Science：利用磷酸化蛋白质组学阐明阿片类药物在大脑中激活的信号通路

作者：writer 来源：本站

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/1039.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！

2018年6月30日讯，阿片类药物是作用于大脑中的强效止痛药，但它们具有一系列有害的副作用，包括成瘾。在一项新的研究中，来自德国马克斯-普朗克生物化学研究所(MPIB);奥地利因斯布鲁克医科大学、因斯布鲁克大学;美国天普大学和丹麦哥本哈根大学的研究人员开发出一种工具，从而能够更加深入地认识大脑对阿片类药物作出的反应。

他们利用质谱法确定了大脑的五个不同区域中的蛋白磷酸化---蛋白的分子开关---模式发生的变化，并将它们对应到阿片类药物的期望的和不希望的治疗效果。这些结果将为鉴定新的药物靶点和设计一类副作用较少的新型止痛药提供方法。相关研究结果发表在2018年6月22日的Science期刊上，论文标题为In vivo brain GPCR signaling elucidated by phosphoproteomics。

细胞用来响应外部刺激的级联信号类似于公司的指挥链。一个受体(好比于公司的领导)的激活给细胞内的其他蛋白(好比是一群下属)提供指令。这种信息通过其他的相互作用蛋白质的信号级联传递到较低级别的组织结构。就像执行不同任务以保持公司运行的员工一样，蛋白也是执行细胞大部分功能的分子机器。在细胞中，通过改变这些细胞员工的功能，指令被传递给其他的蛋白。

一种改变功能的方式是磷酸化---将一个磷酸分子连接到蛋白上。通过同时分析所有的这些分子开关，就能够确定细胞或器官中的信号通路活性。相比于研究DNA，即在所有细胞中几乎相同的遗传蓝图，研究这种指挥链可更加精确地了解细胞内当前发生的过程。 蛋白活性图谱 马克斯-普朗克生物化学研究所主任Matthias Mann及其团队利用质谱法(一种确定样品中蛋白的身份和数量的方法)描述了许多器官样品中成千种蛋白的磷酸化模式，为此，他们发明了一个术语，即磷酸化蛋白质组学(phosphoproteomics)。

在最近的一项研究中，他们分析了大脑不同区域中的对阿片类药物作出反应的信号通路激活。为了实现这一目标，他们使用了最近开发的一种被称作EasyPhos的方法。
为了理解阿片类药物如何起作用，人们必须了解它们对大脑的影响。论文第一作者Jeffrey Liu说，利用磷酸化蛋白质组学，我们一次能够分析50000多个磷酸化位点，并获取大脑样品中所有有活性的信号通路图谱。我们发现在接触阿片类药物后1000多种信号通路发生变化，这显示出这些药物对大脑中的信号通路的全局影响。之前的方法不能大规模地捕获蛋白磷酸化，并且遗漏了许多重要的已开启或关闭的信号通路。

磷酸化蛋白质组学---一种多功能的工具 Liu说，在我们的研究中，我们研究了大脑中负责导致阿片类药物发挥止痛等效果的信号通路激活。相反之下，其他信号通路的平行激活会导致不良副作

用。 这些研究人员使用磷酸化蛋白质组学来测量这些导致有益效果和副作用的信号通路的活跃程度。来自因斯布鲁克医科大学的与Liu和Mann合作开展这项研究的Christoph Schwarzer，着重关注阿片类药物在大脑中激活的这些级联信号。

在开发新药期间，这些数据可用于鉴定出具有强大治疗效果且较少副作用的潜在物质。此外，这项研究还显示了通过干扰级联信号降低副作用的前景。因此，这项研究为阿片类药物引入了一种新的概念。当前的阿片类药物是强效的止痛药，但很快导致成瘾。

因此，迫切需要新型非成瘾性阿片类药物。 想象一下，大脑中的蛋白是一家公司，磷酸化蛋白质组学允许这些研究人员一次性关注所有员工的活动，而不是专注于少数几个人。质谱法可成为一种研究大脑或其他器官中药物靶点的有力工具。Mann说：在美国，当前与阿片类药物有关的死亡流行病是一个令人震惊的例子，它表明处方药具有成瘾性等强烈副作用的潜在后果。

通过质谱法，我们能够在全局水平上了解药物的影响，并简化副作用较小的新药开发。Mann解释道，新药的设计仅是磷蛋白质组学的许多潜在应用之一，并预测这种方法也可用于产生关于细胞如何使用它们的指挥链来处理信息以及药物对其他器官中的影响的知识。

天普大学路易斯卡茨医学院的Lee-Yuan Liu-Chen博士及其团队使用两种药物进行了行为实验，发现它们具有相似的镇痛效果，但它们的副作用水平差异很大。这些研究人员分析了经过两种药物处理的动物大脑种的磷酸化蛋白质组差异，发现这些差异来源于少数信号通路。抑制其中的一种信号通路能够极大地减少一些副作用。

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