拒绝抑郁 科学家解析“ 快乐神经递质 ”受体结构

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/13201.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！

拒绝抑郁 科学家解析“ 快乐神经递质 ”受体结构。 今天你抑郁了吗？

现代社会，抑郁症已经成为一大杀手。但抑郁症的成因是什么？大脑是如何发生病变的？抗抑郁药物是如何产生作用的？许多问题都没有答案。

借助于结构生物学研究神器——冷冻电镜，科学家正逐步从分子层面揭开围绕着抑郁症的层层迷雾。

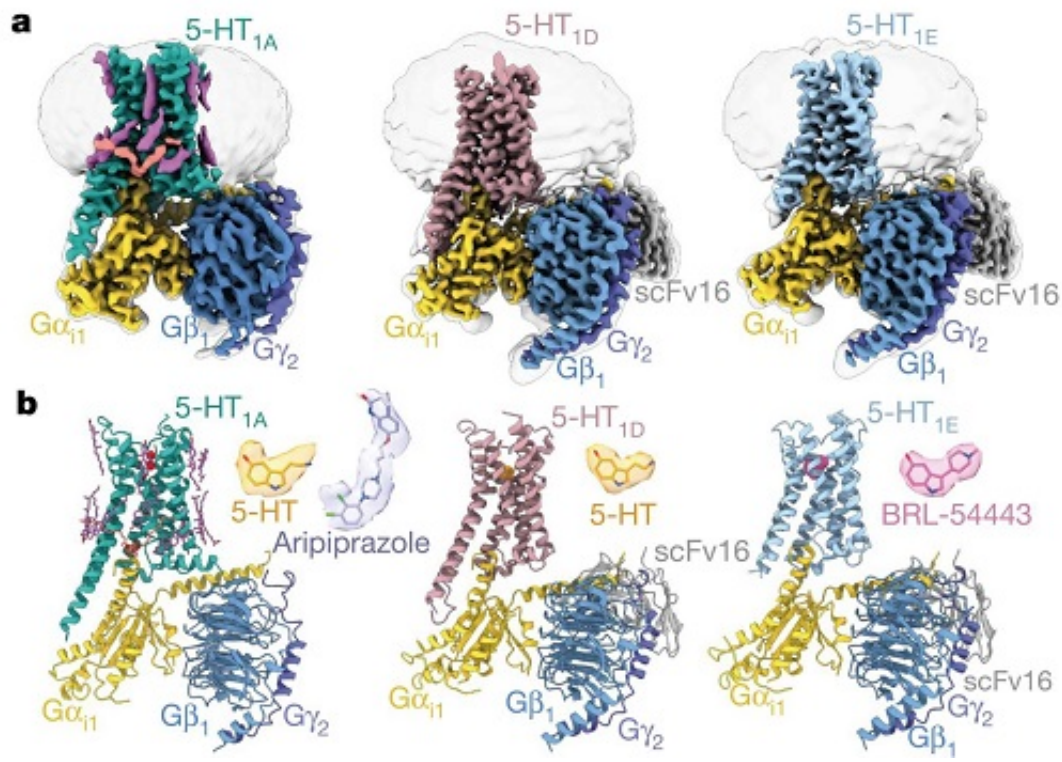
北京时间3月25日，《自然》杂志发表了中国科学家一项最新研究成果，在国际上首次报道了抑郁症重要靶点——5-羟色胺受体的5个近原子分辨率结构，揭示了磷脂和胆固醇如何调节这一受体功能，以及抗抑郁药物阿立哌唑的分子调节机制，为后续药物开发提供重要基础。

解密快乐神经递质受体

5-羟色胺是一种能使人感受快乐的神经递质，被称为快乐神经递质，一旦失调可引起抑郁症、精神分裂症、躁郁症等精神类疾病。而5-羟色胺要在大脑中发挥功能，离不开它的13种受体，否则再多也是徒劳。

因此，5-羟色胺受体成为重要的抗抑郁药物靶点，受到广泛研究。不过，论文通讯作者徐华强表示，由于对5-羟色胺受体精细结构了解甚少，新型靶向药物的研发十分困难。

为此，中科院上海药物研究所研究员徐华强、蒋轶团队联合浙江大学教授张岩团队等研究组，采用单颗粒冷冻电镜技术，首次解析了三种5-羟色胺（5-HT）受体结合不同配体的冷冻电镜结构：包括抑郁症、精神分裂症治疗靶点5-HT1A受体的结构，偏头痛治疗靶点5-HT1D受体的结构和多种精神类疾病潜在的选择性治疗靶点5-HT1E受体的结构。



