
Nature：揭示蛋白晶体成核分子机制

作者：writer 来源：本站

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/201.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！

在一项新的研究中，来自比利时兰德斯生物技术研究所(VIB)、布鲁塞尔自由大学(VUB)、荷兰埃因霍温理工大学、法国萨瓦大学和西班牙比斯开科技园的研究人员首次发现具有巨大医学和科学意义的蛋白晶体成核的分子细节。他们也开发出一种新方法研究一大类迄今为止仍然是未知的系统。相关研究结果发表在2018年4月5日的Nature期刊上，论文标题为“Molecular nucleation mechanisms and control strategies for crystal polymorph selection”。

论文共同通信作者Mike Sleutel博士(VIB/VUB)说，“看到这种新技术在未来会应用于与一系列疾病相关的蛋白自组装过程---比如白内障形成中的液-液相分离或者与众多神经疾病相关的淀粉样蛋白纤维形成---将是令人兴奋的。”蛋白晶体具有很好的医学和科学意义。数十年来，它们一直是结构生物学家解析出蛋白三维结构的关键，不过蛋白晶体也被用作生物药物递送剂。蛋白晶体悬浮液是储存和给予活性药物化合物的有吸引力的制剂，这是因为它们具有较长的保存期限、较低的溶剂粘度和较慢的溶解速率。也许最为知名的例子是胰岛素：胰岛素注射包括皮下注射胰岛素微晶体悬浮液，这种悬浮液缓慢地溶解，从而产生稳定且持续的递送。尽管它们有巨大的潜力，但是有两个因素限制了蛋白晶体的广泛应用。蛋白晶体形成面临的挑战首先，正如许多分子生物学家所说，培养蛋白晶体更像是一门艺术而不是一种科学。

事实上，对于很多蛋白来说，结晶可能是非常困难的。这部分上是因为科学家们并不了解蛋白晶体形成的早期阶段。任何晶体都起源于晶核。晶核是一种微小的晶种，它是通过溶液中的几个分子自发性组合在一起形成的，而且必须采用一种三维的有规则的结构。这些分子如何实现这个不可能的壮举在此之前一直是个谜。这些研究人员利用最先进的低温透射电镜技术(cryo-transmission electron microscopy, Cryo-TEM)在分子分辨率下可视化观察蛋白晶体成核过程，从而捕获蛋白晶体形成过程中的图片。其次，一种蛋白能够以多种不同的晶型(crystal form)进行结晶，这被称为多晶型(polymorphism)。

不同的晶型具有不同的特征，其中最为显著的是衍射X射线的能力(对于确定3D结构至关重要)和溶解速率(对于药物递送至关重要)。迄今为止，很难对结晶过程进行引导而形成人们喜欢的晶型。科学家们认为晶型选择发生在成核阶段，但没有人确切地知道这一机制是如何发挥作用的。论文共同作者Heiner Friedrich博士解释道，“鉴于这个成核过程发生得如此之快，而且在如此小的长度范围内，因此我们需要在这个过程的各个阶段低温捕获蛋白样品的图片。一旦及时冻存，我们利用一种非常灵敏的电子显微镜技术来可视化观察这些蛋白分子以及它们如何组合在一起形成晶核并最终形成蛋白晶体。”

通过每隔一定的时间间隔分析捕获的一系列蛋白样品的Cryo-TEM图片，这些研究人员能够开始将形成晶核需要发生的一系列分子碰撞拼接在一起。Sleutel博士继续说道，“我们对这个过程的

出乎意料之外的复杂性感到震惊，事实证实这个过程要比我们和这个领域的其他人在进行这些观察之前拥有的实验模型复杂得多。对于我们在这项研究中使用的蛋白而言，我们发现了一种层次化的自组装过程，这种过程涉及随后的三个自组装阶段，在这些阶段，蛋白晶体的尺寸不断增加。这些观察结果为研究大分子自组装成为更大的结构提供了一种新方法。不过这些研究人员进一步开展研究，比较了多种晶型的成核途径。他们表明晶型选择取决于在早期形成的最小可能片段的结构。一旦这样的结构形成，这种蛋白晶体成核过程就确定了。

论文共同通信作者Alexander Van Driessche博士解释道，“通过分析和理解不同晶核的结构差异，我们制定了策略来指导晶型选择过程。我们通过温和地调整蛋白分子之间存在的不同相互作用模式来实现这一点，从而以我们选择的方法操纵这种成核过程。”他们认为，这些新的见解和方法将显著地加快蛋白晶体在三维结构测定和医疗应用方面的发展。

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](http://www.iikx.com)转发