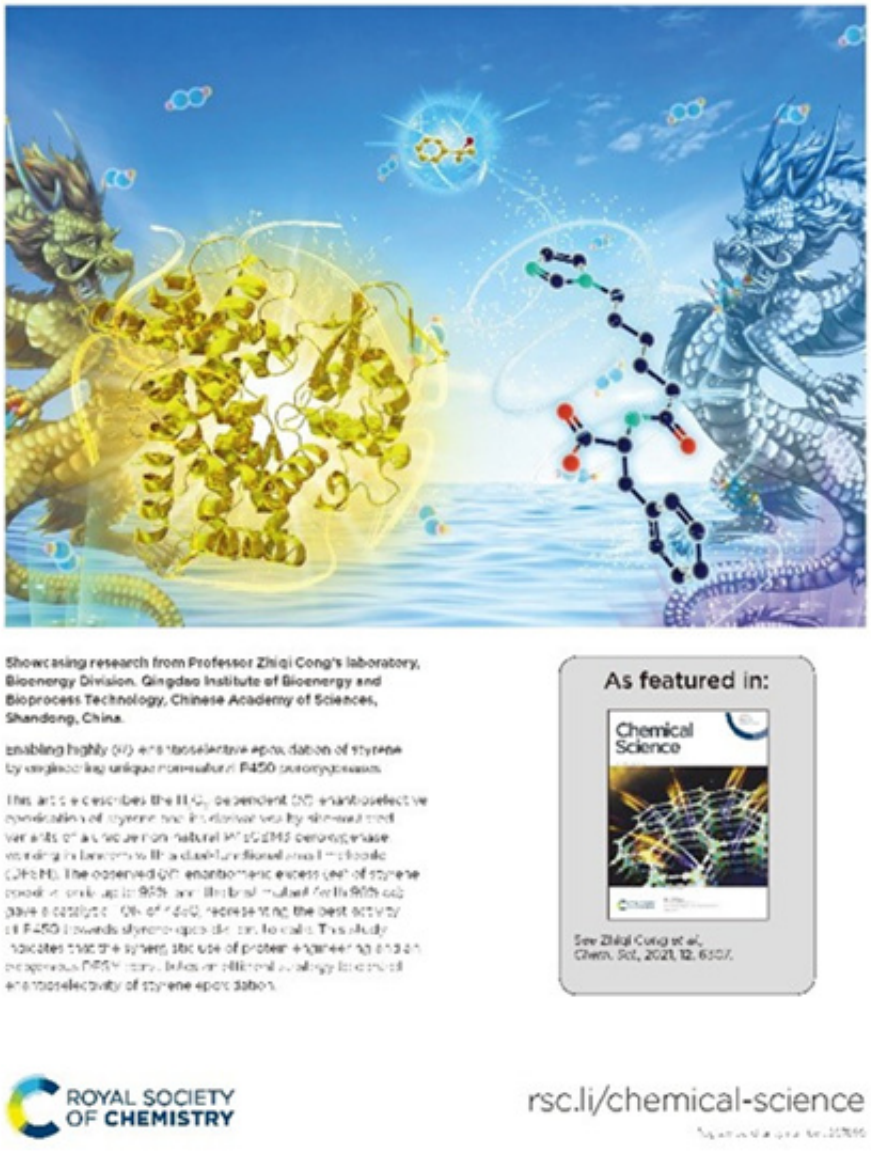
双功能小分子协同P450酶催化概念首次被提出

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/14168.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！

双功能小分子协同P450酶催化概念首次被提出。



中科院青岛生物能源与过程研究所供图

光学纯度的氧化苯乙烯是医药、手性化学品和功能高分子的重要合成砌块，烯烃的不对称环氧化是合成该化合物最经济、简洁的方法之一。尽管苯乙烯不对称环氧化已取得重要进展，然而包括化学和生物催化在内的大多数体系均以(S)-构型手性产物为主。开发高度(R)-对映选择性苯乙烯环氧化的工程酶仍然具有一定挑战和重要价值。

鉴于P450酶在合成生物技术领域的巨大潜力，近年来，中科院青岛生物能源与过程研究所研究员丛志奇致力于开发不依赖于还原辅酶的非天然P450过加氧酶催化系统。他带领的单碳酶催化研究组在国际上首次提出双功能小分子协同P450酶催化的新概念，通过引入带有内嵌碱性基团的外源小分子作为助催化位点，协助P450的血红素活性中心活化过氧化氢，成功将单加氧酶P450BM3改造为以过氧化氢作为末端氧化剂的P450过加氧酶，为P450催化的非天然底物氧化转化提供了新的策略。

据了解，细胞色素P450单加氧酶是公认的多功能生物氧化催化剂，是众多天然产物生源合成途径中的限速酶之一，其也能够催化多种不同类型的烯烃环氧化反应，然而已报道的野生型P450及其工程酶在苯乙烯环氧化的(R)-对映选择性控制方面均不理想。另外，绝大多数P450单加氧酶催化功能的实现高度依赖提供还原力的辅酶NAD(P)H和负责电子传递的还原伴侣蛋白。

与天然P450酶相比，双功能小分子协同的人工P450过加氧酶具有独特的催化特征。一是解除了P450BM3酶工程改造中对高度保守位点T268的突变限制，T268位于血红素活性中心的最近端，是天然酶中诱导催化活性中间体形成的关键残基，同时其对底物结合构象有明显调节作用，T268的可突变为催化反应的区域和立体选择性控制提供了更多的可能。二是双功能小分子N—(w—咪唑基)—己酰基—L—苯丙氨酸衍生物在发挥助催化作用的同时，也可调节底物的结合构象，进而影响反应的区域和立体选择性。

在此研究基础上，丛志奇研究组利用P450酶的半理性设计和双功能小分子协同P450催化策略有机结合，通过对T268位点作用的系统研究及与F87位点的组合突变，一并结合底物空腔周围位点的迭代突变，实现了苯乙烯的高度不对称环氧化。(R)-氧化苯乙烯的对映选择性可达99% ee，催化活性同样十分优异，反应总转化数实现了目前P450过加氧酶催化苯乙烯环氧化的最优性能。

此外，取代苯乙烯的底物拓展同样呈现优异的不对称催化性能，(R)-氯/氟代氧化苯乙烯的对映选择性均可实现95% ee~99%
ee。典型突变的半制备量反应可保持(R)-氧化苯乙烯的高度对映选择性，分离产率达43%以上。

该研究显示，蛋白质工程与双功能小分子协同P450过加氧酶催化策略组合可为酶促烯烃不对称环氧化提供一条新途径，拓展了P450酶的催化应用范围。

近日，相关工作于以封面文章形式发表在英国皇家化学会旗舰期刊Chemical Science上。研究组赵盼霞、陈杰博士为论文共同第一作者，丛志奇为通讯作者。该工作得到国家自然科学基金面上项目，青岛市创新领军人才计划，青岛能源所所内合作基金以及山东省合成生物技术创新中心等的大力支持。（来源：中国科学报廖洋 刘佳）

论文相关信息：https://doi.org/10.1039/D1SC00317H

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。
作者：丛志奇等 来源：Chemical Science

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