

请输入关键词...

学院首页

学院概况

人才培养

科学研究

学生园地

师资队伍

党建工作

院内信

学院新闻

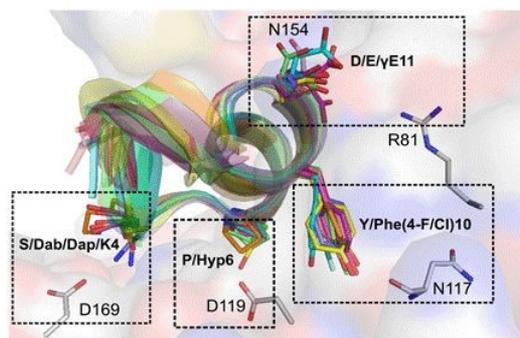
当前

## 江涛教授团队采用氨基酸侧链保守修饰策略进一步阐明了 $\alpha$ -芋螺毒素Vc1.1与人 $\alpha 9\alpha 10$ 烟碱乙酰胆碱受体的构效关系

作者: 张栋 时间: 2019-09-17

烟碱型乙酰胆碱受体 (nAChR) 是人们最早发现的由5个亚基组成的跨膜五聚体, 是介导突触间快速信号传递离子通道蛋白, 在中枢和外周神经系统及肌肉中广泛分布。其涉及一系列神经系统疾病和病症, 包括帕金森病, 阿病, 精神分裂症, 神经性疼痛, 记忆丧失和压力调节, 因此是重要的药物靶点。 $\alpha 9\alpha 10$  nAChR为近年来新发现的乙亚型之一, 主要分布在哺乳动物的耳蜗, 与听觉系统的形成有关。后经过多项研究证明,  $\alpha 9\alpha 10$  nAChR亚型是治疗靶标, 对外伤和化疗引起的疼痛具有明显作用。Vc1.1是一种从*Conus victoriarie*毒液中提取的 $\alpha$ -芋螺毒素, 能够特异制 $\alpha 9\alpha 10$  nAChR, 具有强大的镇痛活性, 有成为治疗神经性疼痛的新药物潜力。

中国海洋大学医药学院江涛教授团队与澳大利亚卧龙岗大学的David Adams课题组合作, 通过分子动力学模拟以及结合电生理学实验的方法, 从分子水平上进一步阐明并验证了 $\alpha$ -芋螺毒素Vc1.1与 $\alpha 9\alpha 10$  nAChR的相互作用的, 为Vc1.1类似物作为分子探针或者镇痛药物的开发奠定了基础。

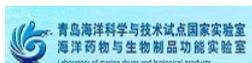


迄今为止,  $\alpha$ -芋螺毒素Vc1.1结合 $\alpha 9\alpha 10$  nAChR的晶体尚未被解析, 模型构建以及定点突变研究已经成为研究的有效手段。研究者针对之前所建立的模型 (Yu et al. 2018 J Med Chem) 分析发现Vc1.1中的S4位于 $\alpha 9$ 亚基的D166附近, 并与D166形成了氢键, 于是研究者在4位引入了带正电荷的氨基酸, 使其通过与受体形成静电相互作用从而提高其活性。此外, 研究者在分子动力学模拟中发现Vc1.1中Y10的羟基与 $\alpha 9$ 亚基的D119形成了两个氢键, 为了研究羟基对Vc1.1结合活性的贡献, 研究者在10位引入了苯丙氨酸。同时, 也将Vc1.1中Y10的F或Cl原子替代, 以探索由于去除羟基而与附近的残基形成氢键或者卤键的可能性。最后, 研究者从所建立的模型中发现了Vc1.1中的D11与 $\alpha 9$ 亚基中的N154和R81的侧链形成了氢键和盐桥相互作用, 于是在11位引入了谷氨酸和 $\gamma$ -羧基谷氨酸来探究侧链长度和电荷对其活性的影响。

通过电生理双电极电压钳技术对所合成的Vc1.1类似物进行了活性测试, 同时为了从分子水平进一步阐释 $\alpha$ -芋螺毒素Vc1.1与 $\alpha 9\alpha 10$  nAChR的相互作用机制, 对所有的Vc1.1类似物进行了模型构建与分子动力学模拟。通过电生理数据分析分子动力学模拟的结果表明, Vc1.1的S4与 $\alpha 9$ 亚基的D166和D169形成了氢键, 并且在该位置引入侧链长短合适且带正电荷的氨基酸以提高其活性。同时证实了P6位于 $\alpha 9$ 亚基的D119附近, 引入的Hyp6接近D119且与其形成了氢键。此外, Y10侧链与 $\alpha 9$ 亚基的N107和D119形成的氢键对其活性起着至关重要的作用。而侧链长度和负电荷数对于Vc1.1的11位残基是至关重要的, 最后, 研究者根据第一代Vc1.1类似物的活性与分子动力学模拟的结果, 设计了第二代突变体[S4Dab, N9A]Vc1.1和[S4Dab, N9W]Vc1.1, 并对其进行了活性测试, 其IC<sub>50</sub>分别为52.5 ± 3.2 nM与38.7 ± 2.8 nM, 与野生型Vc1.1相比活性提高了约2倍。

总之, 本研究提出了一种采用氨基酸侧链的保守修饰来精确验证芋螺毒素结合模式的方法, 并获得了两个活性突变体, 为镇痛药物的研究以及从分子层面解释芋螺毒素跟受体相互作用关系提供了理论和技术的指导。

中国海洋大学医药学院为第一通讯单位, 医药学院硕士研究生初鑫同学与Han-shen Tac博士为该研究成果并列于日磊副教授与Han-shen Tac博士并列通讯作者, 许青良同学、江涛教授和David J. Adams教授为合作作者。该研究获校经费、国家实验室主任基金、青岛海洋国家实验室山东省蓝色药库基金、澳大利亚研究理事会 (ARC) 发现项目资助。该研究成果于2019年8月14日在线发表于ACS Chemical Neuroscience期刊上 (药物化学一区, Top期刊, IF: 4.75)。



### 友情链接

[山东省大型科学仪器设备协作共用网](#)  
[国家药典委员会](#)  
[国家食品药品监督管理局](#)  
[中国海洋大学](#)

### > 联系我们

电话/传真:  
电子邮件: [smp@ouc.edu.cn](mailto:smp@ouc.edu.cn)  
学院地址: 山东省青岛市鱼山路5号 266003



### OUC小药丸

中国海洋大学医药学院  
School of Medicine and Pharmacy Ocean  
China  
[医药学院官方微信](#) [医药学院官方QQ](#) [医药](#)