G10H 在裂环马钱子苷 (secologanin) 的形成过程中起关键性的调控作用, 在长春花的研究中发现裂环马钱子苷的生成是萜类生物碱产量的限制因子之一, 尽管有关 G10H 在喜树碱合成中作用还未见报道^[13], 但长春花中该酶作用的研究对喜树碱生物合成途径的相关研究依然有很好的借鉴意义^[9]。王伟^[14]将长春花关键基因 G10H 及 STR+G10H 转化到喜树毛状根中, 结果显示前者对喜树碱的积累未产生影响, 与对照组相比无显著差异, 而后者则显著提高了喜树毛状根中喜树碱的量, 可能是因为 STR 和 G10H 同时打破了喜树碱生物合成瓶颈, 使代谢流向喜树碱, 表明喜树中各关键酶基因协同作用, 共同促进喜树碱等代谢产物积累。

2.5 STR

STR (strictosidine synthase) 是萜类生物碱合成的最重要的酶, 它能催化由莽草酸途径得到的色胺与由甲羟戊酸途径经多步反应生成的裂环马钱子苷结合形成异胡豆苷。目前尽管在喜树中还没克隆到 STR 基因, 但已经从甘蓝型油菜^[33]、长春花、马钱子, 以及在能生产喜树碱及其衍生物的短小蛇根草^[20]和日本蛇根草^[21]等植物中成功地克隆得到该基因, 为喜树 STR 基因研究提供了理论基础。

3 展望

喜树碱及其衍生物以其独特的抗癌机制受到国内外广泛的关注, 尤其是基因组学、蛋白质组学和代谢组学等现代生物技术的产生和应用, 为喜树次生代谢研究注入了新的活力。此外, 喜树碱有比其他抗癌药更广阔的药物来源, 如在马比木、青脆枝、日本蛇根草和短小蛇根草等植物中也可得到喜树碱, 因而对喜树碱类抗癌药物的开发研究充满广阔前景。

研究表明 MeJA 激活萜类合成基因的过程是通过 ORCA 转录因子来实现的, 它们能和代谢途径中相关酶基因 (如 dxs、str、tdc) 的启动子相结合增强它们的表达, 在萜类代谢中起着中心调控作用^[34],

而关于转录因子在喜树次生代谢中的作用研究很少。另外, 关于喜树碱的分解代谢的研究还没有引起足够的重视^[13], 对于任何抑制喜树碱降解的操作都将可能导致其代谢产物的大量积累, 这些都是值得今后深入研究的。喜树碱生物合成途径是一条复杂的多酶催化过程, 其中涉及的许多相关酶尚未得到分离鉴定, 他们在喜树碱的生物合成途径中是否发挥关键作用还需深入研究。因而, 阐明喜树碱的生物合成机制, 对应用代谢工程的策略调控代谢流量, 使次生代谢朝喜树碱合成方向进行至关重要。喜树碱有着与其他萜类化合物相同的上游合成途径, 以及广泛的药物来源, 因此弄清喜树碱合成机制对理解整个植物次生代谢的网络调控也具有重要意义。

有报道显示诱导植物细胞发生超敏反应能有效促进次生代谢物的积累, 可能是由于超敏反应触发了植物细胞中的次生代谢信号转导途径, 并依赖特定的信号转导途径介导植物次生代谢产物的生物合成^[35]。这为研究喜树碱生物合成指明了一条新的方向。生物信息学技术的广泛运用^[36], 为深入研究相关酶的功能及其催化机制提供有力帮助^[37]。此外, 已在喜树发根培养以及通过分离高产喜树碱内生菌种提高喜树碱的量方面取得了喜人的成绩^[38-40], 为进一步阐明喜树碱合成途径提供良好的材料来源和理论指导。随着现代分子生物技术和细胞培养技术的快速发展, 相信很快能阐明喜树碱合成途径, 定向调控喜树碱的代谢合成, 从而实现喜树碱工业化稳定生产。

