
研究揭示多巴胺受体D1R与多巴胺结合特性及潜在变构调节机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/13120.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) 是人体中重要的单胺类神经递质，参与对中枢神经系统 (CNS) 及外周神经系统 (PNS) 多种生理功能的调控。在CNS中，DA介导神经细胞之间的信号传递，在大脑奖励机制、动机产生、欣快感发生及行为调节等生理过程中发挥作用，而在PNS中，DA则主要是作为一种旁分泌信使，参与对血压、消化系统以及免疫功能等的调控。DA通过体内的多巴胺受体 (dopamine receptors, DRs) 进行信号传递。DRs家族属于G蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptor, GPCR)，包括D1R到D5R共五个受体成员。按照偶联下游G蛋白种类的不同，这些受体可以进一步分为D1类受体和D2类受体两组。D1类受体包含D1R和D5R，主要与激活型G蛋白Gs偶联，刺激下游第二信使环状单磷酸腺苷 (cAMP) 的生成，进而影响细胞信号通路和功能。D1R的功能失调和帕金森氏病、精神分裂症、药物成瘾等神经系统疾病相关，使之成为治疗神经精神类疾病药物研究的重要靶点。内源性配体DA及其他靶向D1R的合成类激动剂药物等正性结合配体，通过作用于D1R近胞外区的正性结合口袋激活受体。这些正性激动剂对受体的激活效应可被变构调节剂调节。与正性结合配体相比较，变构调节剂具有更高的GPCR亚型选择性和功能选择性等优势，表现出良好的成药潜力。正性变构调节剂 (positive allosteric modulator, PAM) 可增强正性激动剂引起的胞内信号响应，与之起到功能的协同作用。目前，已报道多种D1R PAM，包括CID2886111、DETQ及LY3154207等，然而，这些PAM如何调节D1R构象并促进D1R激动剂活性的分子机制尚不清楚。此外，作为DRs的内源性配体，DA如何识别并激活DRs，这一科学问题未得到阐释。前期，中国科学院上海药物研究所徐华强课题组联合国内外多家单位，解析并报道了D1R结合选择性及非选择性激动剂等多个信号复合体的高分辨率结构，结合多项功能实验数据，揭示了激活态D1R的配体选择性以及G蛋白选择性差异上的结构基础等分子机制。在此基础上，徐华强课题组联合浙江大学教授张岩课题组、美国北卡罗来纳大学教堂山分校教授Bryan L. Roth课题组等，对D1R内源性配体DA及正性变构调节剂的结合以及调节机制进行了进一步探索，解析了在PAM LY3154207结合下，内源性配体DA及合成类选择性激动剂SKF81297分别激活D1R形成的D1R-Gs信号复合体的近原子分辨率结构，并结合突变功能实验分析，揭示了DA及LY3154207的配体结合口袋拓扑结构特性以及LY3154207对D1R的潜在变构调节机制等，为设计更为合理高效的治疗CNS疾病的靶向D1R药物提供了重要的结构基础和理论依据。相关研究成果在线发表在Cell Research上。研究发现，DA和SKF81297与D1R的相互作用整体相似，不同的是，DA缺乏与D1R互作的延伸结合口袋 (Extended binding pocket, EBP)，这使得其对D1R的亲合力比SKF81297更弱。此外，研究还发现，在SKF81297结合下，D1R的胞外区loop 2 (ECL2) 中的D187朝向TM2和TM7的极性氨基酸K81和D314，形成一个潜在的极性相互作用网络，而这种结构特征在DA结合下D1R的结构中不存在。与此对应的是，D1R-DA的整个近胞外端口袋在拓扑结构上比D1R-

