

研究揭示五羟色胺5A受体配体识别选择性和激活的分子机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/18662.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！

五羟色胺受体广泛表达于中枢和外周神经系统，调节人体神经行为。该家族受体与神经系统病理

1-7)

，共14种亚型组成

，其中13种是G蛋白偶联受体（GPCRs

），通过偶联下游 G_s 、 $G_{i/o}$ 和 G_q

三条主要

的信号通路发挥生

理功能（如图a）。作为5-HT受体家

族中的重要成员，5-HT_{5A}

参与记忆、学习和食物摄入的调节，其特异性配体在治疗精神病、抑郁症、精神分裂症和神经性疼痛方面显示出巨大潜力，5-HT_{5A}选择性药物的开发将为这些神经系统疾病的治疗提供新契机

。5月24日，中国科学院上海药物研究所研究员蒋轶和徐华强研究团队在Cell

Discovery上发表了题为Structural insights into the ligand binding and G_i coupling of serotonin receptor

5-HT_{5A}的研究成果。该成果首次报道了5-HT_{5A}

与合成小分子激动剂5-Carboxami

dotryptamine（5-CT），以及 G_i

复合体的结构，分辨率为3.1埃

（图b）。该结构是最后被解析的 $G_{i/o}$

偶联5-HT受体家族成员的高分辨率结构，也是研究团队在继5-HT_{1B}（Science 2013，Cell Discov.

2018）、5-HT_{1A}、5-HT_{1D}、5-HT_{1E}（Nature 2021）和5-HT_{1F}（Cell Res. 2021）结构与功能研究系列

工作后的又一重要成果。该研究首次揭示了5-CT的识别机制，并发现了受体6.55位的残基为5-CT选择性识别 $G_{i/o}$

偶联5-HT受体的决定性因素（如图c-

e）。上述发现为理解 $G_{i/o}$

偶联5-HT受体的配

体选择性和G蛋白偶联提供了全面的见解，并为设计5-HT_{5A}选择性药物提供了理论基础。研究中的冷冻电镜数据由中科院上海药物所冷冻电镜平台收集。研究工作得到国家自然科学基金委员会、国家科技重大专项，以及上海市市级科技重大专项等的资助。 [论文链接](#)

5-HT_{5A}

受体配体识别选择性和激活的分子机制。a.5-HT受体家族配体结合和下游信号转导模式图；b.5-CT-5-HT_{5A}-G_i

-scFv16复合物的电镜密度图；c.5-CT与5-HT_{5A}受体E305^{6.55}极性相互作用图；d.5-HT_{5A} 6.55位残基突变对5-CT活性的影响；

e.5-CT对野生和突变型G_{i/o}偶联5-HT受体的活性汇总（pEC₅₀）

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](https://www.iikx.com)转发