化学所在理论计算预测双核铁酶活性中间体结构

作者：writer 来源：中国科学院

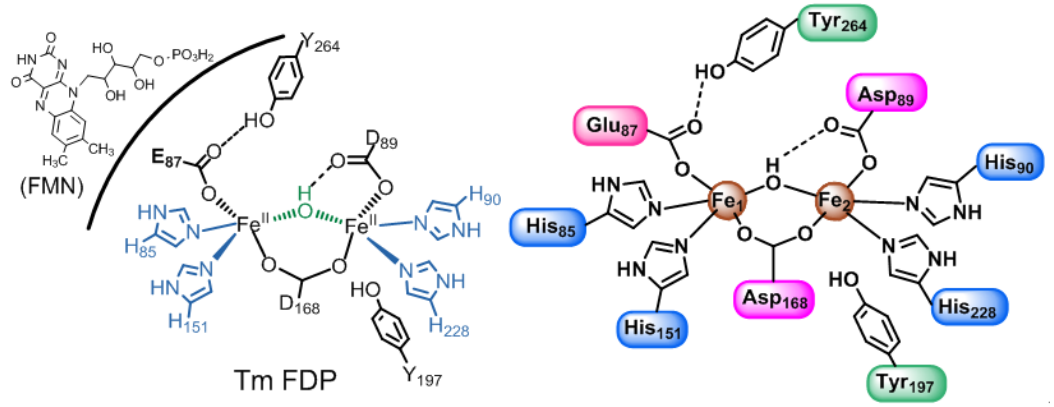
本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/4442.html

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！

化学所在理论计算预测双核铁酶活性中间体结构。一氧化氮分子(NO)和氧分子(O2)，是自然界中最重要的两种双原子自由基分子。在生物体内，NO分子是重要的信号分子，在平滑肌血管舒张、神经信号传递、血小板解聚、微生物感染免疫反应等方面，发挥着重要的生理作用。在自然界生物体中广泛存在着双核铁酶，其活性中心含有两个铁位点。双核铁酶不仅能参与O2分子的活化，而且可以活化NO分子。黄素双核铁蛋白(FDP)就是活化NO的双核铁酶(图1)，并使其还原为N2O。人体免疫系统为了对抗微生物和病菌，可以产生具有杀灭微生物和病菌功能的高浓度NO，而作为对抗，致病菌所产生的黄素双核铁蛋白，可催化还原NO，从而导致感染的发生。因此，研究黄素双核铁蛋白催化NO还原反应的机制，对控制微生物感染具有重要意义。

在国家自然科学基金委和中国科学院化学研究所理论计算化学平台项目的支持下，化学所光化学重点实验室研究员陈辉团队，在理论计算预测双核铁酶活性中间体结构及其反应机制研究方面取得系列进展。双核铁酶活化O2/NO的活性中间体结构，是揭示其自由基小分子活化机制的钥匙。然而，由于这些瞬态中间体的高活性和不稳定性，用传统的X-ray单晶衍射方法获取其结构是非常困难的。因此，如何通过其它方法预测双核铁酶含O2/NO瞬态活性中间体的结构，成为当前制约其O2/NO活化机制和酶催化反应机制研究的瓶颈问题。在前期工作中，针对这一难题，陈辉团队发展了结合57Fe穆斯堡尔谱模拟的多尺度QM/MM方法，发现理论计算模拟可以给出中间体的结构信息，并成功运用于双铁芳胺加氧酶AurF和CmlI (J. Am. Chem. Soc. 2017, 139, 13038-13046)，以及蓝藻醛去甲酰化加氧酶cADO (J. Phys. Chem. Lett. 2016, 7, 4427-4432)的含氧瞬态活性中间体结构预测和机制研究中。然而，对于含有NO的双核铁酶瞬态活性中间体，该方法的有效性还有待确定。

最近，针对黄素双核铁蛋白Tm FDP，利用多尺度QM/MM模拟结合57Fe穆斯堡尔谱模拟，陈辉团队首次揭示了黄素双核铁蛋白中关键的双亚硝基中间体的第二配位层效应，及其对NO还原的重要影响(图2)，成功解决了领域中两个重要的机制难题。该工作有三个重要发现：(1)从双亚硝基中间体出发的N-N直接偶联，是Tm FDP中NO还原更合理的第一步反应机制;(2) Tm FDP中酪氨酸残基Tyr197的第二配位层效应，是一种对NO还原反应有特定选择性的稳定化作用;(3)NO还原过程中外部电子的注入，并不会对提高反应速率有帮助。该工作表明，QM/MM 57Fe穆斯堡尔谱模拟不仅对O2活化瞬态中间体结构，而且对NO分子活化瞬态中间体结构，不仅对第一配位层结构，而且对第二配位层结构，都能给出有用的信息，这为这种理论计算模拟方法在双核铁酶体系中更广泛的应用，奠定了基础。相关结果发表于Angew. Chem. Int. Ed. 2019, 58, 3795-3799。



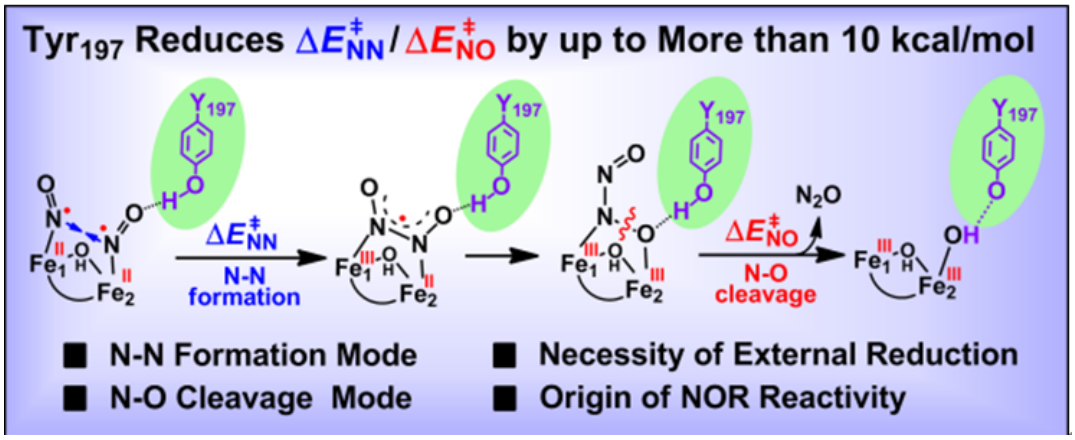


图2理论计算预测得到的双核铁蛋白Tm
FDP含NO活性中间体结构、第二配位层效应及其NO还原反应机制

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