

研究提出去甲肾上腺素转运体的构象选择性变构调控模型

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/36455.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！

研究提出去甲肾上腺素转运体的构象选择性变构调控模型

。去甲肾上腺素转运体（NET）是单胺转运体家族的重要成员，负责再摄取大脑突触间隙的去甲肾上腺素和多巴胺，并与血清素转运体、多巴胺转运体共同维持突触单胺类神经递质的稳态。同时，NET在调节情绪、注意力及应激反应中发挥关键作用，是治疗重度抑郁症和注意缺陷多动障碍等神经精神疾病的重要药物靶点。然而，学界对NET的构象选择性与变构调控机制尚不明晰。

近期，中国科学院上海药物研究所

研究员徐华强和杨德华团队联合临港实验室

研究员蒋轶和王震团队，鉴定了NET内向开放构象特异性的变构位点，提出了靶向该构象的阻断剂识别新机制——“瓣膜模型”。基于该模型，研究团队采用“干-湿”结合的研究策略，发现了具有体内外抗抑郁活性的小分子，并通过结构药理学手段阐明了其结合模式。

研究团队

分别解析了人源NET与抗抑郁药物左米那普仑、维拉佐酮，以及NET与多巴胺转运体双重再摄取抑制剂伐诺司林结合的三个冷冻电镜结构，分辨率达2.44 Å至2.52 Å。研究显示，三种复合物中，NET均呈现内向开放构象。其中，左米那普仑结合于NET内向开放构象特异的新型变构位点。该位点被命名为S3，以区别于中央正构位点S1和位于靠近胞外区的外向开放构象变构位点S2。与之不同，维拉佐酮和伐诺司林同时占据S1与S3位点。

团队通过对三个复合物结构精细分析，并与已报道的齐拉西酮-NET复合物进行结构比较，结合分子对接结果，提出了NET抑制剂识别的“瓣膜模型”，即NET内向开放空腔中的两个关键苯丙氨酸残基F72和F329如同“心脏瓣膜”，其侧链相对排列，且侧链构象随不同抑制剂的结合而发生改变。这两个残基将内向开放空腔分隔为内室与外室两个非对称区域。不同化学结构的抑制剂被“瓣膜”引导结合至不同区域，如左米那普仑、维拉佐酮及伐诺司林结合于外室，齐拉西酮结合于内室。该模型揭示了NET如何特异性识别结构多样的抑制剂，为理性药物设计提供了新的理论框架。

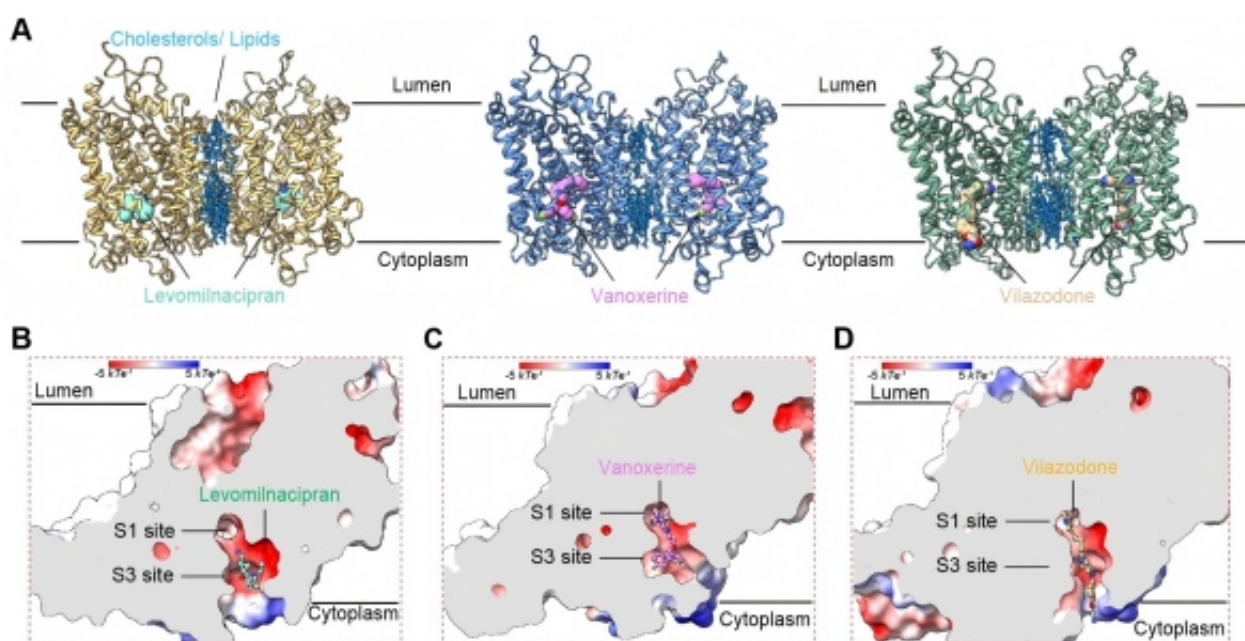
基于上述结构模型，团队对超52万种小分子的化合物库进行了针对NET内向开放构象的虚拟筛选。经过多轮筛选与生物学验证，获得活性化合物F3288-0031。该化合物在体外表现出强效的NET抑制活性，并在小鼠强迫游泳实验中显示出明确的抗抑郁效果，未影响自发活动。团队进一步从结构视角，确证了F3288-0031结合于NET内向开放构象特异性的变构位点，其结合特征符合“瓣

