
中美科学家合作拓展经典Wittig反应的化学生物学应用

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/15800.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！

中美科学家合作拓展经典Wittig反应的化学生物学应用。经典有机化学反应不仅是现代合成化学的基石，也可为化学生物学研究的工具开发提供重要启示。例如，生物正交化学的最初实现便是基于百余年前的Staudinger反应。尽管如此，大量经典人名反应的生物相容性仍有待探索。

日前，国家蛋白质科学中心（凤凰中心，北京）杨靖课题组与美国斯克里普斯研究所的Kate Carroll课题组合作，在经典Wittig反应基础上发展了一系列生物相容的化学工具，用于选择性标记蛋白质次磺酸修饰，并实现线粒体靶向检测与载荷递送。

该研究成果以Wittig reagents for chemoselective sulfenic acid ligation enables global site stoichiometry analysis and redox-controlled mitochondrial targeting为题，于北京时间2021年9月16日晚23时发表于Nature Chemistry上。

Wittig反应是醛/酮与磷叶立德（Wittig试剂）之间发生的亲核加成反应，在烯烃合成上有着广泛的应用。该反应由德国化学家Georg Wittig于1954年首次报导，为此他被授予1979年诺贝尔化学奖。高度极化的P-C键赋予Wittig试剂强亲核性，提示其可能与生物系统中的亲电性成分（如具有弱亲电性的蛋白质次磺酸）发生反应。

蛋白质次磺酸是一种发生于半胱氨酸残基上的重要翻译后修饰，其既可作为反应中间体，进一步转化为其它氧化修饰（如二硫键，亚磺酸等）；也可直接作为分子开关，可逆地调节蛋白质结构与功能。次磺酸修饰的生物半衰期极短，无法被免疫法或者质谱法直接检测，故其分析主要依赖于能够选择性与之反应的化学探针。

该论文的通讯作者之一杨靖研究员告诉《中国科学报》，过去二十年间，人们筛选了大量的亲核性试剂，试图寻找能与蛋白质次磺酸发生结合的生物相容反应。事实上，我们过去也曾在体外模拟体系中，筛选到许多能与次磺酸发生高效结合的反应，但后续组学实验表明，多数缺乏足够的选择性。因此，在证明Wittig试剂能与次磺酸发生高效的体外结合后，我们仍对其持谨慎乐观的态度。为证明Wittig试剂在活细胞中的反应效率与选择性，该研究合成了一个名为WYneN的点击化学探针，结合杨靖课题组前期研发的定量化学蛋白质组分析平台，于A549细胞中鉴定并定量超过2000个次磺酸修饰位点，极大地提升了活细胞中次磺酸修饰组分析的水平。

过去我们使用商品化探针进行类似的分析，鉴定数目不到一半，但仍需要多达30-40盘细胞。现在，WYneN仅需1盘。更少的起始样本量为该探针的后续应用提供了极大便利。有趣的是，我们

还发现WYneN与次磺酸反应的产物与本实验室常用硫醇探针IPM的标记产物完全一致，提示可以利用稳定同位素标记策略在同一样本中对半胱氨酸的氧化型（-SOH）和还原型（-SH）进行同步分析，进而测定氧化型的占比（%SOH）。这也是氧化还原生物学领域长期以来有待突破的技术难题，杨靖博士介绍到。

通过次磺酸探针WYneN与硫醇探针IPM的联合运用（图1），该研究首次计算了超过6500个半胱氨酸残基上次磺酸的修饰占比。结果发现，与磷酸化和乙酰化修饰类似，大多数具有调控功能的次磺酸无需过高占比。

