

上海药物所等揭示多巴胺受体D3配体选择性和激活G_i的结构基础

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/12666.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！

多巴胺 (dopamine, DA) 是人体中枢神经系统和周围神经系统的主要神经递质之一，通过结合多巴胺受体发挥重要生理功能，包括学习、记忆、认知、奖励、情感、调节情绪和控制运动等。多巴胺受体属于G蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptor, GPCR) 超家族，包含D1R到D5R共五个受体成员，其中，D1R和D5R两个亚型偶联激活型G蛋白 (Gs)，D2R、D3R和D4R通过激活抑制型G蛋白 (Gi) 发挥其生物学功能。多巴胺信号转导的失衡和改变是导致一些精神类疾病（包括帕金森症、精神分裂症、阿尔兹海默症和亨廷顿氏病等）的原因之一，作为多巴胺受体中的重要成员，D3R是当前一些疾病的热门靶点之一。临床用于帕金森病 (parkinsons disease) 治疗的药物多是D2R和D3R的激动剂，如临床获批用于帕金森病和不安腿综合征 (Willis-Ekbom病) 治疗的普拉克索 (pramipexole) 等。普拉克索和小分子激动剂PD128907均可激活D2R和D3R，尤其对D3R亚型表现出优于D2R和D4R的选择性。长期以来，以抗帕金森疾病药物为代表的大部分多巴胺受体激动剂以分布更广泛的D1R和D2R为药物靶点，但越来越多的研究表明，D3R更集中地分布在大脑中某些对精神疾病极关键的部位，如腹侧纹状体，包括伏隔核、丘脑、海马体和皮质。实际上，内源性配体多巴胺和大部分用于临床治疗的多巴胺受体激动剂药物均表现出对D3R亚型更高的亲和力。这些表明，D3R受体在精神疾病的发生发展和药物开发中具有重要地位和价值，通过对D3R受体进行结构药理学研究、揭示配体选择性的分子机制对理解D3R激活和设计出高效低毒的多巴胺受体靶向药物具有理论意义和应用价值。尽管目前已有一些多巴胺受体亚型的高分辨率结构获得解析，包括D2R、D3R和D4R与拮抗剂结合复合物的晶体结构及D2R与激动剂复合物的冷冻电镜结构等，但D3R与激动剂结合复合物的结构仍未获得解析，这限制了学界对D3R配体识别和受体激活机制的理解，不利于研发基于结构的靶向D3R受体药物。2月5日，中国科学院上海药物研究所研究员徐华强和副研究员程曦、浙江大学医学院与浙江省良渚实验室研究员张岩、北卡罗来纳大学教堂山分校教授Bryan L. Roth等合作在*Molecular Cell*上，在线发表题为*Structures of the human dopamine D3 receptor-Gi complexes*

的研究成果。该研究首次解析了D3R分别与帕金森病治疗药物普拉克索和小分子激动剂PD128907及抑制型Gi蛋白复合物的高分辨率冷冻电镜结构，揭示了配体选择性识别和激活D3R的分子机制。研究人员采用单颗粒冷冻电镜，分别对普拉克索和小分子激动剂PD128907激活D3R后形成的复合物进行了结构重塑，解析出D3R在两种配体激活情况下与Gi蛋白的复合物结构。其中，普拉克索与D3R-Gi复合物结构的分辨率为3.0埃；PD128907与D3R-Gi复合物结构的分辨率为2.7埃，代表了当前A型GPCR冷冻电镜结构研究的最高解析度 (图1)。通过对比D3R受体与普拉克索和PD128907两种激动剂结合的结构细节，研究人员发现两种小分子激动剂与受体结合存在明显的特征区别；通过与D2R和D4R激活结构的比对分析发现，结合口袋中TM6上的6.55位组氨酸的空间位置是决定配体对多巴胺受体亚型D2R、D3R和D4R选择性的决

定性因素。研究人员探讨了多巴胺受体各亚型偶联下游Gs和Gi选择性的机制，发现受体TM6上三个特定位置的差异残基（6.31, 6.36和6.38位）是导致不同多巴胺受体亚型选择性偶联Gs或Gi的决定因素，这与徐华强团队此前报道的“ Rhodopsin-Gi结构揭示的Gs/Gi选择性机制 ”相符合。进一步研究发现，D3R与其他Gi偶联GPCR类似，均通过高度相似的静电相互作用类型偶联下游Gi蛋白。此外，该研究还揭示了多巴胺受体偶联Gi和Go这两类高度保守的G蛋白类型选择偏向性的分子基础。D3R具有Go蛋白的选择偏向性，D2R对Gi蛋白具有更高的选择性。研究人员通过观察D2R和D3R的结构发现，相比于D2R，D3R的TM6更具刚性、摆动幅度更小，导致产生了更小尺寸的跨膜螺旋胞内口袋；和Gi相比，Go蛋白具有相对更小的氨基酸侧链，因此，D3R较D2R表现出更显著的Go蛋白偶联偏向性（图2）。综上，该研究利用单颗粒冷冻电镜技术，首次解析出选择性D3R激动剂、D3R受体与效应G蛋白的复合物结构，从而在原子分辨率上详细阐释了D3R受体选择性识别配体、被激活后与G蛋白偶联的分子机制。该研究阐述了多巴胺受体D3R配体识别选择性和激活机制等重要的生物学问题，为开发以多巴胺受体为靶标的选择性药物提供了重要的结构模型。冷冻电镜数据的收集工作在浙江大学冷冻电镜中心完成。研究工作得到中科院院士、上海药物所研究员蒋华良和上海药物所研究员余学奎、美国温安洛研究所教授Karsten Melcher的帮助。上海药物所与浙江大学基础医学院联合培养博士生徐沛雨、上海药物所与上海科技大学联合培养博士生黄思婕、浙江大学基础医学院博士后毛春友和北卡罗来纳大学教堂山分校Brian E. Krumm为论文的共同第一作者，浙江大学为第一完成单位。研究工作得到上海市市级科技重大专项、科技部重点研发计划、中科院战略性先导科技专项、国家自然科学基金委、浙江省自然科学基金等的资助。 [论文链接](#)

图1.D3R-Gi复合物的冷冻电镜结构

图2.配体对D2R、D3R和D4R亚型选择性的分子机制

研究团队单位：上海药物研究所

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