
研究揭示质子传感器在人源NMDA受体中的作用机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/3471.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！

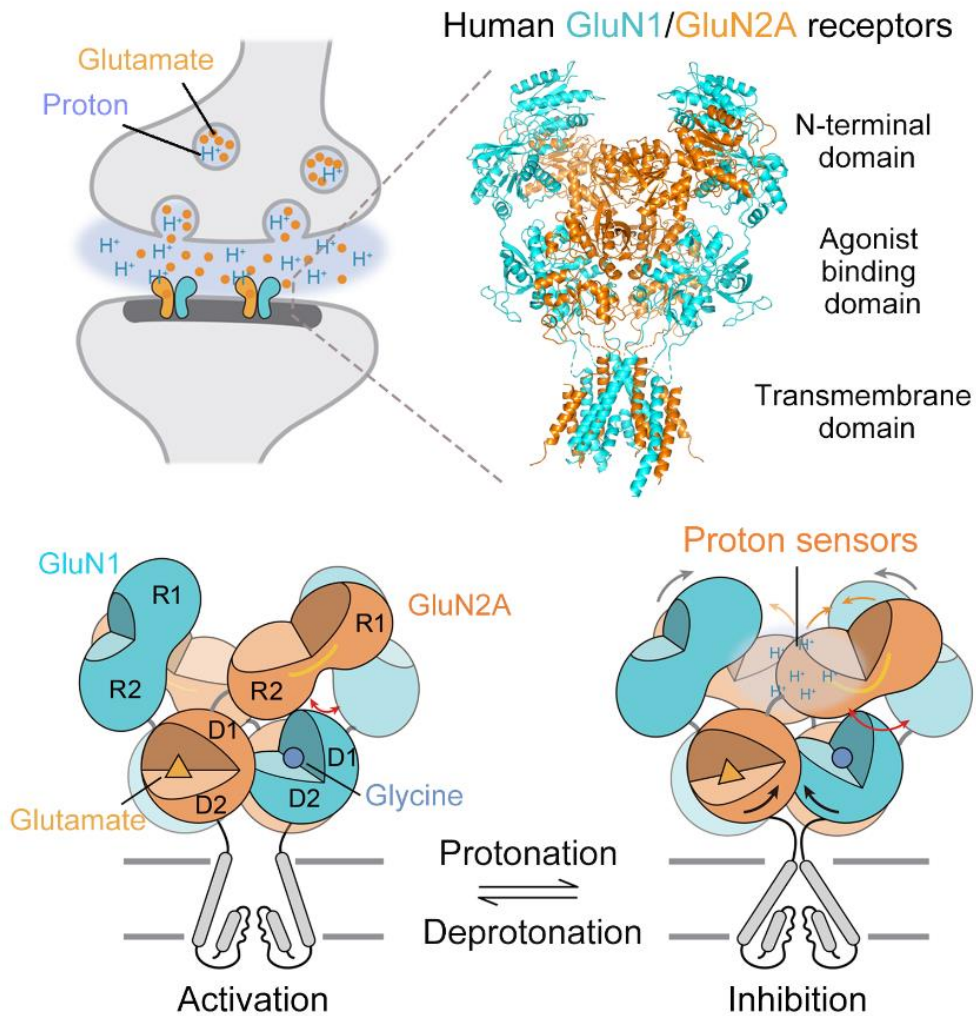
研究揭示质子传感器在人源NMDA受体中的作用机制。12月26日，《细胞报告》期刊在线发表了题为《人源GluN1/GluN2A NMDA受体质子敏感性的结构基础》的研究性论文，该研究由中国科学院神经科学研究所、脑科学与智能技术卓越创新中心竺淑佳研究组，浙江大学冷冻电镜中心张兴研究组及中国科学院上海药物研究所罗成研究组合作完成。该研究首次解析了人源NMDA (N-methyl-D-aspartic acid, 即N-甲基-D-天冬氨酸)受体GluN1/GluN2A亚型近原子分辨率的冷冻电镜三维结构，并探究了其质子敏感性的分子机制和结构基础。

作为兴奋性离子型谷氨酸受体家族的核心成员之一，NMDA受体在神经发育及形成、学习与记忆的可塑性中发挥着重要的作用。NMDA受体功能障碍与诸多神经系统疾病密切相关，如脑缺血、抑郁症、中风、精神分裂症、帕金森病及阿尔兹海默症等。因此，NMDA受体一直是神经药理学领域的研究热点及药物靶点。在拓扑学结构上，NMDA受体形成异源四聚体离子通道蛋白。两个GluN1是必须亚基，另外两个GluN2(2A-2D)亚基的组成决定离子通道的生物物理学特性。GluN2A与GluN2B主要表达在与学习/记忆密切相关的皮层及海马区域。GluN2B在动物出生前脑内占主导性表达，出生后逐渐减少，并分布于突触外区域；GluN2A表达随年龄逐渐增多，主要分布于突触后膜上。之前的研究主要集中在GluN1/GluN2B亚型的三维结构及构象变化上，而在成年突触后膜上占主导表达地位的GluN1/GluN2A亚型知之甚少。

在兴奋性突触信号的传递过程中，突触前膜在释放谷氨酸的同时也会释放氢离子，这些氢离子对NMDA受体的通道活性起抑制作用。但到目前为止，氢离子抑制NMDA受体活性的作用机制尚不明确。竺淑佳组的研究实习员张金宝通过多个突变体的筛选，纯化并得到了稳定表达的人源GluN1/GluN2A NMDA受体，并与浙江大学电镜平台工程师常胜海一起通过单颗粒冷冻电镜技术解析了不同pH条件下人源GluN1/GluN2A亚型NMDA受体的三维构象。通过比较高/低pH条件下的构象差异，研究人员不仅证明了质子传感器主要存在GluN2A亚基的N-末端结构域(N-terminal domain, GluN2A-NTD)，还解析了质子传感器对离子通道的变构调节机制。在高pH条件下，GluN2A亚基的N-末端结构域保持开放且扭转的构象；在质子化过程中，N-末端结构域向关闭及去扭转构象转变。同时，研究人员发现N-末端结构域的构象变化通过变构作用影响激动剂结合域的构象重组，进而引起门控通道的关闭(下图所示)。同时，上海药物所博士研究生徐盼通过分子动力学模拟对以上结果进行了验证。此项工作丰富了NMDA受体的结构生物学和神经药理学研究，为药物设计、筛选及新药研发提供重要的理论依据。

该研究得到国家重点研发计划、国家自然科学基金、中科院战略性先导科技专项、上海启明星计

划和青年千人计划项目的资助。



图注：人源GluN1/GluN2A亚型NMDA受体的冷冻电镜三维结构。突触前囊泡内的谷氨酸和氢离子共同释放到突触间隙时，谷氨酸可以作用到激动剂结合结构域来打开离子通道，同时氢离子可以作用GluN2A亚基的N末端结构域上，起到抑制离子通道过度开放的作用。

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