
上海有机所等在周环酶催化机制研究中取得进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/6189.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！

中国科学院上海有机化学研究所生命有机化学国家重点实验室周佳海课题组和美国加州大学洛杉矶分校(UCLA)唐奕课题组合作，解析了高分辨率的LepI及其与底物类似物或产物4、5、6的复合物晶体结构，并通过与UCLA的Kendall Houk课题组合作开展理论计算工作，系统地阐释了LepI催化的分子机制。该工作于7月22日在线发表在《自然-化学》(Nature Chemistry)上。周佳海课题组的博士生蔡毓娟、唐奕课题组的博士后Yang Hai和Masao Ohashi并列为论文第一作者。

周环反应在合成领域中非常重要，它能够同时构建多个碳-碳/碳-杂原子键，并且往往具有很高的区域选择性和立体选择性。而新型周环酶的发现及其催化机制的解析，对未来周环反应的开发具有重大的推动意义。但在自然界中，催化周环反应的酶却鲜少报道。

2017年，唐奕课题组报道了一种S-腺苷甲硫氨酸(SAM)依赖的多功能周环酶LepI，它既能催化杂Diels-Alder(HDA)反应，又能催化逆Claisen重排反应(Nature, 2017, DOI: 10.1038/nature23882)。LepI属于O-甲基转移酶家族，但是它却没有甲基转移酶活性。为什么该酶可以立体选择性地催化脱水反应、HDA反应和逆Claisen重排反应？SAM的作用又是什么？为了回答这些问题，周佳海课题组和唐奕课题组、Kendall Houk课题组合作，进行了深入研究。

LepI蛋白的母体结构通过硒的单波长散射方法被解析。在该结构中，两分子的LepI以N端结构域互相缠绕交错在一起，而C端结构域则是具有O-甲基转移酶家族典型的Rossmann折叠这种超二级结构，且每分子的LepI结合一分子辅酶SAM。结合LepI与4、5、6复合物结构以及对过渡态复合物结构的计算和生化实验，该文提出LepI在催化脱水反应过程中，H133作为碱对吡啶酮上的羟基攫氢，R295以及附近的氢键网络促进了这一反应。而在HDA反应和逆Claisen重排反应中，SAM、H133和R295以及活性口袋中的其他极性残基协同作用，产生一个合适的电场，使反应物处于适宜反应发生的取向，稳定过渡态，降低能垒，实现静电催化，促进反应的发生。

该工作得到国家自然科学基金、中科院先导B项目、上海市科委国际合作项目以及上海市优秀学术带头人项目的资助。

文章链接

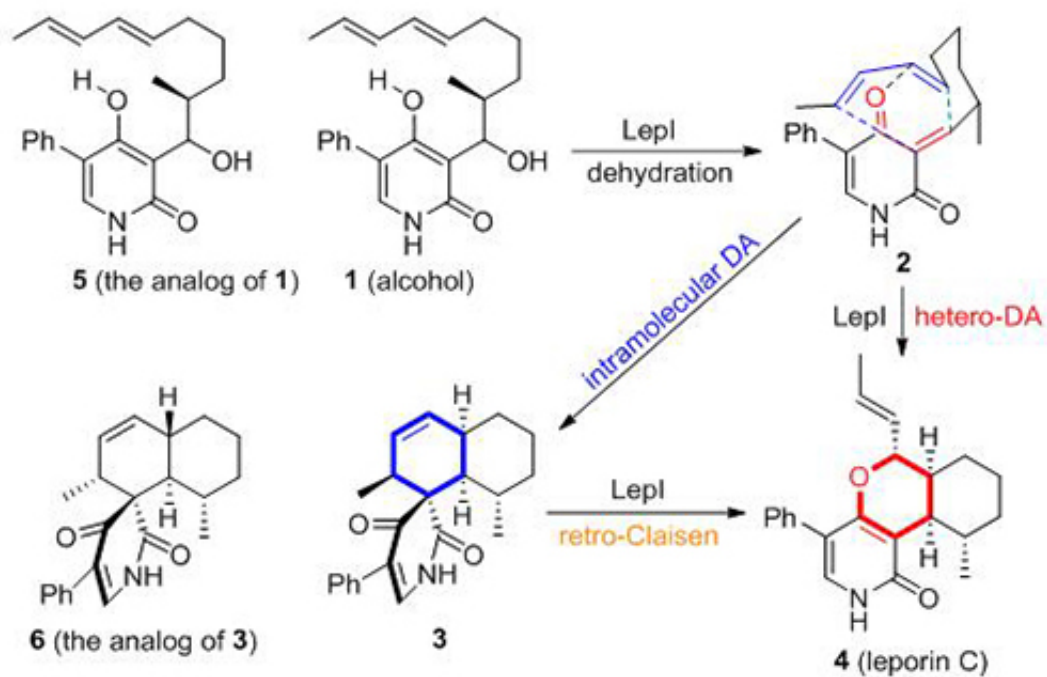


图2 LepI催化的脱水反应、HDA反应和逆Claisen反应以及晶体结构中所使用的底物类似物

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