中國科學院物理研究所
Institute of Physics, Chinese Academy of Sciences

兴奋剂发挥功能的生物物理机理

--配体调控甘氨酸受体的分子机理

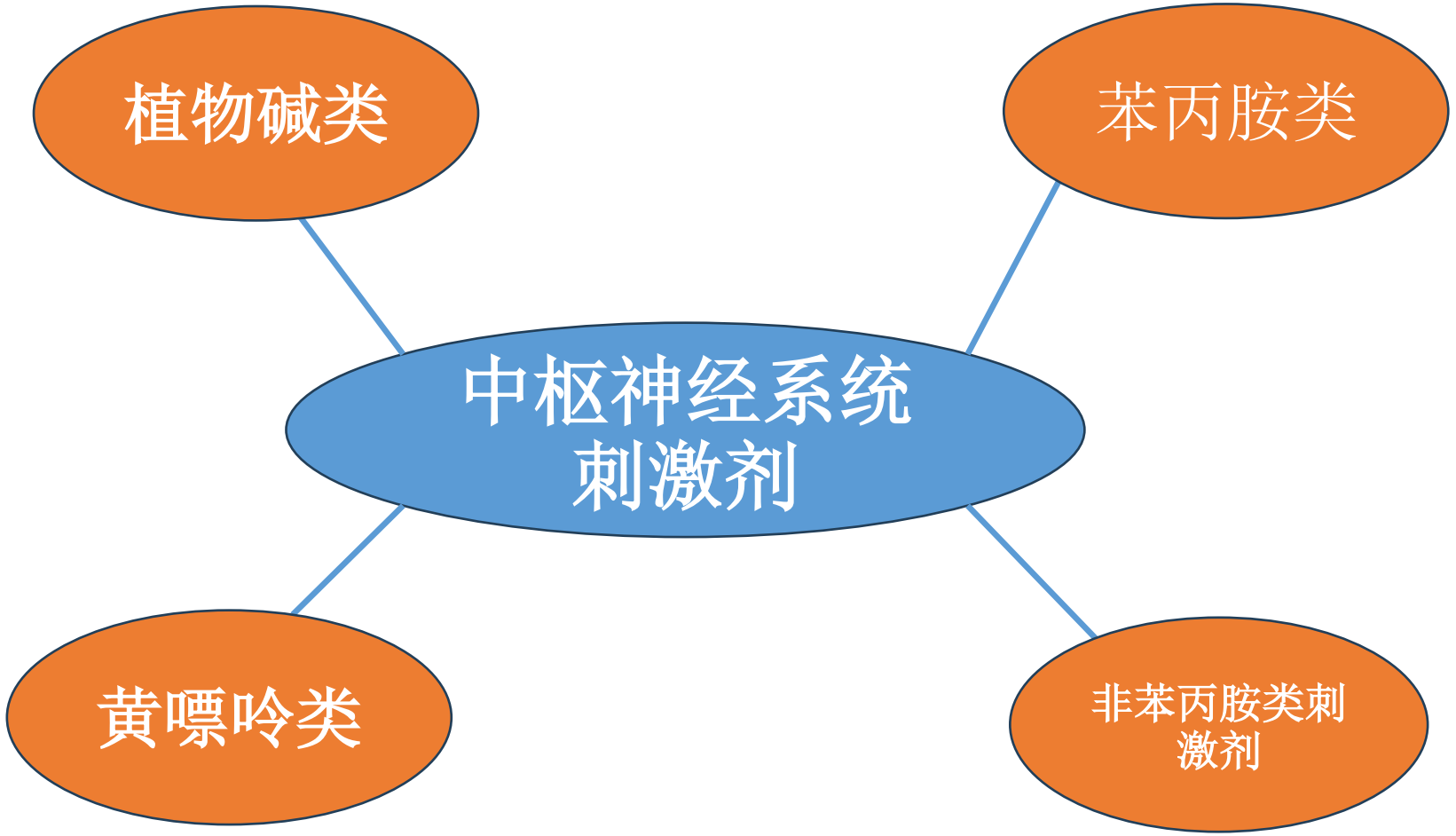
朱洪涛

中科院物理所&中国科学院大学

2026-01-04

兴奋剂的定义和分类

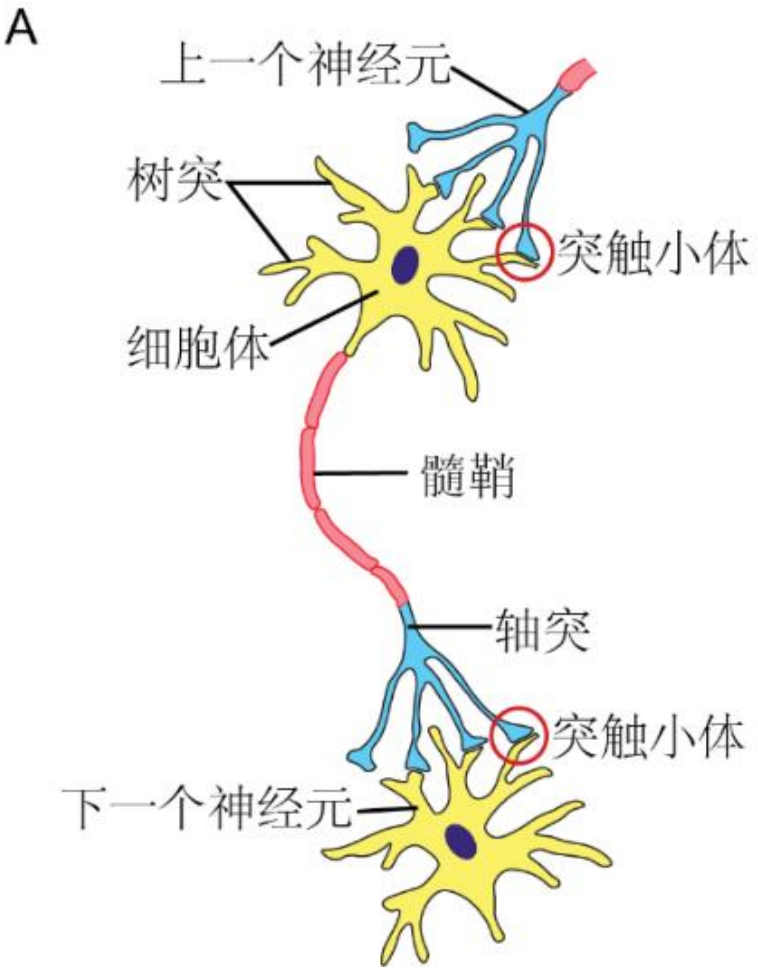
兴奋剂（刺激剂；Stimulant）能提高中枢神经系统或外周神经系统机能活动的一类精神药物。

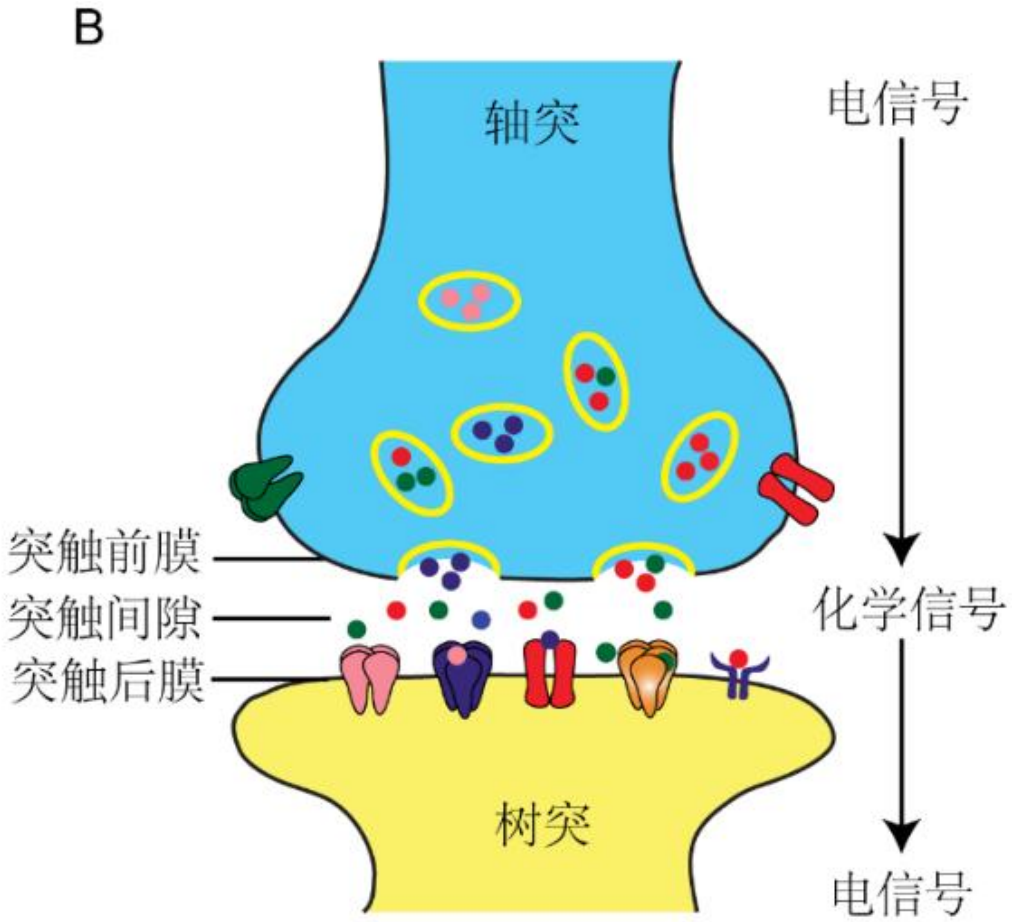


“困了累了喝红牛”

容量	营养成分表	单瓶成分表
250ML	能量233KJ 牛磺酸125mg 咖啡因50mg 肌醇50mg 赖氨酸50mg 烟酰胺10 mg 维生素B6 1mg 维生素B123μg	**能量582KJ（139大卡）** **牛磺酸312.5mg** **咖啡因125mg** **肌醇125mg** **赖氨酸125mg** 烟酰胺25 mg 维生素B6 2.5mg 维生素B12 7.5μg

