
青岛能源所揭示洛伐他汀水解酶催化机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/8271.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！

高血脂症是指血液中胆固醇、甘油三酯等脂类物质异常升高，可直接引起一些严重危害人体健康的疾病，通过降胆固醇药物调节血脂是目前预防和治疗高血脂症的有效方法。辛伐他汀（Zocor）是一种重要的降胆固醇药物，其工业生产包括三个步骤：土曲霉发酵生产洛伐他汀，碱水解洛伐他汀制备中间体monacolin J，化学或生物方法将monacolin J转化为辛伐他汀。但传统碱水解生产monacolin J工序相对复杂、成本昂贵且环境污染较大。使用特异且高效的洛伐他汀水解酶进行酶促合成是绿色生产monacolin J的可替代方法之一。

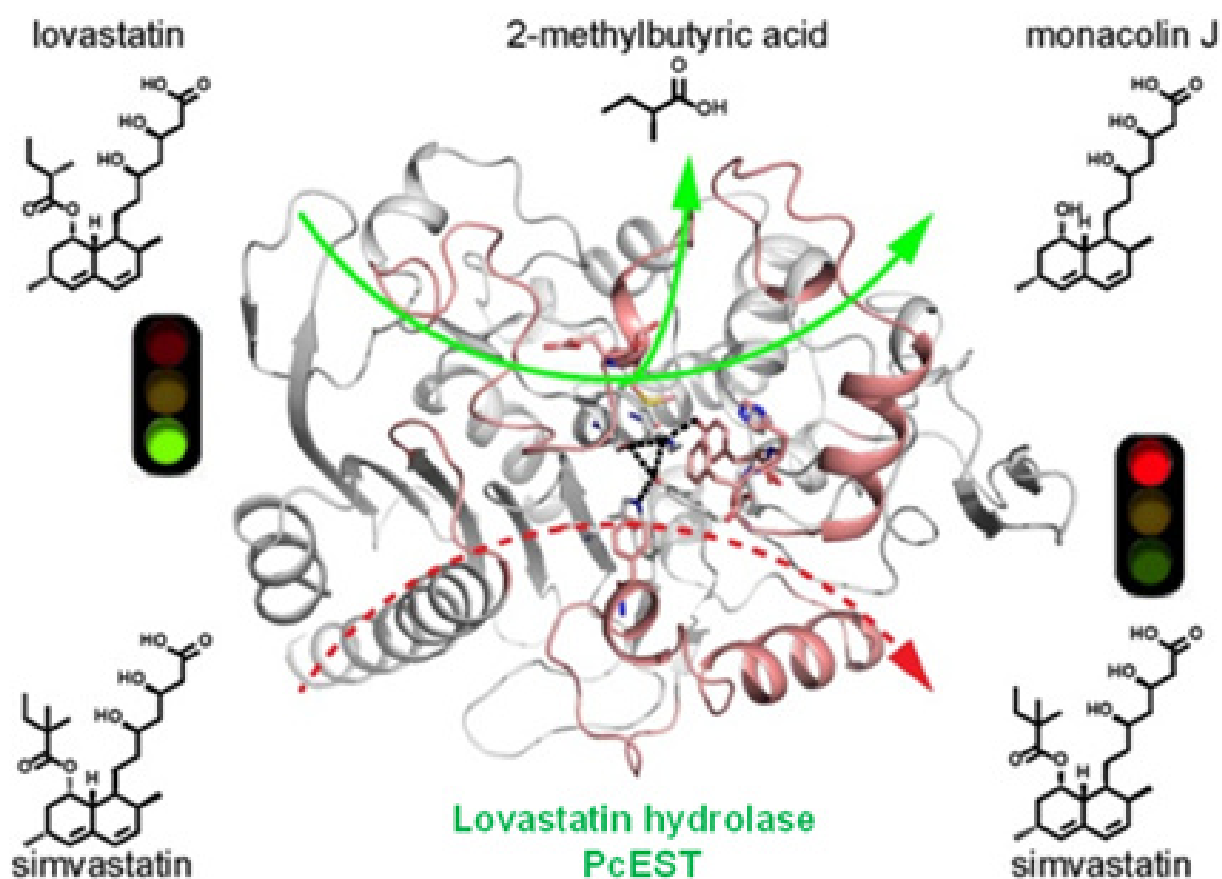
中国科学院青岛生物能源与过程研究所研究员吕雪峰带领的微生物代谢工程研究组致力于他汀类降血脂药物的生物合成研究（Metab Eng. 2017；Biotechnol J. 2018；ACS Synth Biol. 2019）。近期，该研究组进一步揭示了高效特异洛伐他汀水解酶PcEST的催化机制及其结构-功能关系，相关工作发表在Journal of Biological Chemistry 期刊上。

研究人员成功解析了4个高分辨X射线晶体结构，包括PcEST单体蛋白、PcEST-monacolin J复合物、PcEST与底物类似物辛伐他汀的复合物以及PcEST失活突变体S57A与底物洛伐他汀的复合物。基于结构分析，结合突变、质谱和ITC等多种生化分析方法，研究人员发现：Ser-57（亲核试剂）-Tyr-170（广义碱）-Lys-60（广义酸）催化三联体、活性位点周围的氢键网络和特定的底物结合通道共同决定了PcEST高效特异地水解洛伐他汀生成monacolin J，并回答了为什么PcEST能够高效特异地水解洛伐他汀而不能水解辛伐他汀。在此基础上，研究人员基于结构分析，进一步对PcEST进行了酶工程改造，成功设计改造获得了可溶性表达和热稳定性改善的PcEST突变体D106A。这些性质的改良意味着D106A突变体在monacolin J工业生产中可能具有更广阔的应用前景。

这是首次描述洛伐他汀水解酶催化机理和结构-功能关系的报道，该研究成果为进一步的洛伐他汀水解酶的筛选、酶工程改造和工业应用提供了基础和理论指导。

上述研究工作得到国家自然科学基金、山东省自然科学基金、中科院科技服务网络计划（STS计划）和山东省人才工程的共同资助。

[论文链接](#)



洛伐他汀水解酶PcEST高效特异地催化洛伐他汀水解，而不能水解辛伐他汀。活性中心的关键残基用棍棒形式显示，氢键网络用黑色虚线标示，参与构成PcEST特定底物结合通道的区域用浅粉红色展示。

研究团队单位：青岛生物能源与过程研究所

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