

上海药物所等揭示5-羟色胺家族部分受体的配体识别和G蛋白选择调控机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/18842.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！

G蛋白偶联受体（GPCRs）是真核生物中最大的一类膜蛋白，在感知胞外信号和介导胞内信息转导中发挥了重要作用，并参与调控多种生理过程，与人类疾病密切相关，是重要的药物靶标蛋白家族。GPCR

与第二信使环磷酸腺苷相

关的信号通路中，主要通过刺激型G蛋白（ G_s ）和抑制型G蛋白（ G_i

）来区分细胞内不同的信号传递方式。了解

受体对 G_s 和 G_i 信号通路的选择性机制是人们在GPCR和相关信号转导领域长期关注的科学问题。

5-羟色胺（serotonin, 5-HT）是人体中枢神经系统和周围神经系统的主要神经递质之一，其通过结合5-羟色胺受体发挥调控食欲、记忆、认知，情绪调节和成瘾等生理过程，这也使5-羟色胺受体成为抑郁症、精神分裂症、偏头痛等疾病的重要治疗靶点。5-羟色胺受体家族是GPCR超家族中最复杂的亚家族之一，其包含12种亚型，不同亚型的受体在人体中发挥不同的生理功能，并且与不同种类的G蛋白偶联。其中5-HT₄、5-HT₆和5-HT₇受体主要偶联下游 G_s

蛋白，5-HT₁和5-HT₅受体主要偶联下游 G_i

蛋白。对于在同一内源性配体5-HT激活后，不同亚型的5-羟色胺受体如何偏好地偶联下游G蛋白来调控细胞应答还不清楚。近日，中国科学院上海药物研究所研究员徐华强团队，联合浙江大学教授张岩团队以及丹麦哥本哈根大学教授David E. Gloriam团队等，在Molecular Cell上以GPCRs steer G_i and G_s selectivity via TM5-TM6 switches as revealed by structures of serotonin

receptors

4、5-HT₆、5-HT₇受体与激活型G蛋白（ G_s 蛋白）和5-HT₄

受体与抑制型G蛋白（ G_i

蛋白）结合的复合物三维结构。该研究系统性地揭示了小分子配体5-HT和5-CT识别5-羟色胺受体亚型的结构基础，并阐明了5-羟色胺受体选择性偶联 G_s 蛋白和 G_i 蛋白的分子机制。

研究团队采用单颗粒冷冻电镜技术分别

对5-HT激活5-HT₄、5-HT₆形成的 G_s 复合物、5-CT激活5-HT₇形成的 G_s

复合物和5-HT激活5-HT₄形成的 G_i

复合物进行了结构重塑，最终解析了4个在配体激活状态下与不同蛋白的复合物结构，其中5-HT

-5-HT₄- G_s 复合物结构的分辨率为3.1埃，5-HT-5-HT₆- G_s

复合物结构的分辨率为3.3埃，5-CT-5-HT₇- G_s

复合物结构的分辨率为3.2埃，5-HT-5-HT₄- G_i

复合物结构的分辨率为3.2埃（图1

)。该团队将所获的这三种G_s偶联的5-羟色胺受体与G_i偶联的5-羟色胺受体进行了结构比较，并与已发表的19种G_s和G_i偶联的A类GPCRs结构进行比较。他们发现，跨膜螺旋TM5和TM6长度作为“macro-switch”来分别确定受体对G_s和G_i的选择性，且这种TM5-TM6长度的“macro-switch”由A类GPCRs-G蛋白结构共享。此外，TM5和TM6中的特定残基充当“micro-switches”与G_s或G_i形成特定的相互作用。这些结果展示了A类GPCRs的G_s和G_i蛋白偶联选择性或混杂的共同机制(图2)。为探究G蛋白偏好5-羟色胺受体的假设，该团队进行了两组实验来检验TM5和TM6的长度是GPCR区分G_s和G_i蛋白的关键因素的假设。第一组实验是将5-HT_{1A}受体的TM6末端螺旋断裂且TM5螺旋延伸或5-HT₄、5-HT₇受体的TM5末端螺旋断裂且TM6螺旋延伸，功能结果表明这种改造影响了5-HT₄、5-HT₇受体偶联G_s蛋白的能力，然后将5-HT_{1A}受体由原来G_i偶联转变成了G_s偶联，这些结果支持TM5和TM6长度的“macro-switch”是G蛋白选择性的关键。第二组实验是将G_i偶联的5-HT_{1A}的TM5-TM6区域与G_s偶联的5-HT₄和5-HT₇受体的TM5-TM6区域互换。研究结果表明，嵌合受体5-HT_{1A}(5-HT₄_P5.50-P6.50)与野生型5-HT₄具有相似的功能，即具有高组成型激活且几乎不受配体调节。同样，5-HT_{1A}(5-HT₇_P5.50-P6.50)显示出与野生型5-HT₇相似的功能，在激动剂诱导下进行的cAMP积累。如果将5-HT₄和5-HT₇的ICL3替换为5-HT_{1A}，在激动剂诱导下进行的cAMP积累的能力几乎丧失，类似于野生型5-HT_{1A}受体。综上所述，该团队以5-羟色胺家族受体为切入点揭示了A类GPCRs的G_s、G_i蛋白偶联选择性机制，并扩展了5-羟色胺受体的配体识别基础。徐华强团队长期致力于5-羟色胺家族受体的结构与功能研究，并取得了一系列系统性研究成果。2013年，该团队于在Science上首次报导了激动剂结合的5-HT_{1B}受体的高分辨率晶体结构；2018年，在Cell Discovery发表了首个反向激动剂结合的5-HT_{1B}受体的晶体结构；2021年3月，在Nature上首次报道了5-HT_{1A}、5-HT_{1D}、5-HT_{1E}受体的结构，并揭示了磷脂PI4P(PtdIns4P)和胆固醇调节受体功能的机制和受体的本底激活机制；2021年7月，在Cell Research上首次报道了5-HT_{1F}受体的结构，并揭示了偏头痛药物拉米替坦对该受体的选择性结合机制；2022年5月，在Cell Discovery上首次报道了5-HT_{5A}受体的结构。