膜模型”。药代动力学与脱靶效应研究表明，F3288-0031可有效入脑，其主要通过抑制NET和血清素转运体发挥治疗作用，且与其他关键神经靶点的交叉反应性较低，显示出良好的成药性与安全性。

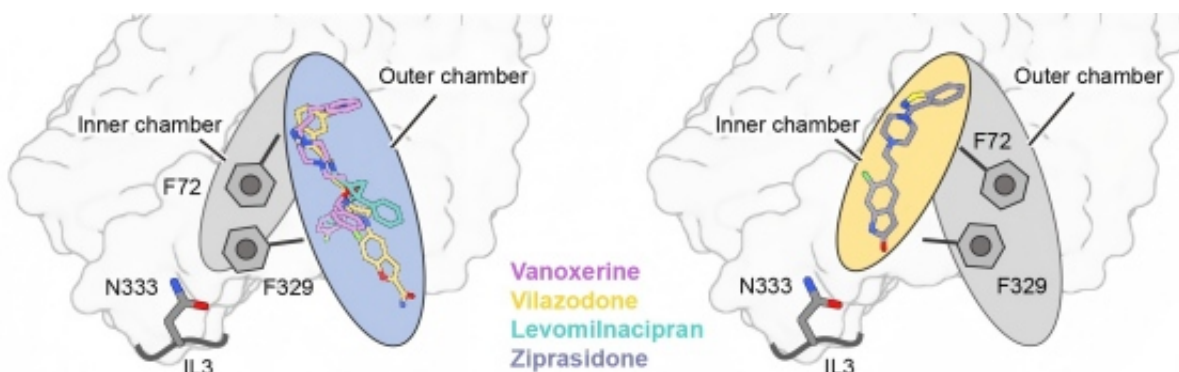
这一研究揭示了NET在内向开放状态下，与不同抑制剂的结合模式，提出了构象选择性变构调控的全新“瓣膜模型”，深化了学界对单胺转运体家族配体识别与调控机制的理解，证实了靶向NET内向开放构象开发高选择性抑制剂的可行性。同时，该研究通过“结构解析-计算筛选-功能验证-结构验证”多学科闭环策略，将靶标机制的基础研究成果转化为具有明确药理潜力的活性分子，为抗神经精神疾病创新药物研发提供了新范例。

相关研究成果发表在《细胞》(Cell)上。研究工作得到国家自然科学基金委员会、科学技术部、中国科学技术协会、上海市等的支持。

论文链接



NET与左米那普仑、维拉佐酮及伐诺司林复合物的结构



抑制剂内向开放构象特异性识别NET的“瓣膜模型”

研究团队单位：上海药物研究所

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](http://www.iikx.com)转发