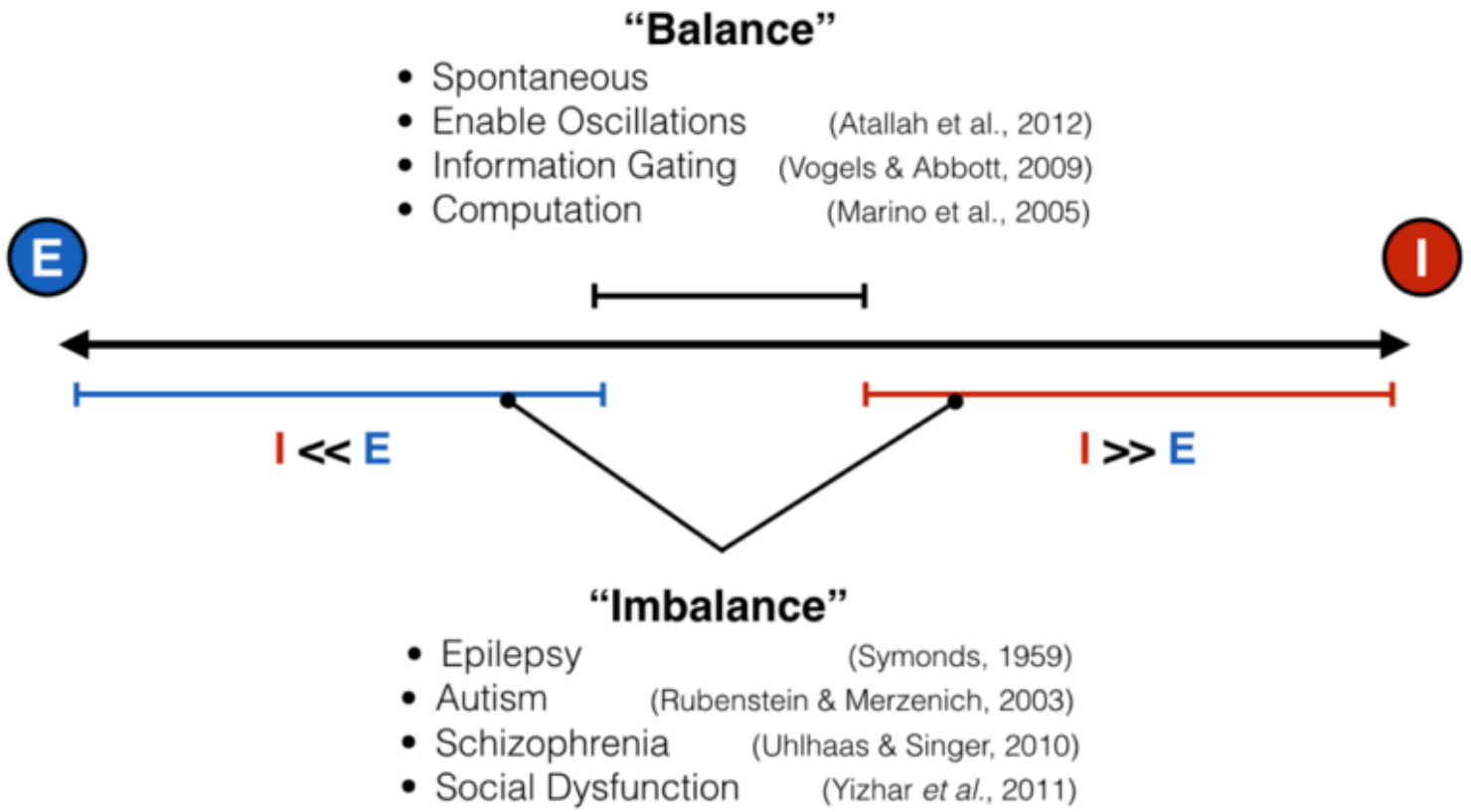
神经突触负责连接神经元





突触小体会起到放大信号的作用。

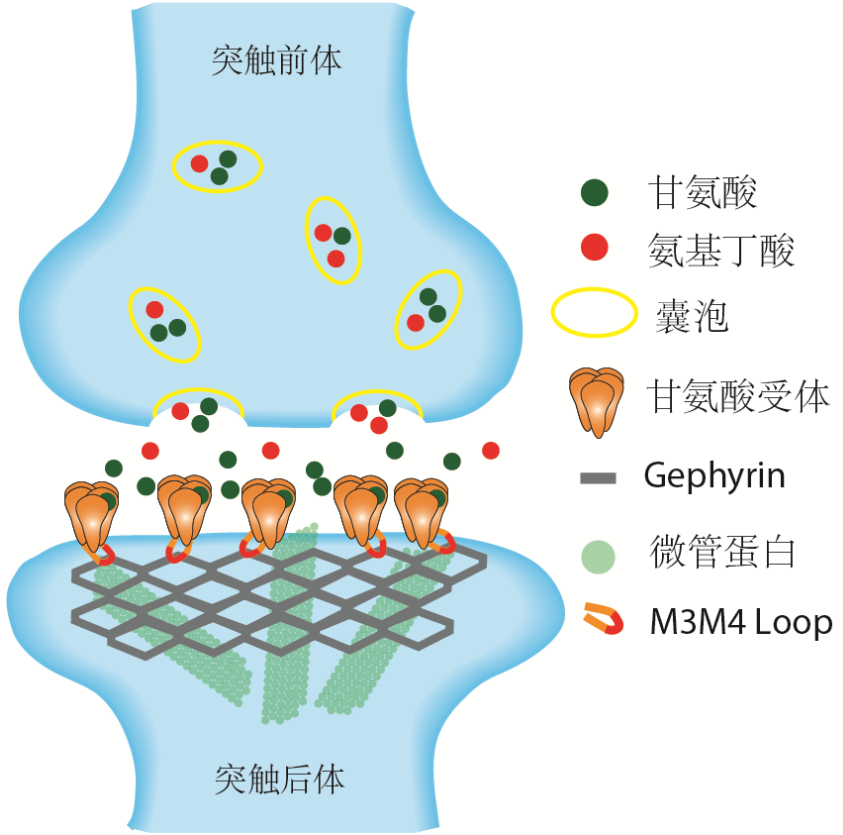
维持神经信号的平衡至关重要



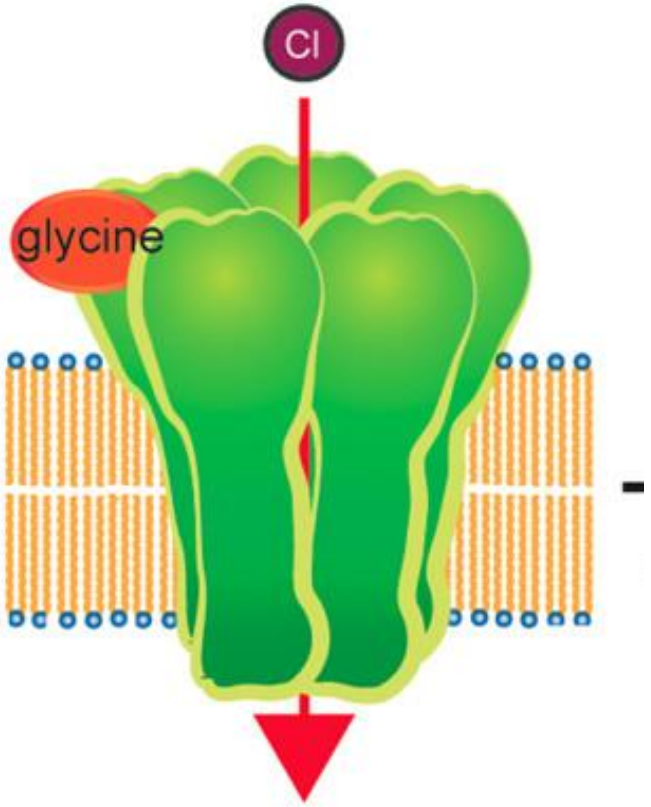
神经提系统的稳定的本质是兴奋性和抑制性信号的严格平衡。
神经信号的失衡会引起严重的神经系统紊乱。

