研究揭示全脑内源NMDA受体的构象多样性与门控完全开放机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/38326.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！

研究揭示全脑内源NMDA受体
的构象多样性与门控完全开放机制
。大脑的神经活动离不开神经元之间的精密连接。众多神经元通过突触形成复杂的神经网络，而突触传递强度和效率的动态变化，即突触可塑性，是人类学习和记忆的细胞基础。

在这一过程中，NMDA受体扮演着核心角色，其功能异常可能诱发癫痫、精神分裂症、抑郁症、阿尔茨海默症等多种神经系统疾病。

NMDA受体功能与其亚基组成密切相关。解析天然状态下NMDA受体的亚基组成、组装方式和门控转换机制，对于开发靶向特定亚型的治疗药物具有重要意义。

长期以来，科学界对NMDA受体的研究大多依赖体外重组表达的NMDA受体，而大脑中的内源受体，其组成和构象动态更为复杂。因此，如何直接从脑组织中解析内源受体结构，成为该领域亟待突破的重要挑战。

针对这一难题，中国科学院上海有机化学研究所等研究团队，首次从小鼠全脑组织中成功提取内源NMDA受体，并完整解析了其构象多样性，进而捕获到一种新的门控完全开放状态。该研究为理解NMDA受体的工作机制提供了新的结构视角。

研究团队通过免疫亲和纯化、单分子全内反射荧光显微镜及冷冻电镜技术，首次实现小鼠全脑内源NMDA受体的提取与结构解析，共鉴定出十种不同的组装结构，清晰呈现出内源NMDA受体丰富的构象多样性，并证实含GluN2A亚基的NMDA受体在小鼠全脑中占主导地位。研究进一步发现，GluN2A-
ATD的高度灵活性是GluN2A型受体具备快速动力学特征和独特药理学性质的重要结构基础。

研究团队还在内源性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，受体通道门控M3 helix在GluN1和GluN2B两个亚基中均发生明显的向外旋转，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受体研究领域长期悬而未决的关键科学问题，为学界理解配体结合如何驱动受体通道完全开启，提供了直接的结构证据。

该研究揭示了内源性NMDA受体的构象多样性和门控机制，强调了GluN2A在突触信号传导中的核心作用，为学界理解大脑中亚型特异性受体的功能差异建立了结构框架，也为后续研发靶向特定NMDA受体亚型的神经疾病治疗药物奠定了结构基础。

相关研究成果发表在《自然》（*Nature*）上。

论文链接

内源NMDA受体的十种组装体及其亚基组成

内源GluN1-GluN2B受体的通道孔径分布图

研究团队单位：上海有机化学研究所

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