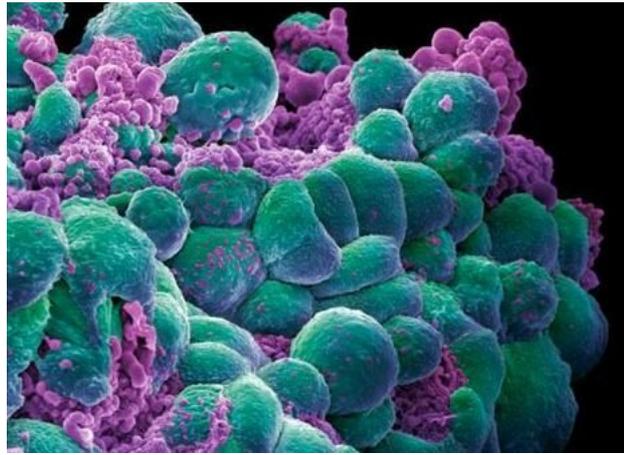




## Cell：特殊的癌症蛋白有望帮助研究人员开发出新型靶向性的癌症疗法

发布时间：2018-04-16 09:29:22 分享到：

日前，一项刊登在国际杂志Cell上的研究报告中，来自霍华德休斯敦医学院的研究人员通过研究在垂体肿瘤中发现了一种新型的蛋白突变，这或许颠覆了传统观念，相关研究有望帮助研究人员寻找开发抗癌药物的新型靶点；这种名为Gas的G蛋白能在细胞中启动讯息的发送，但单一的突变常会以一种奇怪的方式来改变Gas蛋白的活性，这种蛋白的分子“断路开关”实际上能够开启其活性。



图片来源：ssl.bing.com

这种反向行为或许与某些研究者的预期背道而驰，此外本文研究结果也能帮助科学家设计能够特异性靶向作用Gas蛋白的新型抗癌药物。研究者Kevan Shokat表示，我们揭开了G蛋白信号一种完全意想不到的方式，该蛋白位于细胞膜上，其能开启细胞中多种信息网络，但这些蛋白在癌细胞中常常处于突变状态，其能够促进细胞信息和生化工作流变得混乱，能够结合这些突变蛋白的抗癌药物则能够有效恢复正常的细胞功能。

2013年研究人员就通过研究开发出了针对G蛋白突变K-Ras的新型药物，K-Ras普遍存在于肺癌和结肠癌细胞中，同时该蛋白也是研究人员30年以来一直进行癌症药物开发的新型靶点，然而研究人员进行的大量研究并未成功，而且他们认为该蛋白或许具有成药性（undruggable）。

类似于所有G蛋白一样，一旦K-Ras阻碍了能量分子GTP后，其就会开启多种细胞信号网络，当该蛋白咬断GTP的磷酸盐尾部结构从而制造低能量的GTP后，气就会阻断细胞信号通路的开启；研究者Shokat和其同事发现，他们所研究的K-Ras突变能够改变G蛋白以便其能够紧密结合GTP，从而促进钙蛋白持续激活细胞信号通路。

文章中，研究人员利用K-Ras的结构和功能设计出了一种新型药物，这种药物就能够有效阻断GTP的结合作用，并且抑制突变的蛋白保持活性状态；随后研究人员对不同的Gas蛋白的突变进行研究，这些Gas蛋白时癌细胞中最常发生改变的三种G蛋白组分，激活Gas蛋白的突变常会诱发垂体瘤。由于Gas和K-Ras是相同蛋白家族的一部分，而且其具有类似的突变，因此研究人员就认为，改变Gas或许就会产生与在K-Ras中所观察到的类似效应，但当研究者进行研究时他们却发现其所引发的特征与K-Ras并不相同。

当突变的K-Ras过度激活时，由于其能够紧握GTP，因此研究者就注意到了实际上Gas会紧握GDP不放，随后研究者观察到了突变的Gas蛋白紧握GDP的X射线结构，并将其与已知的活性和非活性的G蛋白的结构进行比较，突变的Gas/GDP的结构与相关的活性G蛋白的结构非常相似，因此当突变的Gas与GDP结合时，其就会一直保持活性。

最后研究者Shokat表示，本文研究结果表明，蛋白质能够通过结合GTP或GDP，以多种方式来保持活性状态，由于蛋白质具有较高的灵活性，当其于GDP结合时就会产生多个结构槽，从而利用特殊的药物就能够使得癌细胞中的关键蛋白失活。后期研究人员希望进行更为深入的研究来寻找更多的癌症疗法新靶点。

来源：生物谷

