
G蛋白偶联受体动态激活机制研究获进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/32365.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！

G蛋白偶联受体动态激活机制研究获进展。

近日，中国科学院精密测量科学与技术创新研究院科研人员在G蛋白偶联受体动态激活机制研究方面取得进展。该研究集成全原子分子动力学模拟和核磁共振技术，解析了毒蕈碱型乙酰胆碱受体从非激活态向完全激活态转变的动态过程，揭示了芳香环动力学在G蛋白偶联受体激活过程中的核心作用。

G蛋白偶联受体是人体最大的膜蛋白受体家族。近年来，冷冻电镜等结构生物学技术解析了大量G蛋白偶联受体结构。但是，G蛋白偶联受体通过动态构象变化实现信号传递，特别是各类激动剂调控受体构象的动态变化以及不同配体效能差异的分子机制等问题尚不清楚。

该研究采用分子动力学模拟技术，对毒蕈碱型乙酰胆碱受体在激动剂/反向激动剂结合、纳米抗体结合、G蛋白结合等不同功能状态进行研究。通过累计超过100微秒的模拟数据，研究捕捉到受体激活过程中的两个关键中间态，即配体结合口袋在激动剂结合后发生收缩以及芳香环的动态变化和传导引发TM6螺旋部分打开。研究

发现，W400^{6.48}和F396^{6.44}

两个关键芳香族氨基酸的动态行为构成信号转导的“分子开关”：W400与激动剂结合时通过侧链旋转形成稳定的堆积作用，而F396增强的动力学涨落则促进中间态向激活态转变。同时，毒蕈碱型乙酰胆碱受体在结合不同配体时的动态行为，解释了液体核磁共振实验中谱峰的化学位移变化。

该研究揭示了受体构象变化的时序/动态过程，突破了传统“两态模型（非激活/激活）”的理论框架，发现了毒蕈碱型乙酰胆碱受体激活存在多步骤动态路径的重要特征。同时，研究发现不同配体的结合以动态变化的形式编码储存在芳香环的运动中。这一成果为基于动力学的靶向药物设计提供了新视角。

相关研究成果以Visualizing agonist-induced M2 receptor activation regulated by aromatic ring dynamics为题，发表在《美国国家科学院院刊》（PNAS）上。研究工作得到中国科学院战略性先导科技专项和中国科学院青年创新促进会会员项目等的支持。

[论文链接](#)

研究团队单位：精密测量科学与技术创新研究院

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