Figure prepared by Voytek Lab in UCSD

甘氨酸受体属于抑制性受体



甘氨酸
氨基丁酸
囊泡
甘氨酸受体
Gephyrin
微管蛋白
M3M4 Loop



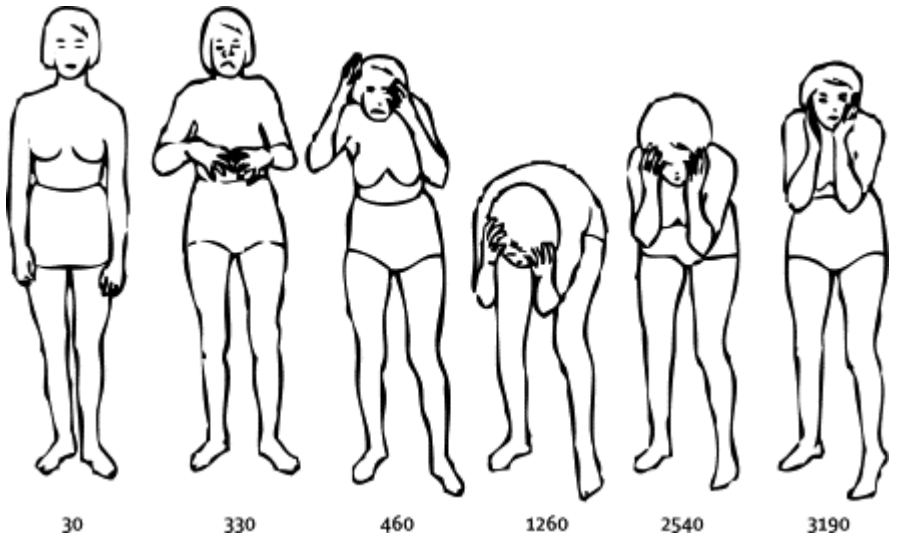
甘氨酸受体是氯离子通道，是抑制性受体。

关键氨基酸的突变会带来严重的身体疾病。

甘氨酸受体相关的疾病

Stiff person syndrome

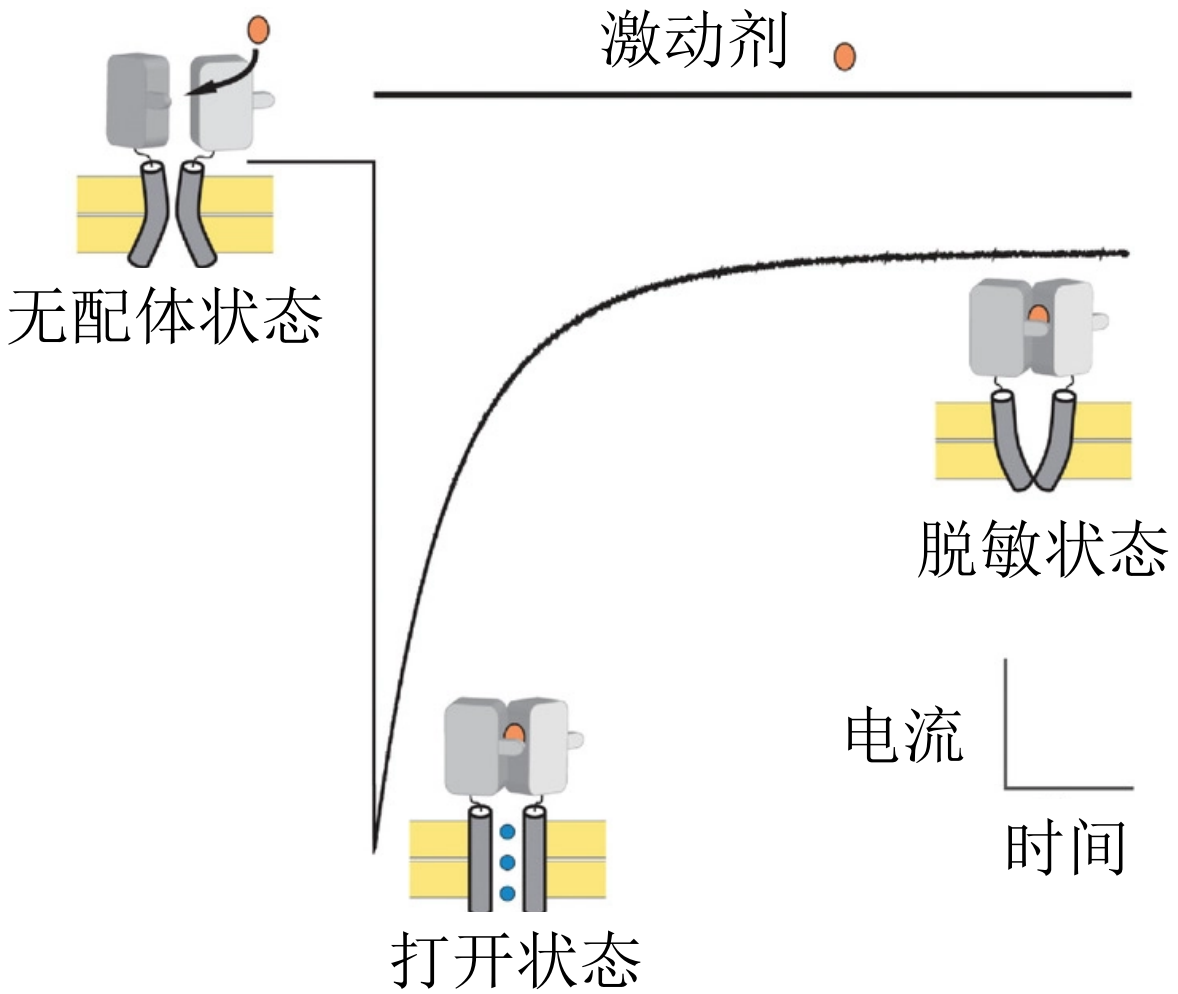
https://www.youtube.com/watch?v=Ag6WGiJTfAk



Startle disease

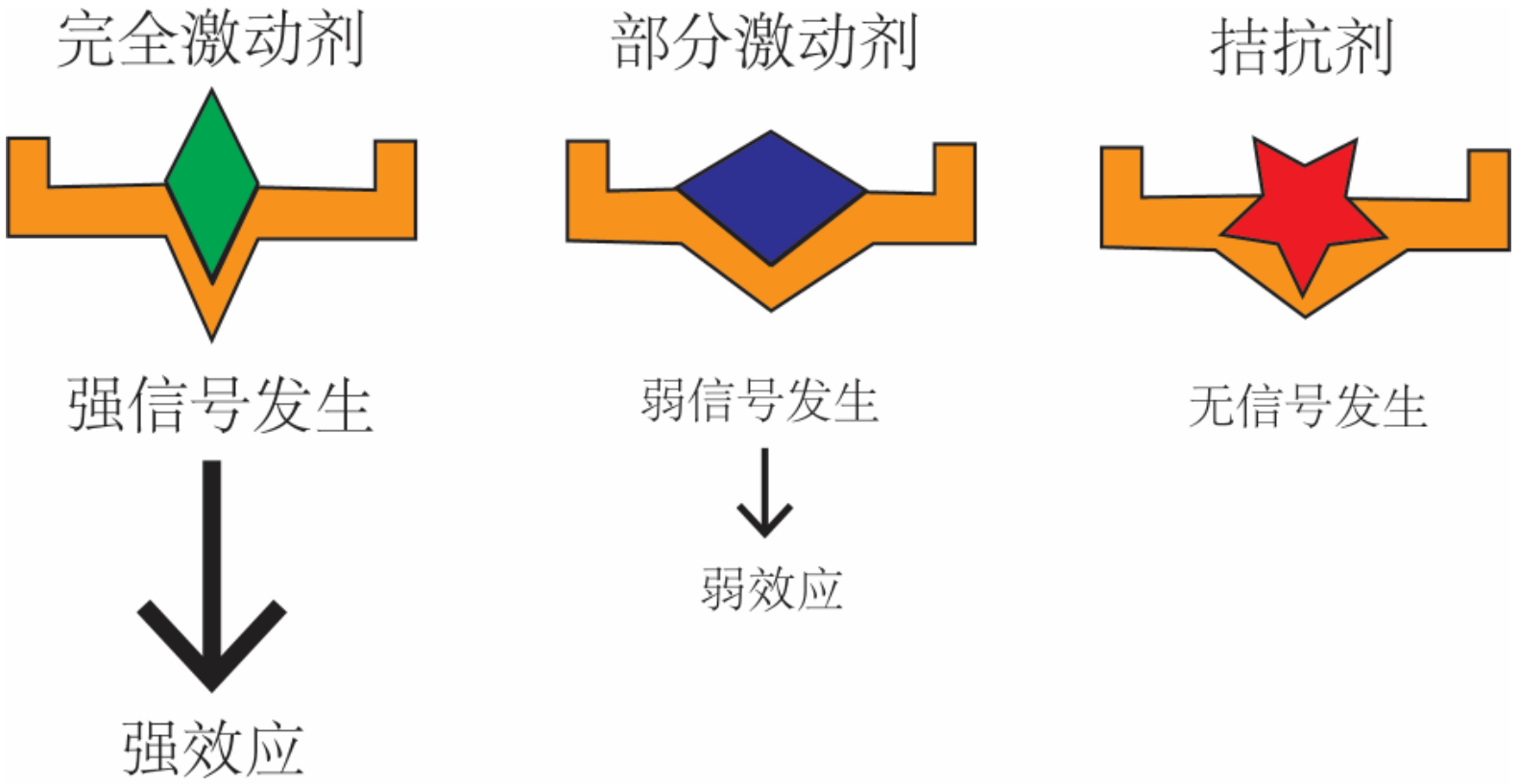
Bakker *et al.*, The Lancet, 2006

离子通道功能示意图



Gielen et al., The Journal of Physiology, 2012

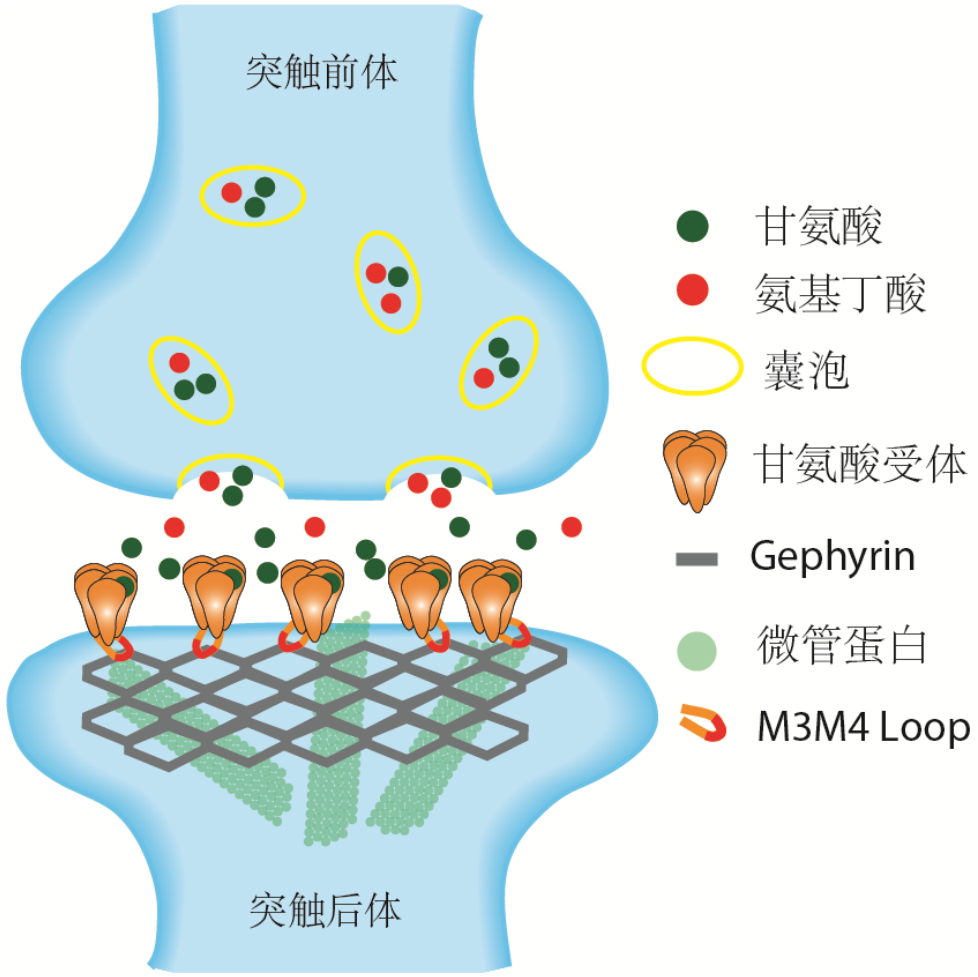
激动剂的分类



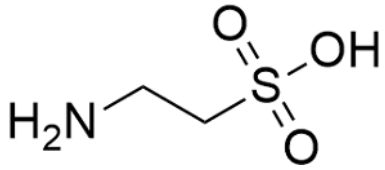
部分激动剂是两性分子，在医药领域有广泛的应用。

From uky.edu

甘氨酸受体的内源性部分激动剂

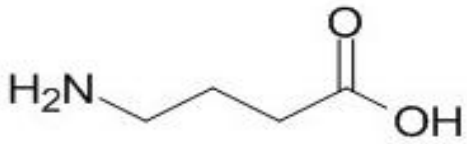


牛磺酸 (Taurine):



