

P450酶催化糖肽分子内苯酚偶联反应机制获揭示

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/28176.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！

P450酶催化糖肽分子内苯酚偶联反应机制获揭示。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方面取得新进展。这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，有望为抗生素研发提供更多物质基础。相关成果发表于《美国化学会志》。

在化学生物学领域，细胞色素P450酶因其独特、多样的催化能力而备受瞩目。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如万古霉素和替考拉宁中。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一直是未解之谜。

研究团队从放线菌*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。研究团队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：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，研究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，首次揭开了分子内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的柔性结构使其核磁信号裂分复杂，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经典案例。值得注意的是，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关键作用。为验证这一推测，研究团队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，首次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，从数据库中挖掘到81个含有Cih33同源蛋白的肽类基因簇。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酶都聚集在同一分支，表明该分支中的其他P450酶可能具有相似的功能和机制，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首次揭示了DmlH催化分子内苯酚偶联反应由水介导的双自由基机制，为深入理解P450酶催化

的分子内苯酚偶联反应提供了新的视角。（来源：中国科学报朱汉斌 谢文燕）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1021/jacs.4c02841>

作者：王斌举等 来源：《美国化学会志》

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