遗传编码膦配体及人工金属蛋白（酶）设计研究取得重要进展

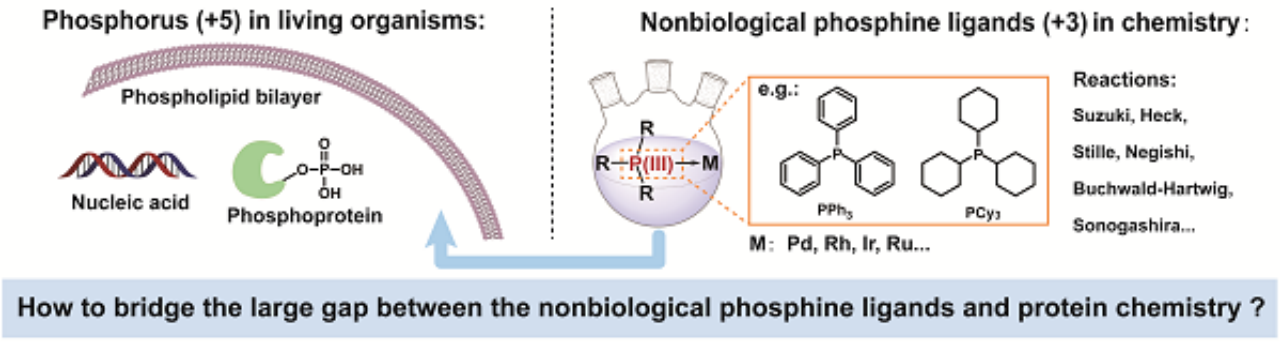
作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/21020.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！

遗传编码膦配体及人工金属蛋白(酶)设计研究取得重要进展。
2022年11月23日，JACS期刊发表了王江云课题组和清华大学陈永湘课题组题为Genetically Encoded Phosphine Ligand for Metalloprotein Designn的研究论文，首次通过遗传密码子扩展(GCE)策略将非天然的膦配体引入了生命体系，进而发展了含非天然膦配体的人工金属蛋白(酶)的构建策略。

在自然界和生物体中，作为一种构成生命体的重要元素，磷元素多以+5价的化合物形式存在于生命体系中，并发挥着至关重要的生理功能。+3价磷由于特殊的电子结构具有更丰富的功能特性，但由于地球生物圈处于富氧环境的局限，生物体几乎没有进化出能利用低氧化态磷的运行法则。化学家们可以将+3价的磷元素发展为N、O、S元素之外的一种重要的催化剂配体，即膦配体，并化学进化出了具有特殊催化活性的过渡金属催化剂，发展了众多自然界不存在的反应类型，将这些成果、智慧拓展到生物进化体系，进而设计、构建新型的人工金属蛋白，是合成生物学中极具前景的研究方向。



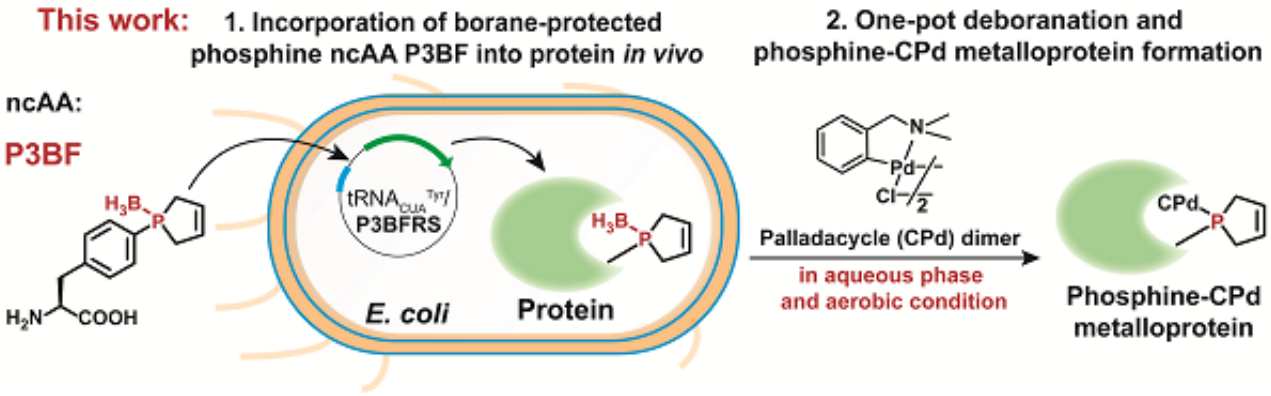
如何将非天然膦配体引入生命体系

本研究工作克服了基因编码膦配体的三大挑战：1)膦配体具有较强的氧敏感性，无法兼容在有氧条件下、细胞内的蛋白质生物合成过程以及生理条件下氨酰-tRNA合成酶的定向进化;2)金属有机化学中的金属配位、缀合过程是多是在惰性氛围的手套箱中等进行，普通的生化实验条件下难以制备含膦配体的人工金属蛋白(酶);3)膦配体结构一般都具有较大的体积，水溶性差。首次实现了将低价态、非天然的膦配体通过GCE策略引入生命体系，插入蛋白骨架上的任意位点。

研究人员首先设计并合成了一种硼烷保护的含膦配体非天然氨基酸P3BF，其在水相、空气条件

下比较稳定;经过筛选和定向进化得到一个能特异性识别P3BF的氨酰-tRNA合成酶突变体P3BFRS;借助遗传密码子扩展技术，在大肠杆菌内将P3BF插入了蛋白质的任意特定位点;并首次解析了含非天然膦-硼(P-B)键、1.95 Å分辨率的蛋白质晶体结构。

此外，研究人员发展了一种可以在水相、空气的有氧条件下，简便地一步直接将膦硼化合物P3BF转化为膦-金属复合物的新策略，该策略条件温和、高效、绿色，与蛋白兼容，操作简便，无需无氧处理，为蛋白质上的化学转化提供了一种可行的方案;并根据实验现象，对该一步法直接转化反应进行了初步的机理探究，给出了可能的反应路径。在此基础上，本文将膦硼非天然氨基酸P3BF插入了一种具有特殊空腔结构的LmrR蛋白，并利用一步法的直接转化策略，在水相、空气的条件下，构建了含膦-环钯金属复合物的人工金属蛋白，发展了膦-
金属蛋白构建的新策略，为下一步实现人工金属酶、甚至全细胞催化创造了有利条件。



本文非天然膦配体的生命体引入及人工金属蛋白构建策略

在站博士后胡诚博士和清华大学博士研究生段华珍为本论文共同第一作者，王江云研究员、刘晓红研究员和陈永湘副教授为本论文共同通讯作者。该项工作得到了科技部重点研发计划、国家自然科学基金等多项基金的资助与支持。(来源：中国科学院生物物理研究所)

相关论文信息：https://doi.org/10.1021/jacs.2c09683

作者：王江云等 来源：《美国化学会志》

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转发