

# 科学家揭示大脑神经递质转运体VMAT2的转运及药物抑制分子机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/25307.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！**

12月12日，中国科学院物理研究所、北京凝聚态物理国家研究中心姜道华团队，联合生物物理研究所赵岩团队，运用冷冻电镜单颗粒技术重构出囊泡单胺转运蛋白VMAT2处于不同构象的高分辨率结构，揭示了VMAT2在运输单胺底物过程中的构象变化及转运机制。相关研究成果以《人源VMAT2的转运及抑制机制》为题，发表在《自然》（Nature）上。

神经递质是一类可传递信号的化学物质，在情绪、记忆、生长发育和药物成瘾等多种神经活动中发挥重要作用。例如，5-羟色胺与情绪及睡眠相关；多巴胺则与奖赏、成瘾及满足感有关。当神经递质传递遇到障碍时会出现失眠、抑郁、精神分裂、帕金森、亨廷顿舞蹈症等精神疾病。而VMAT2是大脑中最重要的囊泡单胺转运蛋白，负责将5-羟色胺、多巴胺、肾上腺素、去甲肾上腺素和组胺等神经递质转运到囊泡中储存，以便受到外界刺激后释放单胺神经递质（图1）。目前，在临床上，VMAT2作为治疗高血压、亨廷顿舞蹈症等运动障碍、精神性焦虑的药物靶点。利血平（Reserpine，RES）和丁苯那嗪（Tetrabenazine，TBZ）是两种经典的VMAT2抑制剂。利血平被广泛用于治疗高血压，丁苯那嗪在临床上用于治疗亨廷顿舞蹈症等多动性运动障碍。尽管许多研究揭示了VMAT2的生物学和药理学性质，但对VMAT2的底物转运机制及药物分子的抑制机制仍不清楚。

VMAT2分子量仅为56千道尔顿，故利用冷冻电镜解析如此小的膜蛋白非常困难。为了解决这一难题，研究通过筛选融合蛋白位点，得到性质更加稳定、分子量增大的VMAT2样品，用于冷冻透射电镜数据采集，通过计算重构出VMAT2与三种药物分子及底物5-羟色胺结合的高分辨率电镜结构。结构分析表明，获得的电镜结构处于胞质朝向、闭塞状态及囊泡腔朝向的不同构象，代表了VMAT2完整转运循环中的三种典型构象。底物及抑制剂分子结合在VMAT2的中央结合腔内（图2）。

5-羟色胺通过氢键与静电相互作用结合在VMAT2中。结合功能实验及分子动力学模拟，该研究提出一种底物转运机制，即一个质子通过与底物竞争结合来促进底物释放，另一个质子通过中央腔内部的氢键网络来驱动构象转换。VMAT2-利血平结构表明，利血平完全嵌入底物结合腔中，导致VMAT2被锁定在胞质开口并阻断单胺进入底物结合位点。在VMAT2-丁苯那嗪结构中，丁苯那嗪结合引起蛋白构象变化使VMAT2处于闭塞状态。此外，虽然酮色林与丁苯那嗪结合位点类似，但酮色林结合限制了蛋白在囊泡腔一侧的闭合，将VMAT2锁定在囊泡腔朝向构象。该研究将不同构象的结构进行比对发现，VMAT2采用MFS超家族的交替访问机制实现构象转换。构象变化过程时中央腔中酸性残基的质子化将导致构象转换和底物解离，转换为胞质朝向后残基去质子化，此时底物结合并破坏残基对相互作用实现构象转化的封闭循环。

该研究为理解VMAT2的底物识别、药物抑制、质子耦合转运过程等分子机制奠定了重要的结构基础，并为开发靶向VMAT2的构象特异性以及亚型特异性药物提供了重要的结构信息。同时，该研究解析VMAT2的方法能够应用于其他小型膜蛋白，将促进膜转运蛋白和其他小蛋白的电镜结构解析。

研究工作得到中国科学院战略性先导科技专项（B类）、国家自然科学基金创新研究群体项目、物理所人才启动经费的支持。冷冻电镜数据收集获得物理所冷冻电镜中心与软物质公共仪器平台、北京大学现代农业研究院生物微观结构研究平台、生物物理所蛋白质科学研究平台生物成像中心的技术支持。

[论文链接](#)

