Nature：重大进展！首次解析出人突触GABAA受体的三维结构，有望开发出治疗癫痫等神经疾病的新型药物

作者：writer 来源：本站

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/1073.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！

2018年7月4日/讯，许多药物---不论是合法的还是非法的---都作用于大脑中最为丰富和最为重要的神经递质受体之一：A型GABA受体(type A GABA receptor, GABAA受体)。特别著名的是苯二氮平类药物(benzodiazepine)，它们用于外科手术期间的麻醉，并用于治疗癫痫、焦虑和失眠。解析出这种受体的三维结构有朝一日可能导致人们开发出更好地治疗这些疾病的方法。

GABAA受体与γ-氨基丁酸(GABA)结合，其中GABA是成年大脑中主要的抑制性或镇静性神经递质。为了正常地发挥作用，大脑需要平衡刺激性信号和镇静性信号。GABAA受体功能障碍在以大脑中过度兴奋为特征的疾病(如癫痫)中发现到。除了镇静剂苯二氮平类药物之外，GABAA受体是巴比妥类药物、麻醉药和酒精的常见靶标。所有的这些药物都通过增加GABAA受体的活性而作用于大脑，从而进一步抑制大脑活动。

众所周知，GABAA受体的三维结构很难利用X射线衍射晶体分析法解析出。长期以来，这种方法被认为是结构生物学的黄金标准。它需要蛋白结晶，这样就能够根据X射线衍射图谱来确定蛋白结构。 在一项新的研究中，来自美国德克萨斯大学西南医学中心的研究人员寻求低温电镜技术(cryo-EM)的帮助。他们利用cryo-EM技术首次成功地解析出GABAA受体结合到GABA和药物氟马西尼(flumazenil)上的三维结构。

相关研究结果于2018年6月27日在线发表在Nature期刊上，论文标题为Structure of a human synaptic GABAA receptor。论文通信作者为德克萨斯大学西南医学中心神经科学与生物物理学助理教授Ryan Hibbs博士。论文第一作者为Hibbs实验室博士后研究员Shaotong Zhu博士。 这些研究人员在烧瓶中利用细胞表达人突触GABAA受体并加以纯化，并将电生理学实验和利用cryo-EM技术获得的结构信息结合在一起来测试地西泮(一种苯二氮卓类药物)和氟马西尼对这种GABAA受体的影响，其中氟马西尼用于逆转麻醉和治疗苯二氮平类药物过量 Hibbs博士说，我们能够确定GABA如何选择性地与这种受体结合，并解释诸如苯二氮卓类药物和氟马西尼---它竞争性地作用于相同的位点上来逆转苯二氮卓类药物的效果---之类的药物为何特异性地作用于这种受体上。这对于理解药物结合机制和设计治疗多种神经疾病的新药产生深远的影响。

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转发