三种5-羟色胺受体结合不同配体的冷冻电镜结构 中科院上海药物所供图

论文第一作者徐沛雨告诉《中国科学报》，这三种受体都属于5-HT1亚家族，是精神类疾病治疗药物的重要靶点。通过不同结合状态结构的比较，可以研究受体的组成性激活以及药物结合机制，有助于药物设计。

《自然》杂志审稿人认为，5-羟色胺的泛激动作用和配体选择性是有趣的科学问题，与广大的读者息息相关，这项研究对相关的药物研究很有益处，将引起广泛且深远的影响。

据悉，对5-羟色胺受体的结构研究在国际上竞争激烈，徐华强课题组曾在2013年发表第一个5-HT1B受体的结构，此后多个团队相继报道了多个5-HT2亚家族受体结构。

徐华强表示，此项工作完善了5-HT1亚家族受体结构，但对于庞大的5-羟色胺受体家族，还有很多问题需要继续探索。

指出药物开发新方向

阿立哌唑是临床用于治疗精神类疾病的一线用药，也是最成功的精神分裂症和抑郁症治疗药物之一，在2002年就被美国食品药品监督管理局批准上市，年销售额曾达到近70亿美元。

值得注意的是，阿立哌唑正是通过直接结合5-羟色胺来发挥作用，但其作用于受体的结构一直未知。

从我们的结构第一次看到了阿立哌唑是如何与受体相互作用的。徐沛雨表示，由于5-羟色胺在人

体其他部位也有分布，因此可能由于脱靶效应产生副作用，通过掌握其结构，可以设计潜在的更有效、副作用更低的新型药物。

此外，科研人员还发现，磷脂分子PI4P能结合于5-HT1A受体和G蛋白的相互作用界面；胆固醇分子也直接参与了受体的激活，并能调节阿立哌唑与受体的结合。这是国际上首次报道5-HT1A受体受到磷脂和胆固醇的分子调节机制，也使其成为一个具有前景的药物开发方向。

中科院院士、中科院脑科学与智能技术卓越创新中心学术主任蒲慕明向《中国科学报》指出，这一研究有几大贡献：对几个与精神类疾病有直接关系的调质受体做了较全面的解析，包括药物结合后的构象；解析了细胞膜上在受体周围的脂类分子与受体的结合构象和对受体与药物结合所需结构的调控；提出了受体在没有配体的情况下可以有活性、进行细胞内信号转导的结构机制。

蒲慕明特别指出，该研究最重要的贡献在于指出一个与G蛋白受体的胞内信号转导有关的肌醇磷脂分子可以直接与5-羟色胺受体结合并激活它，为胞内信号对受体的正反馈调控提供了可能机制。

本工作并未对此反馈通路进行探讨，因为这是细胞生物学的问题，这也说明结构生物学能从结构解析指出细胞生物学可以探索的新方向。蒲慕明说。

冷冻电镜再立新功

2017年，3位科学家因对冷冻电镜技术作出突出贡献而获得诺贝尔化学奖。由于冷冻电镜对生物领域产生了革命性的影响，此次化学奖被戏称为：发给物理学家的诺贝尔化学奖，最终帮助了生物学家。

冷冻电镜是将样品低温冷冻和电子显微镜结合，通过快速冷冻的方法，避免了容易破坏样品质量和结构的结晶过程，再放入电镜内观察，可以解析出蛋白质等生物大分子的空间结构。

此次中国科学家正是借助于冷冻电镜看清了5-羟色胺受体的精细结构，整体分辨率达到3埃左右，即3×10-10米。尤其在受体和药物分子结合的口袋位置附近，分辨率更是达到2.5到2.7埃。

徐沛雨表示，这一分辨率在同类研究中处于领先地位，从蛋白质样品的冷冻到稳定性、均一性，实验中每个步骤都会影响分辨率，只有保证每一步都是最优，才能获得高分辨率。

例如，在冷冻制样的过程中，放置蛋白质颗粒的载网冰层厚度对分辨率有较大影响，厚度大分辨率低，厚度小则容易被电子击穿，必须针对不同样本反复调试。

在此过程中，张岩在GPCR（G蛋白偶联受体）电镜研究上的丰富研究经验，为复合物的结构解析提供了关键突破。

在人源5-羟色胺受体家族的17个亚型中，有12个都是GPCR。徐沛雨表示，在人类的GPCR中，还有大量潜在的药物靶点，因此这一领域是当前极为热门的研发方向，也是各大药企竞争的热点。

据悉，该课题从2018年上半年开始，在2018年9月就解析出第一个结构，为了得到更高分辨率的结构，课题组一直在优化实验，直到2020年下半年才获得满意数据。（来源：中国科学报陈欢欢）

相关论文信息：https://dx.doi.org/10.1038/s41586-021-03376-8

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：徐华强等 来源：《自然》

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