

天津工生所在羧酸还原酶催化机制的计算解析领域取得进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/3890.html>

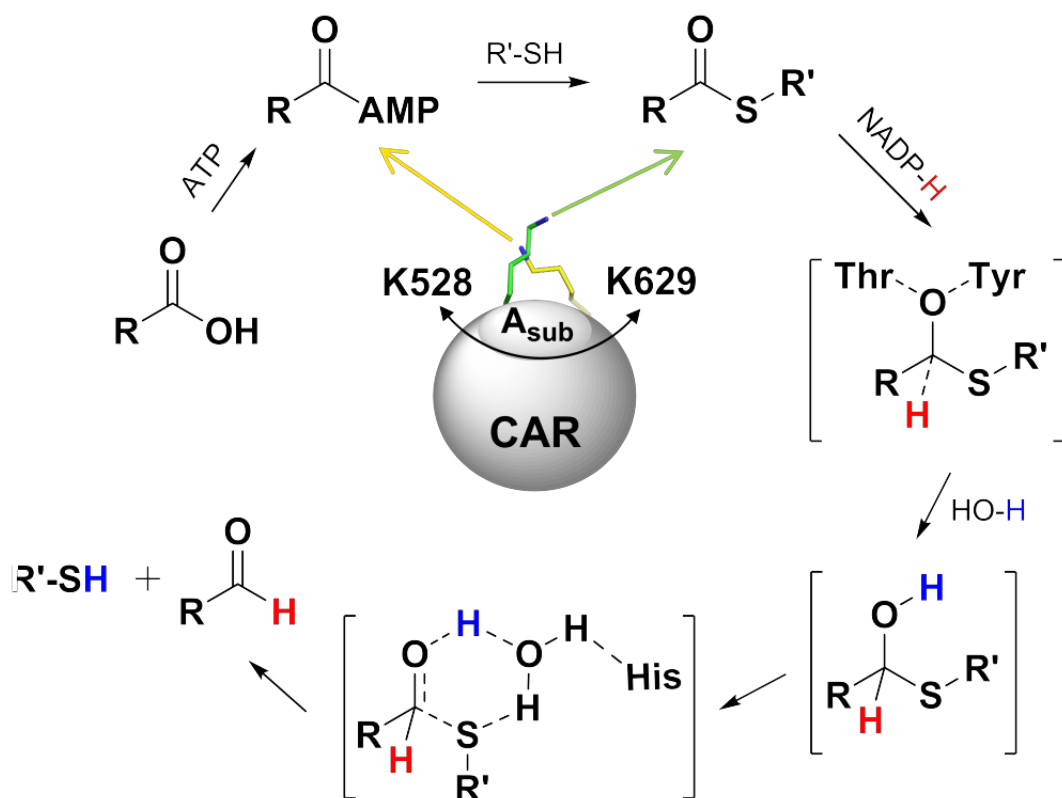
本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

天津工生所在羧酸还原酶催化机制的计算解析领域取得进展。羧酸还原酶(Carboxylic acid reductase, CAR)是一类多功能酶，广泛分布于细菌、真菌及部分植物体内，依赖辅因子ATP和NADPH，可高效催化由羧酸到醛的化学反应，不仅反应条件温和、底物谱宽泛、针对性强、可专一识别羧酸基团，还能解决化学合成法产生的环保压力和能源问题，显著降低生产过程中的资源与能源消耗。此外，CAR还可与醇脱氢酶、转氨酶和亚胺还原酶等形成级联反应，生成醇类、氨类和亚胺类等具有高附加值的下游化合物，可用于添加剂、清洁能源、精细化工及生物医药等领域。该酶具有重要的基础研究价值及广阔的市场应用前景，然而目前缺少对其催化机制的深入研究。

近日，中国科学院天津工业生物技术研究所研究员孙周通带领的酶分子工程与工业生物催化研究团队基于前期已获解析的蛋白晶体结构，使用分子动力学模拟和量子化学计算技术，对塞格尼氏杆菌(*Segniliparus rugosus*)来源的羧酸还原酶SrCAR进行了原子水平的机制解析。该酶催化共包括三个阶段反应，即腺苷化、硫酸酯化和还原反应。由于前两步反应发生在同一催化口袋，该酶通过大尺度的结构域变构效应来实现这一点。文章通过分子动力学模拟技术，揭示在这一变构过程中两个赖氨酸(Lys689和Lys528)所分别扮演的重要角色，并通过定点突变实验验证了其催化功能;同时通过蛋白-配体相互作用指纹图谱分析，发现其它在底物识别及产物释放过程中发挥作用的关键氨基酸位点。通过腺苷化及硫酸酯化反应，羧酸类底物被催化为硫酸酯复合物，而在最终的还原反应阶段，硫酸酯复合物接受一个氢负离子(来自亲核试剂NADPH)及一个氢质子(来自水溶剂)，被还原为对应的醛产物。在这一过程中，两个氢离子的传递途径及先后顺序机制尚不清楚。为解决这一科学问题，研究人员通过构建多种QM Cluster反应模型，并使用密度泛函理论对其计算，发现氢负离子优先传递、同时氢质子采用“Lys-Tyr-Thr”路径传递时的反应能垒最低，进而从原子水平上解析了该酶的还原机制。

上述研究得到中科院“百人计划”及天津市留学人员择优资助项目等的资助，相关结果已在线发表于国际期刊Journal of Chemical Information and Modeling，天津工生所助理研究员曲戈和南京工业大学硕士研究生付明星为论文共同第一作者，孙周通为通讯作者。

文章链接



羧酸还原酶催化机制解析

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