
研究揭示抗偏头痛药物选择性作用机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/14647.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！

偏头痛是一种神经系统疾病。偏头痛会伴随抑郁症、焦虑症、癫痫、肥胖和其他慢性疼痛等病症。5-羟色胺（5-HT）家族受体是偏头痛、抑郁症、精神分裂症等中枢神经疾病的重要靶点。其中，5-HT_{1B}、5-HT_{1D}和5-HT_{1F}三种亚型与偏头痛的治疗密切相关。

近日，中国科学院上海药物研究所研究员徐华强课题组利用冷冻电镜技术，首次解析了5-HT_{1F}受体结合G蛋白以及抗偏头痛药物拉米替坦的复合物结构，揭示了拉米替坦选择性结合5-HT_{1F}受体的结构基础。7月8日，相关研究成果以Structural basis for recognition of anti-migraine drug lasmiditan by the serotonin receptor 5-HT_{1F} – G protein complex为题，在线发表在《细胞研究》上。

5-HT_{1F}属于5-HT₁亚家族成员，但在同源性和配体激活效应上与该亚家族的其他亚型差别相对较大，这使5-HT_{1F}成为具有潜力的选择性抗偏头痛靶点。研究团队经过纯化、冷冻制样和数据处理等条件摸索，突破了5-HT_{1F}受体-G蛋白复合物表达量低、复合物组装不稳定的技术瓶颈，获得高质量的复合物结构。5-HT_{1F}

受体的胞外区附近结构相对其他5-HT亚型受体具有显著的构象变化，这也是药物拉米替坦能够高选择性结合5-HT_{1F}受体的结构基础。徐华强课题组致力于在5-羟色胺家族受体的结构与功能研究，并取得了一系列成果。该研究团队在Science上发表首个5-HT_{1B}受体的晶体结构；在Cell Discovery上发表了首个拮抗状态的5-HT_{1B}受体结构；在Nature上发表3个不同亚型的5-HT受体与G蛋白复合物的冷冻电镜结构，并首次揭示了5-HT受体的脂质调控、组成型激活以及与抗精神

分裂症、抗抑郁药物阿立哌唑的作用

机制。该团队在5-HT_{1F}

受体和抗偏头痛药物的作用机制上的成果，推动了5-HT受体系统研究的发展。研究工作得到国家重点研发计划、中科院战略性先导科技专项、上海市市级科技重大专项、国家自然科学基金和国家科技重大专项的资助。 [论文链接](#)

a-b、5-HT_{1F}-Gi-拉米替坦复合物的电镜密度图 (a) 和原子模型 (b) ; c、拉米替坦的结合口袋示意图 ; d、拉米替坦与5-HT_{1F}受体的相互作用模式图 ; e、G蛋白招募实验显示拉米替坦对5-HT_{1F}受体具有高度选择性

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