

上海有机所等揭示首例催化Alder-ene反应的酶及其周环选择性分子机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/11357.html>

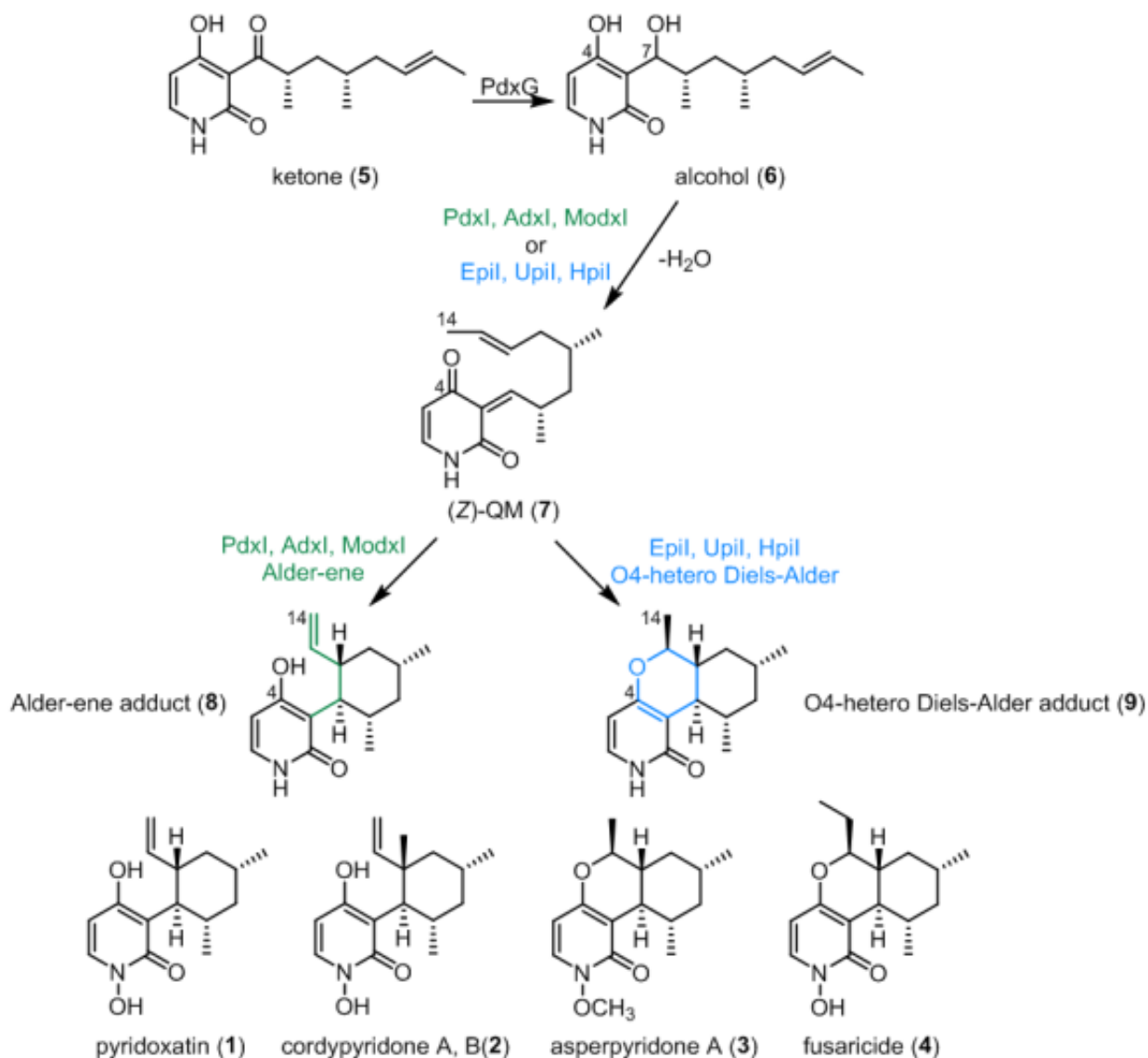
本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

近期，中国科学院上海有机化学研究所生命有机化学国家重点实验室周佳海课题组与美国加州大学洛杉矶分校唐奕课题组、Kendall N. Houk课题组合作，首次表征自然界中催化Alder-ene反应的酶及其催化氧杂Diels-Alder (DA) 反应的同源蛋白，解析这两类酶及其复合物的高分辨率晶体结构，并基于结构信息和计算指导通过定点突变实现周环选择性的逆转，阐明两类酶如何利用几乎相同的活性位点实现周环选择性的精准控制。

周环反应是指具有环状过渡态的协同反应，这类反应在天然产物合成中常常被应用于高效构建多个碳碳键，具有较好的立体选择性和区位选择性。2011年，美国德克萨斯大学Austin分校刘鸿文课题组首次鉴定出能够催化DA反应的周环酶SpnF。此后，科学家先后从多种天然产物的生物合成途径中鉴定出了不同的新型周环反应酶。2019年，周佳海课题组与唐奕课题组合作，系统地阐释了多功能周环酶LepI立体选择性脱水与催化杂DA反应、逆Claisen重排反应的分子机制。

在该研究中，唐奕课题组以LepI为基础，从真菌天然产物生物合成途径中鉴定出6个具有很高序列相似度的O-甲基转移酶蛋白PdxI、AdxI、ModxI、Epil、Upil、Hpil。体外酶学发现并验证，PdxI、AdxI、ModxI催化Alder-ene反应，而Epil、Upil、Hpil催化氧杂DA反应。周佳海课题组解析了Alder-ene反应酶PdxI以及氧杂DA反应酶Hpil的apo晶体结构，同时得到这两个酶与底物类似物以及产物的共晶结构。在此基础上，Houk课题组对Alder-ene反应酶PdxI催化体系进行DFT理论计算、分子对接以及动力学模拟，揭示PdxI/AdxI/ModxI、Epil/Upil/Hpil这两组同源性的周环酶因为进化上的细微分歧导致了不同周环选择性的分子机制。该研究加深了对周环反应酶催化机制的理解，为探索Alder-ene反应和杂DA反应的新型生物催化剂提供了启示。

相关成果发表在《自然》上，唐奕课题组博士Masao Ohashi、博士研究生Cooper S. Jamieson和周佳海课题组博士研究生蔡毓娟并列论文第一作者。研究得到国家自然科学基金委重大研究计划重点项目、上海市优秀学术带头人项目、上海市国际合作项目的资助，晶体衍射数据在上海光源BL17U1和国家蛋白质设施BL18U1、BL19U1处收集。



吡啶酮类天然产物pyridoxatin及其类似物的部分生物合成途径

研究团队单位：上海有机化学研究所

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发