

---

# 天津工生所等在还原胺化酶筛选与应用方面取得进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/22397.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！*

## 天津工生所等在还原胺化酶筛选与应用方面取得进展

。手性胺类药物占FDA批准药物的40%，与此同时，对于能够高效合成手性胺的生物催化剂的需求日益增长，使得相关生物催化剂得到学术界和工业界的广泛关注。亚胺还原酶(IRE)能够催化还原胺化反应生产手性胺。当前亚胺还原酶主要受限于底物谱范围，对大型底物催化活性较低，因此设计一个有效的筛选方法，从大量酶库中快速定位偏好大底物胺供体的亚胺还原酶具有重要意义。

中国科学院天津工业生物技术研究所研究员高书山、崔成森团队与中科院海洋研究所研究员王斌贵、副研究员李鑫团队合作，基于增加底物体积的策略(Increasing-Molecule-Volume-Screening, IMVS)，从酶库中快速定位到对大底物胺具有显著偏好性的亚胺还原酶，通过结构生物学和定点突变等方法研究了催化过程中的关键氨基酸位点。

为了从酶库中筛选对大底物胺兼容性较好的亚胺还原酶，研究人员利用IMVS策略，选择从小到大的五组底物进行还原胺化反应测试，从中筛选出三个酶对五组底物均有较好的催化活性。在底物谱测试中，三个亚胺还原酶对药物分子结构单元均具有较好的催化活性，其中IR-G02活性尤为突出。为了进一步测试IR-G02的底物谱，研究人员选取了多个大小不同的酮和胺供体进行交叉兼容性测试，结果证明利用IMVS策略筛选得到的IR-G02对大部分底物组合均具有显著的催化活性。

为了研究IR-G02中关键的氨基酸位点和大底物兼容性相关的残基，研究人员解析了apo-IR-G02和IR-G02-NADP<sup>+</sup>复合物的蛋白质晶体结构，并对活性中心的14个氨基酸残基进行丙氨酸扫描突变。他们对野生型和突变体进行了催化活性以及动力学参数测定，结果显示T102、L183、W187和H247四个残基对IR-G02的催化功能起着重要作用，其中T102位点被证实与辅因子NADPH识别和结合具有相关性。此外，M217位点对大底物的接受具有关键性作用，而D241位点突变为较小的氨基酸，有利于底物通道的扩张和大底物催化效率的提升。

为了证明IR-G02的应用性，研究人员利用IR-G02催化苯丙醛与1-萘乙胺外消旋体进行还原胺化制备级反应，通过动力学拆分合成sensipar的类似物S-5F，转化率达48%，ee值达99%，时空产率达18.1 g L<sup>-1</sup> d<sup>-1</sup>。

相关成果发表在Communications

---

Chemistry上。研究工作得到天津市合成生物技术创新能力提升行动等的支持。  
[论文链接](#)

### 基础研究思路与结果

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](#)转发