
研究提出单氨基酸突变靶蛋白动态构象解析新策略

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/38768.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！

研究提出单氨基酸突变靶蛋白动态构象解析新策略。

Ras超家族蛋白的致病突变，大多通过诱发微小且高度动态的构象变化导致生物学功能紊乱。针对这类“不可成药”靶标，X射线晶体学等传统的常规结构解析方法存在明显局限，即通常仅能捕捉到非生理状态下的静态结构，难以反映蛋白质在溶液中的关键功能构象。

3月16日，中国科学院上海药物研究所联合大连化学物理研究所，创新性地整合了非变性质谱、紫外激光解离技术及X射线晶体学，揭示了弥漫性胃癌相关靶蛋白RhoA的Y42C突变体“隐藏”动态构象，并发现了针对该“隐藏”构象的共价抑制剂。这一多维技术路线充分利用了紫外激光解离质谱在靶蛋白动态构象和瞬态互作测量方面的高选择性与高灵敏度优势，为靶向高动态“不可成药”蛋白建立了新的研究范式。

此前，研究团队在GDP结合态RhoA Y42C突变体研究中，通过晶体学技术解析得到两种结构，其中Mg²⁺分别由Thr37或Pro36骨架羰基配位，导致其真实致病分子机制研究陷入“盲区”。为突破这一技术瓶颈，研究团队采用非变性质谱与193-nm紫外激光解离技术，以单残基分辨率精确绘制其局部构象变化。

结果证实，Pro36配位是该突变体在溶液中的主导状态，Y42C突变可增强对Mg²⁺的亲合力，进而形成“Mg²⁺锁定效应”。紫外激光解离技术进一步揭示，Switch I区域构象改变引发关键水分子丢失，导致GTP水解能力受损，而局部疏水相互作用的破坏，使Cys42附近柔性明显增加，并在三维空间形成一个隐藏的新口袋（Cys42/Switch I口袋）。基于上述发现，研究团队筛选出共价抑制剂LC-RhoAY^{42C}in。该抑制剂可选择性修饰突变体Cys42位点，并以剂量依赖方式抑制核苷酸交换。

相关研究成果发表在《美国化学会志》（Journal of the American Chemical Society）上。研究工作得到国家自然科学基金委员会、科学技术部、中国科学院的支持。

[论文链接](#)

native MS-UVPD解析Y42C突变动态构象变化

高分辨复合物晶体结构和UVPD-MS研究表明LC-RhoAY42Cin特异性结合Y42C位点

研究团队单位：上海药物研究所

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