
研究揭示GPCR胆汁酸受体配体识别和激活的独特机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/10513.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！

胆汁酸是一类由肝细胞产生，并由胆管分泌到肠道的两亲性代谢产物，在消化过程中对人体摄入的脂肪有重要的乳化作用。肝脏生成的两种初级胆酸可由肠道菌群进一步代谢为多种次级胆酸，对代谢和炎症相关的生理过程有重要调节作用。胆汁酸及其受体为核心构成的肝脏-胆汁酸-肠道菌群信号转导轴，是近期生物医学研究的热点之一。最近研究表明，许多天然胆汁酸及其衍生物对原发性胆汁性胆管炎(PBC)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)和II型糖尿病等疾病有治疗作用。

在生物体内，胆汁酸主要通过激活膜受体（GPBAR/TGR5）和核受体FXR发挥作用。GPBAR是G蛋白偶联受体（GPCR），胆汁酸的许多有益作用可归因于GPBAR与Gs信号途径，如降血糖作用，促白色脂肪细胞组织褐化，对抗脂肪变性等。最新研究也表明，胆汁酸可激活GPBAR与-arrestin的相互作用，并介导抗病毒的天然免疫反应。然而，GPBAR激活导致的胆囊肥大及皮肤瘙痒等副作用影响了靶向该受体的新药研发。因此，从分子层面解析GPBAR如何识别不同胆汁酸并偏向性激活下游通路的机制，对GPBAR生理功能的理解及靶向该受体的新药研发具有重要意义。

7月22日，《自然》杂志在线发表了浙江大学医学院、良渚实验室（系统医学与精准诊治浙江省实验室）研究员张岩团队，中国科学院上海药物研究所研究员谢欣团队以及山东大学基础医学院教授于晓和孙金鹏团队通力合作的研究论文。

该研究中，科学家们首次利用单颗粒冷冻电镜重构技术解析了胆汁酸受体GPBAR在合成配体P395以及胆汁酸类似物INT-777作用下与Gs蛋白三聚体形成的复合物的高分辨率结构，明确了GPBAR对两亲性配体的识别机制，揭示了GPBAR识别多种胆汁酸的指纹图谱。研究发现，GPBAR的配体结合口袋中由第五个螺旋及两个胞外环来构成疏水侧面，从而面对胆汁酸的疏水一面，而胆汁酸的另一个亲水结合面则朝向螺旋6和7之间的亲水氨基酸集团，形成特异性的相互作用。通过对内源性胆汁酸类似物INT-777与GPBAR的结合模式的分析，以及内源性配体CA、DCA、DCA、LCA、TCA、GCA、TDCA、UDCA和TUDCA的配体结合，并经过生化及药理学分析，联合团队找到了GPBAR识别不同胆汁酸的指纹图谱。这为深入理解胆汁酸的作用机理以及针对于GPBAR的药物设计提供了理论基础。

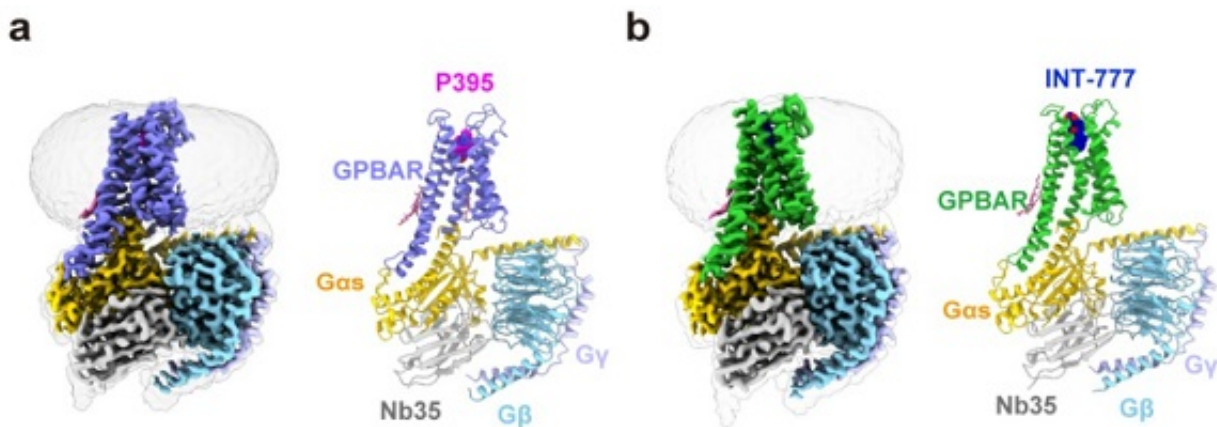
科研团队还鉴定了天然胆汁酸结合受体的别构位点。通过电镜结构解析，团队发现GPBAR受体TM3-5附近存在配体第二个结合口袋。通过对内源性配体的结构及生化数据分析，科研人员发现10种胆汁酸中的5个具有12-OH的胆汁酸可以结合在该位点上，并别构调控胆汁酸受体激活的过程。这为理解胆汁酸如何作用于其膜受体的生理过程以及发展和开发别构位点的小分子药物提供理

