新研究首次完整呈现全脑内源NMDA受体构象多样性

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/38324.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！

新研究首次完整呈现全脑内源NMDA受体构象多样性。中国科学院上海有机化学研究所研究员于杰团队联合上海科技大学教授盖景鹏团队，首次从小鼠全脑组织中提取出内源N-甲基-D-天冬氨酸（NMDA）受体，解析了十种不同的组装结构，完整呈现了内源受体的构象多样性，并捕获了一种新的完全开放状态，为理解大脑中亚型特异性受体的功能建立了结构框架。2月11日，相关研究成果发表于《自然》。

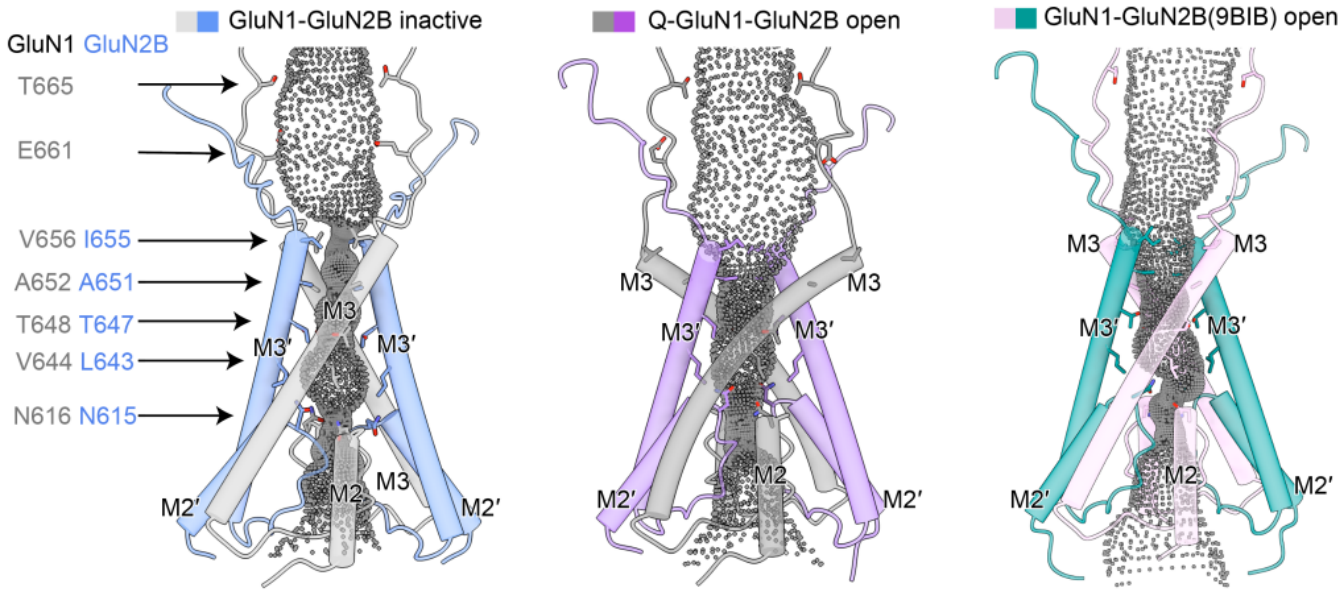
大脑中的神经元通过突触相互连接，形成复杂的神经网络。突触可塑性，即突触传递的强度和效率持续发生变化，被认为是学习和记忆的细胞基础。其中，离子型谷氨酸受体NMDA受体在介导兴奋性神经传递和调控突触可塑性方面发挥着核心作用。当NMDA受体功能异常时，可能导致癫痫、精神分裂症、抑郁症和阿尔茨海默病等多种神经系统疾病。

NMDA受体是由不同亚基组成的异源四聚体，通常包含两个必需的GluN1亚基和两个GluN2亚基（GluN2A-D）或GluN3亚基（GluN3A-B）。不同亚基组合赋予受体不同的功能特性，如含GluN2A的受体激活速度快，含GluN2B的受体则激活较慢但持续时间更长，这种亚基组成的差异也影响受体对药物的反应。

过去的研究主要依赖体外重组表达的NMDA受体，难以完全模拟神经元内的真实脂质环境，且通常只包含特定的亚基组合，直接从脑组织中解析其结构长期是该领域的重要挑战。

研究团队发现，含GluN2A亚基的受体在全脑中占主导地位。GluN2A的氨基末端结构域（ATD）表现出显著的构象柔性，这种动态变化可能调节从ATD到LBD-TMD区域的信号传递，影响通道门控特性。此外，GluN2A-ATD 的高度灵活性是GluN2A型受体表现出快速动力学特征及其独特药理学性质的重要结构基础。

值得一提的是，研究团队在内源性GluN1-GluN2B受体中捕获到一个此前从未观察到的完全开放构象。该结构显示，通道门控M3 helix在GluN1和GluN2B 两个亚基中均发生明显向外旋转，导致离子通道孔径显著扩大，从而实现真正意义上的通道开放。这一发现解决了NMDA 受体研究领域长期存在的关键问题，为理解配体结合如何驱动通道完全开启提供了直接的结构证据。（来源：中国科学报 江庆龄）



内源GluN1-GluN2B受体的通道孔径分布图。研究团队供图

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41586-026-10139-w

作者：于杰等 来源：《自然》

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