细胞色素P450酶催化糖肽分子内苯酚偶联反应机制研究获进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/27681.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！

细胞色素P450酶催化糖肽分子内苯
酚偶联反应机制研究获进展
。近
日，中国
科学院南海海洋研
究所研究员张长生团队和厦门大学教
授王斌举团队合作，在
细胞色素P450酶催化糖肽分子内苯酚偶联反应的机制研究中取得进展。相关研究成果以*Discovery and Biosynthesis of Cihanmycins Reveal Cytochrome P450-Catalyzed Intramolecular C − O Phenol Coupling Reactions*为题，发表在《美国化学会志》（*JACS*）上。

在化学生物学领域，细胞色素P450酶因独特、多样的催化能力而备受关注。P450酶催化的分子内C－O和C－C苯酚偶联反应在天然产物生物合成中扮演着关键角色，广泛存在于糖肽类抗生素中。虽然糖肽类抗生素中多个催化分子内苯酚偶联反应P450酶的功能和晶体结构相继被解析，但底物复合物结构的缺失导致该类反应的催化机制是未解之谜。

该研究在放线菌*Amycolatopsis cihanbeyliensis* DSM
45679中发现了C－O连接的新型双环糖肽类化合物cihanmycins（CHMs）。CHM A
(**1**)的结构通过X-ray单晶衍射确定为双环糖肽，包含肉桂酰基团和两个稀有的D-
阿拉伯呋喃糖。研究基于生物信息学分析和异源表达实验，在DSM 45679的基因组中定位了CHM的基因簇，并通过体内基因敲除和体外生化实验证实了3个P450酶的功能，也就是Cih26负责肉桂酰基团的环氧化和羟化，Cih32负责三个氨基酸的羟化，Cih33及其同源蛋白DmlH和EpcH催化分子内C－O苯酚偶联反应形成CHM的双环骨架。

为揭示Cih33及其同源蛋白催化C－O苯酚偶联反应的机制，该团队开展了晶体学研究并解析了DmlH和DmlH－**7**
复合物的晶体结构，揭开了分子内C－O苯酚偶联P450酶与大环肽结合模式的神秘面纱。同时，单环底物**7**
的柔性结构使其NMR信号裂分
复杂，难以解析结构，而DmlH－**7**
的结构获取提供了通过复合物晶
体鉴定小分子结构的案例。底物**7**

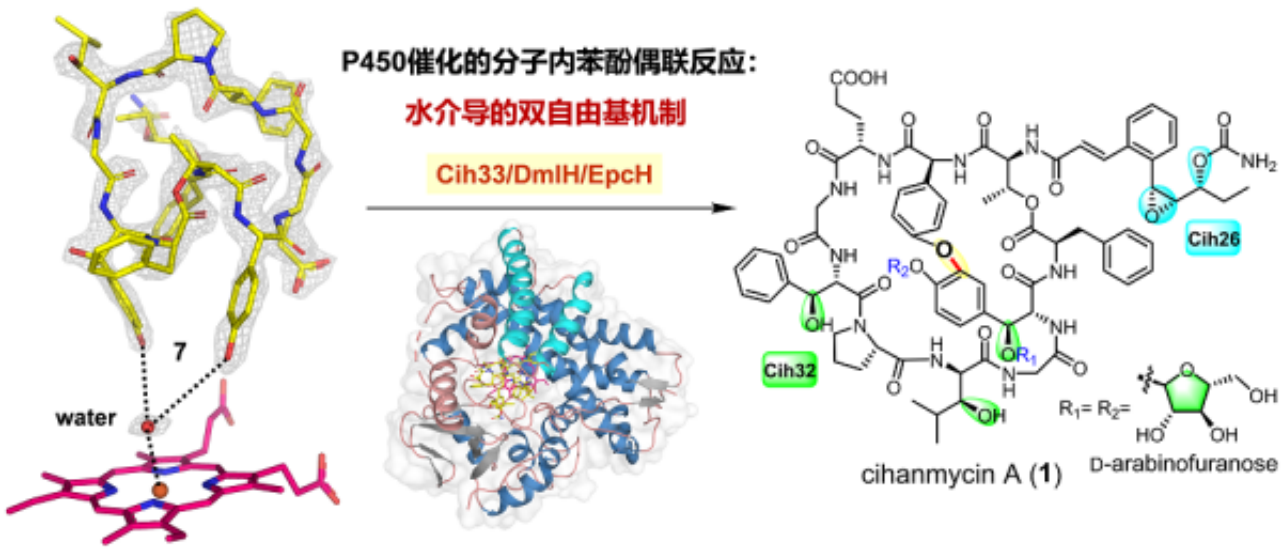
与DmlH的辅因子血红素平面之间有一个水分子，可能在苯酚偶联反应的攫氢过程中起到关键作用。为验证这一推测，该研究开展了分子动力学模拟和量子力学/分子力学计算，揭示了DmlH催化分子内苯酚偶联反应由水介导的双自由基机制，提出了水分子在双自由基苯酚偶联反应中的重要作用。

此外，基于生信分析，科研人员在数据库中挖掘到81个含有Cih33同源蛋白的肽类基因簇。该团队对这些基因簇的P450酶进行系统发育分析，发现催化分子内苯酚偶联反应的Cih33/DmlH/EpcH和糖肽类抗生素的P450酶均聚集在同一分支，表明该分支中的其他P450酶可能具有相似的功能和机制，而编码这些P450酶的基因簇有望产生新颖的双环肽类化合物。

该研究证实了双环糖肽类化合物CHM生物合成中3个P450酶的功能，并利用酶学和计算化学等方法揭示了DmlH催化分子内苯酚偶联反应由水介导的双自由基机制，为探讨P450酶催化的分子内苯酚偶联反应提供了新视角，并为发现和开发更多新颖的双环肽类化合物奠定了研究基础，为抗生素研发奠定了物质基础。

研究工作得国家重点研发计划“合成生物学”重点专项、国家自然科学基金重大项目、中国科学院王宽诚率先人才计划、广东省自然科学基金等的支持。

论文链接



CHM生物合成中3个P450酶的功能

研究团队单位：南海海洋研究所

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