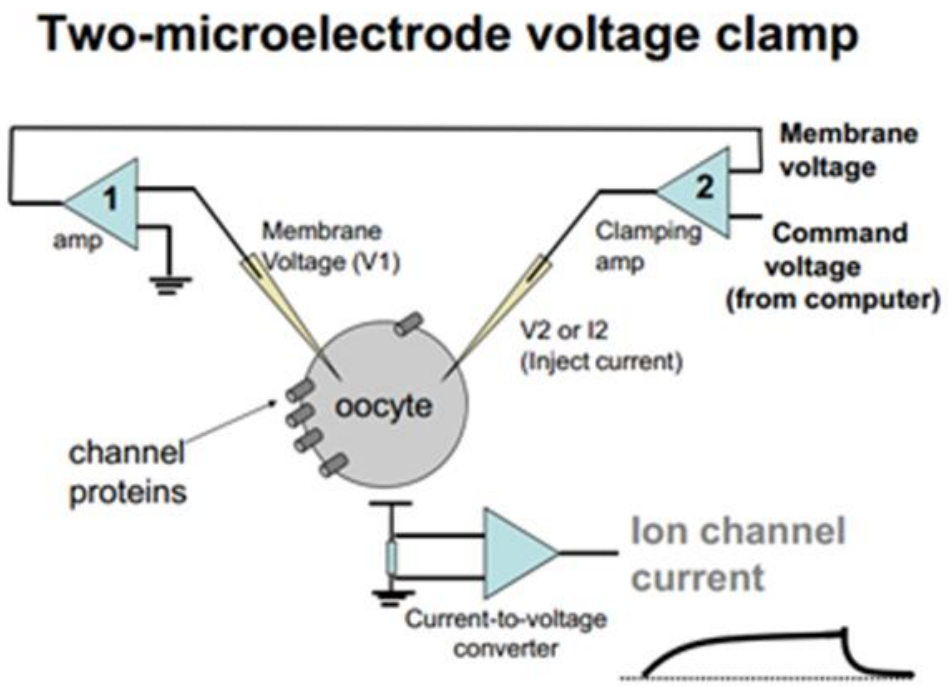
牛磺酸是突触外甘氨酸受体的内源性激动剂。

γ-氨基丁酸 (GABA):



