
研究揭示镁离子对NMDA受体多重调控的分子机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/32084.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！

研究揭示镁离子对NMDA受体多重调控的分子机制。

N-甲基-D-天冬氨酸（NMDA）受体作为突触可塑性的关键分子，其功能受镁离子

的电压依赖性阻断与电压非依赖的变构调控，但具体分子机制未知。镁离子是神经系统中重要的二价阳离子，参与神经发育、突触可塑性与体内稳态维持。镁离子最为人熟知的功能之一是作为NMDA受体的电压依赖性阻断剂。然而，镁离子离子半径小，冷冻电镜分辨率不足以清晰捕捉其结合位点。因此，镁离子在NMDA受体中的具体结合位点及其调控机制以及镁离子阻断而钙离子通透的结构基础尚不清楚。

近日，中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心竺淑佳团队揭示了镁离子在NMDA受体中的多重作用机制，发现了存在3个独立的镁离子

结合位点。研究显示，位点I位于选择性过滤器，由天冬酰胺形成的环形结构通过配位键与镁离子结合，负责经典的电压依赖性阻断功能；位点II和III位于GluN2B亚基的N端结构域，分别介导镁离子的变构增强与抑制作用。

该研究利用双电极电压钳技术，记录表达在爪蟾卵母细胞上的NMDA受体以及电流-电压特性曲线。研究发现，在负电压下，镁离子对GluN1-N2A和GluN1-N2B两种NMDA受体亚型的阻断作用具有相似的亲和力；而在正电压下，镁离子仅对GluN1-N2B受体的外向电流表现出显著的增强作用。

为进一步明确镁离子调控GluN1-N2B的结构机制，该研究纯化了人源的GluN1-N2B受体蛋白，分别解析镁离子或在二价离子螯合剂EDTA存在下的高分辨率三维结构。研究通过结构比较、点突变和电生理功能验证，鉴定出3个不同的镁离子结合位点。具体而言，位点I位于GluN1-N2B受体的选择性过滤器处，天冬酰胺环的侧链与镁离子形成配位键，介导电压依赖性阻断效应。位点II和位点III位于GluN2B亚基的N端结构域的不同口袋。其中，位点II由3个酸性残基组成。当这些残基同时突变时，GluN2B特异性镁离子增强作用完全消失；而位点III与锌离子结合口袋重叠，

且该位点的突变提高了镁离子的增强作用，证明该位点参与变构抑制作用。

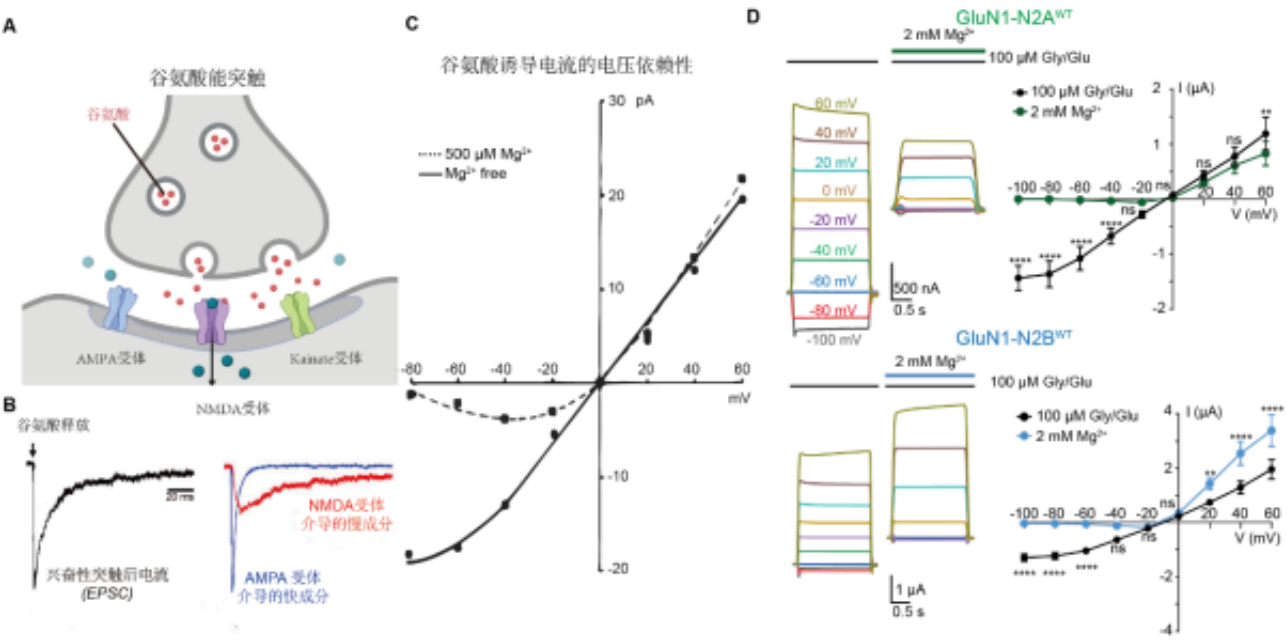
同时，该研究通过分子动力学模拟揭示了镁离子和钙离子与NMDA受体残基相互作用的差异。在3次独立的模拟中，镁离子始终与天冬酰胺残基形成稳定的相互作用，而钙离子因范德华力半径更大，主要与水分子形成配位键。上述差异导致钙离子无法如同镁离子一样在天冬酰胺环形成的空间内紧密结合，这对NMDA受体中镁离子阻断和钙离子通透的选择性差异提出了新认识。

该研究揭示了镁离子在NMDA受体中的多重调控机制，阐释了镁离子阻断和钙离子通透的差异性分子机制，为探讨NMDA受体在兴奋性突触传递中的功能及其在突触可塑性中的作用提供了新视角。

Neuron

）上。研究工作得到科技创新2030-重大项目、国家自然科学基金和中国科学院相关项目等的支持。

论文链接



NMDA受体在突触传递中的功能与镁离子作用机制

研究团队单位：脑科学与智能技术卓越创新中心

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