SKF81297的结合口袋更为开放，这预示着DA和SKF81297与D1R在结合动力学特性上存在差异。

较高分辨率的结构使得PAM

LY3154207的结合模式能够在D1R上清楚地得到展示。LY3154207以船式构象结合到D1R胞内区loop 2 (ICL2) 的正上方, 介于TM3和TM4之间, 这一结合模式与 2AR的PAM Cmpd-6FA与 2AR的结合类似。研究中LY3154207的结合模式与先前研究通过计算机分子动力学模拟得出的LY3154207的构象不同。近期, 四川大学邵振华团队等报道了D1R结合LY3154207的结构, 然而, 研究中LY3154207的结合模式与已报道的D1R结构中的LY3154207的构象也存在显著区别。对比LY3154207存在以及不存在时D1R-SKF81297的结构发现, D1R-SKF81297-LY3154207结构中正性激动剂SKF81297的结合模式比D1R-SKF81297结构中的深0.6埃, 使得其与S198形成更多的氢键相互作用。LY3154207结合下SKF81297与D1R能形成更大的极性相互作用网络, 这表明, LY3154207可通过D1R的构象改变促进正性激动剂的结合, 从而使得D1R维持在激活态, 进而增强正性激动剂的激活效应。该研究冷冻电镜数据在上海药物所冷冻电镜平台及浙江大学冷冻电镜中心收集。上海药物所为研究工作的第一完成单位, 上海药物所2020届博士研究生庄友文、美国北卡罗来纳大学教堂山分校Brian

Krumm及浙江大学基础医学院博士研究生张会冰为论文的共同第一作者, 徐华强、张岩及Bryan L. Roth为论文的共同通讯作者。研究工作获得上海市市级科技重大专项、国家重点研发计划、中科院战略性先导科技专项、国家自然科学基金委员会、浙江省自然科学基金委及美国国立卫生研究院等的资助, 并得到中科院院士、上海药物所研究员蒋华良的帮助。 [论文链接](#)

