生物物理所揭示甘氨酸转运蛋白GlyT1的底物识别和抗精神分裂药物抑制机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/26536.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！

甘氨酸是中枢神经系统中重要的神经递质。在甘氨酸能神经元的抑制性突触中，甘氨酸通过激活甘氨酸受体，控制呼吸节律、肌张力、运动协调，并参与中枢神经系统的早期发育；在谷氨酸能神经元的兴奋性突触中，甘氨酸作为共激动剂参与NMDA受体的激活，调控学习与记忆活动。突触间隙中的甘氨酸浓度由两种甘氨酸转运蛋白（GlyT）GlyT1和GlyT2进行调控，以保证突触前和突触后活动的严格平衡。GlyT1和GlyT2在神经网络中的分布和功能不同。在抑制性神经元的突触间隙中，甘氨酸主要由GlyT2回收，而在兴奋性神经元的突触间隙中，NMDA受体附近甘氨酸的浓度主要由GlyT1调节。

精神分裂症是高致残率的精神疾病。
精神分裂症临床特征为阳性症状（幻觉和妄想）、阴性症状（情绪扁平和社交失能）与认知障碍。阳性症状已有临床药物进行治疗，而长期影响患者社会功能和生活质量的阴性症状和认知障碍仍缺乏有效的治疗手段。有研究支持NMDA受体的功能减退是致病机制之一，增强NMDA受体的功可有潜力治疗精神分裂症阴性症状和认知障碍。虽然直接口服NMDA受体激动剂甘氨酸可以减轻阴性症状、改善认知能力，但由于用药剂量高、治疗窗口期窄、中枢神经系统渗透率差以及伴随而来的副作用和潜在的药物相互作用等而应用受限。GlyT1与NMDA受体高度共定位，同时，抑制GlyT1可以提高突触间隙的甘氨酸浓度，促进NMDA受体激活。因此，GlyT1被认为是治疗精神分裂症的关键靶点之一。有研究开发了选择性抑制GlyT1的化合物作为精神分裂症的候选治疗药物并开展了临床研究。目前，针对GlyT1的治疗精神分裂症的药物处在临床试验阶段，因而探究GlyT1底物识别、离子结合、构象变化以及与其他临床试验药物分子之间的构效关系，有助于加速靶向GlyT1的药物开发进程。

3月20日，中国科学院生物物理研究所赵岩研究组在《细胞》（*Cell*）上，发表了题为*Transport mechanism and pharmacology of the human GlyT1*
的研究论文。该研究解析了人源全长野生型GlyT1转运过程中的三种不同构象，并鉴定了底物甘氨酸、基于肌氨酸的抑制剂ALX-5407以及基于非肌氨酸的抑制剂SSR504734和PF-03463275共四种配体的结合位点，阐明了GlyT1的底物识别和三种抗精神分裂候选药物选择性抑制GlyT1的机制。

