

科学家建立一种新的离子通道药物筛选方法

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/2310.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！

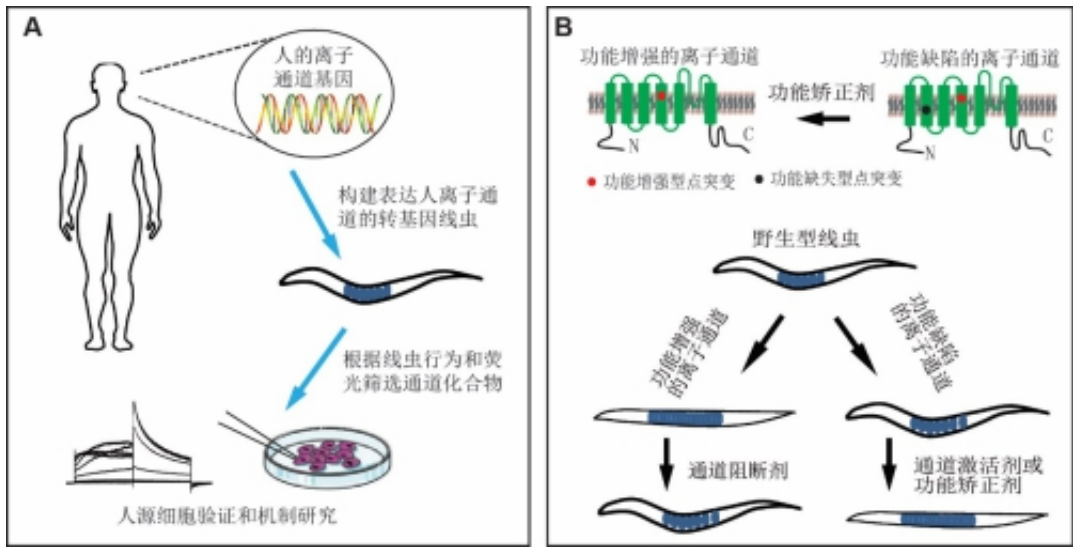
科学家建立一种新的离子通道药物筛选方法。9月26日，《自然-通讯》期刊在线发表了中国科学院神经科学研究所、中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心、神经科学国家重点实验室蔡时青研究组与首都医科大学附属北京安贞医院教授兰峰团队合作的题为《利用离子通道疾病线虫模型筛选调控离子通道功能的小分子化合物》的研究论文。该研究构建了在小动物体系高通量筛选靶向作用于离子通道化合物的方法，找到了一些能够恢复致病离子通道突变体功能的化合物，并阐明其作用机制，为离子通道疾病的治疗提供了新策略。

离子通道提供特定离子进出细胞的路径，它们是生物体电活动的分子基础的重要组成部分。离子通道参与调节神经系统电信号传导，在心脏搏动等重要生理过程发挥关键作用。目前已知有与人类疾病或功能障碍(如癫痫和心率失常)相关的离子通道多达60多种。遗传性基因突变主要通过四种机制造成离子通道功能异常：1、改变基因的转录和翻译等过程；2、造成离子通道蛋白折叠组装异常、膜运输缺陷；3、改变离子通道的门控和动力学特性；4、改变离子通道的离子选择性等。因此，恢复不同离子通道致病突变体的功能需要不同的策略，从而实现离子通道疾病的精准化治疗。目前离子通道化合物筛选方法主要关注调节离子通道门控和动力学特性的化合物(如阻断剂和激活剂)，而有关调控离子通道生物生成(Biogenesis)化合物的研究则较少。然而，越来越多的研究表明，基因突变导致离子通道折叠异常、进而造成蛋白滞留在内质网是离子通道疾病一种重要的致病机制。因此，急需建立能够在生理条件下，从不同层面(电生理特性和生物学生成过程等)高通量筛选调控离子通道功能的化合物的方法。

hERG钾离子通道主要介导心肌细胞动作电位的复极化过程，其功能异常会导致长QT综合症(一种心律失常疾病)，甚至引起猝死。模式动物秀丽线虫(简称线虫)的UNC-103钾通道和人源ERG高度同源，控制着线虫运动、产卵等重要行为。在该研究中，研究人员把人源hERG钾离子通道表达在线虫中，钾通道功能增强会显著改变线虫神经元和肌肉细胞的兴奋性，使线虫产生明显的行为缺陷(如产卵和运动)；而hERG钾离子通道功能变化将会导致线虫行为改变，这为离子通道化合物筛选提供了便利条件。研究人员通过对线虫行为的观测，结合相应的荧光蛋白标记，筛选了约14,800个小分子化合物，成功找到了抑制hERG通道膜运输的化合物ALA以及恢复运输缺陷型hERG A561V通道功能的化合物Prostratin、IDB。Prostratin和IDB促进hERG A561V通道突变体膜运输，提高通道功能，并能够在人诱导多能干细胞(hiPSC)分化为长QT综合症的心肌细胞模型中纠正其电生理异常。进一步的研究显示，Prostratin和IDB通过激活PKC ϵ 信号、进而磷酸化位于hERG通道的孔道区的S606位点来提高hERG A561V功能。

该研究建立的线虫离子通道化合物筛选方法具有构建、操作简单，通量较高且成本低廉的优点。结合目前该课题组已开发的线虫行为高通量分析平台，这一基于线虫离子通道疾病模型的化合物筛选方法预计将在离子通道药物开发中发挥重要作用。

该研究工作主要由博士研究生江强和李凯在蔡时青、兰峰指导下共同完成，北京安贞医院的鲁文静、中科院上海营养与健康研究院丁秋蓉课题组的李爽等参与了该项研究。该工作受到中科院战略性先导科技专项、国家自然科学基金和基金委等的支持。



图注：A，构建线虫通道疾病模型筛选通道化合物策略的总体示意图。B，利用转基因线虫筛选通道阻断剂和激活剂或功能矫正剂(能够恢复突变离子通道的功能)的策略示意图。

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