参考文献

- [1] Wall M E, Wani M C, Cooke E C, *et al.* Plant antitumor agents I. the isolation and structure of camptothecin. a novel alkaloidal leukaemia and tumor inhibitor from *Camptotheca acuminata* [J]. *J Am Chem Soc*, 1966, 88: 3888-3890.
- [2] Hisang Y H, Herizberg R, Hecht S, *et al.* Camptothecin induces protein-linked DNA breaks via mammalian DNA topoisomerase [J]. *J Biol Chem*, 1985, 260(27): 14873-14878.
- [3] Sharma A, Chhikara S, Ghodekar S N, *et al.* Camptothecin: discovery and developments [J]. *Pharm Rev*, 2008, 2(4): 219-228.
- [4] Tan C, Cai L Q, Wu W, *et al.* NSC606985, a novel camptothecin analog, induces apoptosis and growth arrest in prostate tumor cells [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*,

- 2009, 63: 303-312.
- [5] Zhang W, Song J J, Mu L Y, *et al.* Improving anticancer activity and selectivity of camptothecin through conjugation with releasable substance P [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(5): 1452-1455.
- [6] Lee D H, Kim S W, Suh C, *et al.* Belotecan, new camptothecin analogue, is active in patients with small-cell lung cancer: results of a multicenter early phase II study [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(1): 123-127.
- [7] Creemers J P, Despas R, Favalli G, *et al.* Topotecan, an active drug in the second-line treatment of epithelial ovarian cancer: results of a large European phase II study [J]. *J Clin Oncol*, 1996, 14: 3056-3061.
- [8] 牛跃, 遮阴对喜树碱生物合成关键酶TSB和TDC的影响 [D]. 哈尔滨: 东北林业大学, 2005.
- [9] Watase I, Sudo H, Yamazaki M, *et al.* Regeneration of transformed *Ophiorrhiza pumila* plants producing camptothecin [J]. *Plant Biotechnol*, 2004, 21(5): 337-342.
- [10] 李连强, 潘夕春, 谈锋. 喜树碱的生物合成途径及生物技术研究进展 [J]. 中草药, 2006, 37(4): 623-626.
- [11] 张长波, 孙红霞, 巩中军, 等. 植物萜类化合物的天然合成途径及其相关合酶 [J]. 植物生理学通讯, 2007, 43(4): 779-786.
- [12] 马靓, 丁鹏, 杨广笑, 等. 植物类萜生物合成途径及关键酶的研究进展 [J]. 生物技术通报, 2006(增刊): 22-30.
- [13] 王磊, 吴家胜, 廖亮. 喜树碱生物合成途径及其相关酶研究现状及展望 [J]. 浙江林学院学报, 2008, 25(6): 791-797.
- [14] 王伟. 喜树毛状根培养体系的建立及喜树hmgS基因的克隆分析 [D]. 上海: 上海师范大学, 2009.
- [15] Lu H, McKnight T D. Tissue-specific expression of the β -subunit of tryptophan synthase in *Camptotheca acuminata*, an indole alkaloid-producing plant [J]. *Plant Physiol*, 1999, 120: 43-51.
- [16] Lopez-Meyer M, Nessler C L. Tryptophan decarboxylase is encoded by two autonomously regulated genes in *Camptotheca acuminata* which are differentially expressed during development and stress [J]. *Plant J*, 1997, 11(6): 1167-1175.
- [17] Burnett R J, Maldonado-Mendoza I E, McKnight T D, *et al.* Expression of a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase gene from *Camptotheca acuminata* is differentially regulated by wounding and methyl jasmonate [J]. *Plant Physiol*, 1993, 103: 41-48.
- [18] Maldonado-Mendoza I E, Vincent R M, Nessler C L. Molecular characterization of three differentially expressed members of the *Camptotheca acuminata* 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase (HMGR) gene family [J]. *Plant Mol Biol*, 1997, 34: 781-790.
- [19] Hakimeh M, Zahra A, Jan S. Effects of ABA on primary terpenoids and Δ^9 -tetrahydrocannabinol in *Cannabis sativa* L. at flowering stage [J]. *Plant Growth Regul*, 2009, 58: 269-277.
- [20] Yamazaki Y, Sudo H, Yamazaki M, *et al.* Camptothecin biosynthetic genes in hairy roots of *Ophiorrhiza pumila*: cloning, characterization and differential expression in tissues and by stress compounds [J]. *Plant Cell Physiol*, 2003, 44(4): 395-403.
- [21] Lu Y, Wang H S, Wang W, *et al.* Molecular characterization and expression analysis of a new cDNA encoding strictosidine synthase from *Ophiorrhiza japonica* [J]. *Mol Biol Rep*, 2009, 36: 1845-1852.
- [22] Bidle K A, Hanson T E, Howell K *et al.* HMG-CoA reductase is regulated by salinity at the level of transcription in *Haloferax volcanii* [J]. *Extremophiles*, 2007, 11: 49-55.
- [23] 陈凤美, 曹小迎, 蒋继宏, 等. 播娘蒿hmgr基因保守区片段的克隆与分析 [J]. 广西植物, 2008, 28(3): 386-389.
- [24] Shen G A, Pang Y Z, Wu W H, *et al.* Cloning and characterization of a root-specific expressing gene encoding 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase from *Ginkgo biloba* [J]. *Mol Biol Rep*, 2006, 33: 117-127.
- [25] Lukács G, Papp T, Somogyvári F, *et al.* Cloning of the *Rhizomucor miehei* 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase gene and its heterologous expression in *Mucor circinelloides* [J]. *Antonie Leeuwenhoek*, 2009, 95: 55-64.
- [26] 顾青, 宋达峰. L-色氨酸对喜树愈伤组织中喜树碱合成的影响 [J]. 浙江农业学报, 2007, 19(3): 169-173.
- [27] Kang S, Kang K, Lee K, *et al.* Characterization of rice tryptophan decarboxylases and their direct involvement in serotonin biosynthesis in transgenic rice [J]. *Planta*, 2007, 227: 263-272.
- [28] 孙世芹, 阎秀峰. 喜树幼苗中喜树碱及其代谢相关酶类的分布 [J]. 中草药, 2008, 39(8): 1231-1234.
- [29] Valletta A, Trainotti L, Santamaria A R, *et al.* Cell-specific expression of tryptophan decarboxylase and 10-hydroxygeraniol oxidoreductase, key genes involved in camptothecin biosynthesis in *Camptotheca acuminata* Decne. (Nyssaceae) [J/OL]. *BMC Plant Biol*, doi: 10.1186/1471-2229-10-69, 2010.
- [30] Yao H Y, Gong Y F, Zuo K J, *et al.* Molecular cloning, expression profiling and functional analysis of a DXR