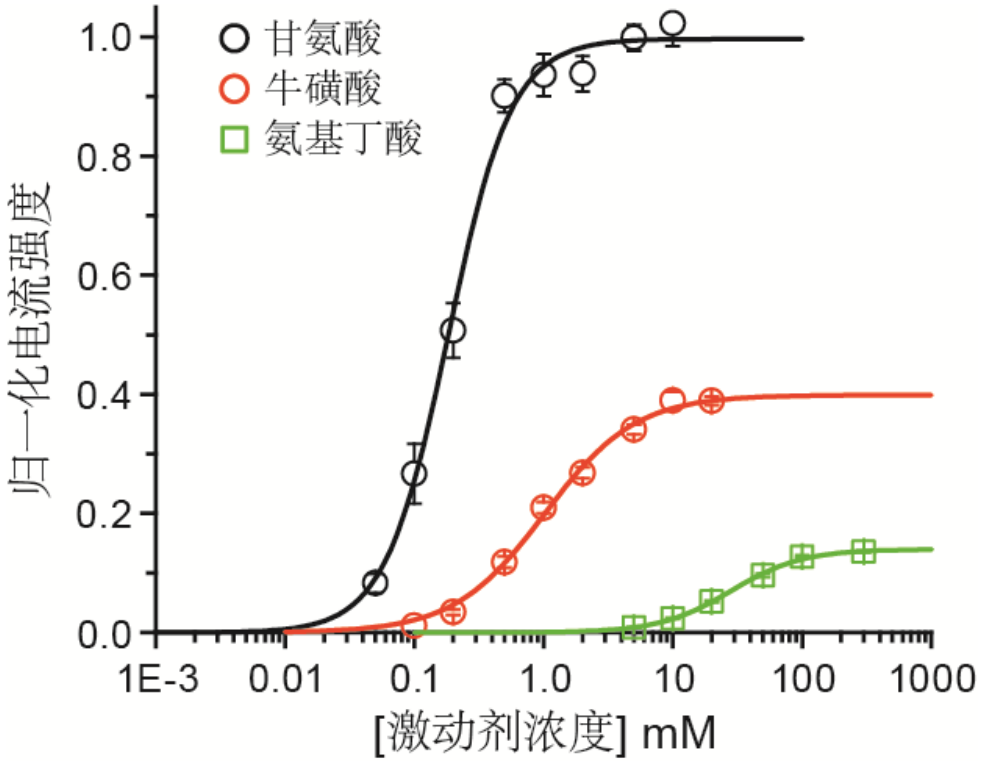
γ-氨基丁酸也是甘氨酸受体的内源性激动剂。

部分激动剂效率低于完全激动剂



双微电极电压钳技术

效率：甘氨酸 > 牛磺酸 > 氨基丁酸



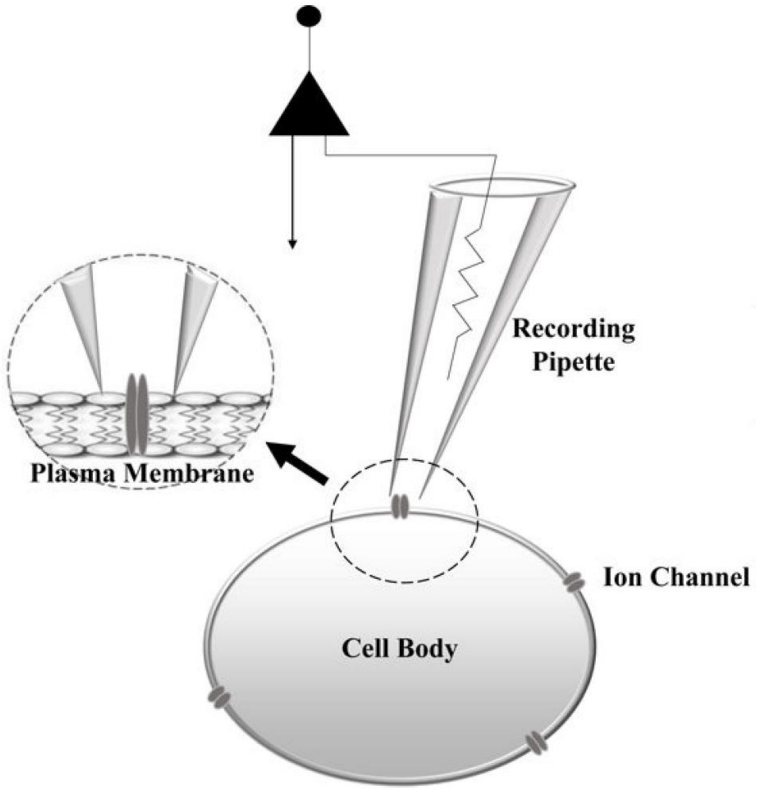
牛磺酸和γ-氨基丁酸是甘氨酸受体的部分激动剂，而甘氨酸是完全激动剂。

https://en.wikipedia.org/wiki/Voltage_clamp

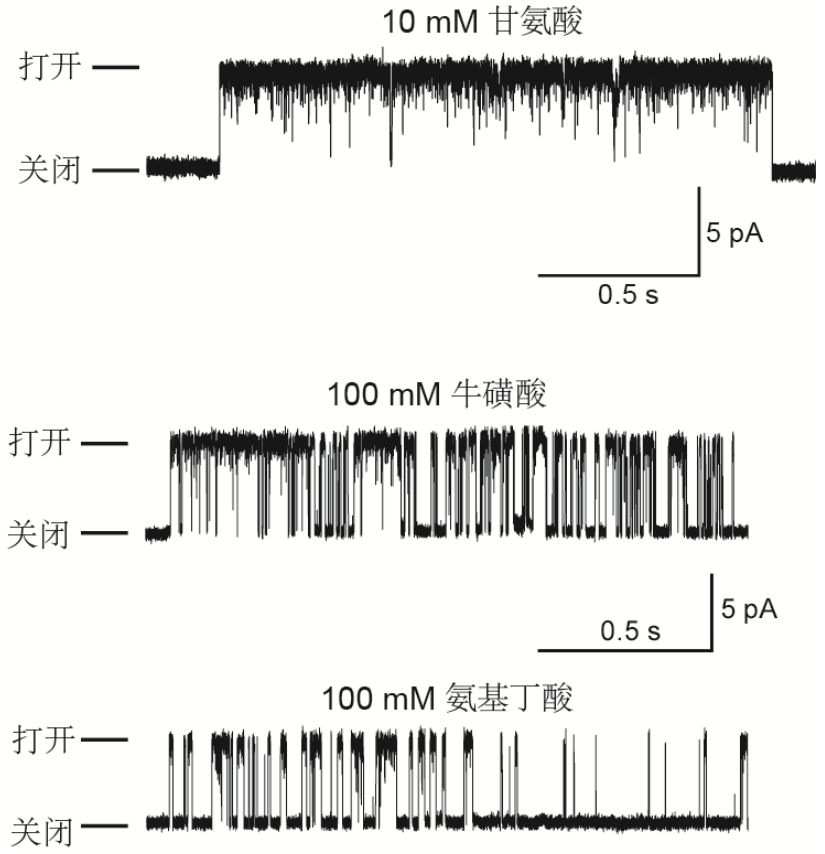
Yu J, Zhu H. *et al*., Cell, 2021

部分激动剂效率低于完全激动剂

效率：甘氨酸 > 牛磺酸 > 氨基丁酸



膜片钳技术
1991年诺贝尔奖



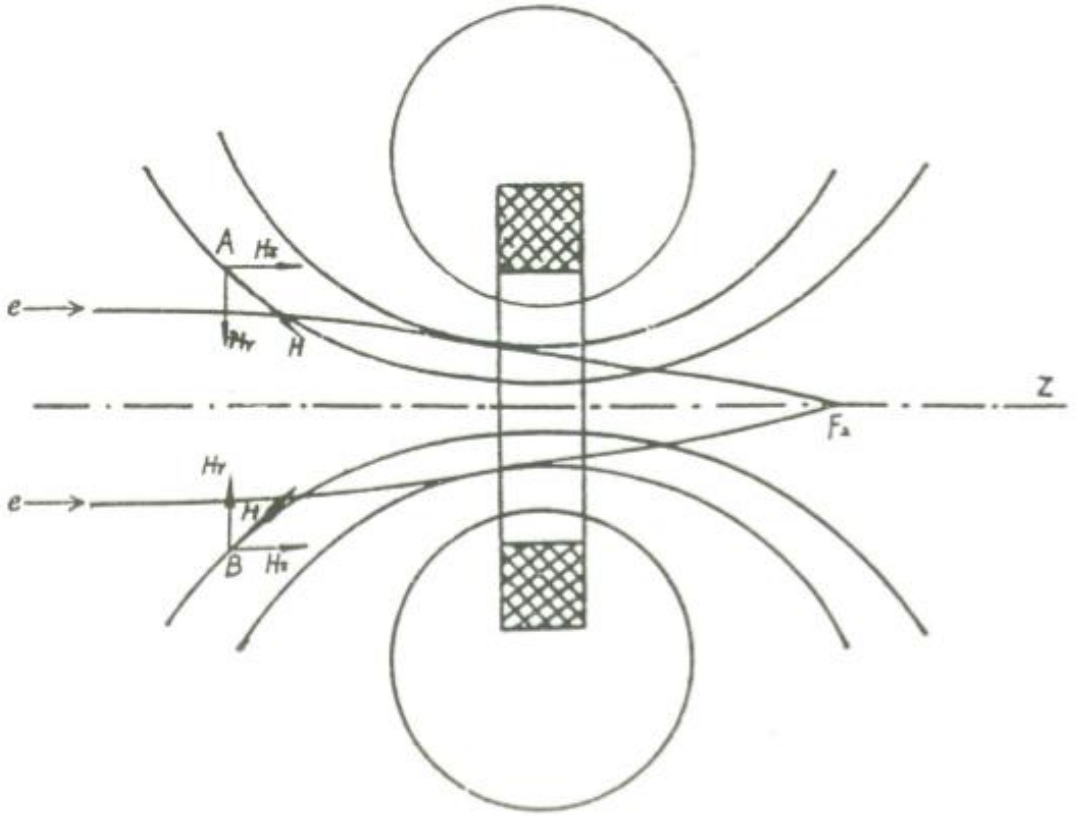
牛磺酸和γ-氨基丁酸不能完全打开甘氨酸受体。

Leyrer-Jackson. *et al*., Methods Mol Biol, 2019

Yu J, Zhu H. *et al*., Cell, 2021

透射电子显微镜的物理原理

Titan Krios



电子能在磁透镜的作用下汇聚。

透射电子显微镜的物理原理

De Broglie's hypothesis:

$$\lambda = \frac{h}{p}$$

λ: wavelength;
p: momentum;
h: Planck's constant

$$\lambda = \frac{h}{\sqrt{2meV_0}}$$

m: electron mass
e: electron charge
V_0 : acceleration voltage

Take the relativity into consideration, λ is:

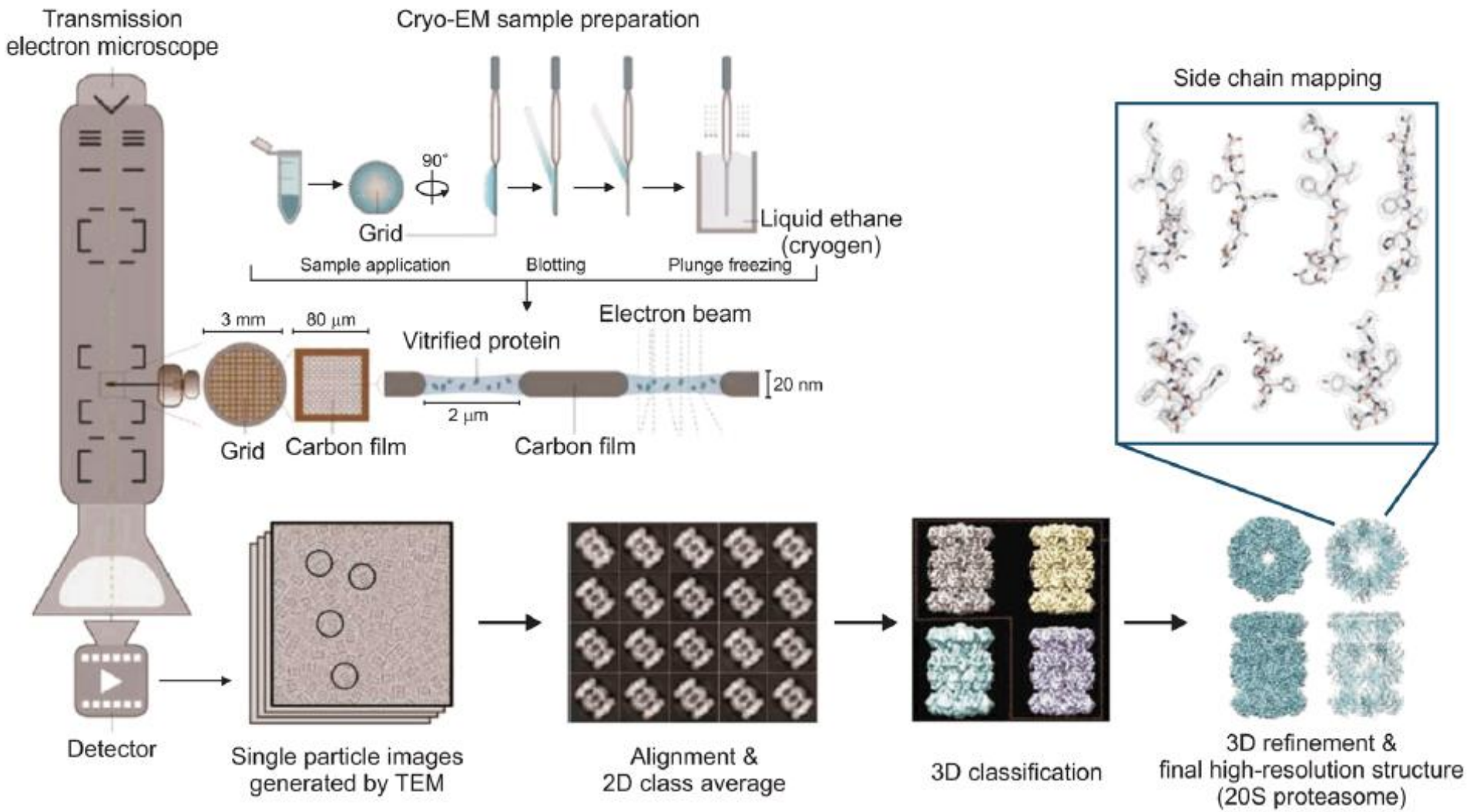
$$\lambda = \frac{h}{\sqrt{2meE_r}}$$

$$E_r = V_0 + \left(\frac{e}{2mC^2}\right){V_0}^2$$

$$\lambda = \frac{1.22639}{\sqrt{V_0 + 0.97845 * 10^{-6}{V_0}^2}}$$

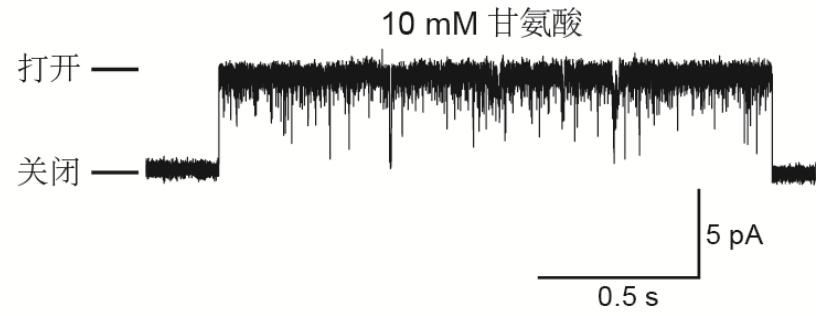
V_0=120kV, $\lambda = 0.033$Å; V_0=200kV, $\lambda = 0.025$Å; V_0=300kV, $\lambda = 0.020$Å

