

引发亨廷顿舞蹈症的蛋白质结构已被发现

亨廷顿蛋白的存在由于冷冻电镜技术得以发现

Caroline Casey撰写 2018年4月11日 Professor Ed Wild编辑 Xi Cao译制

最早发布于2018年4月03日

尽管1993年之后亨廷顿病的病因就为人们所知，但健康的亨廷顿蛋白的物理结构一直很难被发现，直到现在德国科学家首次发现了亨廷顿蛋白的形状。尽管人们还未对亨廷顿蛋白变体的结构进行调查，但这项研究为建立并促进药物研发工提供了一个很好的平台。

了解你的敌人

到目前为止，亨廷顿病研究遇到的最大问题之一就是尽管我们已知道该病的病因（一种名为突变的亨廷顿的有害蛋白），我们甚至知道了突变蛋白大肆破坏人脑的一些方法，但直到现在，我们还不知道亨廷顿蛋白实际上是什么样子的。这使得试图阻止它造成损害变得非常困难。试想一下你是一位农民，你的庄稼每晚都遭到一种动物的破坏。如果你有那种动物破坏庄稼的照片，那么你就能更轻易地想出防止庄稼遭到破坏的方法。如果是一头醉醺醺的大象在破坏庄稼，那你可能就要采取有别于针对一大群蝗虫的策略。这与我们与大脑疾病做抗争时一样的：知道了亨廷顿蛋白质是什么样的会有助于理解它的运作方式以及有助于制造出改变亨廷顿蛋白行为的药物。



在冷的时候，事物运动往往会慢下来。冷冻电镜利用低温来让蛋白分子静止，然后电子束会捕捉数百张蛋白质照片。

冷冻科学 – 真正地

这项特殊研究所使用的技术是最好的显微术以至于这项技术去年被授予化学诺贝尔奖。这项技术叫做低温电镜技术，也叫做冷冻电镜技术。冷冻电镜会对一个用超低温液体冷冻起来的样品发射电子束。当我们说cool时，我们指的不是冰啤酒或冰沙，而是指能将蛋白质冷却到冰点以下几百度的技术。

当电子束射到样品时电子会稍微散开，之后就会投射到电子探测器上形成图像,这就像数码相机中的光探测器建立图像那样。但是一张图像还不够——必须从不同的角度拍摄数百张照片，然后通过计算机合成这些照片来揭示蛋白质的三维形状。

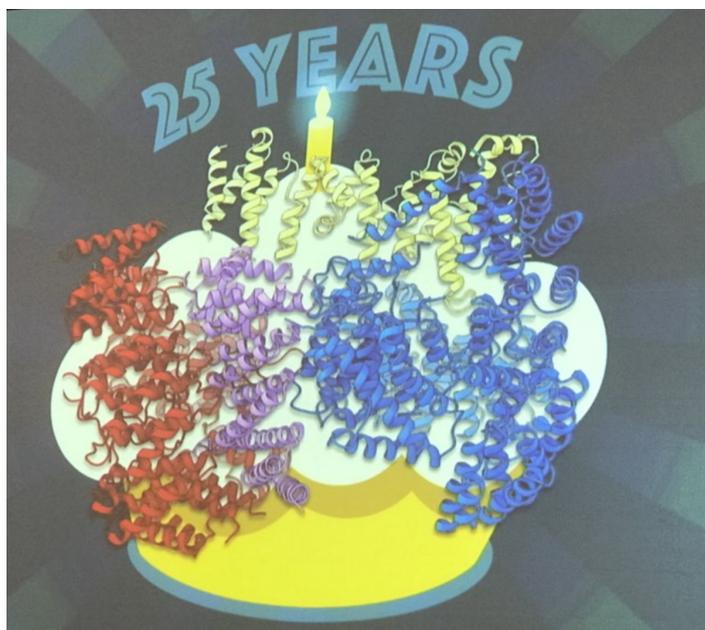
冷冻电镜所生成的图像如此精准以至于该项研究的发起人，即由乌尔姆大学的Stefan Kochanek带领的一支团队，能记录十亿分之一厘米下的亨廷顿蛋白结构！研究表明亨廷顿蛋白基本上由两部分组成，由桥接区域连接。这是一个非常重要的发现。因为它表明亨廷顿蛋白的功能可能是作为一种蛋白质中枢。换句话说，亨廷顿蛋白就是一艘可以停靠许多不同蛋白质飞船的航母。

