

收藏本站 设为首页

English 联系我们 网站地图 邮箱 旧版回顾



面向世界科技前沿, 面向国家重大需求, 面向国民经济主战场, 率先实现科学技术跨越发展, 率先建成国家创新人才高地, 率先建成国家高水平科技智库, 率先建设国际一流科研机构。

——中国科学院办院方针



官方微博



官方微信

首页 组织机构 科学研究 人才教育 学部与院士 资源条件 科学普及 党建与创新文化 信息公开 专题

搜索

首页 > 科研进展

生物物理所等在大麻素受体的结构生物学研究中获重要成果

文章来源: 生物物理研究所 发布时间: 2017-07-07 【字号: 小 中 大】

我要分享

中国科学院生物物理研究所刘志杰课题组与合作者成功解析了人源大麻素受体CB₁ (human Cannabinoid Receptor 1, CB₁) 与激动剂——四氢大麻酚 (THC) 类似物复合物的三维精细结构, 揭示了大麻素受体在激动剂调控下的结构特征和激活机制。北京时间7月6日凌晨, 该项成果以 *Crystal structures of agonist-bound human cannabinoid receptor CB₁* 为题在国际学术期刊《自然》(Nature) 上发表, 并作为重点文章推介。

G蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptor, GPCR) 是人体内最大的细胞膜表面受体家族, 在细胞信号转导过程中发挥核心作用。GPCR也是药物研发领域的“宠儿”, 目前有近40%的上市药物以GPCR为作用靶点。GPCR家族成员具有非常保守的七次跨膜螺旋结构, 配体与受体结合后, 通过跨膜区的构象变化, 将信息传递到细胞内。配体的性质决定GPCR的状态: 起激活作用的配体 (激动剂) 使受体活化, 而起抑制作用的配体 (拮抗剂) 则抑制受体活性的发挥。针对不同的GPCR, 激动剂或拮抗剂配体具有不同的药物开发价值。

大麻素受体CB₁是人类中枢神经系统表达量最高的GPCR之一, 其配体 (包括激动剂和拮抗剂) 可用于治疗疼痛、炎症、神经退行性疾病、肥胖症以及肝纤维化等。去年10月, 刘志杰课题组率先在《细胞》(Cell) 上发表了人源大麻素受体CB₁与拮抗剂小分子AM6538复合物的高分辨率三维结构, 该结构揭示了CB₁在非活化状态下的构象以及拮抗剂小分子与受体之间的作用模式, 对设计更加特异、副作用更小的拮抗剂类药物具有极大的促进作用。而激动剂小分子, 例如大麻素的主要精神类成分THC, 是如何与CB₁相互作用以及受体的活化机制等尚不清楚。

目前已经解析的GPCR三维结构中大部分是与拮抗剂配体的复合物, 与激动剂结合的活化状态的GPCR构象非常活跃而且不稳定, 解析其复合物结构的难度相对较大。为获得大麻素受体CB₁与激动剂复合物的三维结构, 刘志杰课题组与美国东北大学的Makriyannis实验室合作, 基于THC, 设计和筛选了一系列特异性高、结合力强的激动剂小分子。经过多轮蛋白纯化及结晶条件筛选和优化后, 成功解析了CB₁与两种新型激动剂小分子AM11542和AMS41的三维精细结构。该结构不仅揭示了激动剂小分子与CB₁的相互作用模式, 更重要的是, 与之前解析的CB₁与拮抗剂小分子复合物结构相比发生了很大的构象变化。其中结合口袋体积的变化53% (激动剂的结合口袋体积: 383埃³, 拮抗剂的结合口袋体积: 821埃³, 1埃= 10⁻¹⁰米) 以及受体的整体结构变化包括蛋白的N端以及七次跨膜螺旋的构象的显著变化 (RMSD (均方根偏差) 为3.5埃) 是在以往解析的GPCR结构中变化最大的。这些结构特征也从分子水平解释了为什么大麻素受体CB₁可以与多种不同类型的配体相互作用, 参与和调控人体中多种非常重要的生理活动, 同时也为今后针对GPCR的药物设计提供了新的思路。

