

---

# 科学家突破碳氢键选择性氧化瓶颈

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/38241.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！**

科学家突破碳氢键选择性氧化瓶颈。在国家重点研发计划、国家自然科学基金等项目资助下，我国科学家在酶工程与生物催化领域取得重要进展，成功解决了非特异性过氧化物酶（UPOs）催化效率与选择性不足的关键瓶颈，完整建立了计算预测-上位性图谱-构象分析的酶改造工作流程。近日，相关研究成果发表于《科学进展》（Science Advances）。

论文第一作者、华南理工大学博士生高睿辰介绍，该研究由华南理工大学教授吴晓玲/娄文勇团队与清华大学教授戈钧团队、代尔夫特理工大学教授Frank Hollmann团队、北京师范大学教授王展峰团队共同完成，提出了一种计算机辅助设计酶催化剂的新策略，显著缩小了实验工作量，快速获得了高性能酶突变体，并结合计算深入解析了其机制。

C-H键氧化是合成化学中的关键反应，其氧化产物手性醇等物质在食品和精细化工等领域具有广泛需求。UPOs作为极具潜力的生物催化剂，可直接利用过氧化氢氧化未活化的C-H键，且无需烟酰胺辅因子，相比传统化学催化剂和细胞色素P450单加氧酶，具有选择性高、环境友好等显著优势。然而，天然UPOs普遍存在催化效率低、选择性不佳等不足，严重限制了其工业化应用。传统定向进化方法需构建庞大突变体库进行筛选，效率低下；而机器学习辅助设计则受限于特定酶系统的实验数据不足，难以实现精准预测。

为解决这一难题，团队创新性地提出了多策略整合的计算理性设计方法。研究团队以短链UPO为研究对象，整合HotSpot Wizard、分子对接、底物通道分析、多序列比对和分子动力学模拟等五种计算工具，系统筛选热点氨基酸残基，成功构建了高质量小型突变体库。通过FuncLib算法优化突变组合，避免了单一计算方法的局限性，大幅降低了实验筛选成本。

研究发现，赖氨酸165（K165）是调控UPOs活性与对映选择性的关键氨基酸残基：其与活性中间体Cpd I形成的氢键会阻碍底物结合，而K165L突变可破坏该氢键并增强活性中心疏水性，显著提升催化效率。进一步研究证实，突变体的优异性能源于正上位性效应——K165L与其他四个突变（L64Q、Q154L、I157K、T158L）的协同作用，使突变体D9对6-溴苯并吡喃的催化活性较野生型提升13倍，对映选择性高达99%以上。突变体展现出广泛的底物适应性，对茚满、色满、含氮杂环等多种底物均实现了活性与选择性的同步提升，且该设计策略可推广至其他短链UPOs，为系列高效生物催化剂的开发奠定了基础。

分子动力学模拟揭示了突变体高效催化的分子机制：K165L突变缩小了催化口袋体积并与其他突变共同重塑了催化口袋，可形成稳定的底物结合构象，减少了无效结合模式，从而实现近完美的对映选择性控制。该研究阐明了正上位性在UPOs进化中的核心驱动作用，构建的适应性进化景观为酶的定向设计提供了直观指导。

---

该研究为高效生物催化剂的设计提供了新范式，为推进食品与医药绿色生物制造提供了研究基础。所构建的酶突变体有望在食品功能因子、工业生物催化、医药中间体制备等领域实现广泛应用，助力食品与医药的绿色高质量发展。（来源：中国科学报 朱汉斌）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1126/sciadv.aeb6329>

作者：吴晓玲等 来源：《科学进展》

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](http://www.iikx.com)转发