
上海药物所合作解析人源二型大麻素受体CB2在激活形态下的信号转导机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/8136.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！

大麻作为药用植物被用于致幻、镇痛的历史可以追溯至几千年之前的世界各大文明之中。大麻的药用价值比较复杂，内含包括四氢大麻酚（THC）、大麻二酚（CBD）等在内的几十种大麻素。植物来源大麻素和合成大麻素通过人体内的内源大麻系统（ECS）发挥多种生理功能。ECS包括两种被称为大麻素受体的G蛋白偶联受体（GPCR），分别为CB1和CB2，通过G蛋白偶联信号通路介导THC以及若干种内源性大麻素类化合物发挥生理作用。其中，CB1主要分布在中枢神经系统，CB2主要分布在外周免疫细胞中。相比较于靶向CB1受体的药物出现的强烈神经精神类副作用等问题，CB2集中分布在免疫系统中这一优势在靶向ECS药物的开发上尤为显著，使之成为时下热门的研究靶点。选择性靶向CB2的药物研发也成为潜在的治疗包括神经退行性疾病、炎症、疼痛等疾病在内的重要手段，同时规避了CB1受体引起的精神类副作用。然而，CB2的激活机制一直处于未知状态，严重阻碍了相关药物的开发，目前临床上尚无特异性激活CB2的药物上市。

中国科学院上海药物研究所徐华强课题组与美国匹兹堡大学Xiang-Qun Xie、Cheng Zhang团队合作，使用冷冻电镜技术（Cryo-EM）解析了结合激动剂WIN 55,212-2的人源二型大麻素受体（Cannabinoid receptor subtype 2, CB2）与Gi蛋白复合物的三维结构，揭示了激动剂WIN 55,212-2特异性激活CB2的机制，以及CB2与下游信号转导蛋白Gi异源三聚体的相互作用方式。同时，研究团队开发了一个更为高效的算法，得出了结合口袋中的关键氨基酸残基在配体结合中的能量贡献分布，阐述了CB2区分拮抗剂和激动剂的结构基础，并基于此结构基础设计和合成了CB2反向激动剂Xie55和选择性部分激动剂Xie57。以上成果为以CB2为药物靶点的选择性激动剂药物的设计和开发提供了结构基础和理论依据。研究论文“Cryo-EM Structure of the Human Cannabinoid Receptor CB2-Gi Signaling Complex”于1月30日发表于国际期刊《细胞》（Cell）。

徐华强课题组长期以来致力于与重大疾病相关的GPCR结构和功能研究。近年来，依托新兴的冷冻电镜技术，课题组与多单位科研团队合作解决了GPCR领域的诸多重大科学问题，包括首个Gi偶联的GPCR-G蛋白信号复合物Rhodopsin-Gi（Yanyong. Kang, et al. 2018. Nature, 与 μ OR-Gi同期发表），首个非视觉阻遏蛋白（Arrestin2）与神经降压素受体（NTSR1）复合物（Wangchao. Yin, et al. 2019. Cell Research）以及1型人源甲状旁腺激素受体（PTH1R）与Gs蛋白复合物（Lihua. Zhao, et al.

2019. Science

）的冷冻电镜结构解析，为相关疾病药物的开发和GPCR偏好性配体的设计奠定了坚实基础。为揭示CB2的激活机制，此次徐华强课题组与美国匹兹堡大学两个课题组强强联合，克服了蛋白表达

