
研究揭示GPCR受体动力学与配体动力学的调控机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/28640.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！

研究揭示GPCR受体动力学与配体动力学的调控机制。

8月1日，《神经元》(Neuron)杂志在线发表了中国科学院分子细胞科学卓越创新中心汪胜研究组和中国科学院上海药物研究所徐华强团队合作研究成果Structural basis of psychedelic LSD recognition at dopamine D1 receptor。该研究通过解析致幻剂D-麦角酸二乙酰胺(LSD)在其靶点多巴胺D1受体(DRD1)的结构，结合系统性的药理学研究，阐明了LSD在不同靶点中的动力学特征及其对信号转导产生的影响。此外，该研究还以DRD1为模型，证明了G蛋白对受体的稳定作用不仅作用于胞内侧高度动态的TM6和TM5，还作用于胞外侧高度动态的ECL2区域，这些稳定作用进一步影响LSD结合受体的动力学特征。

LSD等经典致幻剂都具有复杂的药理学特征，靶向众多的G蛋白偶联受体(GPCR)。研究组的前期工作表明，LSD在其精神活性的主要靶点5-HT2AR受体和血清素2B受体(5-HT2BR)中表现出缓慢的解离速度，这可能是其发挥长效幻觉体验的基础，但对于LSD其他靶点的动力学信息仍然匮乏。其是否具有快速解离特征，以及此快速解离特征是否介导了及时药效尚不明确。

此外，GPCR具有高度动态性，受体中配体所表现出的动力学特征在一定程度上与受体本身的动力学特征密切相关。GPCR下游的两条重要信号通路分别对应不同的效应蛋白：G蛋白和 β -arrestin，它们在下游信号传导过程中发挥着不同的功能，前者通过结合激活状态的GPCR并稳定该状态，而后的具体作用方式未知。从已解析的结构中分析，G蛋白通过介导受体跨膜螺旋5(TM5)和跨膜螺旋6(TM6)的胞内段向外摆动来稳定活性构象，这是GPCR活化的显著特征之一。然而，其对受体细胞外结构域即配体结合口袋处的动力学影响仍不明确，特别是对具有高度动态性的第二个胞外环(ECL2)的影响，以及这些影响对于药物结合解离动力学的贡献。这也就意味着，受体动力学特征与配体动力学的关系仍不清楚。

在该研究中，研究人员筛选并改造得到了与活化状态DRD1相互作用的纳米抗体NBA3。药理学研究表明，NBA3是一个在DRD1中模拟 β -arrestin信号特征的纳米抗体。在NBA3的辅助下，研究人员利用冷冻电镜技术解析了LSD结合的DRD1的结构，明确了LSD的结合特征。与前期研究组解析的血清素2A/2B受体不同，LSD在DRD1中具有独特结合模式，具体表现为其麦角碱骨架朝向受体跨膜螺旋4(TM4)。此外，结构信息还揭示了GPCR与 β -arrestin偶联受体的关键决定因素分别为二者间具有电荷互斥作用力与电荷互吸作用力。

动力学研究表明，与LSD在血清素2A/2B受体上的缓慢解离速度(半数解离时间长达数小时)不同，LSD在DRD1中的解离速度异常快(半数解离时间仅仅几十秒)，这归因于受体ECL2的高度动态性。此外，研究人员以DRD1为模型，通过同位素竞争结合实验以及分子动力学模拟实

