
分子细胞卓越中心揭示血清素5-HT₆受体高组成性活性的分子机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/22612.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！

分子细胞卓越中心揭示血清

素5-HT₆受体高组成性活性的分子机制。

3月30日，《美国国家科学院刊》（PNAS

）在线发表了中国科学院分子细胞科学卓越创新中心（生物化学与细胞生物学研究所）汪胜研究组和丛尧研究组完成的科研成果（Structural insights into constitutive activity of 5-HT₆

receptor）。该研究通过解析血清素受体5-HT₆

-Gs复合物的结构，揭示了5-HT₆

受体不依赖于配体的高水平

组成性活性的决定性因素，阐明了5-HT₆

受体高组成性活性的分子机制，并以结构为导向设计了受体特异性纳米抗体NB6A1，为剖析G蛋白偶联受体（GPCR）组成性活性的理论机制提供了重要信息。

血清素是重要的神经递质，在调节情感、认知、学习、记忆、疼痛等一系列生理活动中起着重要作用。

血清素通过作

用于血清素受体发挥功能。

人体内的血清素受体一般7个家族（5-HT₁₋₇）13种亚型，除了5-HT₃

是配体门控离子通道外，其余均是具有7次跨膜螺旋结构的GPCR。与多数血清素受体不同，5-HT₆

受体仅分布在中枢神经系统中，靶向该受体已被证明在治疗阿尔兹海默症、精神分裂症等神经精神疾病具有重要作用。此外，5-HT₆

受体表现出的不依赖于配体的高水平组成性活性，与神经元发育、新皮层径向迁移和人神经干细胞的自我更新有关。众所周知，多数受体均具有不同程度的不依赖于其配体的组成性活性，而这种组成性活性的确切机制仍未知。

本研究利用冷冻电镜技术，成功解析了

血清素激活5-HT₆

受体与Gs蛋白形成复合物的高分辨率冷冻电镜结构。基于结构的解析，通过体外功能性实验，研究揭示了5-HT₆

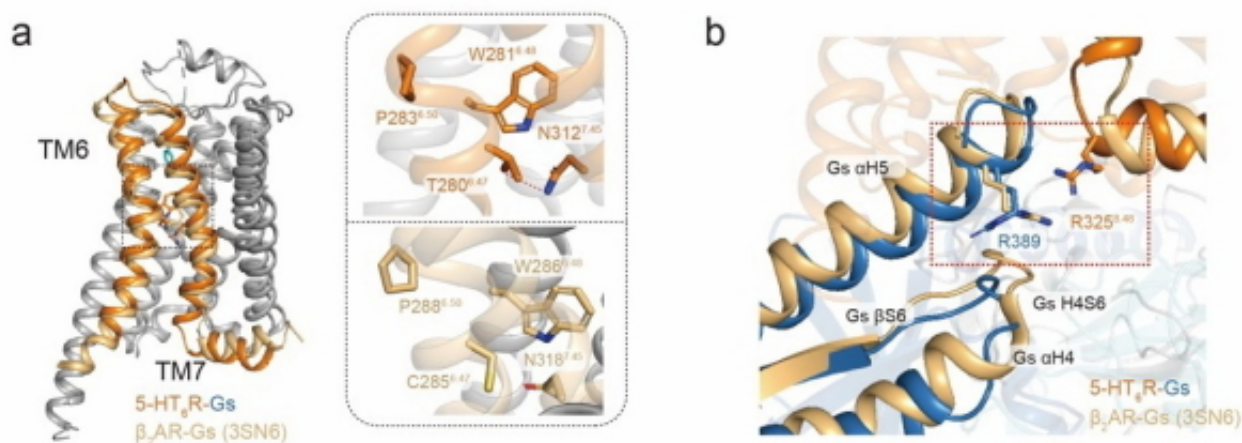
受体不依赖于配体高组成性活性的结构决定因素，即钠离子结合口袋的破坏和G蛋白α亚基与受体的高效解离。

研究组的前期工作（ Science
， 2017 ）和同期的系列研究表明，GPCR普遍存在钠离子结合位点，且该结合位点在整个A类GPCR中高度保守。钠离子与GPCR的结合一直以来被认为是维持受体处于非激活状态的关键因子。而该工作中的高分辨率冷冻电镜结构表明，5-HT₆

受体与钠离子的结合，使得受体更易于处于激活状态；GPCR激活后，G蛋白α亚基和βγ亚基分离，并进一步与受体解离，完成整个受体的激活过程。5-HT₆受体第325位的精氨酸和G蛋白α亚基第378位的精氨酸之间产生的同电荷互斥作用，使得G蛋白α亚基能够快速从受体中解离，进而高效完成受体介导的下游信号激活过程。上述两方面因素的协同作用维持了5-HT₆受体的高组成性活性。基于以上结构特征，汪胜研究组设计并筛选出5-HT₆受体特异性结合的纳米抗体-NB6A1，通过体外功能实验验证了其能显著降低受体组成性活性，进一步确认了5-HT₆受体组成性活性的结构基础，为后续探究GPCR组成性活性的理论机制提供了重要信息。

研究工作得到科技部、国家自然科学基金、中科院和上海市科学技术委员会等的资助，并获得国家蛋白质科学研究（上海）设施冷冻电镜系统、数据库与计算分析系统的支持。

[论文链接](#)



5-HT₆受体高组成性活性的结构决定因素

研究团队单位：分子细胞科学卓越创新中心

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