致幻剂作用机制研究取得进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/38075.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！

致幻剂作用机制研究取得进展。临床研究显示，经典致幻剂如麦角酸二乙酰胺（LSD）、裸盖菇素（psilocybin）等，在治疗重度抑郁症、难治性抑郁及焦虑相关疾病方面展现出显著疗效，但其致幻副作用始终是阻碍其临床转化的主要障碍。传统理论将5-HT_{2A}受体激活后的G_q信号通路过度激活视为致幻主因，这一观点难以完全解释致幻剂的复杂药理特性。

中国科学院长春应用化学研究所等合作，系统表征了5-HT_{2A}受体激活后触发的下游信号级联反应，首次确证G_i信号通路在致幻剂作用中的关键功能，揭示了经典致幻剂作用的新机制。

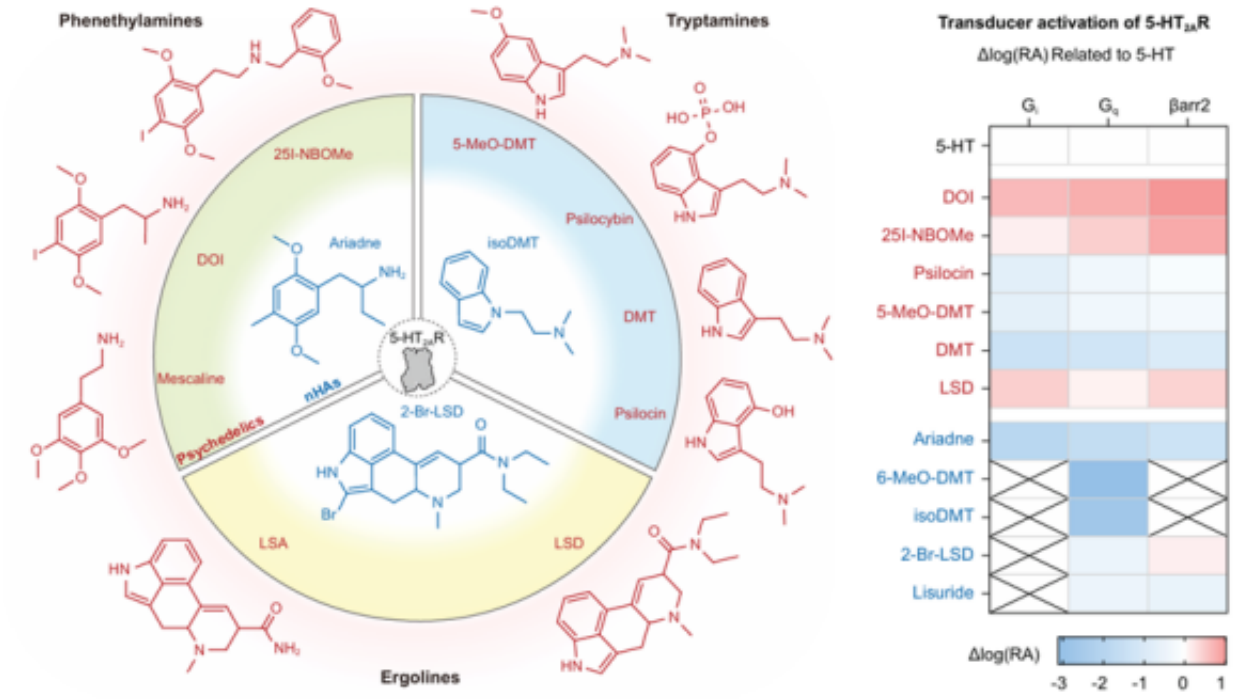
研究团队采用单颗粒冷冻电镜技术，解析了五种不同配体—受体—G蛋白复合物的高分辨率结构，包括DOI和psilocin结合的5-HT_{2A}R-G_i复合物，以及DOI、ariadne和DOI-NBOMe结合的5-HT_{2A}R-G_q复合物。这些精细结构揭示，配体特异性受体构象是决定G蛋白选择性的关键因素。

