
科学家如何利用冷冻电镜技术阐明主要药物靶点之间的相互作用？

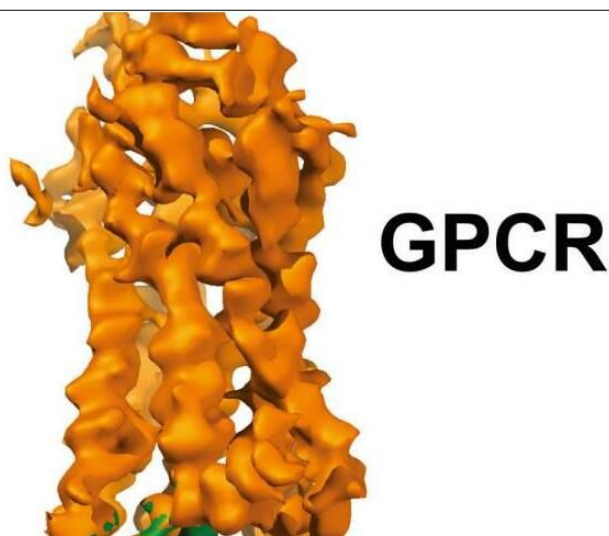
作者：writer 来源：生物谷

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/994.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26日讯，近日，一项刊登在国际杂志Nature上的研究报告中，来自美国国家癌症研究所的科学家们通过研究首次对人体大型细胞通信网络的两大关键组分之间的相互作用进行了直观性地研究，该研究有望帮助研究人员开发出治疗偏头痛和癌症等一系列疾病的副作用较小的高效疗法。

文章中，研究人员利用了一种新型的原子分辨率成像技术揭示了，名为视紫红质的G蛋白偶联受体(GPCR)能绑定到抑制性的G蛋白上，从而就为研究人员提供了一种蓝图，来设计高精准确的选择性药物。研究者H. Eric Xu博士说道，阐明这种复合物的结构有望开启分析GPCR故事缺失的一章，从而就能揭示这两种分子是如何以一种精细化地方式相互作用的。



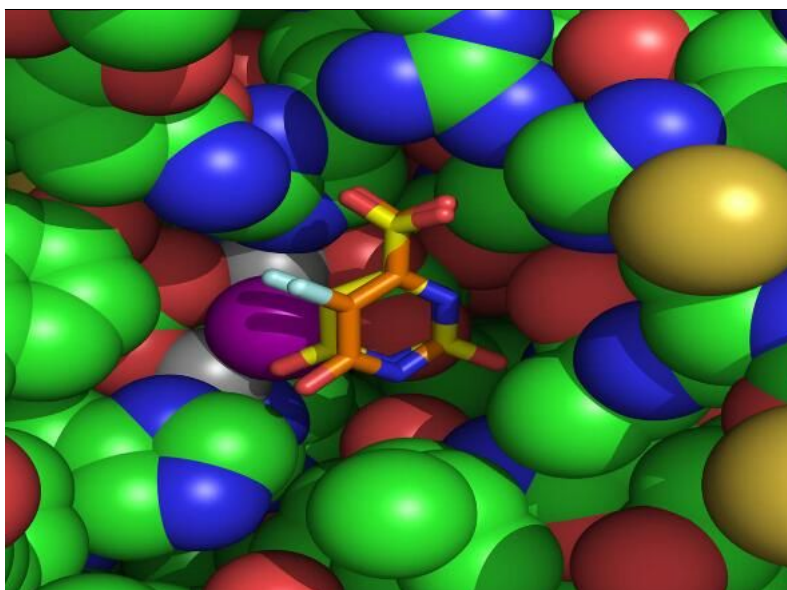
生物学中的一切都是基于分子间的相互作用，因此关于两种分子的结构如何发挥作用，我们知道的越多，我们就越能掌握更多信息去改善并且开发副作用较小的药物。如今研究人员的发现也基于使用了一种名为冷冻电镜(cryo-EM)的革命性技术，该技术能帮助科学家们更加清晰地观察他们难以想象的分子。Sriram Subramaniam博士说道，利用冷冻电镜技术获得重要药物靶点的结构信息，比如多种状态下的GPCRs，这就说明如今研究人员可以利用这些方法用来发现新药物了。

但嵌入细胞膜中时，GPCRs就能够扮演细胞和其周围环境之间的导线，同G蛋白和其它信号分子(

比如抑制蛋白类)相互作用，传递来自细胞中的信号，从而调节机体的各种生理功能，包括生长、免疫反应和感官知觉。当与GPCRs连接起来后，抑制性G蛋白就能够调节次级化学信号的产生，从而对全身产生效应，比如与大脑和肠道中的血清素受体相互作用来帮助调节机体的情绪和食欲;与大脑中的多巴胺受体相互作用，从而控制机体的奖惩反应和随意运动等。

这种与G蛋白和抑制蛋白类的广泛相互作用，以及随时能够移动到细胞外部，就使得GPCRs能够作为研究人员开发多种新型疗法的潜在靶点，目前市场上有30%以上的药物都是通过与GPCRs相互作用来发挥作用的。研究者Yanyong Kang博士指出，我们的研究发现能够帮助我们设计出新一代的药物，这项研究中我们首次阐明了GPCR抑制性G蛋白复合体的特殊结构，而且我们相信这种方法能够帮助我们有效描述难以可见的GPCRs的结构。

研究人员所开发的3D成像技术揭示了，位于抑制性G蛋白末端的特殊螺旋能够扮演一种结构标记，从而帮助像视网膜紫质样的GPCRs在抑制性G蛋白和另外一种激动型G蛋白之间进行分化。2015年发表在Nature杂志上的一篇研究报告中，研究人员就首次描述了视网膜紫质和抑制蛋白复合体的结构;随后2017年刊登在Cell杂志上的研究报告中，研究人员Xu就和其同事进一步分析了视网膜紫质和抑制蛋白复合体的结构，同时还阐明了一系列磷酸化编码或能指导GPCR-抑制蛋白复合体的组装。



利用传统的x射线晶体学技术很难对GPCRs可视化，截止到目前为止，在超过800个GPCRs中研究人员仅确定了40个GPCRs的结构，其中就包括研究者Xu发现的视网膜紫质和抑制蛋白复合体。为了进一步确定GPCRs的结构，研究人员利用了高强度的冷冻电镜技术对类似GPCRs等分子进行了可视化的分析，后期研究人员还将利用这种技术进行更高分辨率分析，包括多个临床相关的配体蛋白复合体的结构等。

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://iikx.com)转发