假激酶的“觉醒”——从沉默调控到催化新生

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/35914.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！

假激酶的“觉醒”——从沉默调控到催化新生。
2025年10月2日，上海交通大学/中国科学院上海有机化学研究所刘文团队等在 Nature Chemistry 期刊在线发表题为 Pseudokinases can catalyse peptide cyclization through thioether crosslinking 的研究成果。

该研究首次发现，细菌中的假激酶能够直接催化肽分子环化，形成不饱和或饱和的硫醚交联结构。这一发现颠覆了长期以来假激酶无催化活性的传统认知，揭示了蛋白激酶超家族在进化中的再利用潜力。通过晶体学与多尺度理论计算，研究团队进一步阐明了其独特的夹层式底物辅助反应机制，为环状肽类天然产物的生物合成和工程化提供了新思路。

胡玲、李淼、桑岳千、赵成欣为论文的共同第一作者，刘文、潘李锋、薛小松及西安交大马鹏琛为论文的共同通讯作者。

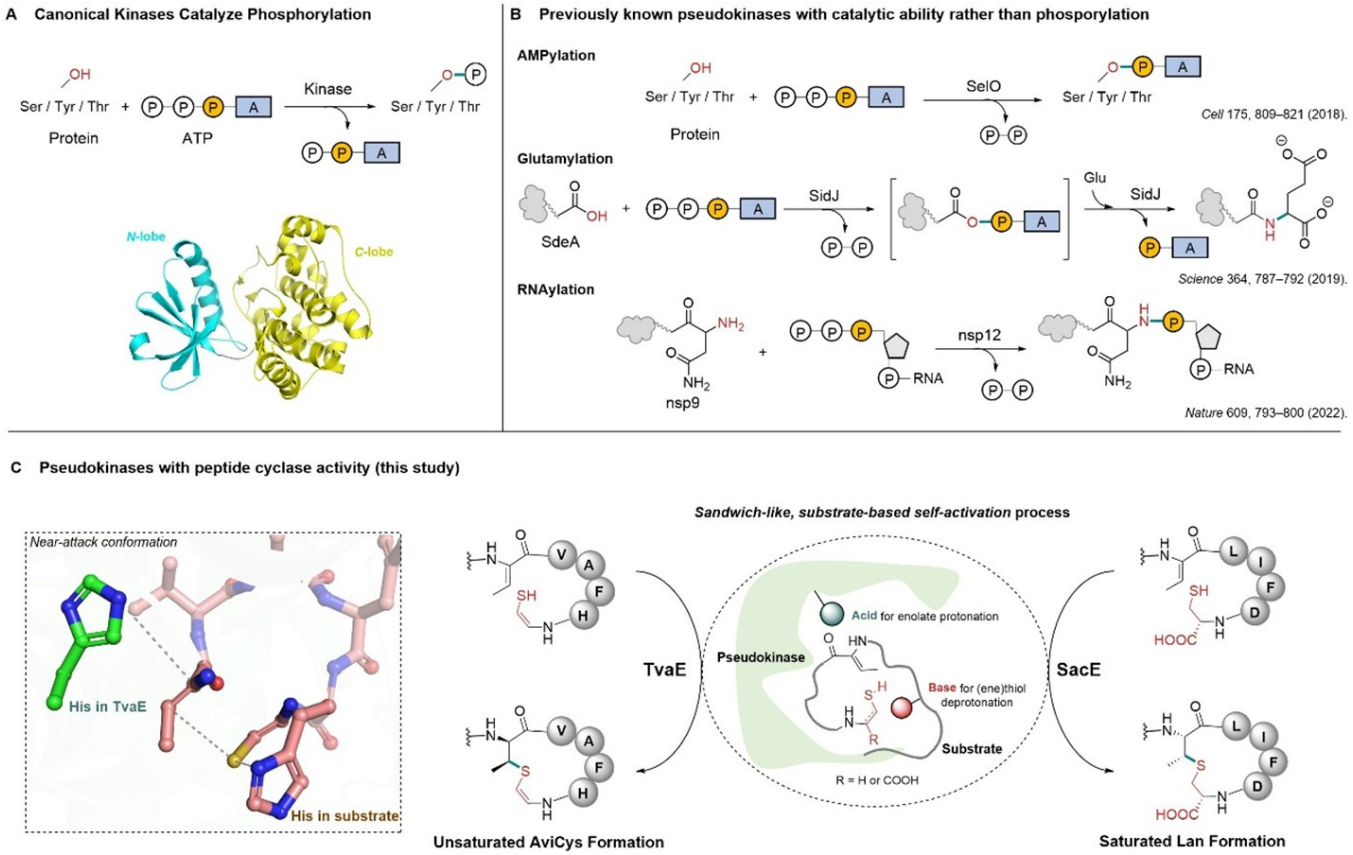
蛋白激酶超家族拥有超过70个家族、数百万成员，是细胞内最重要的酶类之一，典型功能是利用ATP进行蛋白磷酸化修饰。然而，许多成员因缺乏保守催化残基而被归类为假激酶（pseudokinases），通常被认为没有催化活性，仅在信号转导中发挥分子开关或支架作用。迄今为止，仅有极少数假激酶被发现具备非典型催化功能，例如 AMP 化（Cell 2018, 175, 809 – 821）、谷氨酰化（Science 2019, 364, 787 – 792）和 RNA 修饰（Nature 2022, 609, 793 – 800），其功能范围极其有限。

