



## 天津工业生物所等在还原胺化酶筛选与应用方面取得进展

发布时间: 2023-03-15 供稿部门: 药物化学与生物合成研究组

手性胺类药物占FDA批准药物的40%，与此同时，对于能够高效合成手性胺的生物催化剂的需求日益增长，使得相关生物催化剂得到学术界和工业界的广泛关注。亚胺还原酶能够催化还原胺化反应生产手性胺。当前亚胺还原酶（IRED）主要受限于底物谱范围，对大型底物催化活性较低，因此设计一个有效的筛选方法，从大量酶库中快速定位偏好大底物胺供体的亚胺还原酶具有重要意义。

中国科学院天津工业生物技术研究所高书山研究员和崔成森研究员带领的药物化学与生物合成研究团队，与中国科学院海洋研究所王斌贵研究员和李鑫副研究员带领的团队合作，基于增加底物体积的策略（Increasing-Molecule-Volume-Screening, IMVS），从酶库中快速定位到对大底物胺具有显著偏好性的亚胺还原酶，通过结构生物学和定点突变等方法研究了催化过程中的关键氨基酸位点。

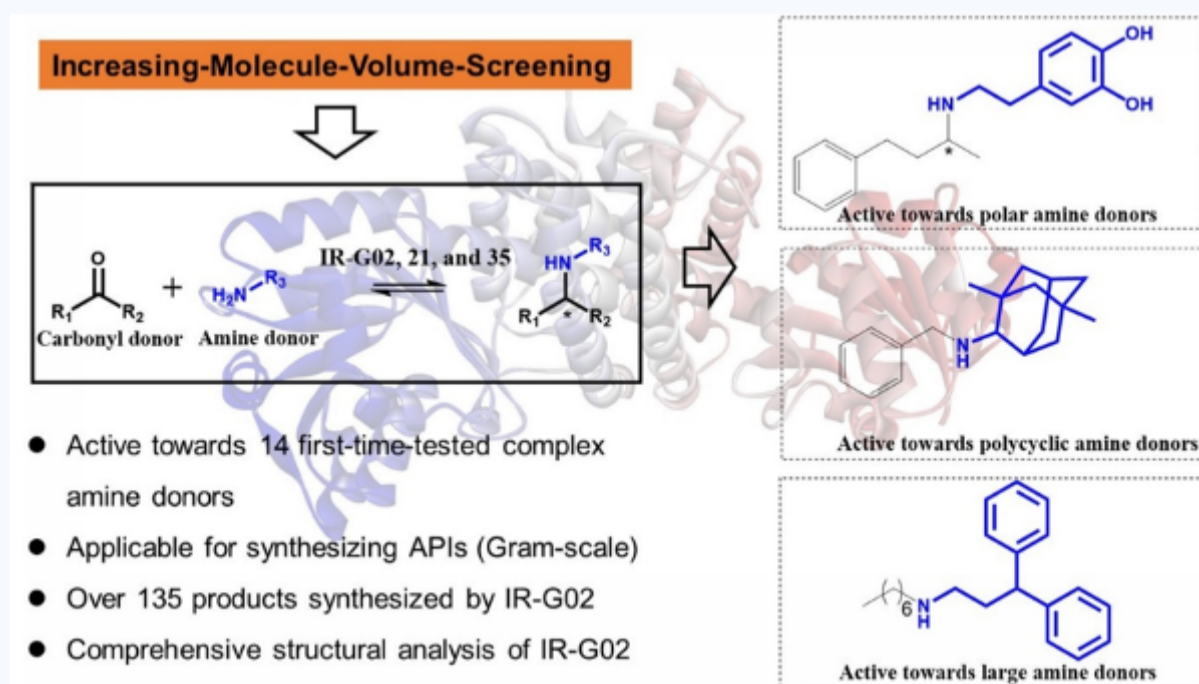
为了从酶库中筛选对大底物胺兼容性较好的亚胺还原酶，科研人员利用IMVS策略，选择从小到大的五组底物进行还原胺化反应测试，从中筛选出三个酶对五组底物均有较好的催化活性。在随后的底物谱测试中，三个亚胺还原酶对药物分子结构单元均具有较好的催化活性，其中IR-G02活性尤为突出。为了进一步测试IR-G02的底物谱，科研人员选取了多个大小不同的酮和胺供体进行交叉兼容性测试，结果证明利用IMVS策略筛选得到的IR-G02对大部分底物组合均具有显著的催化活性。

为了研究IR-G02中关键的氨基酸位点和大底物兼容性相关的残基，科研人员解析了apo-IR-G02和IR-G02-NADP<sup>+</sup>复合物的蛋白质晶体结构，并对活性中心的14个氨基酸残基进行了丙氨酸扫描突变。随后对野生型和突变体进行了催化活性以及动力学参数测定，结果显示T102、L183、W187和H247四个残基对IR-G02的催化功能起着重要作用，其中T102位点被证实与辅因子NADPH识别和结合具有相关性。此外，M217位点对大底物的接受具有关键性作用，而D241位点突变为较小的氨基酸，有利于底物通道的扩张和大底物催化效率的提升。

最后，为了证明IR-G02的应用性，科研人员利用IR-G02催化苯丙醛与1-萘乙胺外消旋体进行还原胺化制备级反应，通过动力学拆分合成sensipar的类似物S-5F，转化率达到48%，ee值达到99%，时空产率高达18.1 g L<sup>-1</sup> d<sup>-1</sup>。

本研究得到天津市合成生物技术创新能力提升行动等的支持，相关成果发表在Communications Chemistry期刊。天津工业生物所博士后张军、海洋所李鑫副研究员和苏州青云瑞晶生物科技有限公司陈荣昌博士为该论文共同第一作者，海洋所王斌贵研究员、天津工业生物所高书山研究员和崔成森研究员为该论文共同通讯作者。

文章链接



基础研究思路与结果



Copyright 2012 All Rights Reserved 中国科学院天津工业生物技术研究所 版权所有

通讯地址：天津空港经济区西七道32号，邮编：300308

电话：022-84861997/84861977，传真：022-84861926，邮箱：tib\_zh(AT)tib.cas.cn

京ICP备05002857号