
天津工生所等在 α -氨基酸脱氢酶催化机理及改造应用研究中获进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/12902.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！

手性 α -氨基酸不仅是天然化合物中的重要组成部分，而且也是合成一些药物分子的重要砌块。从原子经济性和对环境影响的角度进行考量，氨基酸脱氢酶（AADHs）作为生物催化剂在手性氨基酸的不对称合成中具有较大潜力。然而，与被广泛研究的 β -AADHs相比，目前 α -AADH家族中已知成员只有I-赤式-3,5-二氨基己酸脱氢酶（3,5-DAHDH），且没有相关晶体结构和催化机理方面的研究报道，对其合成手性 α -氨基酸的应用开发也较有限。

中国科学院天津工业生物所研究员朱敦明、吴洽庆带领团队和天津工生所研究员盛翔、中科院深圳先进技术研究院研究员周佳海等合作，开展了来源于Candidatus Cloacamonas acidaminovorans的3,5-DAHDH（3,5-DAHDHcca）的晶体结构、催化机理及改造应用研究。结果表明，与 β -AADHs晶体结构相比，3,5-DAHDHcca存在较大不同。3,5-DAHDHcca的完整催化功能单元是同源二聚体，且活性中心恰好位于两个亚基聚合的区域；而 β -AADHs单亚基即可完成催化。通过量子化学计算及定点突变研究，研究人员对该酶的底物结合模式和催化机制有了更深入的了解，确证了关键的底物识别和催化位点；为后期蛋白理性设计提供了指导。研究人员通过重新构建NADPH酰胺基团与附近残基的氢键相互作用，并重塑底物口袋以更好地容纳底物分子，在不牺牲对映选择性的前提下，提高了酶催化活性，获得了对多种脂肪族 α -氨基酸活性提高110-800倍的优异突变体。此外，研究人员还利用这些优异突变体还原胺化相应 α -酮酸（底物浓度达154 mM），实现了(R)- α -高甲硫氨酸和(S)-3-氨基己酸的高效不对称合成，其ee > 99%，分离产率为86%-87%。

该研究揭示了3,5-DAHDH的底物特异性分子基础和催化反应机理；为进一步设计 α -AADHs不对称合成目标 α -氨基酸奠定了基础，从而开辟了一条绿色合成 β -氨基酸的新途径。研究工作得到国家自然科学基金、天津市合成生物技术创新能力提升行动、国家重点研究开发项目的支持。相关研究成果发表在Angewandte Chemie International Edition上。天津工生所博士研究生刘娜为论文第一作者。

[论文链接](#)

研究团队单位：天津工业生物技术研究所

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](http://www.iikx.com)转发