- gene encoding 1-deoxy-*D*-xylulose 5-phosphate reductoisomerase from *Camptotheca acuminata* [J]. *J Plant Physiol*, 2008, 165: 203-213.
- [31] Carretero-Paulet L, Cairó A, Botella-Pavía P, *et al*. Enhanced flux through the methylerythritol 4-phosphate pathway in *Arabidopsis* plants over expressing deoxyxylulose 5-phosphate reductoisomerase [J]. *Plant Mol Biol*, 2006, 62: 683-695.
- [32] Yan X M, Zhang L, Wang J, *et al*. Molecular characterization and expression of 1-deoxy-*D*-xylulose-5-phosphate reductoisomerase (DXR) gene from *Salvia miltiorrhiza* [J]. *Acta Physiol Plant*, 2009, 31(5): 1015-1022.
- [33] 王敏培, 周云涛, 王茂林, 等. 甘蓝型油菜异胡豆苷合成酶 (Strictosidine synthase) cDNA 的克隆与分析 [J]. 四川大学学报: 自然科学版, 2008, 45(5): 1276-1279.
- [34] Fits V L, Memelink J. ORCA3, a jasmonate responsive transcriptional regulator of plant primary and secondary metabolism [J]. *Science*, 2000, 289: 295-97.
- [35] 徐茂军, 董菊芳. 过氧化氢信号途径参与哺乳动物 Bax 基因对长春花细胞中萜类吲哚碱生物合成的诱导作用 [J]. 自然科学进展, 2008, 18(8): 863-873.
- [36] 雷 桅, 汤绍虎, 周启贵, 等. 桑萜类生物合成酶 HMGR 的生物信息学分析 [J]. 蚕业科学, 2008, 34(3): 393-399.
- [37] Singh N, Avery M A, McCurdy C R. Toward *Mycobacterium tuberculosis* DXR inhibitor design: homology modeling and molecular dynamics simulations [J]. *J Comput Aided Mol Des*, 2007, 21: 511-522.
- [38] Liu K H, Ding X W, Deng B W, *et al*. 10-Hydroxycamptothecin produced by a new endophytic *Xylaria* sp., M20, from *Camptotheca acuminata* [J]. *Biotechnol Lett*, 2010, 32: 689-693.
- [39] Kusari S, Zühlke S, Spiteller M. An endophytic fungus from *Camptotheca acuminata* that produces camptothecin and analogues [J]. *J Nat Prod*, 2009, 72: 2-7.
- [40] Shweta S, Zuehlke S, Ramesha B T, *et al*. Endophytic fungal strains of *Fusarium solani*, from *Apodytes dimidiata* E. Mey. ex Arn (Icacinales) produce camptothecin, 10-hydroxycamptothecin and 9-methoxycamptothecin [J]. *Phytochemistry*, 2010, 71: 117-122.