硫元素的引入是自然界赋予天然产物结构多样性和生物活性的重要方式。刘文团队长期致力于核糖体来源天然产物的生物合成研究，在富硫环肽的基因组挖掘与成环机制解析方面积累了丰富成果（J. Am. Chem. Soc. 2025, 147, 15847 − 15858; Angew. Chem. Int. Ed. 2023, 62, e202308733; J. Am. Chem. Soc. 2023, 145, 7040 – 7047; J. Am. Chem. Soc. 2022, 144, 4431-4438; Cell Chem. Biol. 2021, 28, 675-685; J. Am. Chem. Soc. 2021, 143, 13790 – 13797; J. Am. Chem. Soc. 2020, 142, 8454 – 8463.）

该研究聚焦两类富硫核糖体环肽：硫酰胺肽（thioamitides）和羊毛硫肽（lanthipeptides）。在硫酰胺肽合成途径中，研究发现，假激酶 TvaE 可催化末端烯硫醇与脱水苏氨酸残基发生 Michael 加成，形成 AviCys 环化结构；而在羊毛硫肽合成中，另一假激酶 SacE 则选择性催化饱和硫醚键的形成，说明假激酶催化环化的功能并非个例，而可能在多种天然产物中普遍存在。

为揭示机理，团队结合了晶体学与多尺度理论计算。机理研究显示，TvaE 在与前导肽结合后补全了激酶折叠，关键残基被精确定位于反应活性位点。结合分子建模、分子动力学模拟与 QM/MM 计算，研究团队提出了夹层式底物辅助机制：底物 His86 先作为碱完成去质子化，随后

TvaE 的 His273 作为酸完成质子转移，最终生成 (2S,3S)
构型的硫醚环化结构。定点突变实验结果与理论计算高度一致。



这一成果不仅拓展了对假激酶功能的认识，也为富硫环肽的合成与新型抗癌、抗菌药物的研发提供了重要分子工具和理论依据。

研究获得国家自然科学基金、上海市科技重大项目、中国科学院战略性先导专项及青年跨学科团队基金支持。

专家点评：

美国国家科学院院士、中国科学院外籍院士、加州大学洛杉矶分校（UCLA）化学系著名学者 K. N. Houk 教授对该成果给予高度评价：

Wen Liu and his team reported a breakthrough in enzymology and natural product biosynthesis. Pseudokinases, long considered inactive, are now shown to catalyze peptide cyclizations through thioether crosslinking. The integration of structural biology, mutagenesis, and computational chemistry revealed a novel ‘ sandwich-like substrate-assisted mechanism. ’ This discovery redefines pseudokinases as true biocatalysts and offers new tools for cyclic peptide synthesis.

Houk 教授指出，这项研究不仅改写了生物化学教科书，也拓展了我们理解生命化学的方式。从无催化的假激酶到真正的生物催化者，这一发现揭示了酶功能演化的潜能，为未来抗菌、抗癌环肽药物的设计与工程化合成提供了新的理论基础和工具。（来源：科学网）

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41557-025-01954-1

作者：马鹏琛等 来源：《自然-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转发