4、5-HT₆、5-HT₇

受体结构，使所有12种5-羟色胺受体亚型的结构均得到解析。这些针对5-羟色胺受体的系统性研究丰富了人们对5-羟色胺系统的结构与功能认识，并为开发治疗抑郁症、精神分裂症、偏头痛等疾病的药物提供了重要基础。

[论文链接](#)

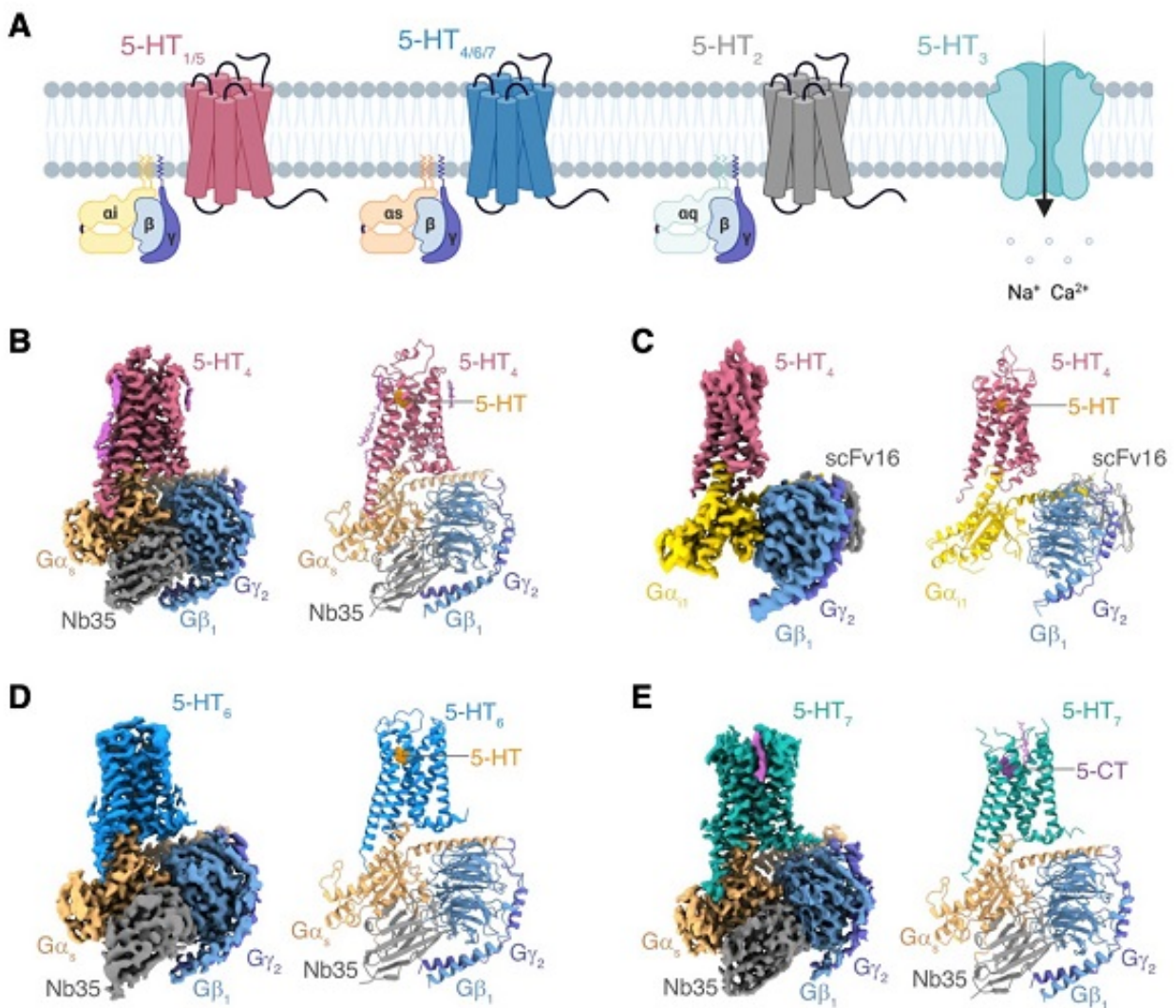