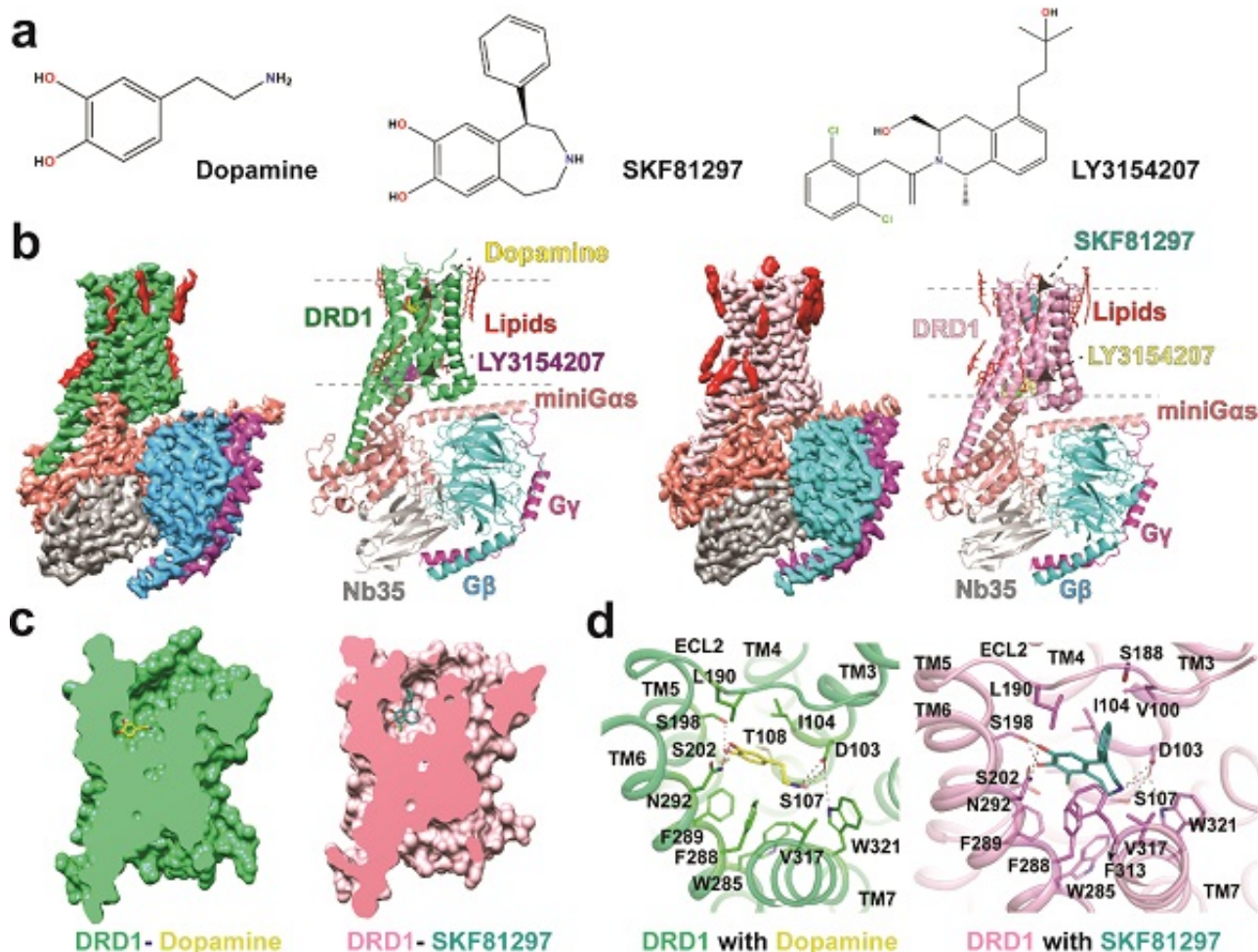


图1.LY3154207结合下DA-D1R-Gs以及SKF81297-D1R-Gs复合物的结构。a.DA、SKF81297以及LY3154207的化学结构式。b.DA-LY3154207-D1R-Gs及SKF81297-LY3154207-D1R-Gs复合物的冷冻电镜结构密度图以及对应的三维结构模型。c-d.DA和SKF81297结合口袋切面图展示 (c) 以及两者与D1R的相互作用 (d)

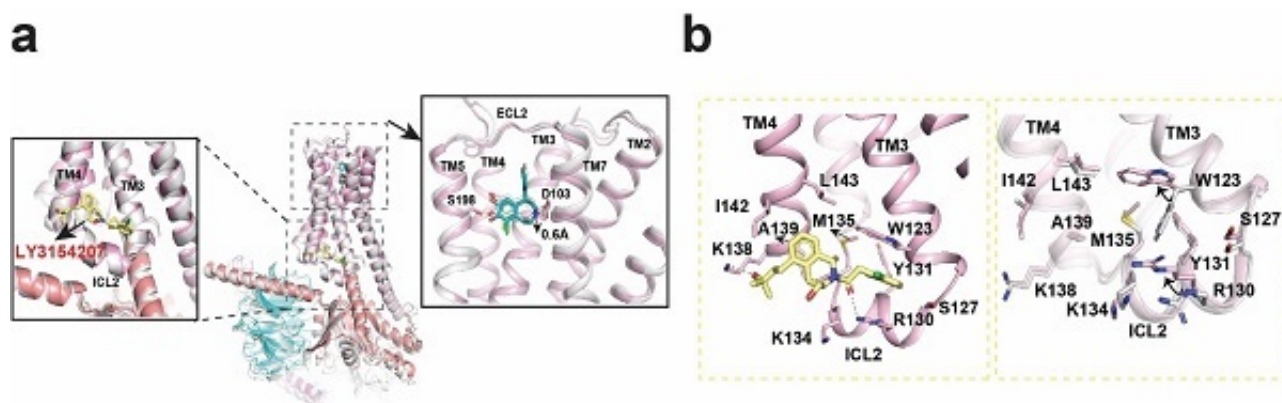


图2.LY3154207在D1R-Gs复合物中的结合模式 (a) 及其与D1R的相互作用界面 (b)
研究团队单位：上海药物研究所

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](http://www.iikx.com)转发