

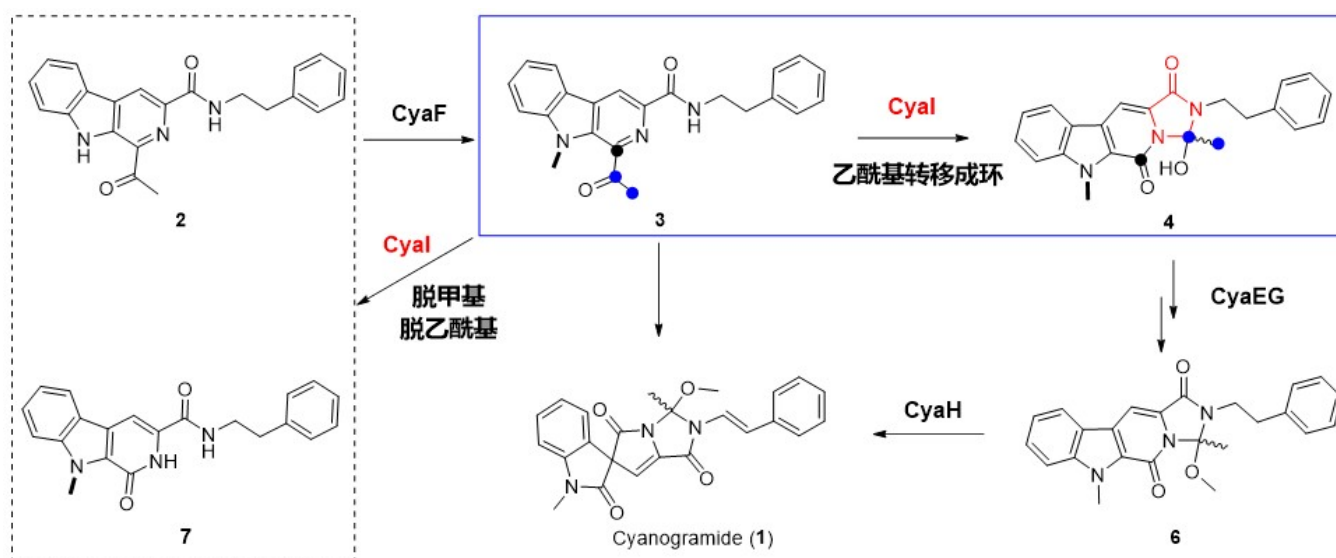
P450氧化酶催化4-咪唑烷酮形成机制获揭示

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/42114.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！