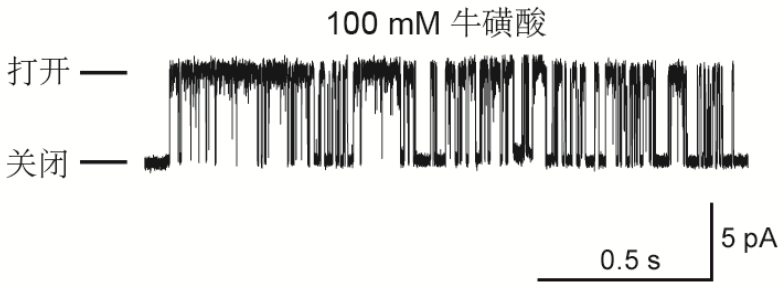
冷冻电镜技术

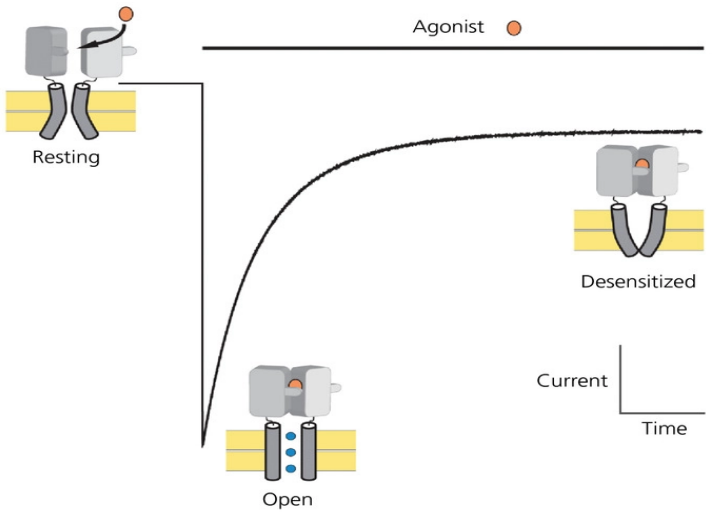


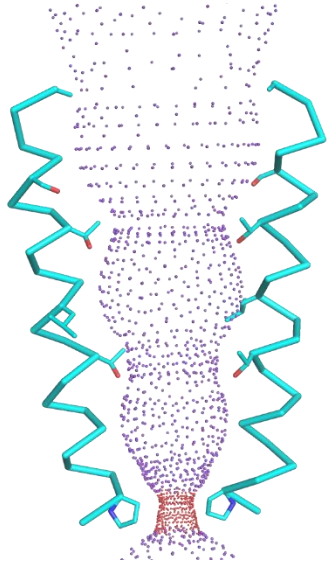
Determination of high-resolution structure through image processing