图1 5-HT₄、5-HT₆和5-HT₇受体结构

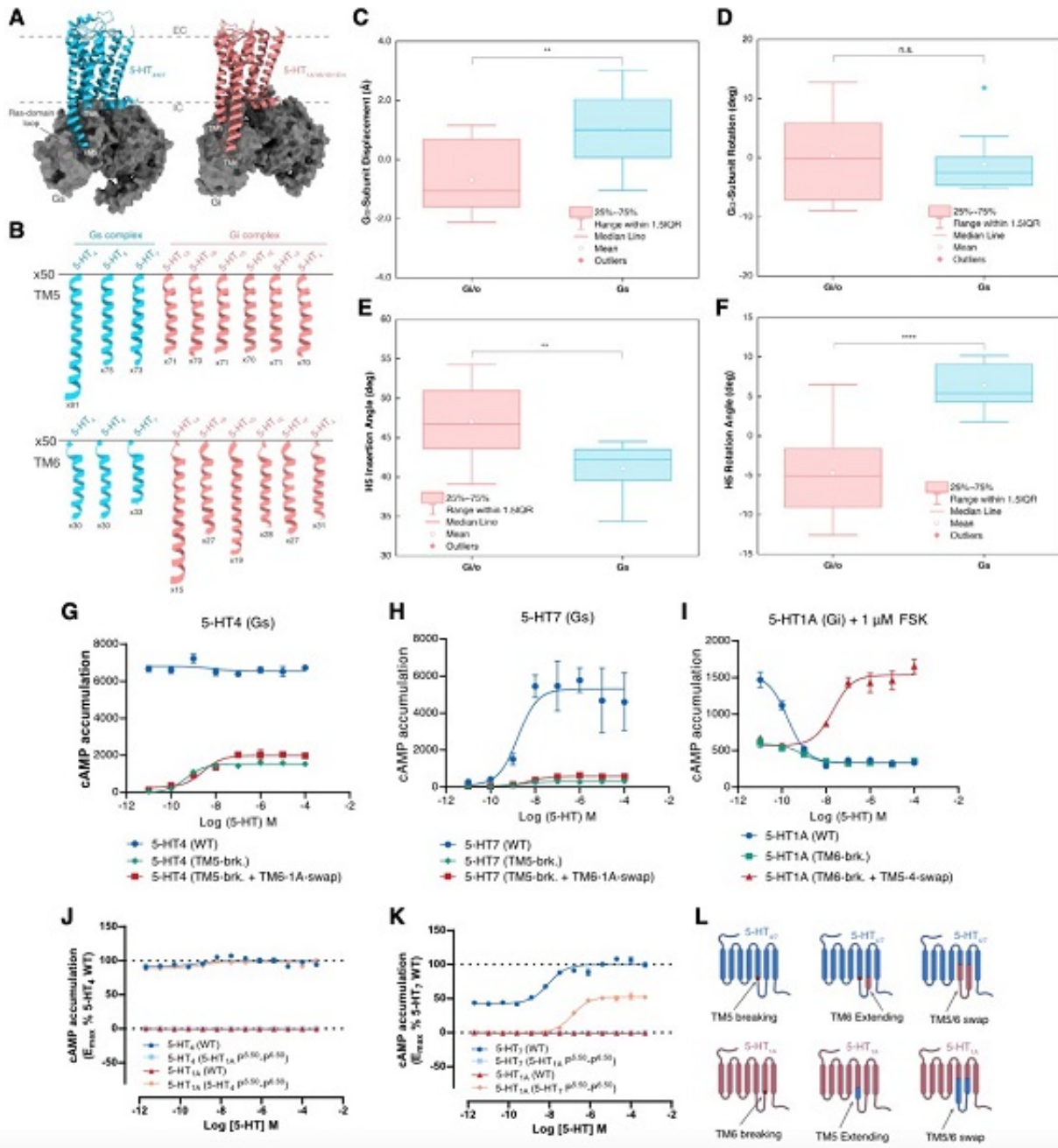


图2 5-羟色胺受体TM5、TM6对G蛋白选择性偶联的影响
研究团队单位：上海药物研究所

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://iikx.com)转发