



首页

分院概况

研发机构

科教融合

院士之窗

科研服务平台

党建与创新文化

请输入关键字



要闻 >

科研进展 >

通知公告 >

工作动态 >

媒体聚焦 >

科技动态 >

专家视野 >

区域新政 >

首页 > 科技动态

上海有机所发现催化竞争性2+2及4+2环加成反应的天然酶

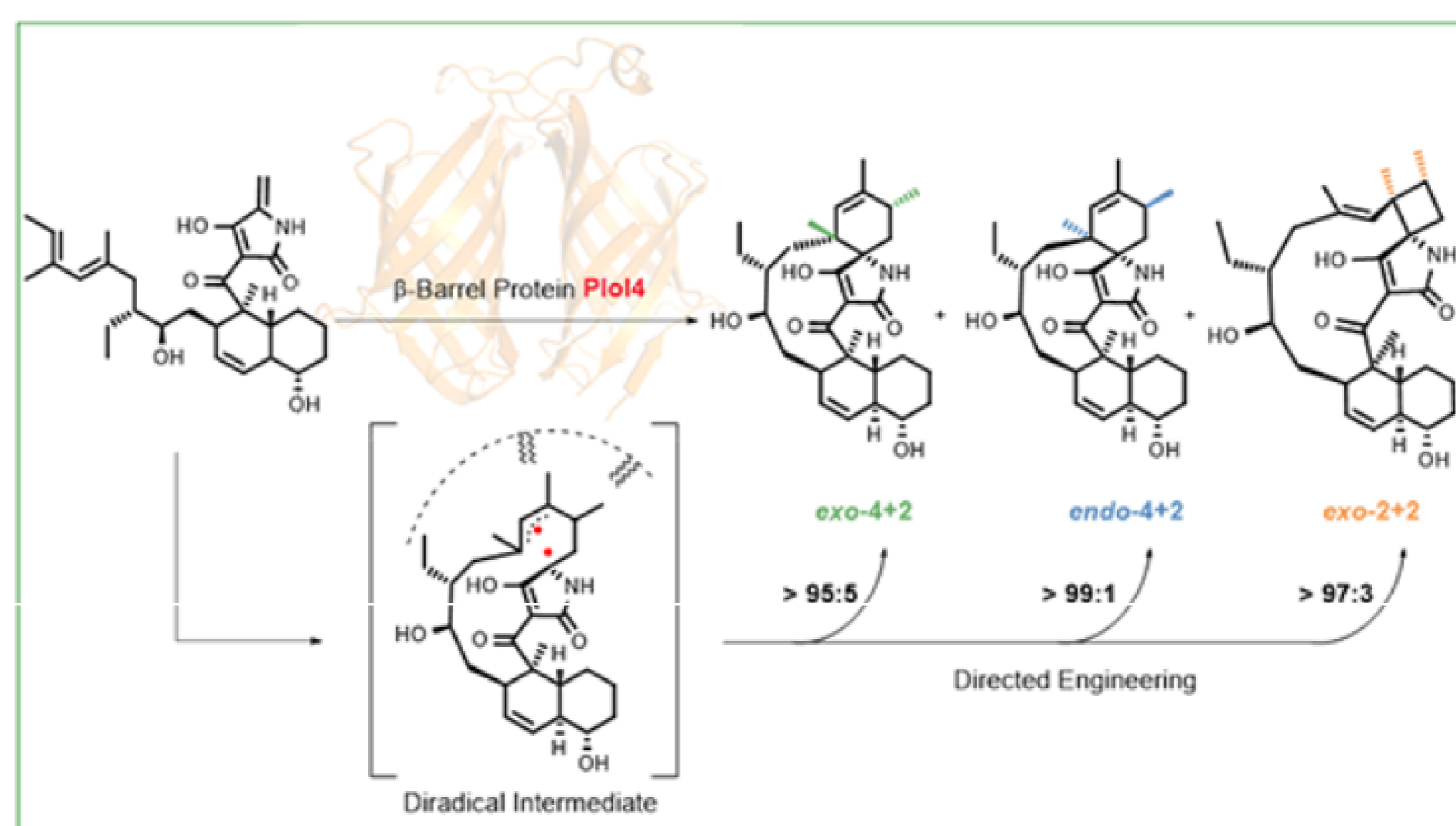
文章来源: 上海有机化学研究所 | 发布时间: 2023-01-31 | 【打印】 【关闭】

北京时间2023年2月24日,上海有机化学研究所刘文研究员、潘李锋研究员及美国加州大学洛杉矶分校(UCLA)化学系的Ken. N. Houk实验室合作,在*Nature Chemistry*上发表了一篇题为“A cyclase that catalyses competing 2+2 and 4+2 cycloadditions”的研究成果(<https://www.nature.com/articles/s41557-022-01104-x>)。该研究工作发现了一个可以催化竞争性的2+2及4+2环加成反应的新型环加成酶,并基于计算辅助的定向进化设计对其催化选择性进行了精准调控,为后续环加成酶的开发及工业化应用奠定了重要基础。

环加成反应是化学合成中应用最广泛的反应之一,可以有效实现杂环、螺环和桥环的手性构筑,其机理研究和结果预测是伍德沃德-霍夫曼规则和前沿轨道理论的重要成就。化学家们开发了多种金属和小分子催化剂,用于催化环加成反应及其区域、立体选择性的调控。自然界通过各种酶来实现这些环化反应,包括催化协同4+2环化的Diels-Alderases,但具有2+2环化酶活性的生物合成酶还没有被发现。

在前期的研究工作中,刘文课题组发现了两步完全酶依赖的协同4+2环化反应,负责手性萘环和螺环的形成,用于吡咯啉霉素五环刚性骨架的构筑,为证实Diels-Alderase的天然存在提供了有力的证据(*J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 17342-17345; *Nat. Chem. Biol.*, **2015**, 11, 259-265)。刘文课题组与潘李锋课题组和K. N. Houk课题组合作,基于晶体结构和化学计算对相应酶促反应的协同发生机制进行了探究和验证(*Cell Chem. Biol.*, 2016, 23, 352-360; *Cell Chem. Biol.* **2018**, 25, 718-727; *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 20232-20239; *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144, 5099-5107)。在本研究中,作者在吡咯胞素(吡咯啉霉素的结构类似物)的生物合成途径中发现了一个负责手性螺环形成的新型环加成酶。该酶为一类 β -桶状折叠的环化酶,不依赖光的激活,当以咯啉霉素中间体作为底物时,除了*exo*-和*endo*-4+2加成产物以外,还产生了*exo*-2+2加成产物。利用结构生物学和计算化学的手段,作者解析了该酶催不同环加成反应、实现区域和立体选择性调控的分子机制,推导并验证了经由双自由基中间体、产生热力学上有利的4+2和动力学上有利的2+2产物的反应过程。通过定向进化,作者对该酶的化学和立体选择性进行了精准调控,获得了分别催化*exo*-4+2、*endo*-4+2及*exo*-2+2单一环加成反应的突变蛋白。

该研究报道了罕见的非光激活的酶促2+2环加成反应,提供了一个通过酶与底物共进化的过程改善催化选择性和酶活性的范例。论文的第一作者是王洪波、邹一可、李淼和汤志军,通讯作者是刘文、潘李锋和Ken. N. Houk。该工作得到科技部、国家自然科学基金委、中科院及上海市科委等基金的支持。

图 β -桶状蛋白催化的竞争性2+2/4+2环加成反应及基于选择性调控的定向进化