《现代药物与临床》杂志征稿与征订启事

《现代药物与临床》杂志 (CN12-1407/R, ISSN 1674-5515) 是国家级医药科技期刊, 天津市一级期刊, 2009 年 1 月由《国外医药·植物药分册》更名为《现代药物与临床》, 并被美国《化学文摘》(CA)、波兰《哥白尼索引》(IC)、美国《乌里希期刊指南》(Ulrich's Periodicals Directory)、美国《剑桥科学文摘》(CSA)、英国《全球健康》(Global Health)、CNKI 中国期刊全文数据库、中国核心期刊(遴选)数据库等刊载。为了进一步提高期刊质量, 2010 年出版的《现代药物与临床》全新改版, 更加突出创新性与实用性, 紧跟国内外药学发展趋势, 适时追踪热点, 从栏目内容、文章质量, 到封面版式、装帧印刷都得到了全面的提升与改进。

办刊宗旨: 报道国内外药物研究的新进展与新技术, 以及药物在临床应用方面的最新动态, 为新药研发、生产人员以及临床医生与药剂师合理用药提供有益的参考。

内容与栏目: 涵盖药物的基础研究与临床研究各学科, 设置“专论与综述”、“实验研究”、“临床研究”、“未来药物”、“药事管理”、“知识产权”、“药物经济学”和“市场信息”等栏目。“专论与综述”栏目除报道植物药研究的最新进展外, 诚征有关药物与临床研究前沿的前瞻性文章。

读者对象: 药物研发、生产、监管人员, 以及临床医生与药剂师。

《现代药物与临床》双月刊, 国内外公开发刊, 封面铜板彩色覆膜。为扩大信息量、缩短出版周期, 本刊由 64 页扩版为 80 页; 为惠顾广大读者, 改版不提价, 每期定价仍为 15 元, 全年 90 元。本刊自办发行, 请直接与编辑部联系订阅。

本刊网上在线投稿、审稿、查询系统正式开通, 欢迎投稿、欢迎订阅!

《现代药物与临床》编辑部

地址: 天津市南开区鞍山西道 308 号 (300193)

电话与传真: (022) 23006823

网址: www.中草药杂志社.中国; www.tipress.com

邮箱: dc@tipress.com

开户银行: 兴业银行天津南开支行

账号: 44114010010081504

户名: 天津中草药杂志社