结合完全激动剂的结构



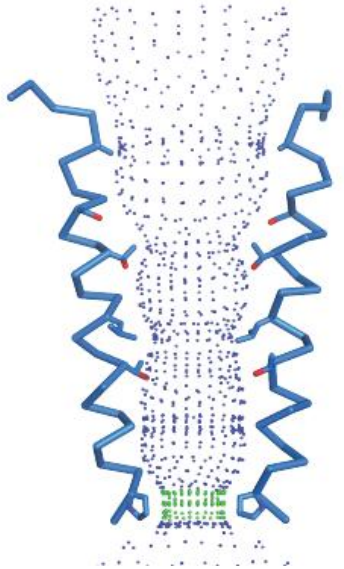






脱敏状态

氯离子通不过

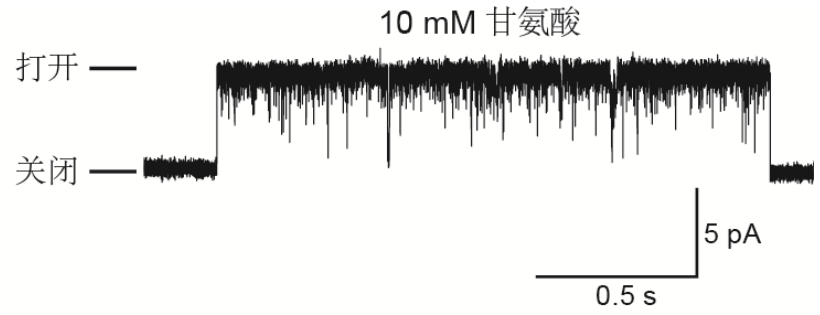


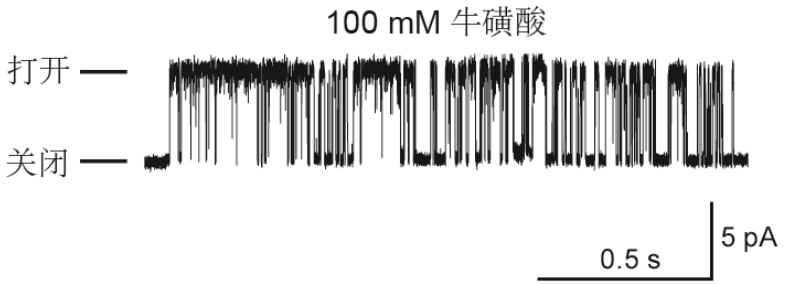
打开状态

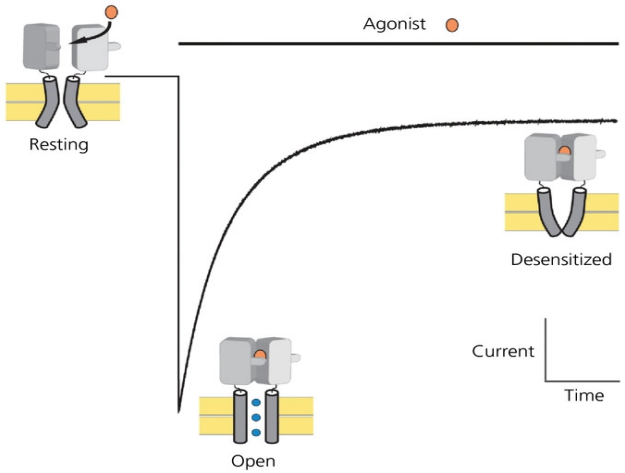
氯离子能通过

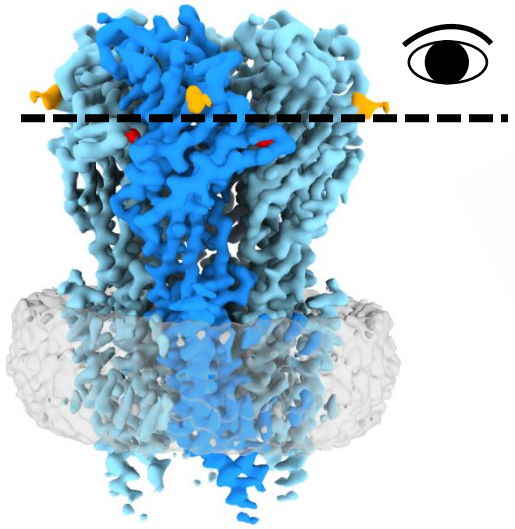
结合完全激动剂捕捉到了两种状态。

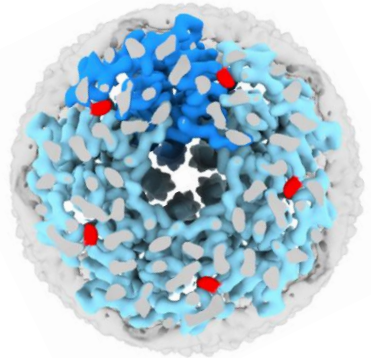
结合部分激动剂的特殊结构

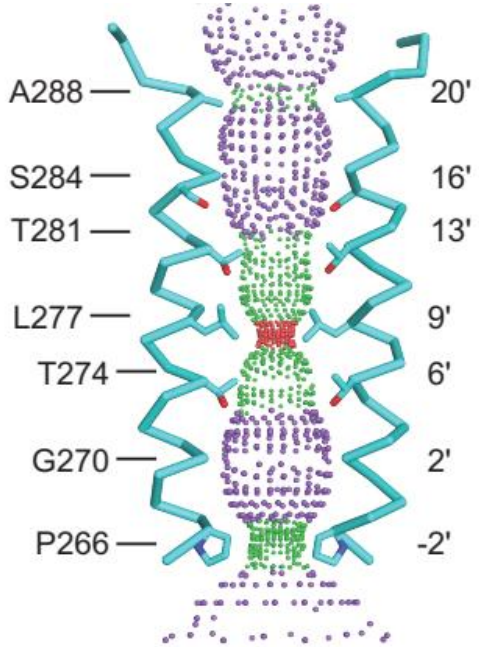












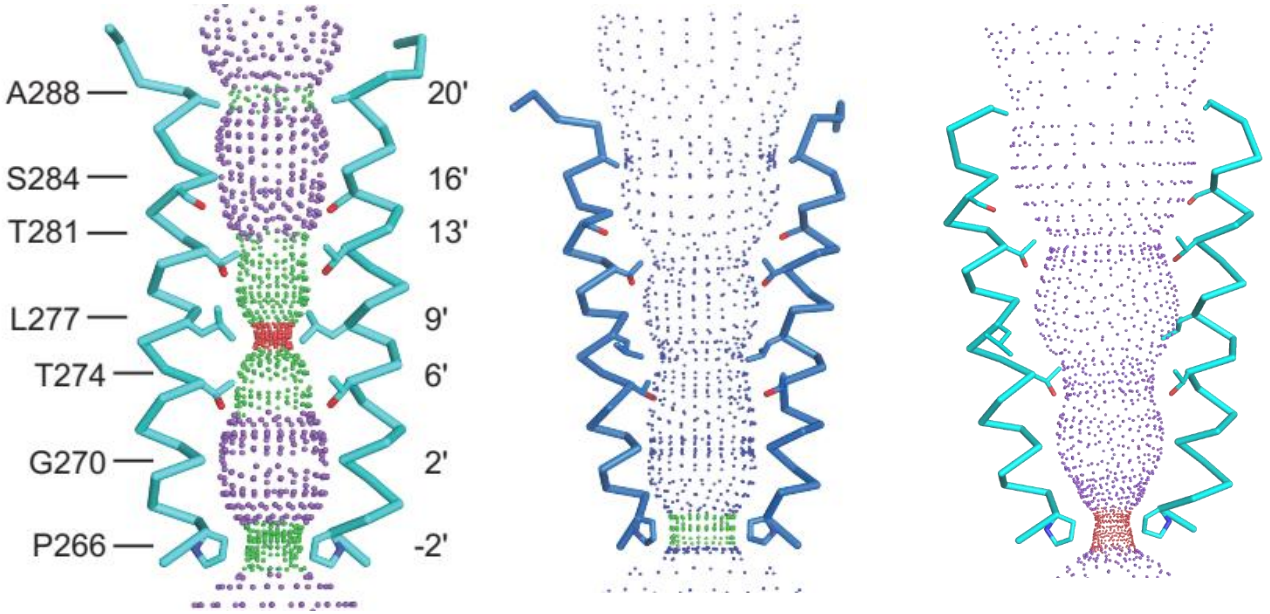
氯离子通不过

结合部分激动剂且通道关闭的状态。

Yu J, Zhu H. *et al.*, Cell, 2021

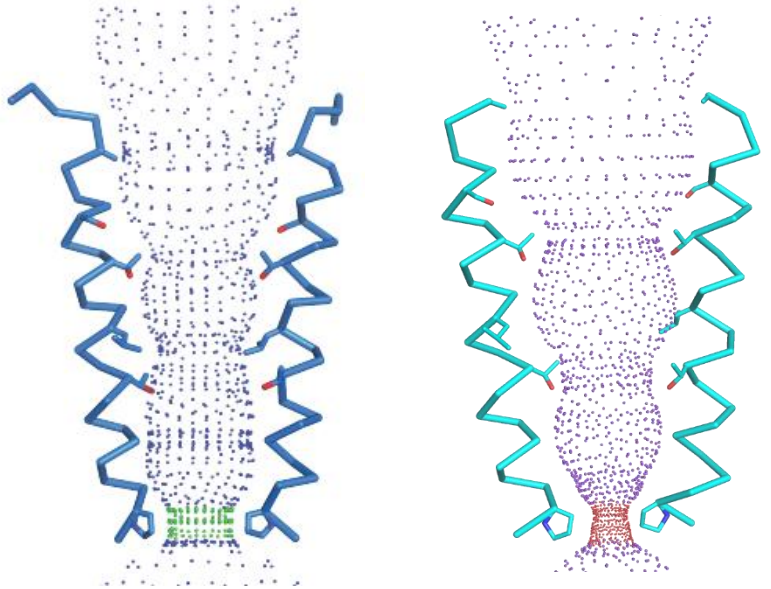
蛋白质结构总结

部分激动剂



关闭状态　　打开状态　　脱敏状态

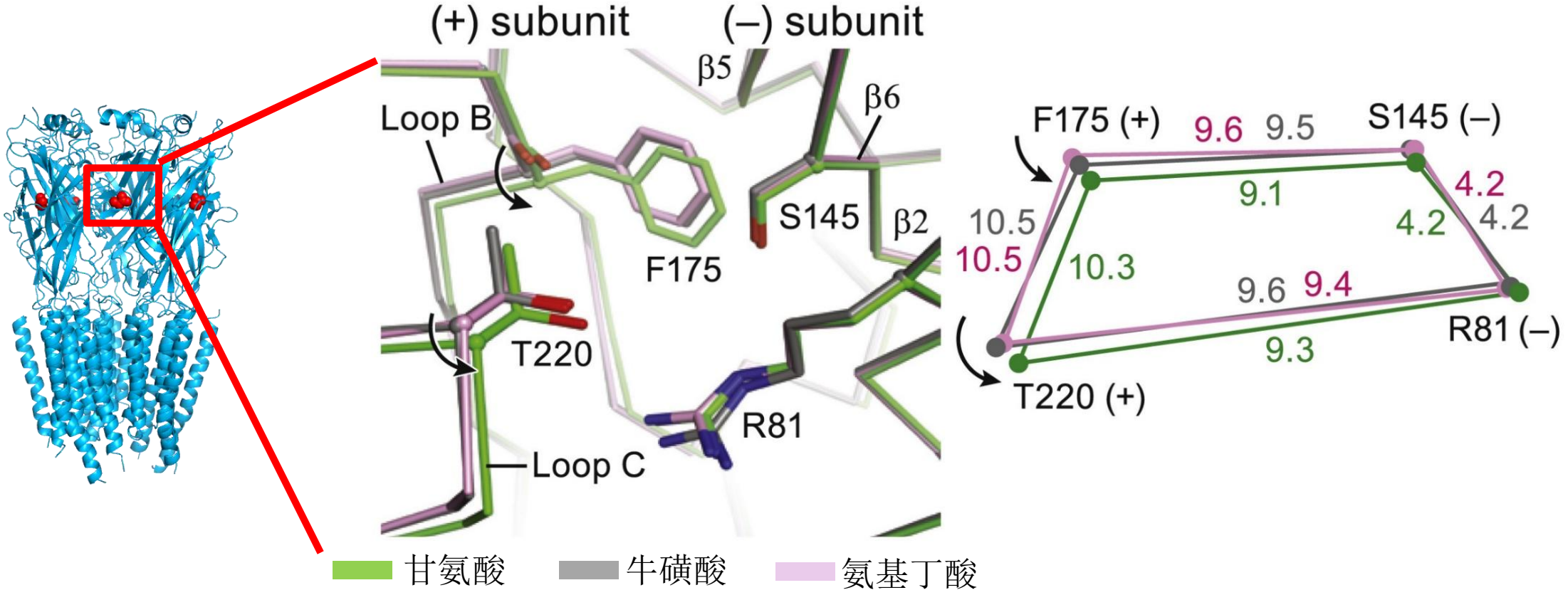
完全激动剂



打开状态　　脱敏状态

关闭状态决定了部分激动剂的效率低。

激动剂的效率与结合口袋的关系



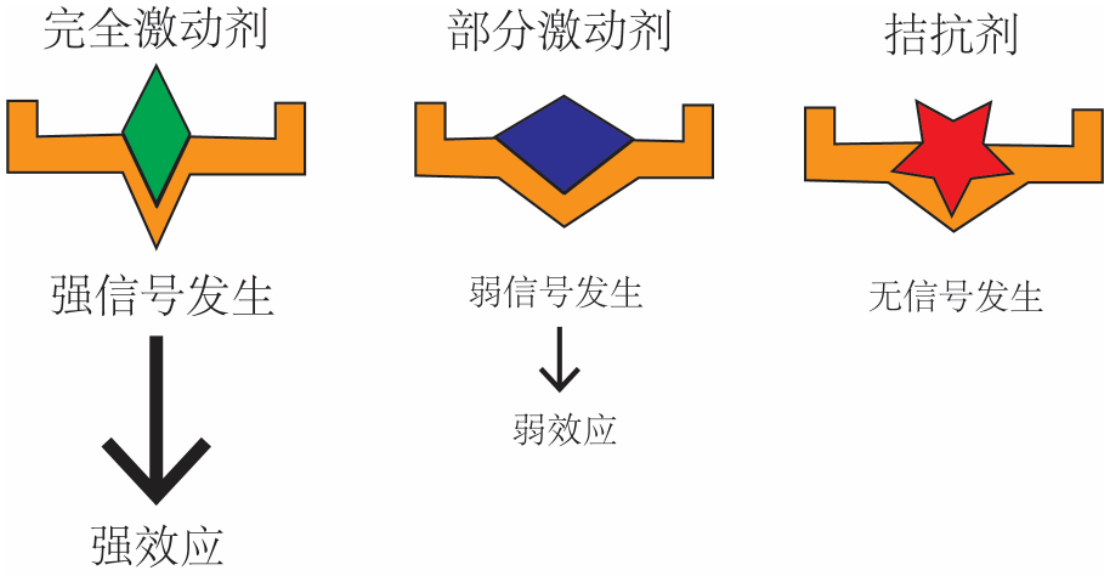
配体结合口袋体积越小，激动剂效率越高；
配体结合口袋体积越大，激动剂效率越低。

“困了累了喝红牛”

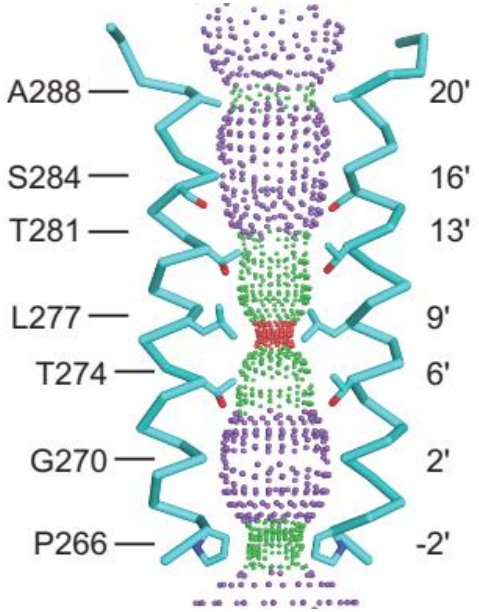
容量	营养成分表	单瓶成分表
250ML	能量233KJ 牛磺酸125mg 咖啡因50mg 肌醇50mg 赖氨酸50mg 烟酰胺10 mg 维生素B6 1mg 维生素B123μg	**能量582KJ（139大卡）** **牛磺酸312.5mg** **咖啡因125mg** **肌醇125mg** **赖氨酸125mg** 烟酰胺25 mg 维生素B6 2.5mg 维生素B12 7.5μg

