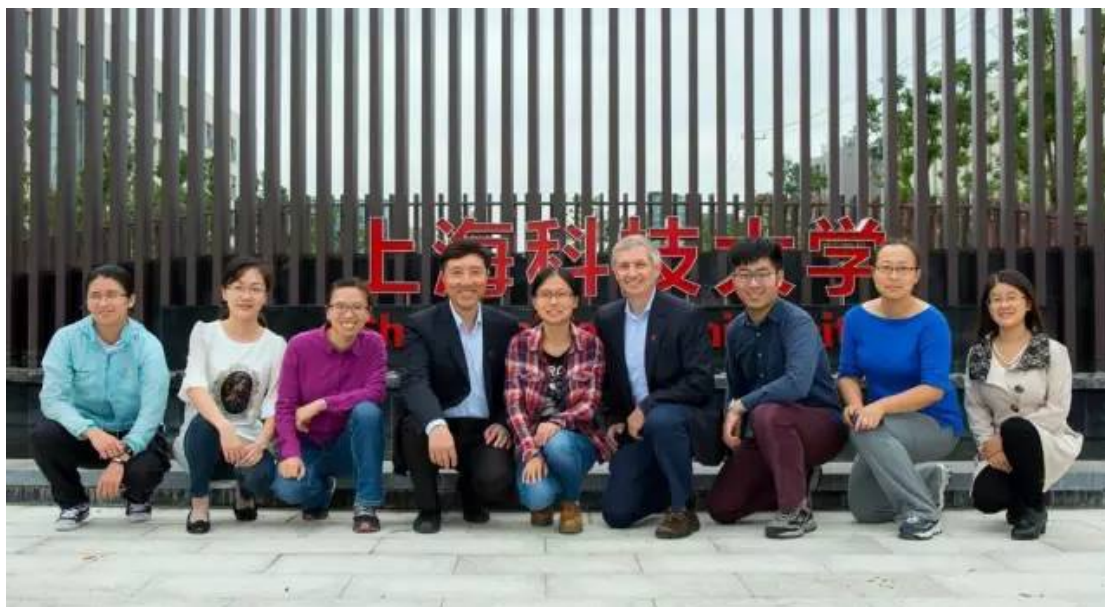


## 刘志杰团队发表人源大麻素受体的晶体结构

### Zhijie Liu Report the Crystal Structure of the Human Cannabinoid Receptor

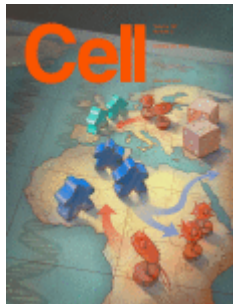
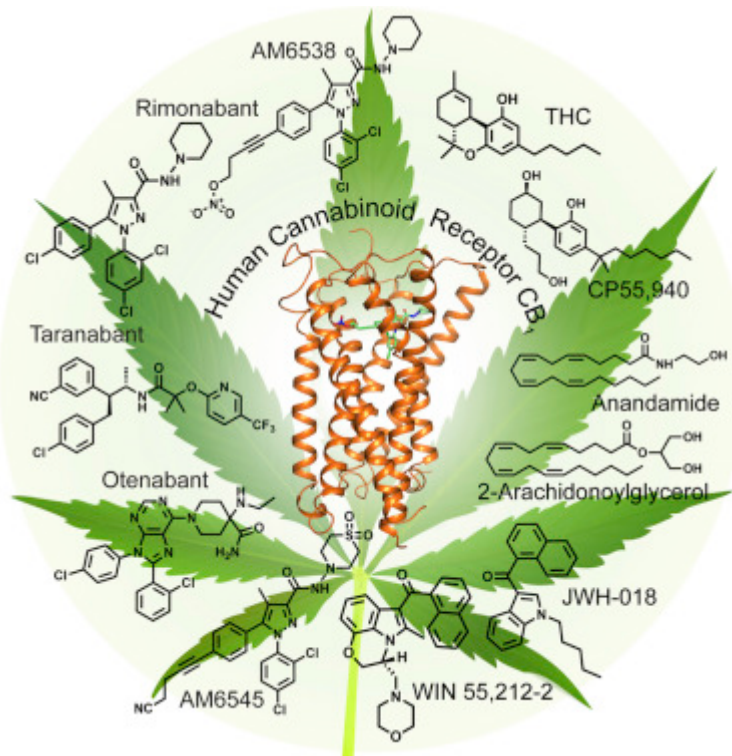


【Cell 系列】上海科技大学 iHuman 研究所的科研团队成功解析了人源大麻素受体(human Cannabinoid Receptor 1, CB1)的三维精细结构，为高特异性、低副作用的药物设计开启新篇章。

大麻作为药物使用已有几千年历史，人源大麻素受体(简称 CB1)作为大麻主要有效成分的作用靶点，是治疗疼痛、炎症、肥胖症以及药物滥用的潜在药物靶点。然而，由于长期以来缺乏 CB1 的结构信息，在过去几年中多个国际药企以 CB1 为靶点的新药研发项目均因严重的副作用终止并造成巨大的经济损失。获得 CB1 拮抗剂复合物的三维精细结构，分析其作用机制，可以对 CB1 拮抗剂类药物的研发提供新的突破方向及解决方案。

上海科技大学等机构的研究人员获得迄今为止最为清晰的 CB1 的结构图。CB1 的三维结构图揭示出四氢大麻酚 (THC) 等分子如何结合到 CB1 上。他们解析了 CB1-AM6538 复合物 2.8 埃分辨率的晶体结构，该晶体结构揭示了 CB1 中拮抗剂小分子 AM6538 复杂的疏水结合口袋。AM6538 非共价的紧密结合模式使其具备了成为长效缓释药物分子的巨大潜力，该特性也是治疗成瘾障碍药物的基本要求。此外，通过基于 CB1 的三维结构的分子对接及动力学模拟分析，该团队还获得了不同类型的小分子激动剂与 CB1 的结合方式，揭示了配体小分子与 CB1 相互作用的一些新模式和新见解。

该研究揭示出的 CB1 的三维精细结构对设计更加特异和副作用更小的拮抗剂类药物具有极大的推动作用。



## Crystal Structure of the Human Cannabinoid Receptor CB1

人源大麻素受体的晶体结构

上海科技大学 刘志杰

2016年10月20日

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.004>

### Abstract

Cannabinoid receptor 1 (CB<sub>1</sub>) is the principal target of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC), a psychoactive chemical from *Cannabis sativa* with a wide range of therapeutic applications and a long history of recreational use. CB<sub>1</sub> is activated by endocannabinoids and is a promising therapeutic target for pain management, inflammation, obesity, and substance abuse disorders. Here, we present the 2.8 Å crystal structure of human CB<sub>1</sub> in complex with AM6538, a stabilizing antagonist, synthesized and characterized for this structural study. The structure of the CB<sub>1</sub>-AM6538 complex reveals key features of the receptor and critical interactions for antagonist binding. In combination with functional studies and molecular modeling, the structure provides insight into the binding mode of naturally occurring CB<sub>1</sub> ligands, such as THC, and synthetic cannabinoids. This enhances our understanding of the molecular basis for the physiological functions of CB<sub>1</sub> and provides new opportunities for the design of next-generation CB<sub>1</sub>-targeting pharmaceuticals.