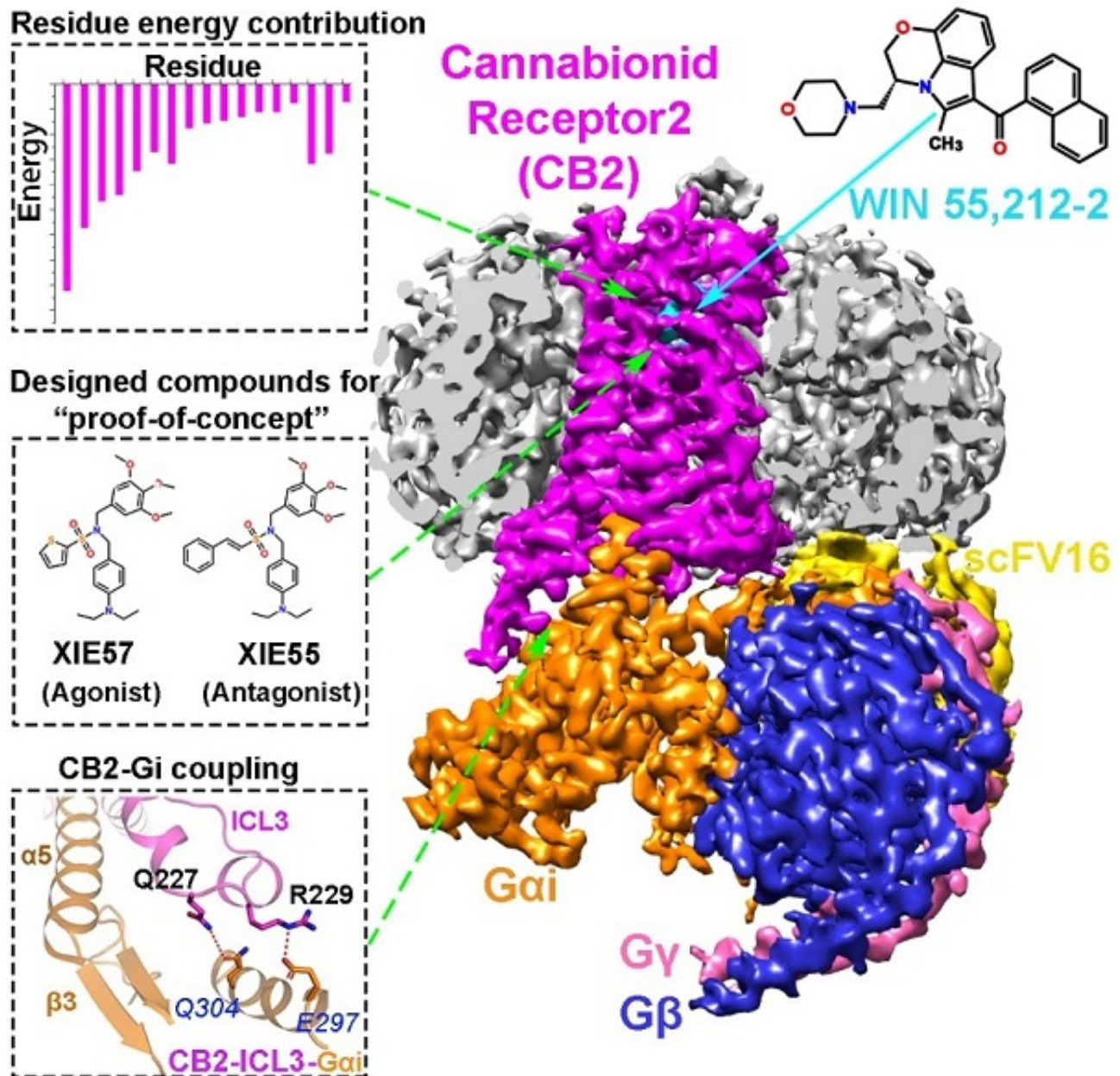
以及复合物稳定性等诸多难题，共同攻克了重要药靶CB2-Gi复合物的结构解析以及阐释CB2对配体选择性的机制等诸多科学问题，是该课题组对靶向GPCR药物设计领域的又一贡献。

值得一提的是，1月30日同期Cell上，来自上海科技大学刘志杰团队以“背靠背”形式发表了“Activation and Signaling Mechanism Revealed by Cannabinoid Receptor-Gi Complex Structures

”研究论文，该研究通过冷冻电镜和晶体学的方法解析了CB2-AM12033的晶体结构，CB2-Gi-AM12033以及CB1-Gi-AM841的冷冻电镜结构，揭示了新合成的化合物AM12033激活CB2，以及AM841激活CB1的结构基础。AM12033和AM841均属于THC类似物，在分类上属于经典结构的大麻素受体激动剂；WIN55212-2属于Aminoalkylindole类大麻素受体激动剂。

美国匹兹堡大学Xiang-Qun Xie课题组Changrui Xing和Zhiwei Fen、上海药物所徐华强课题组博士生庄友文、美国温安洛研究所（Van Andel Institute）博士后徐廷海（药物所2017届博士毕业生）为论文的共同第一作者。参加这项研究的单位还有美国匹兹堡大学和美国温安洛研究所。此项工作得到国家科学技术部、美国国立卫生研究院和Van Andel基金会的经费支持。此外，在该项研究中，上海药物所博士生庄友文得到中国科学院大学国际联合培养项目的资金支持，在该项研究中攻克了蛋白样品表达及优化、复合物稳定性等难题，与徐廷海一起完成了冷冻电镜数据收集和相关结构解析。

[论文链接](#)



WIN55212-2激活下人源2型大麻素受体CB2与Gi蛋白复合物的冷冻电镜三维结构。图的左边展示了结合口袋重要氨基酸的能量贡献分布，基于结构设计并合成的新的CB2选择性配体XIE55和XIE57以及CB2受体ICL3与G_i的相互作用界面。

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](https://www.iikx.com)转发