

Wissenschaftler aus Shanghai entschlüsseln die vollständige Länge der Multidomäne-Struktur des humanen Smoothened-Rezeptors

Shanghai (ots/PRNewswire) - Ein Team aus Wissenschaftlern unter Leitung des iHuman Institute der ShanghaiTech University in Zusammenarbeit mit der Fudan University hat die hochauflösende kristalline Multidomäne-Struktur des humanen Smoothened-Rezeptoren ermittelt. Die Ergebnisse verdeutlichen die allosterischen Domäne-zu-Domäne-Interaktionen innerhalb des Rezeptoren und ihre Rolle in der Smoothened-Aktivierung. Diese neuen Erkenntnisse werden am 17. Mai 2017 in der Fachzeitschrift Nature Communications unter dem folgenden Titel veröffentlicht: "Crystal structure of a multi-domain human smoothened receptor in complex with a super stabilizing ligand" von Zhang X-J et al.

Als zentraler Faktor im Hedgehog-Signalweg, der bei der Embryonalentwicklung und der Tumorentstehung involviert ist, hat man lange nach dem Smoothened-Rezeptor (SMO) als Arzneimittel-Target gegen zahlreiche Krebsarten gesucht. Arzneimittelresistenz war jedoch ein Problem aufgrund von Mutationen des SMO. "Die Entwicklung von Anti-SMO-Wirkstoffen der nächsten Generation wird durch die neuen Erkenntnisse über die Multidomäne-Anordnung in der SMO-Struktur erleichtert", sagte Fei Xu, Assistenz-Professor am iHuman Institute, ShanghaiTech University, und leitender korrespondierender Verfasser dieses Fachartikels. "Diese Struktur wird es uns ermöglichen, potenzielle neue Ligand-Bindungsstellen und Signalmechanismen zu identifizieren."

"Um das humane Multidomäne-SMO-Protein zu stabilisieren, haben wir eine Reihe von chemischen Hilfsverbindungen entwickelt", sagte Houchao Tao, Forschungsprofessor am iHuman Institute. "TC114 ist eine Sondierung, die den Rezeptor erheblich stabilisiert und in eine einzelne Bestätigung einschließt." Durch weitere Optimierung konnte Doktorand Xianjun Zhang die Multidomäne-SMO-Struktur, die an TC114 bei 2,9 Angström gebunden ist, unter Einsatz von röntgenfreiem Elektronenlaser entschlüsseln. "Diese Struktur enthüllt die Gelenk- oder sogenannte Hinge-Domäne, die wichtige Modulierungsfunktionen bei der Verbindung der Domänen übernehmen könnte. Sie liefert Hinweise für die Entwicklung neuer Modulatoren, die auf diese Region abzielen", sagte Xianjun Zhang.

"Das ist wunderbare Teamarbeit", sagte Raymond Stevens, Direktor des iHuman Institute, ShanghaiTech University. "Chemie und Biologie bilden in dieser Forschungsaufgabe eine Brücke, um die Struktur und Funktion dieses komplexen Multidomäne-Rezeptors zu verstehen. Die kristalline Struktur eröffnet im Gegenzug neue Wege für die Arzneimittelentdeckung."

Zu den kooperierenden Instituten gehören die Fudan University, die University of Southern California, das The Scripps Research Institute und das GPCR Consortium. Die finanzielle Unterstützung für dieses Projekt kommt von der Stadtverwaltung Shanghai, der ShanghaiTech University, dem nationalen Programm "1000 Talents" für junge Wissenschaftler, dem Programm "1000 Talents" für ausländische Experten und der Förderung "Pujiang Talents" von Shanghai.

~

Zugehörige Links

<http://ihuman.shanghaitech.edu.cn/>

<http://www.fudan.edu.cn/en/>

~

Foto -

http://mma.prnewswire.com/media/512241/ShanghaiTech_University.jpg

~

Rückfragehinweis:

Zhan Wang

iHuman Institute

ShanghaiTech University

+86-186-0160-0432

zhanwang@shanghaitech.edu.cn

~

Digitale Pressemappe: <http://www.ots.at/pressemappe/PR122204/aom>

*** OTS-ORIGINALTEXT PRESSEAUSSENDUNG UNTER AUSSCHLISSLICHER
INHALTLICHER VERANTWORTUNG DES AUSSENDERS - WWW.OTS.AT ***

OTS0078 2017-05-17/11:02

171102 Mai 17

Link zur Aussendung:

https://www.ots.at/presseaussendung/OTS_20170517_OTS0078