
福建物构所细胞色素P450 2E1酶催化机理的理论研究取得进展

作者：writer 来源：中国科学院

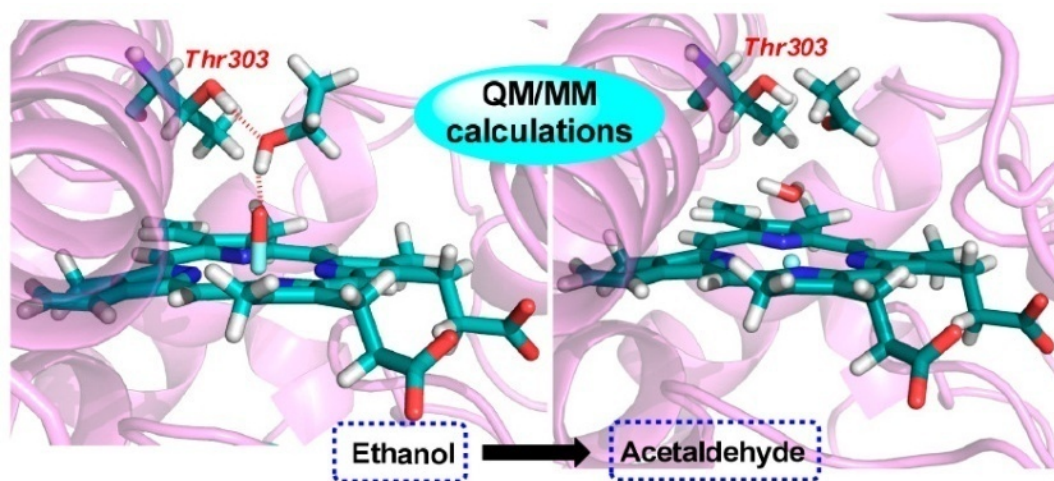
本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/5398.html>

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！

福建物构所细胞色素P450 2E1酶催化机理的理论研究取得进展。细胞色素P450酶是重要的生物催化剂，能够促进底物发生C-

H键羟化、C=C双键环氧化、硫、氮、磷杂原子氧化等多种化学反应。细胞色素P450 2E1酶是人体内最重要的P450酶之一，与药物以及外源性和内源性化合物的新陈代谢密切相关。包含P450 2E1酶的微粒体氧化乙醇体系是人体内酒精代谢的重要途径，因此P450 2E1催化乙醇氧化过程受到广泛关注。然而，由于乙醇可通过其O-H键或 α -C-H键断裂而引发氧化过程，因而P450 2E1催化乙醇氧化的具体反应机制仍存在争议。开展P450 2E1催化乙醇氧化反应机制的理论研究，不仅能够阐明P450 2E1参与人体内酒精代谢的具体机制，还有助于理解P450酶催化小分子活化反应的机理过程。

中国科学院福建物质结构研究所、结构化学国家重点实验室李春森课题组在国家自然科学基金面上项目、博士后科学基金、中科院战略性先导科技专项等的资助下，与德国马普煤炭研究所教授Walter Thiel合作，采用组合MD模拟和QM/MM计算方法，对细胞色素P450 2E1酶催化乙醇氧化的确切反应机理开展理论计算研究，取得了新进展。研究结果表明P450 2E1活性位点附近的Thr303残基对乙醇氧化存在至关重要的影响：MD模拟结果显示Thr303的侧链OH基团通过氢键作用将乙醇分子以一特定构型固定于活性位点附近；QM/MM计算表明基于Thr303这一底物导向作用，P450 2E1催化乙醇氧化是由乙醇O-H键的氢提取引发，再经历 α -C-H键的氢提取而形成产物乙醛，其中第二步的 α -C-H键活化是反应的决速步，合理地解释了实验上的动力学同位素现象，即P450对乙醇氧化反应在 α -C-H位上是同位素效应敏感的。这一理论计算研究表明P450酶活性位点附近的Thr残基不仅作为质子给体在P450酶氧气活化过程中起到质子传输媒介的作用，还可通过其侧链OH基团的氢键作用调控小分子化合物与P450酶活性中心的作用，还可通过其侧链OH基团的氢键作用调控底物小分子与P450酶活性中心相结合的构象，进而影响这些底物的反应机制，实现P450酶对底物的高效选择性催化反应，从而拓展了人们对P450催化反应机制的理解，为人工合成类似P450催化剂实现相关催化反应提供了新的思路。上述工作发表在ACS Catalysis(ACS Catal. 2019, 9, 4892-4901)，文章第一作者为博士后卢倩倩。



福建物构所细胞色素P450 2E1酶催化机理的理论研究取得进展

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](https://www.iikx.com)转发