该研究的另一重要发现是, 首次从三维结构上观测到两个氨基酸 (Phe200^{3,36} and Trp356^{6,48}) 在受体激活过程中的协同构象变化, 研究人员将其称之为“twin toggle switch”, 这一协同变化效应可能与CB₁的活化机制密切相关。此外, 通过基于该晶体结构与不同类型CB₁激动剂的分子对接及动力学模拟分析, 得到了不同配体的结合模式并进行了功能性实验验证。为设计针对CB₁的激动剂类药物分子以及探究CB₁受体的活化机制提供了非常重要的结构基础。

中科院生物物理所博士研究生华和是该文的第一作者, 研究员刘志杰是该文的共同通信作者。参与该研究工作的合作单位包括: 上海科技大学iHuman研究所、美国东北大学(Northeastern University)、南加州大学(the University of Southern California)、Scripps研究所(The Scripps Research Institute, Florida)、北京计算科学研究中心和GPCR研究联盟(GPCR Consortium)。

该研究得到了国家自然科学基金委、科技部、上海市政府、美国NIH的资助和支持。

[文章链接](#)

热点新闻

中科院党组重温习近平总书记重...

中科院党组学习贯彻习近平总书记对中央...
中科院召开巡视整改“回头看”工作部署会
中科院2018年第二季度两类重点工作筛选结...
白春礼会见香港特别行政区行政长官林郑...
中科院党组2018年夏季扩大会议召开

视频推荐



【新闻联播】“率先行动”计划 领跑科技体制改革



【河北卫视】保定: 集聚创新要素 打造半导体信息产业园

专题推荐



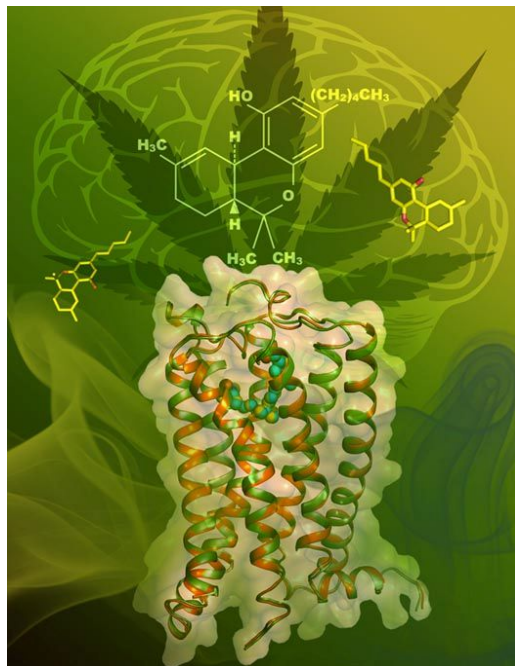


图1: CB₁与激动剂小分子复合物的晶体结构。

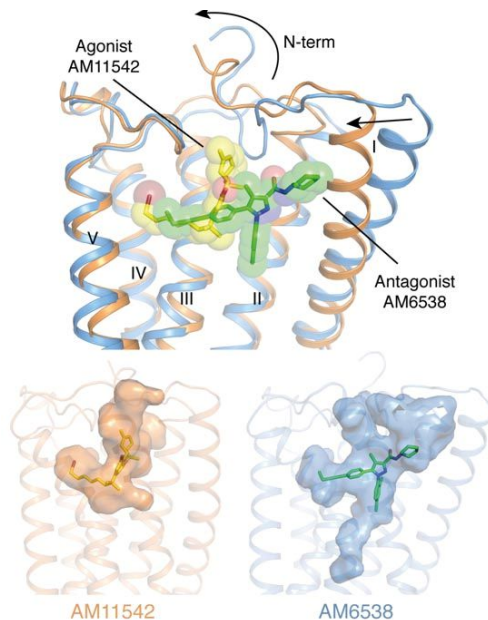


图2: 激动剂与拮抗剂小分子结合方式及结合口袋比较 (蓝色: 与拮抗剂AM6538结合的受体; 橙色: 与激动剂AM11542结合的受体)。

(责任编辑: 叶瑞优)



© 1996 - 2018 中国科学院 版权所有 京ICP备05002857号 京公网安备110402500047号 联系我们
地址: 北京市三里河路52号 邮编: 100864