有何了不起呢？

你可能会想，为什么要花这么长的时间来解决这个问题呢？根本上来说，是因为亨廷顿蛋白极其复杂和具有柔韧性。为了生成一张蛋白质的三维图像，它必须从不同角度去拍摄，而为了使图像碎片完美地拼接到一起，在整个过程中蛋白质必须保持在相同位置上。不幸的是，对我们来说，单靠亨廷顿蛋白是做不到的。为了解决这一难题，该项研究的研究者们使用了另一种名为HAP40的蛋白质（‘huntingtin-associated protein 40’）。这种HAP40蛋白质能够结合亨廷顿蛋白和桥区并且基本上能把亨廷顿蛋白固定在一个位置上从而阻止亨廷顿蛋白移动。这使得蛋白质能稳定足够长的时间，从而可以进行“拍照”。

突变亨廷顿蛋白又是怎样的呢？

刚刚宣布的是被科学家称为“野生型”的正常健康的亨廷顿蛋白结构。但是突变亨廷顿蛋白的结构呢？当然，我们需要知道了解突变蛋白是长什么样的，从而在亨廷顿领域做出真正的贡献。



在2月份的治疗学会议上，Kochanek博士揭开了亨廷顿蛋白的结构（弯弯曲曲的丝带），把这作为一个生日礼物送给亨廷顿社区庆祝该基因发现以来25周年。

一方面，我们仍然迫切需要确定有害型亨廷顿蛋白的结构，这将对设计出抵抗突变蛋白有害影响的疗法非常有帮助。然而，这也给研究人员带来了许多其他潜在的挑战。

不幸的是，突变体的存在改变了亨廷顿蛋白与其他蛋白相互作用的方式，而这可能也是亨廷顿蛋白变得有害的原因之一。要记住拍摄的成功是靠亨廷顿蛋白粘在另一种HAP40蛋白上。但是突变体的存在可能意味着亨廷顿蛋白和HAP40蛋白不能再粘在一起了，这就意味着冷冻电镜不能好好拍摄了。作者在他们的文章中暗示了这个问题。

这有何帮助？

既然健康的亨廷顿蛋白结构已经露脸，那么突变的亨廷顿蛋白结构也有望在不久后被确定。但是，仅仅知道了健康的亨廷顿蛋白的结构就已经很了不起了。尽管进行了几十年的研究，目前我们仍然不能理解亨廷顿蛋白在我们大脑细胞中甚至是在整个身体细胞中进行的所有工作。但因为蛋白质的结构基本上决定了蛋白质是如何和其他分子相互作用的，我们现在就可以利用这些成果去找出亨廷顿蛋白可能有哪些不同的功能以及亨廷顿蛋白是如何实现那些功能的。从本质上说，这一发现犹如一盏明灯，我们也不用再在黑暗中盲目地去理解和探索亨廷顿蛋白功能。

最后，这项发现将极大地促进抵抗亨廷顿疾病新药物的研发，特别是如果它真的发现了突变蛋白的样子。这项发现能使人们设计出能减少亨廷顿蛋白毒性的同时又能保护健康蛋白的有益功能的靶向药物。希望这项重点针对已知的亨廷顿蛋白结构的发现能开启亨廷顿病的靶向药物研发新方向。

本文的翻译由风信子亨廷顿舞蹈症关爱中心的志愿者柯晓云翻译。

作者没有利益冲突需要申明 想了解更多关于本站公开制度的信息，请看常见问题解答。

HDBuzz2011-2025. HDBuzz内容在创作共享许可证下免费共享。

HDBuzz不提供医疗建议。 了解更多请访问hdbuzz.net

于2025年5月17日打印 — 从<https://zh.hdbuzz.net/256>下载