

深圳先进院等在冷冻电镜技术研究中获进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/12806.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！

近日，中国科学院深圳先进技术研究院计算机辅助药物设计中心研究员袁曙光课题组与德国马克斯·普朗克生物物理学研究所合作

· 普

朗克生物

物理学研究所合作

，利用真实细胞膜冷冻电镜技术，解

析了血清素受体5-HT₃

离子通道的高分辨率三维精细结构，并通过生物计算系统阐述其信号转导的分子原理。相关研究成果以Asymmetric opening of the homopentameric 5-HT_{3A} serotonin receptor in lipid bilayers为题，发表在Nature Communications上。

该研究首次证明传统的人造细胞膜环境下所解析的冷冻结构与真实细胞膜环境下的结构差异很大（主链RMSD高达33埃），与传统认为的在人造细胞膜或沉淀剂的环境下所解析的膜蛋白三维结构与其生理状态下的结构相同的观点不同。此外，通过全原子分子动力学模拟的方法，团队发现激动剂可正常激活真实细胞膜环境下所解析的结构，而不能激活在人造细胞膜环境下所解析的结构。这进一步佐证了人造细胞膜或沉淀剂环境下所解析的膜蛋白三维结构与真实生理状态差异很大，不一定具有生理活性。

血清素受体（或称5-羟色胺受体）是在中枢和周围神经系统中发现的一组G蛋白偶联受体（GPCR）和配体门控离子通道（LGIC），位于动物神经细胞和其他类型细胞的细胞膜，并介导血清素作为内

源性配体和广

泛范围的药物和致幻药物的

作用。血清素受体可分为七个亚科5-HT₁、5-HT₂、5-HT₃、5-HT₄、5-HT₅、5-HT₆、5-HT₇

。其中，5-HT₃与抑郁症、呕吐、止疼等疾病密切相关，是新药研发的重要靶点。

该研究首次在真实细胞膜环境下解析出5-HT₃受体的三维精细冷冻电镜结构（PDB：6Y5A）。其主链的RMSD与人造细胞膜环境下解析的结构差异高达33埃；离子通道半径差异高达5埃。通过生理状态环境下的全原子分子动力学模拟发现，在人造细胞膜环境下解析的结构与激动剂结合后，不能激活5-HT₃

受体形成连续水分子通路，不能激活5-HT₃

受体行使生理功能和信号转导。而团队在真实细胞膜环境下所解析的结构在相同条件下可正常激活5-HT₃离子通道并行使正常的信号转导。

目前，较多膜蛋白靶标的三维结构均在人造细胞膜和沉淀剂的环境下所解析。该研究在真实细胞膜环境下解析出重要膜蛋白靶标的三维结构，为基于结构的药物研发提供了可靠的理论基础，减少了新药研发的试错成本。袁曙光、德国马普生物物理所研究员Mikhail Kudryashev为论文的共同通讯作者，德国马普生物物理所博士张盈怡、博士Patricia M. Dijkman为论文的共同第一作者。深圳先进院博士后邹荣峰、教授Horst Vogel参与了该研究。

[论文链接](#)

真实细胞膜环境下的结构与人造细胞膜环境下5-HT₃受体结构与功能的差异

研究团队单位：深圳先进技术研究院

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