

天然产物生物合成酶学机制研究获新进展

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/24899.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！

天然产物生物合成酶学机制研究获新进展。中国科学院南海海洋研究所研究员张长生团队在多环大环内酰胺类天然产物（PoTeMs）生物合成酶学机制研究方面取得新进展。近日，相关成果在线发表于《德国应用化学》。

在自然界中，少数细胞色素P450酶可以轻松有序地催化多步C-H键活化反应，且具有高度的区域/立体/化学选择性，是形成许多重要天然产物的关键环节。这些P450酶被称为多功能P450酶，是合成生物学应用的重要酶元件，但由于解析的复合物晶体结构有限，控制多步反应和精准选择性的酶学机制仍有待阐明。

为了揭开P450酶IkaD和CftA催化功能差异的神秘面纱，研究人员解析了IkaD和CftA与共同底物斑鸠霉素的复合结构。发现二者的整体三维骨架基本重合，但参与构成催化口袋的FG区域的构象明显不同，从而影响了催化口袋的形状，最终决定了酶催化反应的区域和化学选择性。

研究人员通过理性设计，对远离血红素铁反应中心的极性氨基酸开展单点突变，发现IkaD的部分突变酶能够改变催化反应的区域选择性，形成天然分离未发现过的人工新产物。他们以不同骨架的PoTeMs底物开展系统性的体外酶学测试，发现IkaD和CftA都能识别催化非天然底物，但区域选择性不同。分别解析IkaD和CftA与非天然底物的复合物晶体结构，发现非天然底物并没有诱导IkaD和CftA发生构象变化，保持了二者FG区域的构象差异，最终决定了对非天然底物的位点选择性和反应顺序。

该研究首次发现了FG区域的构象差异导致同一底物斑鸠霉素在IkaD和CftA催化口袋中以不同的姿势朝向酶反应中心，造成了二者催化反应的区域选择性和化学选择性不同。这些发现为多功能P450酶如何控制位点选择性、反应顺序和反应类型提供了蛋白三维晶体结构方面的解答，并为P450酶理性改造提供了参考，对于认知海洋天然产物生物合成途径和丰富海洋微生物酶元件库具有重要的科学意义。（来源：中国科学报 朱汉斌）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1002/anie.202310728>

作者：张长生等 来源：《德国应用化学》

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](https://www.iikx.com)转发