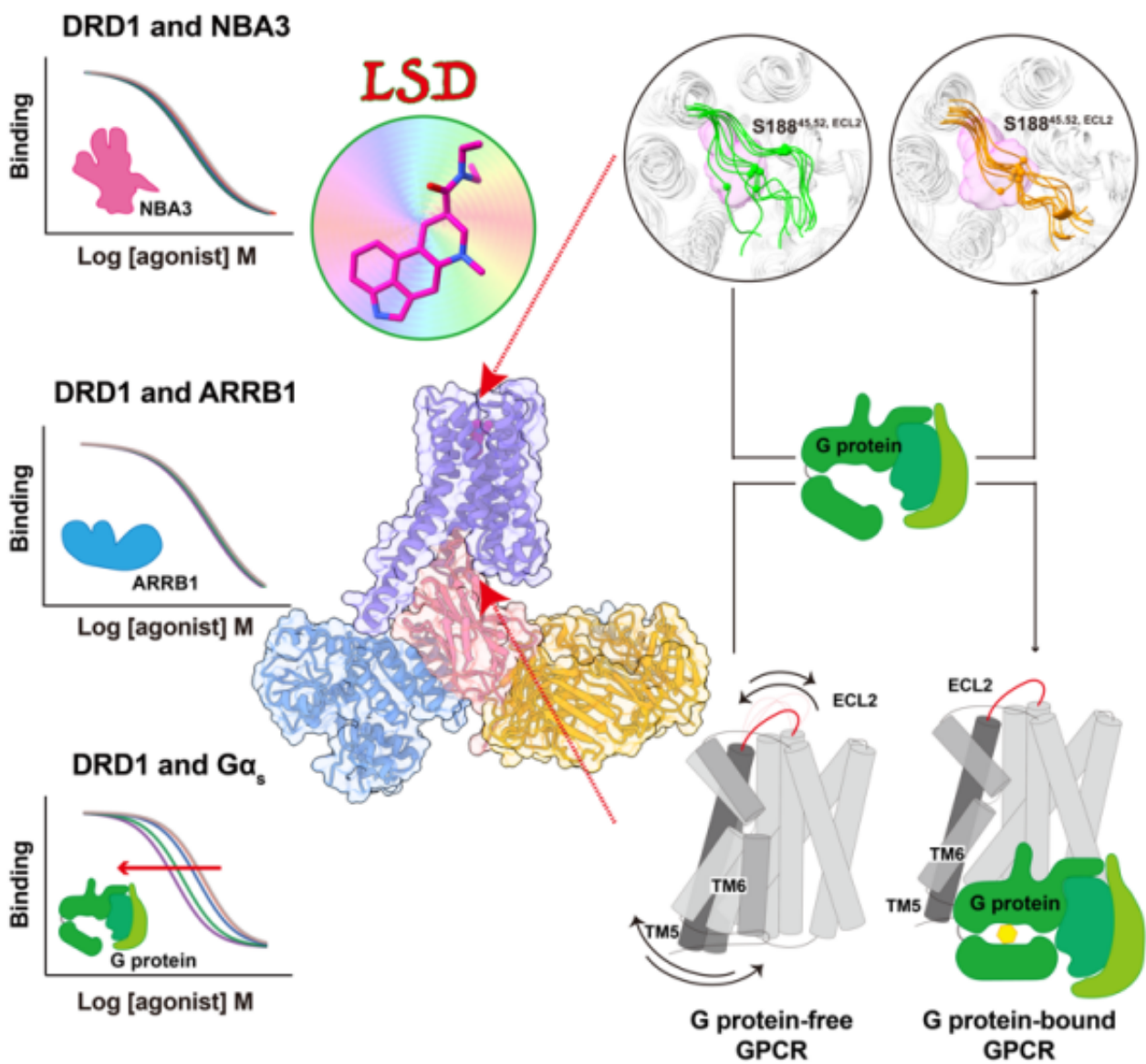
验发现，只有G蛋白而不是 β -arrestin，才能稳定受体高度动态的ECL2区域，从而显著减慢LSD的解离速度。这一观察结果与既定概念相一致，即GPCR的激活始于G蛋白稳定受体，促进下游信号传导，随后 β -arrestin被募集以使受体脱敏，信号终止。G蛋白和 β -arrestin对受体动力学的这种差异调节反过来作用于配体动力学本身，导致LSD诱发的幻觉体验变化。

总而言之，研究人员证实区别于 β -arrestin，G蛋白通过稳定受体胞内侧TM6和TM5以及胞外侧ECL2共同使得受体维持在其稳定状态，进而对配体动力学产生一定的调控，具体表现为配体在受体中的停留时间延长，配体与受体之间的亲和力增强，这在很大程度上贡献了配体的高效能药效。

该研究解析了LSD与其靶点DRD1的结构，丰富了LSD在不同靶点中的动力学特征，揭示了GPCR受体动力学与配体动力学的调控机制，为进一步研究GPCR的动力学、信号传导和药理学的功能意义奠定了基础，有望加速具有特定动力学特征化合物的研发。

该研究得到国家自然科学基金、科技部重点研发项目、中国科学院战略性先导科技专项和上海市科技重大专项等的支持。

[论文链接](#)



GPCR受体动力学与配体动力学调控关系

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](http://iikx.com)转发