精神神经疾病重要靶点获深入解析

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/14334.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！

精神神经疾病重要靶点获深入解析。

当前，全世界约有7000万至1亿人患有早期阿尔茨海默病，10亿人正遭受精神障碍困扰。精神神经系统疾病的新药创制迫在眉睫。

6月16日，《自然》在线发表了两项背靠背研究成果。一篇题为《代谢型谷氨酸受体mGlu2和mGlu4与G蛋白复合物结构》，另一篇题为《人源mGlu2和mGlu7同源和异源二聚体结构》。上述研究首次对代谢型谷氨酸受体（mGlu）从非活化到完全活化状态精细构象变化过程进行了全面阐释，并揭示了其同源和异源二聚体复杂的信号转导模式，为深入认识该类受体在中枢神经系统中的功能调控机理提供了重要依据，对全面认识C类G蛋白偶联受体（GPCR）的信号转导机制具有重大意义。

上述两项研究成果由中科院上海药物研究所研究员吴蓓丽研究组、赵强研究组、王明伟研究组、柳红研究组，中科院生物物理研究所研究员孙飞研究组以及华中科技大学教授刘剑峰研究组合作完成。

新的治疗靶点

《科学美国人》曾刊文称，阿尔茨海默病的药物研发失败率高达99.6%。

mGlu属于C类GPCR家族，是人体内最重要的神经递质受体之一。目前人体共发现了8种mGlu（mGlu1-8），其功能涉及学习、记忆、情绪以及疼痛感知等，是阿尔茨海默病和精神分裂症等疾病的治疗靶点。

然而，迄今尚无靶向这类受体的药物成功上市。C类GPCR结构与功能研究对精神神经系统疾病的新药创制具有重要意义。

与其它类型GPCR不同，mGlu等C类GPCR具有独特的激活机制，受体必须形成同源或异源二聚体才能行使功能。吴蓓丽在接受《中国科学报》采访时表示。

但是，长期以来不同类型二聚化对于受体活性的调控机制和该类受体如何激活G蛋白等细胞内效应蛋白一直不清楚。

为了辅助精神神经系统疾病的药物研发，探明mGlu2与潜在药物分子相互作用的机制，2015年，吴蓓丽团队开始瞄准mGlu进行研究。

随着研究团队的壮大和研究经验的积累，吴蓓丽团队逐渐深化研究内容，由最初的辅助药物开发，转变为同时系统地解决亟待回答的科学问题。

GPCR结构研究本身就具有一定难度，由于C类GPCR的构象更为复杂性，因此对它进行结构和功能研究更加困难。吴蓓丽说。

解析三维结构

以往研究表明，C类GPCR二聚体通过调节两个亚基间的相对构象调控受体的功能。在此次研究中，研究团队通过解析不同mGlu的结构，发现不同受体以不同方式形成同源二聚体将各自构象稳定在非活化状态。

研究显示，与之前测定的mGlu5结构类似，mGlu7的非激活态结构呈现出一个完全开放的构象，两个亚基的跨膜结构域之间距离较远，没有直接接触。

不同的是，

mGlu2二聚体中的两个跨膜结构域彼此靠近，通过各自的第四跨膜螺旋形成紧密的相互作用。

对此，研究人员利用氨基酸突变和细胞信号转导实验，进一步证实mGlu2中的这一二聚体界面是该受体亚型特有的，在稳定受体的非活性状态中发挥着重要作用。这一发现展示了该类受体功能调控模式的多样性。吴蓓丽说。

我们希望全面解析不同活性状态下的mGlu，尤其是激活态。为此，吴蓓丽团队又针对mGlu2与激动剂结合的复合物开展研究。

基于mGlu2分别处于非激活态、激活中间态和完全激活态的结构，研究团队首次完整阐释了mGlu在整个活化过程中的精细构象变化，为深入理解C类GPCR的激活机制提供了关键信息。

此外，研究团队还解析了mGlu2跨膜结构域分别与两种负性变构调节剂结合的复合物结构，并开展了系统的功能研究。

团队背靠背作战

实际上，国内外对C类GPCR的研究已有一段时间，在吴蓓丽看来，此次之所以能揭示C类GPCR二聚化及功能调控机制，一方面得益于冷冻电镜技术的发展，另一方面在于背靠背作战的大团队。

虽然有了冷冻电镜技术的加持，但研究仍很困难。我们从现有的8种mGlu中筛选出了mGlu2，但当时的冷冻电镜技术并不太适合解析mGlu2的结构，所以我们采用了X射线晶体衍射法测定蛋白质的方法，但这需要获得非常稳定的蛋白样品。吴蓓丽说。

由于缺乏经验，研究团队最初是摸着石头过河。经过两年多的摸索，他们终于获得了高质量的蛋白样品。

然而挑战才刚刚开始。虽然获得不错的蛋白样品后，可以开始尝试使用冷冻电镜技术，但由于经验不足，加上mGlu2具有较强的构象灵活性，整个工作充满了挑战。吴蓓丽告诉《中国科学报》。

随着研究的进一步深入，就在大家认为已经取得了非常好的蛋白样品时，研究团队又陷入了数据收集的困境。由于C类GPCR具有很强的构象灵活性，很难收集到高分辨率的数据，需要通过收集海量的数据，才能选出最优数据。吴蓓丽说。

课题组除了教师外，还有多位博士生将主要精力放在了这项研究上，看到多年努力始终没有取得重大突破，面对毕业等各方面的压力，学生们也一度感到苦恼。

为此，课题组教师鼓励学生成立互帮互助小团队，彼此鼓励，互相学习。最终又经过一年多的探索，解析了6个电镜结构，每一个结构后面都有海量数据，少则需要3~4天的收集时间，多则需要7~8天的收集时间。吴蓓丽说，为了争分夺秒地整理数据，这些学生在实验室度过了大年三十。

在吴蓓丽看来，这些问题的突破也得益于大团队的研究成果，很多科学问题是触类旁通的，随着整个平台成果的积累，很多难题也就迎刃而解了。

mGlu还有很多科学问题待解，未来我们希望在回答科学问题的同时，辅助药物研发，这是我们最主要的方向之一。吴蓓丽表示。（来源：中国科学报 田瑞颖）

相关论文信息：

https://doi.org/10.1038/s41586-021-03641-w

https://doi.org/10.1038/s41586-021-03495-2

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：吴蓓丽等 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