
科学家成功设计不成瘾的新分子

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/39297.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！

科学家成功设计不成瘾的新分子。剥离大麻类药物耐受、成瘾等毒副作用，保留调控情绪和镇痛等的治疗效果，做到去毒留效，是国际神经科学界和药学界长期未解的难题。



团队成员在实验室。（课题组供图）

4月13日，浙江大学医学院教授李晓明团队联合药学院教授董晓武和医学院教授张岩团队，在《细胞》杂志发表了最新研究论文，在之前团队成功解析大麻疗效机制和破解大麻致毒密码的基础上，他们原创设计出具有显著镇痛作用，又削弱其耐药、成瘾等副作用的新型小分子药物。

这项十年磨一剑的研究，为非阿片类镇痛药和抗焦虑、抑郁等情感障碍药物的研发开辟了全新路径。

找到治疗靶点

大麻耐受、成瘾等危害人体健康的副作用，限制了人们对大麻中宝贵药用价值的应用。

受到屠呦呦从《肘后备急方》中获得青蒿素研发灵感的启发，浙江大学研究团队由大麻作为切入口，从它的药用价值逆向解析其神经作用机制，发现治疗靶点，破解副作用信号转导机制，开发去毒留效新型药物。

李晓明教授团队在过往的研究中发现，压力和挫折等外界负性刺激会导致大脑内负性情绪处理中枢杏仁核活性异常。进一步发现，大麻素1型受体（CB1）表达降低是导致杏仁核活性异常，进而引起焦虑、抑郁发生的重要原因，外源性大麻素通过激活杏仁核CB1可产生抗抑郁等情绪调控作用。另外，团队发现丘脑CB1可调控疼痛的阈值，是大麻中枢镇痛的主要靶点。

我们的研究就是要从临床问题出发，通过基础研究阐明疾病发病的机制，发现治疗的靶点，研发有效的药物，希望最终能解除患者的痛苦。论文通讯作者李晓明表示。

由功能出发的理性设计

CB1下游存在两条主要信号通路：其中一条路径Gi/o信号主要负责镇痛等治疗效应，另一条路径 β -arrestin（ β -阻遏蛋白）信号则与药物耐受等副作用密切相关。

2016年以来，全球科学家已逐步解析出CB1从非激活态到Gi蛋白激活态等多种构象，但介导耐受等副作用的 β -arrestin信号转导复合物结构并不清楚，成为了解决去毒留效问题的瓶颈。

2023年，李晓明团队与张岩团队合作，首次解析出CB1与 β -arrestin1信号转导复合物的三维结构，并阐明了其信号选择性机制，为开发偏向性药物奠定了基础。

基于前期对受体构效关系与两条信号通路的深入研究，李晓明团队联合董晓武团队和张岩团队，利用人工智能辅助，理性设计能够偏向G蛋白信号通路、同时避免触发 β -arrestin通路的全新CB1小分子化合物。

共同通讯作者浙江大学药学院董晓武教授指出：随着结构生物学大数据的不断积累、优化，与AI技术的持续进步相结合，我们正能够越来越快、越来越精准地发现和优化候选药物配体。

首个理性设计的CBI偏向性激动剂诞生

研究发现，当CB1与 β -arrestin偶联时，受体结合口袋内三个芳香氨基酸残基与传统大麻类激动剂产生明显空间位阻，因而必须采取深埋构象，导致了副作用的发生。基于此，团队针对传统激动剂参与空间位阻的基团进行了理性设计：引入两种不同基团获得新型小分子，从而改变配体与受体结合模式，使其无法进入那个通往副作用的深埋口袋。

细胞水平的功能实验与结构验证一致显示，传统大麻类药物无差别地激活了Gi/o信号和 β -arrestin信号两条通路，而理性设计的小分子能够在高效激活Gi信号的同时，选择性削弱 β -arrestin信号通路的活化——首个理性设计的CB1偏向性激动剂就此诞生。

进一步药代动力学分析显示，理性设计的小分子具有优异的血脑屏障透过性。在热板测试、炎性

痛、神经病理性疼痛等多种急、慢性疼痛模型中，均展现出显著的镇痛效应。在安全性评估中，新型药物实现了令人振奋的突破：连续给药7天未见明显的耐受，条件性位置偏好实验未发现成瘾性，同时对体温和运动能力的影响也显著降低，成功规避了传统大麻素类药物的典型中枢副作用。

我们的工作实现了从功能机制到关键结构的解析，再到AI辅助药物理性设计和疾病模型验证的完整闭环，以此开发出高选择性的CB1偏向性小分子，为基于信号通路选择的GPCR药物研发提供了新范式。论文第一作者、浙江大学博士廖宇莹说。

论文评审专家给予该成果高度评价：这是一项精妙的研究工作，首次利用G蛋白和arrestin蛋白偶联受体之间结合袋的差异成功理性设计出偏向性小分子，具有重要价值。本文报道了一项针对CB1受体激动剂理性设计的出色成就……数据扎实可靠，该工作大大深化了我们对CB1受体激活与信号转导机制的理解，为开发更安全的非阿片类药物提供方向。

团队并未止步于此，他们将研究推进至大动物模型，在更接近人类的复杂生理病理系统中验证了小分子的疗效与安全性，为开发新型有效安全的镇痛/抗抑郁/抗焦虑药物奠定了基础。

从2015年启动相关研究到今天，团队十余年一直聚焦焦虑、抑郁等情感障碍的发病机制、治疗靶点和临床转化研究，形成了疾病模型-神经机制-分子靶点-结构解析-药物设计-疾病模型验证的全链条研究范式。

我们正在进一步完善临床前研究，推进临床试验。李晓明指出。（来源：中国科学报 崔雪芹）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2026.03.020>

作者：李晓明等 来源：《细胞》

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