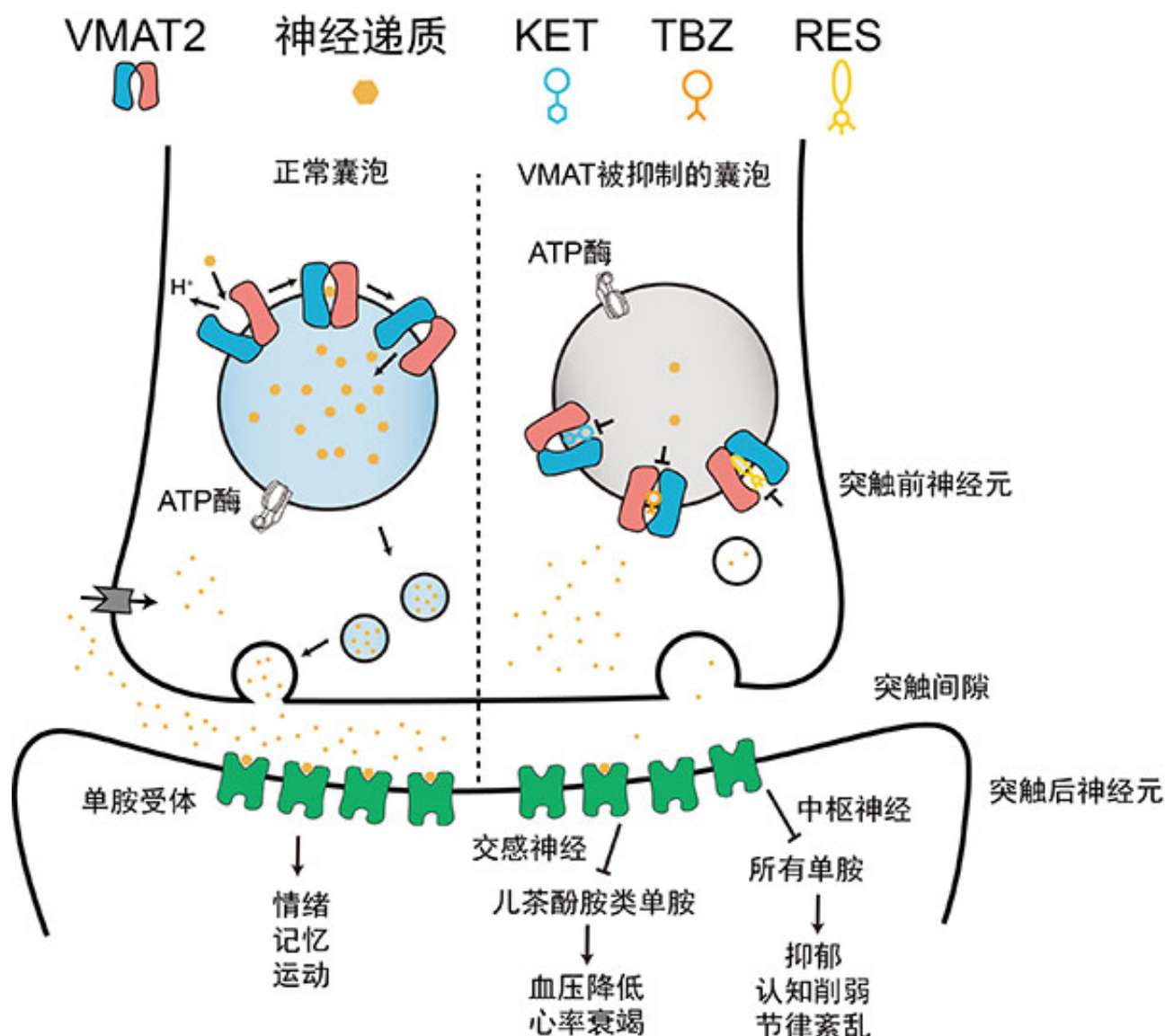


图1. 神经元中VMAT2的作用机制

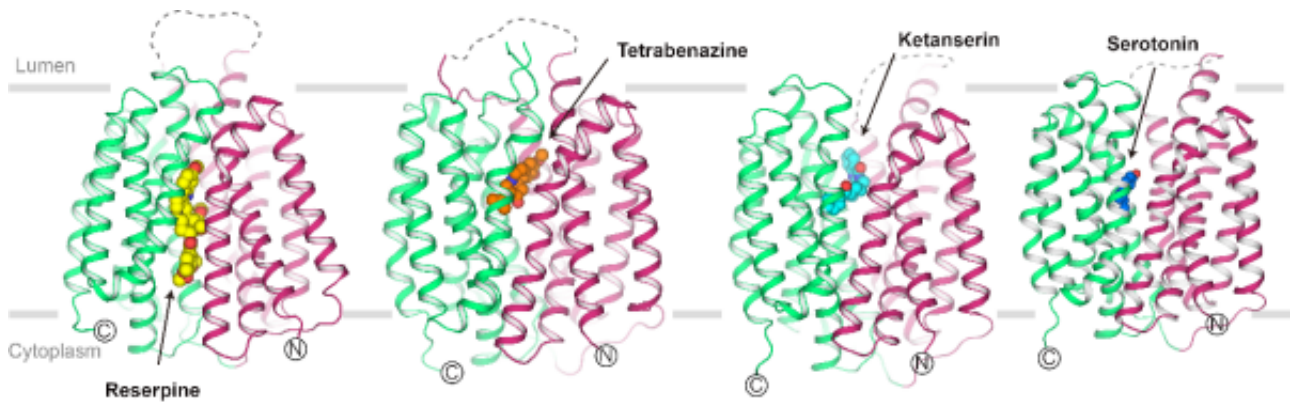


图2. VMAT2结合不同小分子的结构

研究团队单位：物理研究所

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