
科学家破译大麻素受体选择性信号转导机制

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/25368.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！

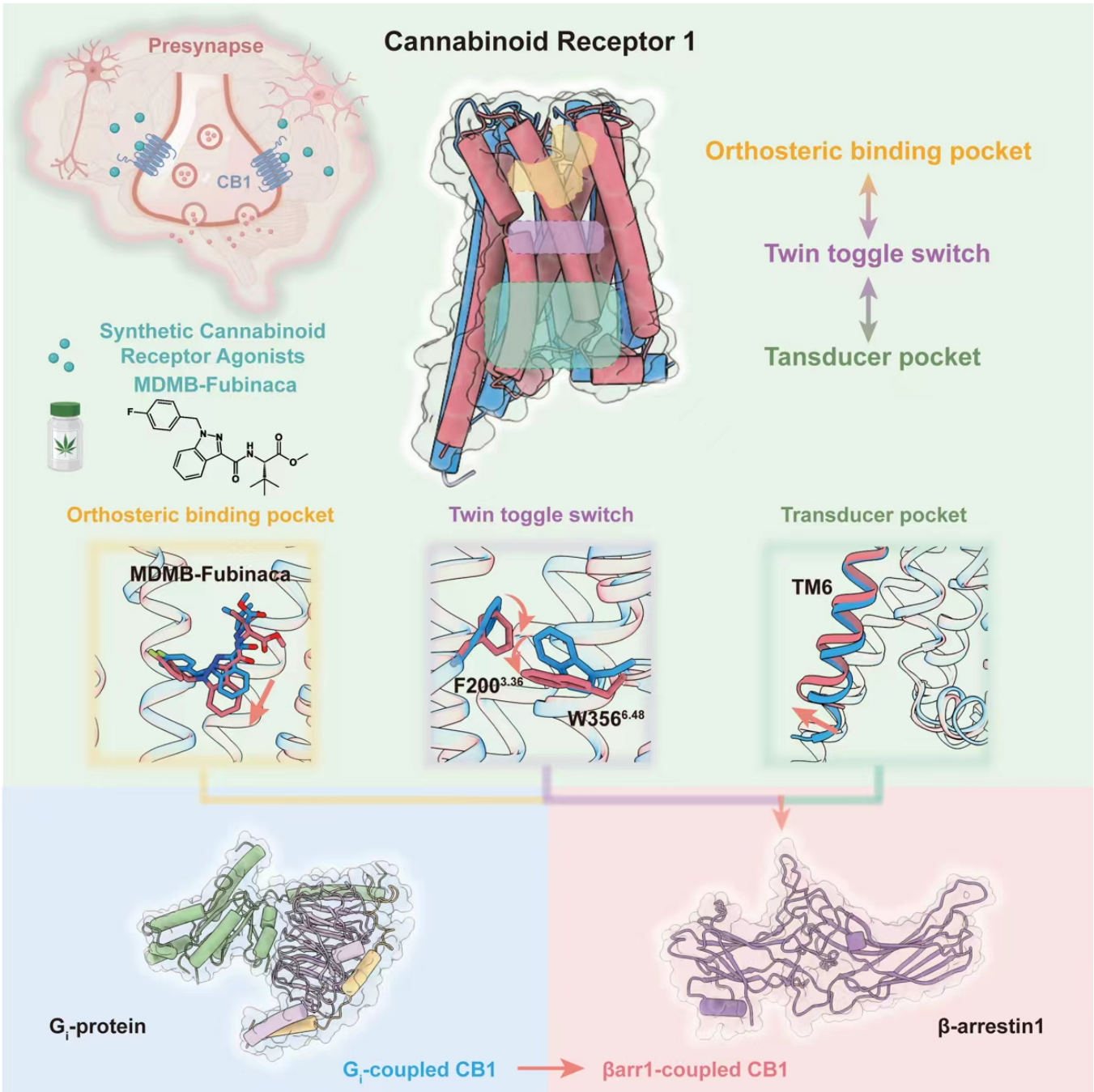
科学家破译大麻素受体选择性信号转导机制。大麻这种拥有药用价值的植物，因其中的活性成分作用于人体内的大麻素受体，可以有效治疗抑郁、焦虑、疼痛和癫痫。由于大麻存在包括药物耐受、精神活性等严重的副作用阻碍了大麻的临床药用。如何让大麻在发挥治疗作用的同时减弱甚至规避其副作用，成为了亟待解决的科学难题。



大麻。（图片来源：pexels.com）

近日，浙江大学医学院李晓明教授课题组联合张岩教授课题组科研攻关，成功从原子分辨率水平解析了大麻素受体CB1和 β -arrestin1信号转导复合物的精细三维结构，结合细胞水平功能分析发现了大麻素受体CB1介导 β -arrestin信号的关键结构决定因素，阐明了大麻素受体CB1产生下游特

定信号谱图的机制，为推动开发精细调控大麻素受体CB1功能信号的合成大麻素奠定了基础，有望在保留大麻治疗效果的同时规避其副作用。成果论文于12月15日发表在《细胞》上。



大麻素受体CB1在偶联Gi状态和偶联 β -arrestin1状态的比较。（课题组供图）

触发大麻素受体CB1下游不同信号通路的开关究竟是什么？

李晓明团队和张岩团队合作，不断优化样品制备和计算方法，获得了3.1 Å的大麻素受体CB1和下游信号分子 β -arrestin1的冷冻电镜复合物结构。这也是在当前为数不多的GPCR-arrestin快照中分辨率最高的一个结构。

由此科研人员不仅清晰准确地展现了在 β -arrestin1 结合状态下特殊的 CB1 配体结合特征，还提供了大麻素受体 CB1 在 Gi 蛋白结合状态和 β -arrestin1 结合状态下的精确空间差异信息，从而看清楚上游来的信息为什么在大麻素受体 CB1 中，会有所偏好地选择其中的一条道路走下去。

团队通过结构分析和突变筛选，进一步揭示了大麻素受体 CB1 偏向性激活的奥秘在于受体中的特殊开关。信息到达受体胞外口袋之后，会通过这个开关形成分道扬镳的处理意见，从而决定受体要走 G 蛋白通路还是 β -arrestin 通路。

那么，配体的结构差异是否可能成为研究大麻去毒关键的突破口呢？

团队进一步研究揭示了大麻素受体 CB1 的配体口袋与下游不同信号分子口袋的偏向性信号的转导路径。

论文通讯作者张岩表示，如果能阻碍 CB1- β -arrestin 结构中配体侧链的灵活转动，则可设计出 G 蛋白偏向性的合成大麻素；如果能帮助配体插入正构口袋的深处，则可设计出 β -arrestin 偏向性的合成大麻素。

目前，医用大麻用于神经精神疾病的临床治疗因为副作用仍有很长一段路要走，论文通讯作者李晓明说，但是我们的研究为高效、精准设计更优的‘钥匙’奠定了坚实的基础。我们目前已经成功设计了偏向性的合成大麻素，正在开展相关的动物实验研究。

《细胞》杂志的评审专家认为：这项研究对于理解 CB1 受体配体偏向信号传递机制迈出了重要的一步，为发现新颖的偏向性 CB1 小分子奠定了坚实的基础，在以 CB1 为靶点的药物开发中具有重要意义。（来源：中国科学报 崔雪芹）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.11.017>

作者：李晓明等 来源：《细胞》

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