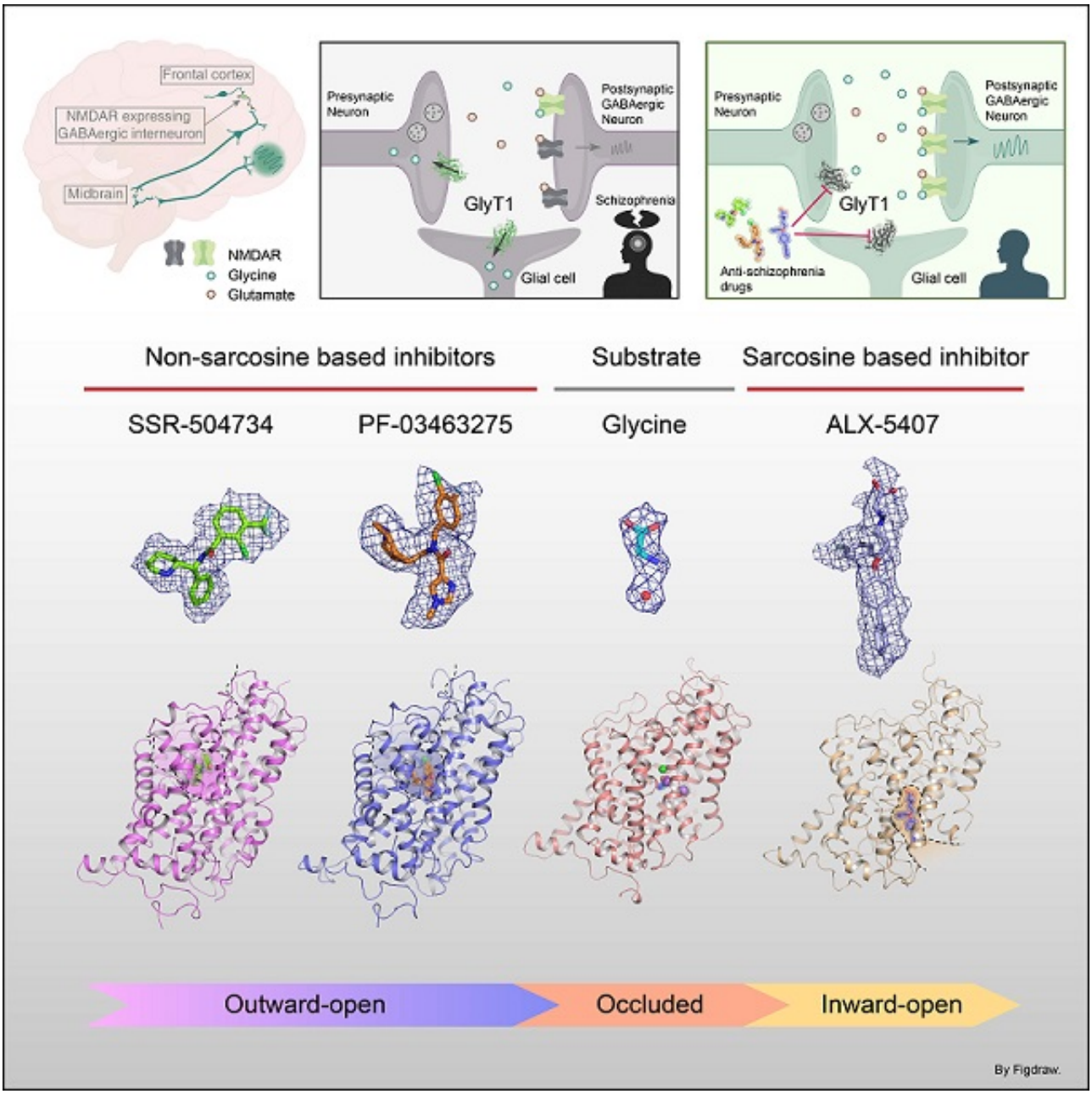
GlyT1所属的SLC6家族神经递质转运蛋白的功能均依赖钠离子和氯离子。该研究在分辨率为2.6 Å的封闭态GlyT1电镜结构中发现了底物甘氨酸的结合，鉴定了共转运的一个氯离子与两个钠离子的结合位点，阐释了底物与离子结合及转运的偶联关系。研究通过对比其他神经递质转运蛋白的中央结合腔及离子结合位点，识别出关键差异残基，并对构成GlyT1底物和离子结合口袋的保守

残基和差异残基进行了功能鉴定。

目前开发的靶向GlyT1的临床候选药物可分为肌氨酸衍生物类和非肌氨酸衍生物类。肌氨酸衍生物类抑制剂的初始先导化合物ALX-5407被发现结合在GlyT1内向的口袋中。同时，第一个取得专利的非肌氨酸衍生物类抑制剂SSR504734与正在进行临床二期试验的药物PF-03463275则在GlyT1的外向口袋中被鉴定。三种化合物均可选择性地抑制GlyT1而非GlyT2。该研究揭示了决定这些化合物选择性抑制GlyT1而非GlyT2的分子机理。此外，研究通过对比外向开口、封闭、内向开口三种不同构象的电镜结构，剖析了分别稳定外向开口构象和内向开口构象的关键相互作用网络，丰富了对于神经递质转运蛋白构象变化机制的认知。

研究工作得到科技创新-2030“脑科学与类脑研究”重大项目、国家重点研发计划、中国科学院战略性先导科技专项（B类）、国家自然科学基金等的资助。冷冻电镜数据收集得到生物物理所蛋白质科学研究平台生物成像中心、北京大学现代农业研究院生物微观结构研究平台的技术支持；放射性转运实验得到生物物理所放射性同位素实验室的协助。

论文链接



GlyT1生理和药理的分子机制

研究团队单位：生物物理研究所

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转发