研究揭示D-2-羟戊二酸脱氢酶对底物特异性识别和催化反应的分子机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/12388.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，中国科学院分子细胞科学卓越创新中心研究员丁建平课题组在*Cell Discovery*上，在线发表了题为*Structure, substrate specificity, and catalytic mechanism of human D-2-HGDH and insights into pathogenicity of diseases associated mutations*的研究论文。该研究揭示了人源FAD依赖的D-2-羟戊二酸脱氢酶（D-2-HGDH）对底物特异性识别和催化反应的分子机制，阐述了D-2-HGDH突变体在遗传学疾病D-2-羟戊二酸尿酸症发生中的作用。

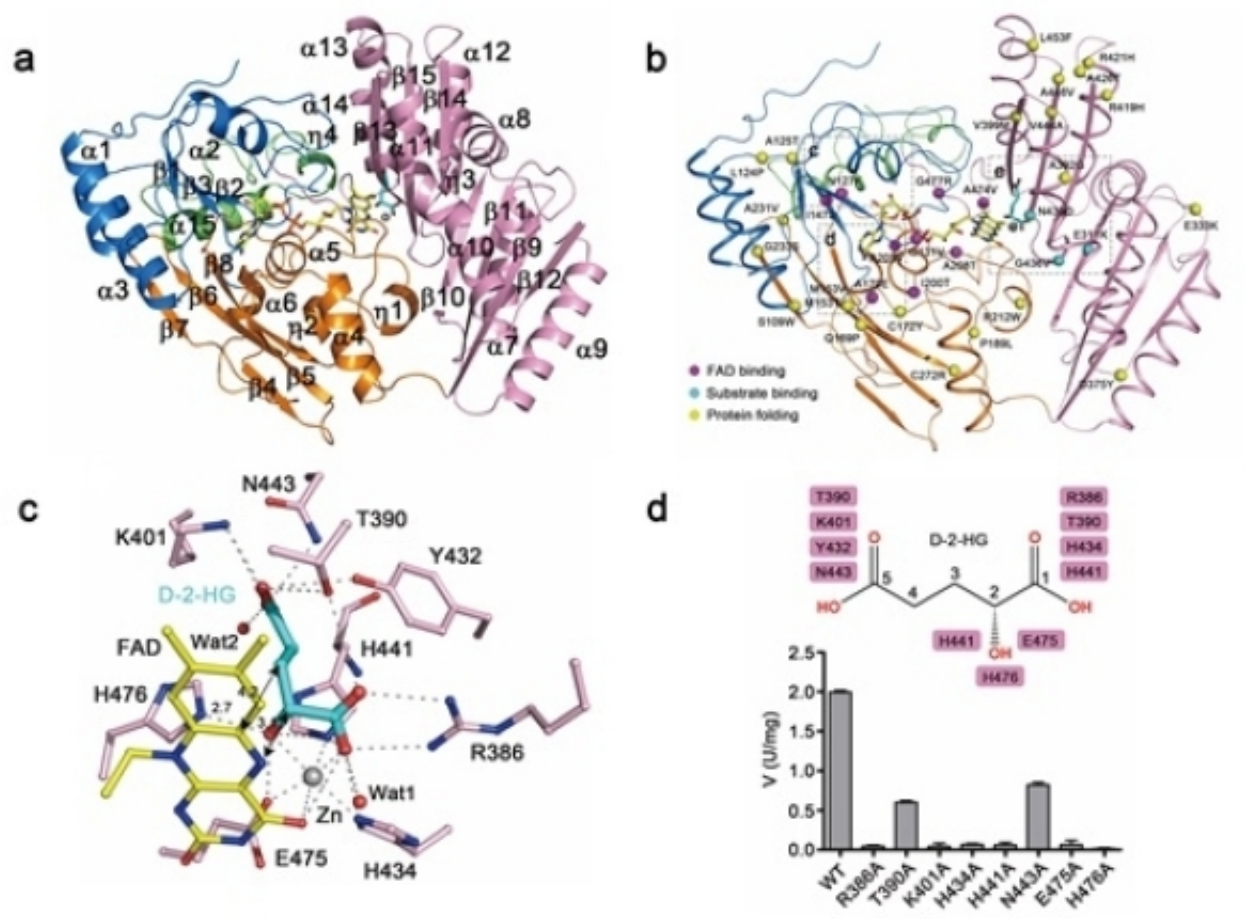
2-羟戊二酸（2-HG）是正常细胞代谢过程中一些酶促反应的副产物，根据连有羟基的第二位碳原子的手性不同，分为D型和L型。体内2-HG的过度积累会导致2-羟基戊二酸尿症（2-HGA），并与多种恶性肿瘤相关。人线粒体中存在两种功能酶——D-和L-2-HG脱氢酶（D-和L-2-HGDH），它们以FAD为辅酶，分别催化D-和L-2-HG氧化脱氢生成2-OG，从而把细胞内的2-HG含量保持在一个较低的水平（约<100 mM）。2-HGA是一种罕见的常染色体隐性遗传神经代紊乱性疾病，以患者的血、尿及脑脊液中2-HG浓度升高为主要特点；临床上根据病人尿液中2-HG的种类，可分为D-2-HGA、L-2-HGA及混合型D,L-2-HGA三种类型。患者在临床上表现为不同程度的发育迟缓、智力减退、癫痫、脑部异常等症状，该病目前尚无有效的治疗手段。D-2-HGDH基因突变使D-2-HGDH的功能损伤，导致D-2-HG的积累，进而引发I型D-2-HGA。异柠檬酸脱氢酶2（IDH2）突变后获得新的催化活性，能够将2-OG还原成D-2-HG，也导致D-2-HG在细胞中大量积累，引发II型D-2-HGA。此外，D-2-HGDH的基因突变也与弥散性大B细胞淋巴瘤的发生相关。目前，学界尚不清楚D-2-HGDH特异性识别底物和发挥催化功能的分子机制及突变与疾病发生的关系。

丁建平组博士研究生杨俊和朱涵文首次解析出人源D-2-HGDH结合FAD以及结合底物D-2-HG、D-苹果酸、D-乳酸、L-2-HG和2-OG的晶体结构。结构分析表明，D-2-HGDH包含一个FAD结合结构域、底物结合结构域和C-末端结构域；活性反应中心位于FAD结合结构域和底物结合结构域的界面上。研究人员进一步运用生化方法，对参与辅酶和底物结合以及催化反应的关键氨基酸残基的功能进行了验证。基于结构和功能分析结果，该研究揭示了D-2-HGDH对底物特异性识别和催化反应的分子机制，阐述了D-2-HGDH突变体在疾病发生中的作用。总之，该研究为临床药物设计和疾病治疗提供了结构基础和理论依据。

杨俊和朱涵文为论文的共同第一作者，丁建平为论文通讯作者。研究工作得到国家自然科学基金委和中科院的支持，获得国家蛋白质科学研究设施（上海）和上海同步辐射光源线站工作人员的

帮助。

论文链接



D-2-HGDH的结构、对底物特异性识别以及突变对结构和功能的影响

研究团队单位：分子细胞科学卓越创新中心

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

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发