结合牛磺酸后，甘氨酸受体（抑制性受体）的功能受到了限制，从而导致机体兴奋。

结合拮抗剂会发生什么？

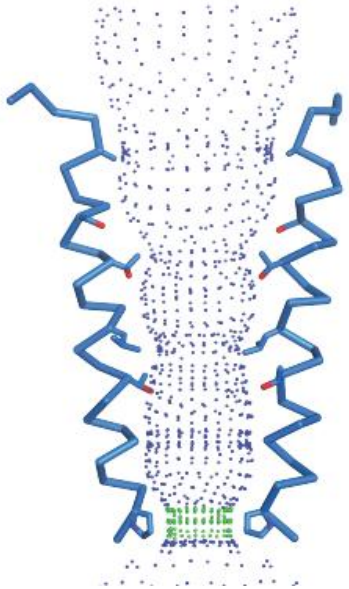


拮抗剂

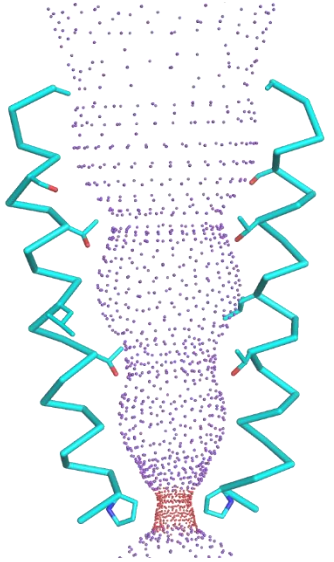


关闭状态

完全激动剂

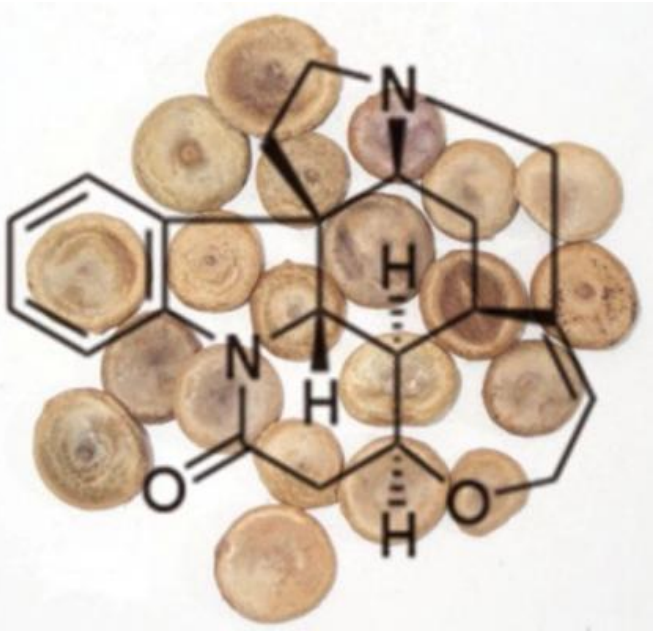


打开状态



脱敏状态

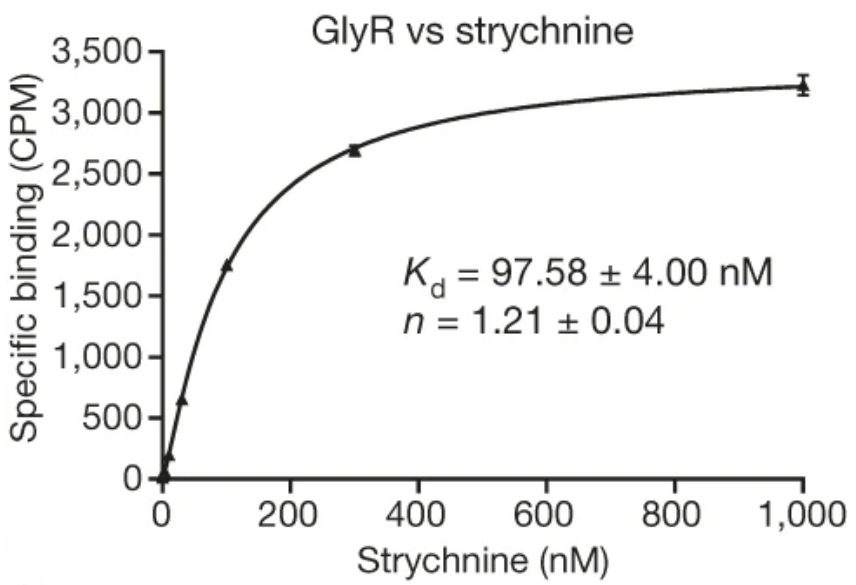
番木鳖碱是甘氨酸受体的拮抗剂

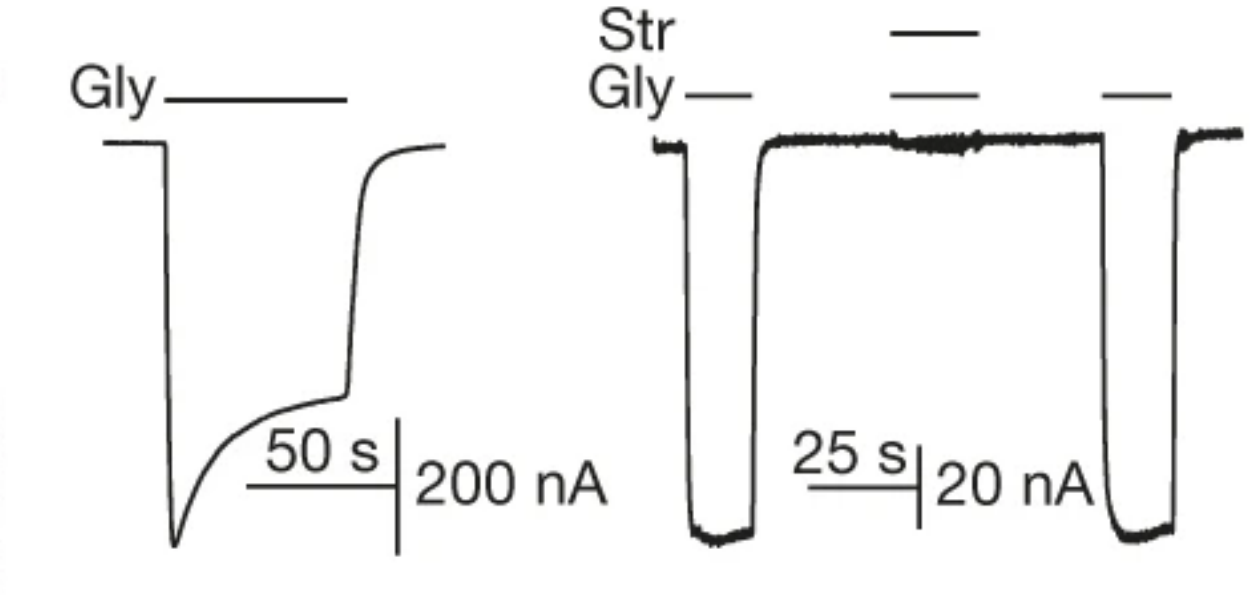


马钱子种子极毒，主要含有番木鳖碱等多种生物碱，在西医中常作为**中枢神经兴奋剂**。

From https://cn.chem-station.com

番木鳖碱是甘氨酸受体的拮抗剂



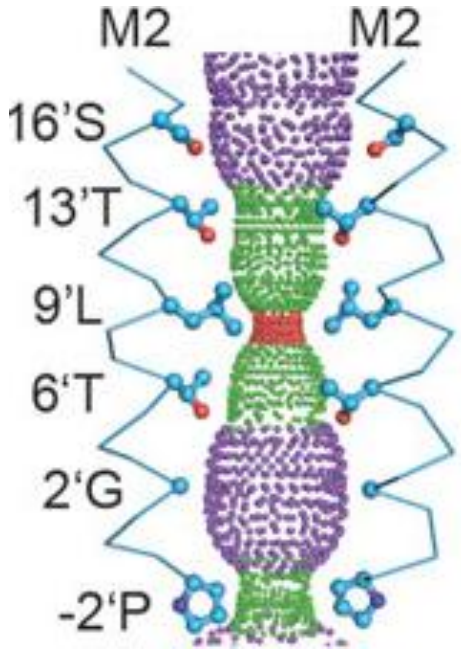


番木鳖碱对甘氨酸受体的亲和力远高于激动剂。

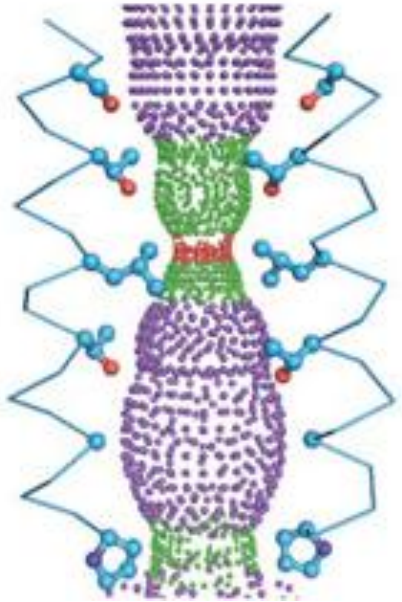
番木鳖碱可以完全抑制甘氨酸受体的功能。

Du *et al.*, Nature, 2014

番木鳖碱是甘氨酸受体的拮抗剂



牛磺酸关闭状态



番木鳖碱

番木鳖碱结合甘氨酸受体后会将受体持续阻碍在关闭状态。

Yu, J, Zhu, H. *et al*., Cell, 2021

番木鳖碱是甘氨酸受体的拮抗剂

1，成人致死量约5-10毫克/公斤，中毒会导致肌肉强直性痉挛、呼吸衰竭甚至死亡。

2，**杀虫剂：**曾用作鼠药或杀虫剂，现已基本淘汰。

总结

1. 兴奋剂能够占据配体结合位点。

2. 兴奋剂的结合抑制了甘氨酸受体的功能。

中國科學院物理研究所
Institute of Physics, Chinese Academy of Sciences

软物质物理实验室

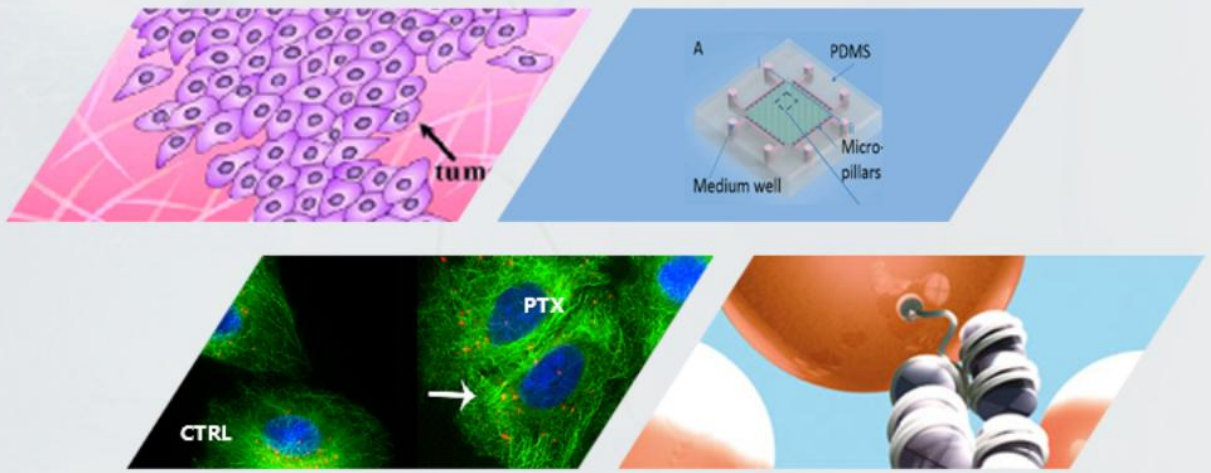
输入你要搜索的内容

首　页 | 实验室概况 | 课题组 | 人员构成 | 研究领域 | 研究进展 | 实验室安全管理 | 仪器设备 | 党群园地

软物质物理研究
是通向生命科学的桥梁

软物质物理实验室将把研究复杂凝聚态物质体系的结构、性能及运动规律作为一个主要方向。

MORE +



欢迎对交叉学科感兴趣的研究生加入

冷冻电镜为主的结构生物学

1. 神经系统相关受体
2. 免疫机制

开发新型生物物理方法

1. NV色心检测离子通道
2. 超强核磁探测蛋白结合金属离子