
偏头痛“松箍咒”的“秘密组织”被识破

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/14793.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“松箍咒”的“秘密组织”被识破。

当前，全球范围内饱受偏头痛紧箍咒折磨的人超过10亿。2019年，美国FDA批准了一种新的松箍咒药物拉米替坦，这是一种高选择性靶向5-HT_{1F}的新型急性偏头痛治疗药物——，能有效避免曲普坦类药物在心血管方面的副作用，然而其选择性靶向5-HT_{1F}受体的机理尚不明确。

近日，中国科学院上海药物研究所研究员徐华强团队利用冷冻电镜技术，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。相关研究成果发表于《细胞研究》。

偏头痛是一种影响极为广泛的神经系统疾病，还会伴随抑郁症、焦虑症、癫痫、肥胖和其它慢性疼痛等一系列病症，给患者及其家庭带来沉重负担。据统计，欧洲每年因偏头痛造成超过270亿欧元的经济损失，在中国约每11个成人中就有1人遭受偏头痛的困扰。

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。

徐华强在接受《中国科学报》采访时表示，5-羟色胺在人体大脑中参与记忆、情绪、食欲、睡眠等多种基本生理功能的调节。5-羟色胺分子作为一种化学信号，帮助神经元和神经元之间的信息传递，而5-羟色胺受体就像信号接收器，当接收到5-羟色胺信号以后，它自身会发生结构改变，这种改变就像打开了一个开关，能开启细胞的一系列功能。

多年以来，靶向5-HT_{1B/1D}的激动剂曲普坦类药物被广泛用于偏头痛的治疗。然而，该类药物的血管收缩特性给患有冠心病、脑血管疾病或高血压病史的患者带来了一定的治疗风险。

随着拉米替坦的批准，5-HT_{1F}作为极具前景的抗偏头痛靶点，对其结构、功能以及选择性药物的作用机制的研究具有重要意义。

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，这也使得5-HT_{1F}成为具有潜力的选择性抗偏头痛靶点。

为了获得高质量的复合物结构，必须经过一系列复杂提纯过程，来获得足够量的、高纯度、稳定性好的样品。但与此前解析结构的复合物蛋白不同，5-HT_{1F}受体-G蛋白复合物更难获得达到要求的样品。徐华强告诉记者。

不仅如此，5-HT_{1F}受体-G蛋白复合物表达量低和复合物组装不稳定的特点也为冷冻样品的制备和结构解析带来了很大困难。

通过对纯化、冷冻制样和数据处理等条件的摸索，徐华强团队最终突破了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。研究表明，5-HT_{1F}受体的胞外区附近结构相对于其他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。

目前5-羟色胺受体家族还有多个亚型的结构尚未解析，这些受体发挥着各自不同的生理功能，接下来，我们将继续对这些5-羟色胺受体进行研究，并系统性地探究不同的5-羟色胺受体之间的特点和关联，为靶向5-羟色胺受体的药物研发提供基础。徐华强表示。

该研究获得了国家重点研发计划、中国科学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。（来源：中国科学报田瑞颖）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41422-021-00527-4>

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：《细胞研究》

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