
科研人员针对难靶蛋白突变致病构象提出靶向新策略

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/39120.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！

科研人员针对难靶蛋白突变致病构象提出靶向新策略

。Ras超家族蛋白的致癌突变，通常通过诱导蛋白发生微小但迅速的构象变化，从而发挥其致病作用。这类“难以靶向”的靶标对传统结构解析方法构成挑战：以X射线晶体学为代表的常规技术，往往只能捕捉到某一特定时刻的静态结构，难以真实反映蛋白质在生理溶液环境中的主要构象状态。

近日，中国科学院大连化学物理研究所研究团队联合中国科学院上海药物研究所研究团队，将X射线晶体学、非变性质谱（nMS）、193nm极紫外光解离（UVPD）技术有机结合，系统解析了胃癌相关RhoA

Y42C突变体中难以捕捉的动态构象特征，并在此基础上筛选出针对该突变体的共价抑制剂。

研究团队对GDP结合型RhoA

Y42C突变体进行结构解析时发现，X射线晶体学数据呈现出两种不同的分子构型，其差异在于Mg²⁺分别由Thr37或Pro36

与193nm

UVPD

技术，在单残基精度水平上分析了局部结构的柔性特征。通过多维技术交叉验证，研究团队最终确认，Pro36骨架羰基配位是该突变体在溶液中的主要存在形式。

进一步的机制研究揭示，Y42C突变增强了对Mg²⁺的亲合力，产生“Mg²⁺锁闭效应”。同时，UVPD分析表明，Switch I区域的构象重排导致关键水分子丢失，进而损害了GTP水解活性。

基于UVPD提供的结构信息，研究团队发现Cys42

周围局部疏水网络的破坏可增强该区域的柔性，在蛋白三维结构中形成一个隐蔽的疏水空腔（Cys42/Switch

I

口袋）。基于此，团队设计筛选出原

型共价抑制剂LC-RhoA^{Y42C}in

。该化合物可选择性地与突变体中的Cys42发生共价结合，并以剂量依赖方式有效抑制核苷酸交换过程。

该研究为开发针对具有高度动态特征的难靶蛋白药物提供了新思路。

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、中国科学院等的支持。

[论文链接](#)

大连化物所提出针对难靶蛋白突变致病构象的发现及靶向新策略

研究团队单位：大连化学物理研究所

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](#)转发