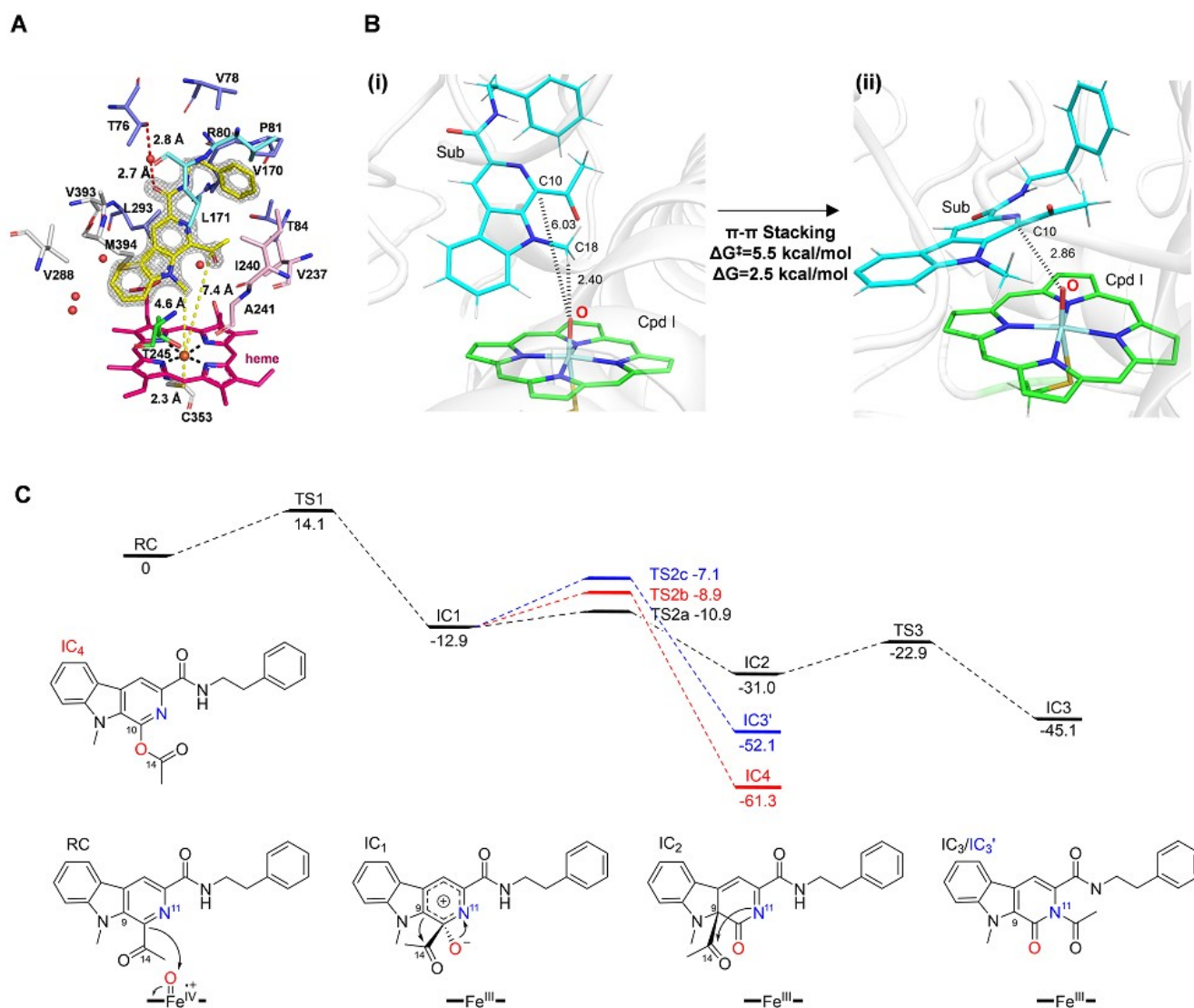
P450氧化酶催化4-咪唑烷酮形成机制获揭示。在国家重点研发计划、国家自然科学基金等项目资助下，中国科学院南海海洋研究所研究团队与厦门大学合作，成功揭示了海洋放线菌来源生物碱cyanogramide生物合成途径中P450氧化酶催化酰基迁移形成4-咪唑烷酮的新机制。相关成果近日发表于《德国应用化学》（Angewandte Chemie International Edition）。



生物碱cyanogramide的生物合成途径。研究团队供图，下同

4-咪唑烷酮是一类广泛存在于天然产物及药物分子中的重要活性基团。海洋放线菌源生物碱cyanogramide具有独特的氧化吡咯螺环吡咯并[1,2-c]咪唑烷酮骨架，能有效逆转肿瘤细胞的耐药性。前期研究中，团队基于基因缺失和前体喂养等实验推导了cyanogramide的生物合成途径，阐明了P450氧化酶CyaH催化形成氧化吡咯螺环的新机制，揭示了甲基转移酶CyaF催化吡咯N-甲基化及其底物宽泛性机制，并全面总结了氧化吡咯螺环生物碱的发现、活性及生物合成进展，但cyanogramide中关键药效基团4-咪唑烷酮的酶促形成机制仍不清楚。

研究团队首先通过体内基因重组和体外酶学实验证明，P450氧化酶Cyal负责催化环化形成4-咪唑烷酮，同时能够催化底物的氧化脱甲基和脱乙酰基反应。通过¹³C同位素标记实验进一步证实，Cyal催化的环化过程涉及分子内C→N乙酰基迁移。结合Cyal与底物3复合物的晶体结构和点突变分析，团队阐释了对催化活性至关重要的疏水氨基酸残基，发现P450酶中高度保守的T245可调控Cyal的反应方向，促进酰基转移生成4-咪唑烷酮。



细胞色素P450氧化酶催化C → N乙酰基迁移生成4-咪唑烷酮机制。

基于底物与产物的结构特征及P450催化基团迁移的反应规律，团队提出了两条可能的酰基迁移路径：由FeIII-OO-起始，经Baeyer-Villiger中间体（Route A）；由FeIV=O（Cpd I）起始，经两性离子中间体的催化路径（Route B）。随后，通过合成Baeyer-Villiger中间体并进行体外酶学测试，结合化学计算排除了Route A的可能性。最后，通过元动力学模拟获得了具有反应活性的近端构象，该构象有利于生成两性离子中间体，随后依次发生1,2-C → C酰基迁移和1,3-C → N酰基迁移，最终经自发环化生成4-咪唑烷酮。

该研究不仅拓展了P450酶的催化谱系，也为开发新型生物催化剂奠定了基础。（来源：中国科学报朱汉斌）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1002/anie.7360177>

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