

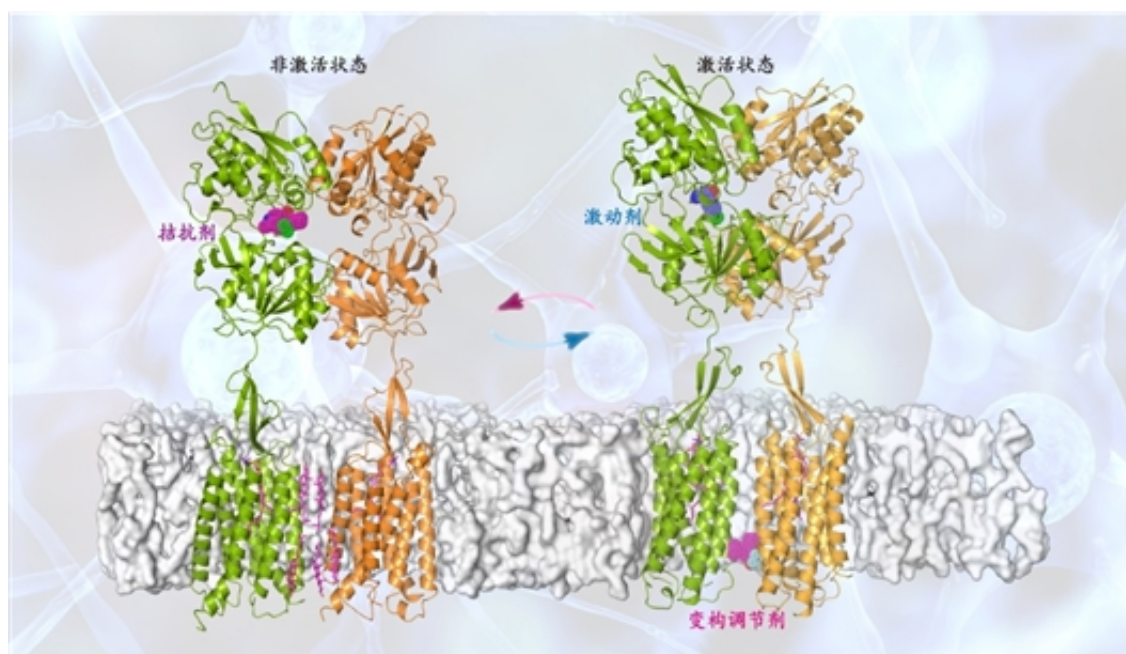
科研人员打开大脑冷静机制的“大门”

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/10235.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！

科研人员打开大脑冷静机制的“大门”。



代谢型GABAB受体激活机制的结构基础

近日，《细胞研究》首次报道了人源全长异源二聚体GABAB受体的多种状态的精细三维空间结构，该发现阐明了GABAB受体的激活机制，揭示了受体正向变构调节剂的新颖结合口袋。

该研究成果为基于结构的药物设计提供了解析度最高的模板，为今后靶向GABAB受体的药物研发奠定了重要基础。

该研究由浙江大学基础医学院生物物理学系、医学院附属邵逸夫医院、教育部脑与脑机融合前沿科学中心以及浙江省免疫与炎症疾病重点实验室研究员张岩课题组和华中科技大学生命科学与技术学院刘剑峰课题组等联合完成。

G蛋白偶联受体（GPCR）是一类具有七次跨膜螺旋的膜受体蛋白，几乎参与了所有生理和病理过程。作为重要的药物靶点，目前近40%的药物通过GPCR发挥药效。代谢型 γ -氨基丁酸受体（GABAB）是哺乳动物中枢神经系统中最重要抑制性神经递质受体，参与大脑冷静的调控，其失调导致了癫痫、焦虑、抑郁、精神分裂等在内的众多神经和精神疾病。

然而靶向药物的发现困难重重，其主要原因在于候选药物无法精准识别GABAB受体，容易产生脱靶效应，从而达不到预期效果并带来副作用。而由于目前缺少C型GPCR高分辨的三维结构，给高特异性的药物筛选以及设计带来了巨大的挑战。

药物信号是如何通过G蛋白偶联受体传递的呢？

浙大科研人员通过冷冻电镜技术成功解析GABAB受体在非激活状态和激活状态复合物的超高分辨结构，发现GABAB受体与其他GPCR家族受体以单体形式（单扇门）存在不同，它是由两扇门组成并且协同发挥作用的。分别负责接收外界刺激信号，再将外界信号传向细胞内。

张岩课题组还意外地发现，GABAB受体这扇门的底部有一个特定的门洞。这样的门洞在一些家庭很常见，方便宠物进出，也方便信件投递。这个特征，能够让药物一眼认准GABAB受体。

论文第一作者、医学院博士后毛春友说：这就好比一扇上锁的门，你需要从已有的成千上万的钥匙中找到特定的钥匙去打开这个门，这个工程量是巨大的，需要耗费大量的时间金钱进行测试。但是如果我给你展示门锁的锁芯构造，这样你就能推测出来钥匙的形状特征，就不用一一测试了。

浙大科研人员揭示了新颖的G蛋白偶联受体激活机制，张岩表示，课题组发现GABAB全新的并且是特异的门锁结构，其意义在于未来可通过计算机辅助的方式进行药物筛选，加速药物发现，快速找到特定的钥匙。

对于当前研究，张岩认为结构药理学具有广阔的应用前景。

当前，新冠病毒在全球肆虐，对人类的生命健康造成重大威胁。RNA聚合酶是新冠病毒完成自我复制和迅速传染的关键蛋白质机器，也是瑞德西韦等核苷类药物的作用靶点。

张岩表示：看清楚病毒关键蛋白质机器的三维空间结构，对下一阶段精准设计治疗效果好以及副作用小的药物具有非常重要的意义。（来源：中国科学报崔雪芹）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41422-020-0350-5>

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。

作者：张岩等 来源：《细胞研究》

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

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