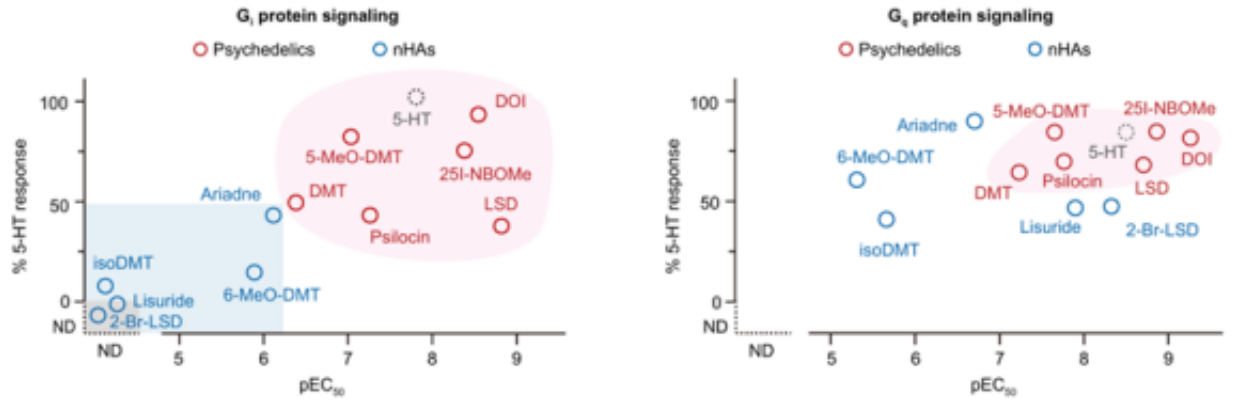
基于这一分子机制，研究团队通过理性药物设计，开发出新型5-HT_{2A}R选择性G_q偏好性激动剂DOI-NBOMe。在临床前模型中，DOI-NBOMe展现出类抗焦虑和类抗抑郁功效，却未诱发致幻样效应，实现了致幻剂的治疗效益与致幻副作用的有效分离。

该研究为理解致幻剂的作用机制提供了全新理论框架，开创了基于受体信号偏好性进行精准药物设计的新范式，为开发新一代非致幻型精神疾病治疗药物奠定了基础。

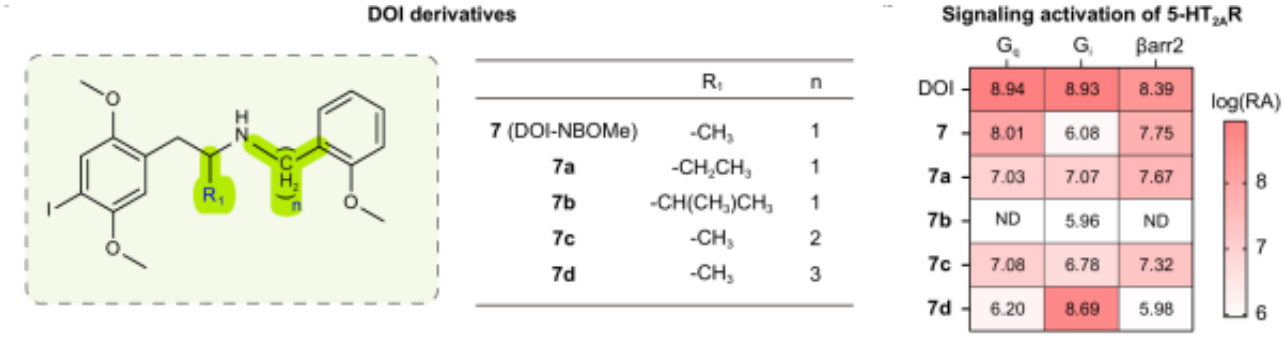
相关研究成果以*Psychedelics elicit their effects by 5-HT_{2A} receptor-mediated G_i signalling*为题，发表在《自然》（*Nature*）上。

论文链接





靶向5-HT_{2A}受体的致幻剂及非致幻类似物的药理学特征



	R_1	n
7 (DOI-NBOMe)	$-CH_3$	1
7a	$-CH_2CH_3$	1
7b	$-CH(CH_3)CH_3$	1
7c	$-CH_3$	2
7d	$-CH_3$	3

	Gq	Gi	βarr2
DOI	8.94	8.93	8.39
7	8.01	6.08	7.75
7a	7.03	7.07	7.67
7b	ND	5.96	ND
7c	7.08	6.78	7.32
7d	6.20	8.69	5.98

基于结构设计开发新型5-HT_{2A}R G_q偏好性激动剂

研究团队单位：长春应用化学研究所

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转发