

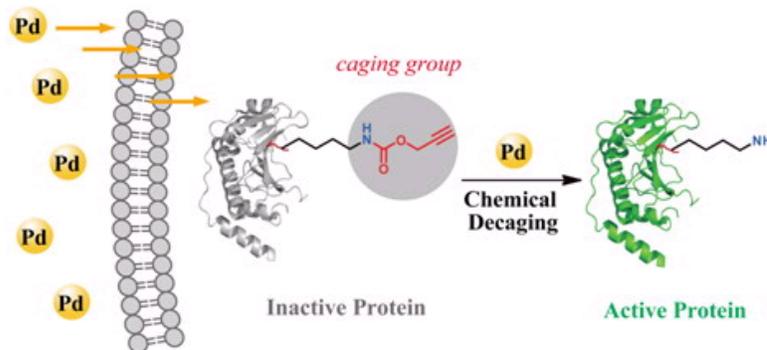
《自然·化学》杂志报道陈鹏课题组最新研究进展

日期 2014-03-20 来源: 北京大学 作者: 化学与分子工程学院 【大 中 小】 【打印】 【关闭】

利用化学小分子调控生物大分子是化学与生命科学交叉领域内长期关注的问题,而如何在活体环境下实现高度特异的调控是目前面临的最大挑战之一。2014年3月16日,北京大学化学与分子工程学院陈鹏课题组在《自然·化学》杂志在线发表了题为“Palladium-triggered deprotection chemistry for protein activation in living cells”的研究论文,首次利用小分子钯催化剂激活了活细胞内的特定蛋白质。

作为生物体内含量最多的一类生物大分子,蛋白质几乎参与了所有的生命活动,因此“在体”研究与调控其活性及生物功能意义重大。与发展较为成熟的蛋白质活性抑制剂及相应的“功能缺失性”研究相比,小分子激活剂对于研究蛋白质的结构与功能更为有效。这主要是因为后者可以在活细胞及活体动物、组织内实现“功能获得性”研究,从而为目标蛋白质在自然环境下的功能及其在生命活动中扮演的角色提供更准确和细致的信息。然而,通过小分子实现蛋白质的原位激活是一项极具挑战性的任务,目前大多数成功的例子都来源于大规模小分子库筛选而获得的针对某一特殊蛋白质靶标的“别构剂”,而没有一种广泛适用于不同类型蛋白质的普适性小分子激活策略。

陈鹏课题组一直致力于开发适用于活细胞环境的蛋白质化学反应。本工作中,他们将基于钯催化剂的“脱保护反应”与非天然氨基酸定点插入技术相结合,通过优化生物相容的小分子钯催化剂和化学保护基团,成功发展了一种活细胞内的普适性蛋白质激活技术。该方法通过将一种带有化学保护基团的赖氨酸(炔丙基碳酸酯-赖氨酸,Proc-赖氨酸)以非天然氨基酸的形式定点取代目标蛋白质上关键活性位点的天然赖氨酸,使蛋白质的活性处于“关闭”状态。利用能够高效催化“脱保护反应”的钯化合物,他们在活细胞内实现了蛋白质侧链的原位脱保护反应(Proc-赖氨酸向天然赖氨酸的转化),使该蛋白质重新回到“开启”状态,实现“原位”激活。这一策略的优势在于将非天然氨基酸直接插入了目标蛋白酶的催化活性位点,使其处于完全“关闭”的状态;而在激活过程中只要产生少量的处于“开启”状态的蛋白质就足以对其功能及相关生物学功能进行研究。



基于小分子钯催化剂的活细胞蛋白质特异激活技术

在研究中,他们将该策略用于多种含有关键赖氨酸残基的蛋白质酶的激活,证明了该方法具有很强的普适性。进一步的,他们利用此技术深入研究了一种细菌三型分泌系统的毒素效应蛋白OspF(磷酸丝氨酸裂解酶)对宿主细胞内的胞外信号调节激酶(Erk)参与的信号转导通路的影响。今后他们将这一策略拓展到赖氨酸以外的蛋白质侧链上及其他生物大分子上,从而进一步提高该方法的适用范围。

该工作作为发展蛋白质的小分子激活方法,尤其是适用于活细胞及活体的激活策略,提供了新的思路,为“在体”调控蛋白质活性提供了新的工具。北京大学化学与分子工程学院10级博士研究生李劫是该论文的第一作者。该项工作得到了国家自然科学基金委(资助号21225206)、科技部、教育部、北大-清华生命科学联合中心的资助。

原文链接: <http://www.nature.com/nchem/journal/vaop/ncurrent/abs/nchem.1887.html>