
科学家揭示人源NMDA受体的门控机制

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/14467.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！

科学家揭示人源NMDA受体的门控机制。

近日，中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心（神经科学研究所）竺淑佳研究组解析了一系列人源NMDA（N-甲基-D-天冬氨酸）受体GluN1-GluN2A亚型的高分辨率冷冻电镜结构，并探究了受体在不同生理状态下的门控机制和一个全新的药理学新靶点。该研究丰富了NMDA受体的神经药理学特性，为深入理解NMDA受体结构和功能之间的联系提供了新的分子机制。6月28日，《神经元》在线发表了这项研究成果。

NMDA受体作为一类重要的兴奋性离子型谷氨酸受体，在神经系统发育形成与突触可塑性中发挥重要功能。NMDA受体通常由两个结合甘氨酸的必需亚基GluN1和两个结合谷氨酸的可变GluN2亚基（2A-2D）组成异源四聚体离子通道蛋白。其功能异常神经或精神类疾病（如抑郁症、精神分裂症、帕金森病和阿尔兹海默症等）有密切的关联性。因此，深入研究NMDA受体在生理状态下的构象与功能，并揭示潜在的小分子结合位点，对于靶向NMDA受体功能异常的新药研发是至关重要的。

研究人员通过冷冻电镜解析了一系列的不同小分子结合状态下的NMDA受体结构。研究人员分别使用高亲和力的GluN2A亚基的竞争性抑制剂CPP和GluN1亚基的竞争性抑制剂CGP-78608来模拟的受体抑制关闭状态。与激动剂结合的结构对比发现，配体结合域处于被打开的构象，使得铰链区失去对门控通道的牵引，使门控通道处于关闭状态。为研究变构调节机制，研究人员进一步解析了正性变构调节剂GNE-6901结合的NMDA受体冷冻电镜结构，分析发现小分子结合在GluN1与GluN2A亚基配体结合域间二聚体中并引起构象变化，使得受体的门控通道处于相对开放的构象。

据悉，研究人员还在NMDA受体上首次发现一个全新的小分子结合位点。研究人员使用开放通道抑制剂9-AA与受体结合并解析了三维结构，发现9-AA小分子处于受体跨膜区门控通道的连接域处，完全不同与传统通道阻断剂结合位点。为了验证作用机制，研究者通过电生理实验证实了在GluN1和GluN2A的连接域处的氨基酸突变会影响小分子在受体上的亲和力，给小分子的作用机制提供了功能验证。

研究人员表示，这项工作丰富了NMDA受体的结构和药理学研究，完整阐释了其作为离子通道的门控机制，为药物设计及新药研发提供了重要的理论依据。（来源：中国科学报黄辛）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.05.031>

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：竺淑佳等 来源：《神经元》

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