

中国科学家首次解析了人源NMDA受体

2020年03月05日 版面：A3

作者：耿挺

《细胞报告》日前在线发表由中国科学院神经科学研究所、脑科学与智能技术卓越创新中心竺淑佳研究组，浙江大学冷冻电镜中心张兴研究组及中国科学院药物研究所罗成研究组合作完成的一项研究论文。该研究首次解析了人源NMDA受体GluN1/GluN2A亚型近原子分辨率的冷冻电镜三维结构，并探究了其质子敏感性的分子机制和结构基础。

作为兴奋性离子型谷氨酸受体家族的核心成员之一，NMDA受体在神经发育及形成、学习与记忆的可塑性中发挥着重要的作用。NMDA受体功能障碍与诸多神经系统疾病密切相关，如脑缺血、抑郁症、中风、精神分裂症、帕金森病及阿尔兹海默症等。因此，NMDA受体一直是神经药理学领域的研究热点及药物靶点。在拓扑学结构上，NMDA受体形成异源四聚体离子通道蛋白。两个GluN1是必须亚基，另外两个GluN2亚基的组成决定离子通道的生物物理学特性。GluN2A与GluN2B主要表达在与学习/记忆密切相关的皮层及海马区域。GluN2B在动物出生前脑内占主导性表达，出生后逐渐减少，并分布于突触外区域；GluN2A表达随年龄逐渐增多，主要分布于突触后膜上。

在兴奋性突触信号的传递过程中，突触前膜在释放谷氨酸的同时也会释放氢离子，这些氢离子对NMDA受体的通道活性起抑制作用。但到目前为止，氢离子抑制NMDA受体活性的作用机制尚不明确。竺淑佳组的研究实习员张金宝通过多个突变体的筛选，纯化并得到了稳定表达的人源GluN1/GluN2A NMDA受体，并与浙江大学电镜平台工程师常胜海一起通过单颗粒冷冻电镜技术解析了不同pH条件下人源GluN1/GluN2A亚型NMDA受体的三维构象。通过比较高/低pH条件下的构象差异，研究人员不仅证明了质子传感器主要存在GluN2A亚基的N-末端结构域，还解析了质子传感器对离子通道的变构调节机制。在高PH条件下，GluN2A亚基的N-末端结构域保持开放且扭转的构象；在质子化过程中，N-末端结构域向关闭及去扭转构象转变。该研究丰富了NMDA受体的结构生物学和神经药理学研究，为药物设计、筛选及新药研发提供重要的理论依据。

编辑：chunchun 审核：刘纯

 点击下载PDF (/www.shkjb.com/FileUploads/pdf/190109/kj01093.pdf)

证件信息：沪ICP备10219502号 (<https://beian.miit.gov.cn>)

 沪公网安备 31010102006630号 ([http://www.beian.gov.cn/portal/registerSystemInfo?](http://www.beian.gov.cn/portal/registerSystemInfo?recordcode=31010102006630)

[recordcode=31010102006630](http://www.beian.gov.cn/portal/registerSystemInfo?recordcode=31010102006630))

中国互联网举报中心 (<https://www.12377.cn/>)

Copyright © 2009-2022

上海科技报社版权所有

上海科茨多媒体发展有限公司技术支持



([//bszs.conac.cn/sitename?method=show&id=5480BDAB3ADF3E3BE053012819ACCD59](http://bszs.conac.cn/sitename?method=show&id=5480BDAB3ADF3E3BE053012819ACCD59))