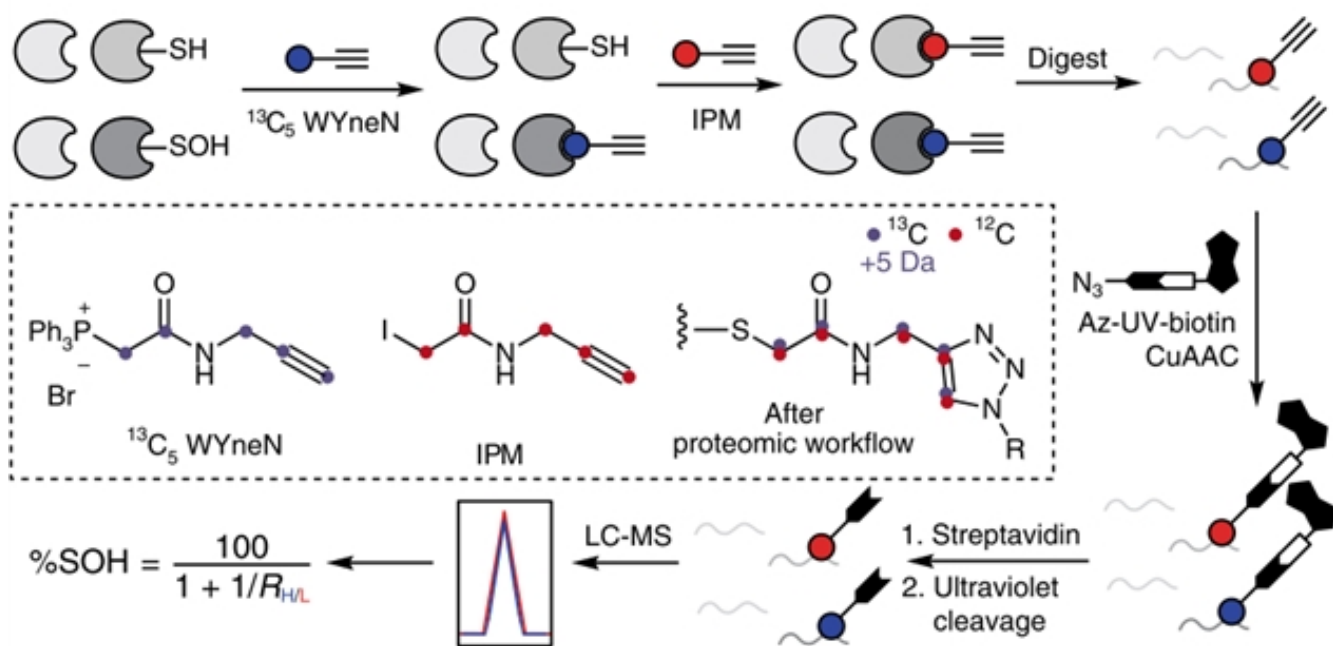


图1：WYneN用于在蛋白质组尺度上定量测定次磺酸修饰占比。

鉴于Wittig试剂的三苯基磷基团（TPP⁺）具有线粒体靶向性（图2），该研究还发展了一种WYneN的疏水衍生物-WYneN10，结合荧光成像技术，用于监测活细胞线粒体中次磺酸变化。

最后，该研究进一步拓展Wittig试剂在线粒体靶向递送中的应用。具体而言，作者将载荷（如辅酶Q10的衍生物）与Wittig试剂共同加入细胞中，并发现载荷仅在次氯酸生成条件下被线粒体富集（图2），证明Wittig试剂能在氧化应激条件下，将小分子载荷递送到活细胞的线粒体之中。

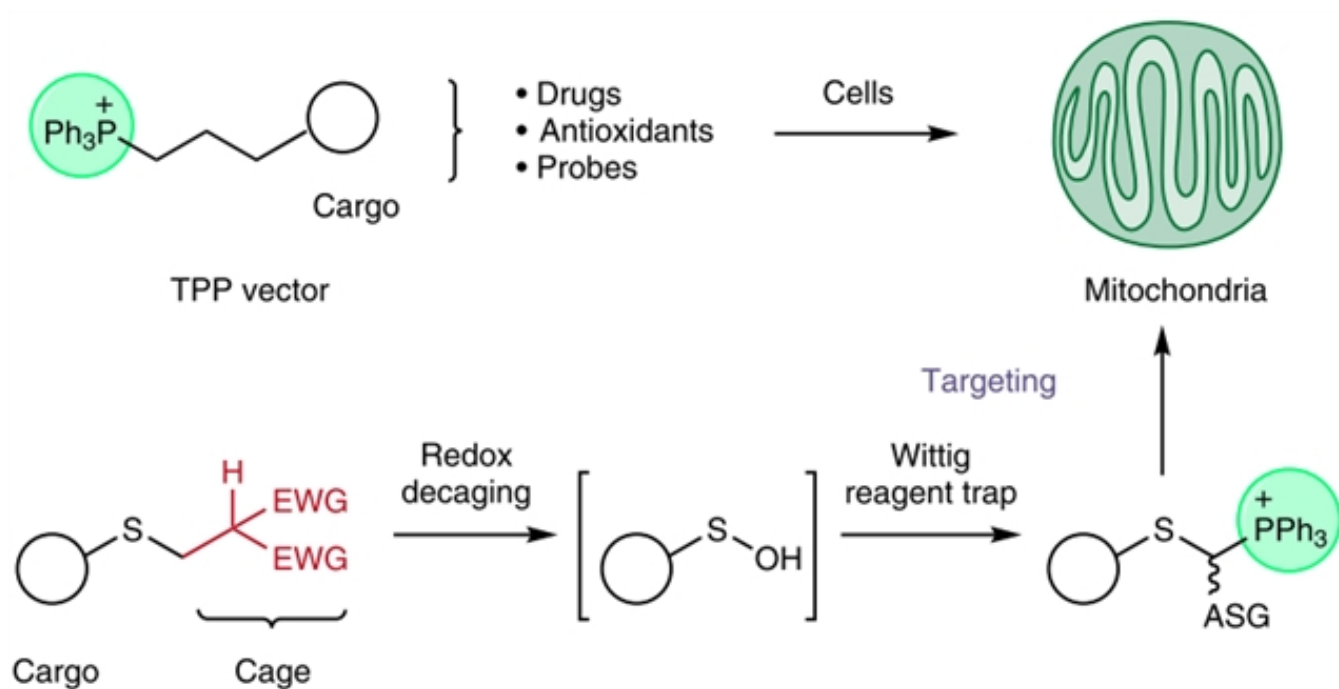


图2：氧化还原激活小分子载荷与维蒂希试剂反应，实现线粒体靶向递送。

综上，基于经典Wittig反应的次磺酸标记技术不仅为氧化还原生物学和半胱氨酸修饰组学研究提供了有力的新工具，也为线粒体靶向药物递送提供了一种新途径。（来源：科学网）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41557-021-00767-2>

作者：杨靖等 来源：《自然-化学》

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