论基础。

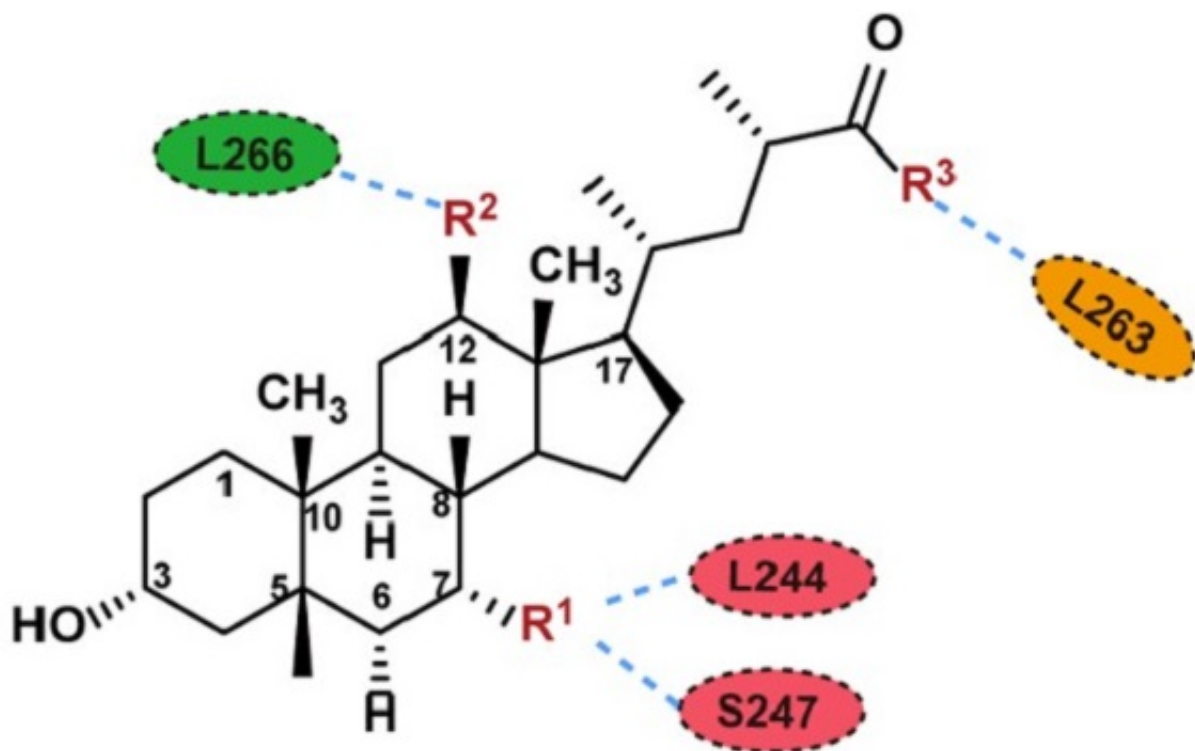
此外，团队还阐明了GPBAR非经典激活机制以及受体第三个胞内环的重要功能，探究了不同配体介导受体下游信号偏向性的结构基础，扩展了人们对GPCR激活机制和对GPCR-G蛋白的偶联的新机制的认识，为开发偏向性配体及药物的开发提供了相关理论基础。

本研究工作得到国家自然科学基金委杰出青年基金及重点基金的支持。

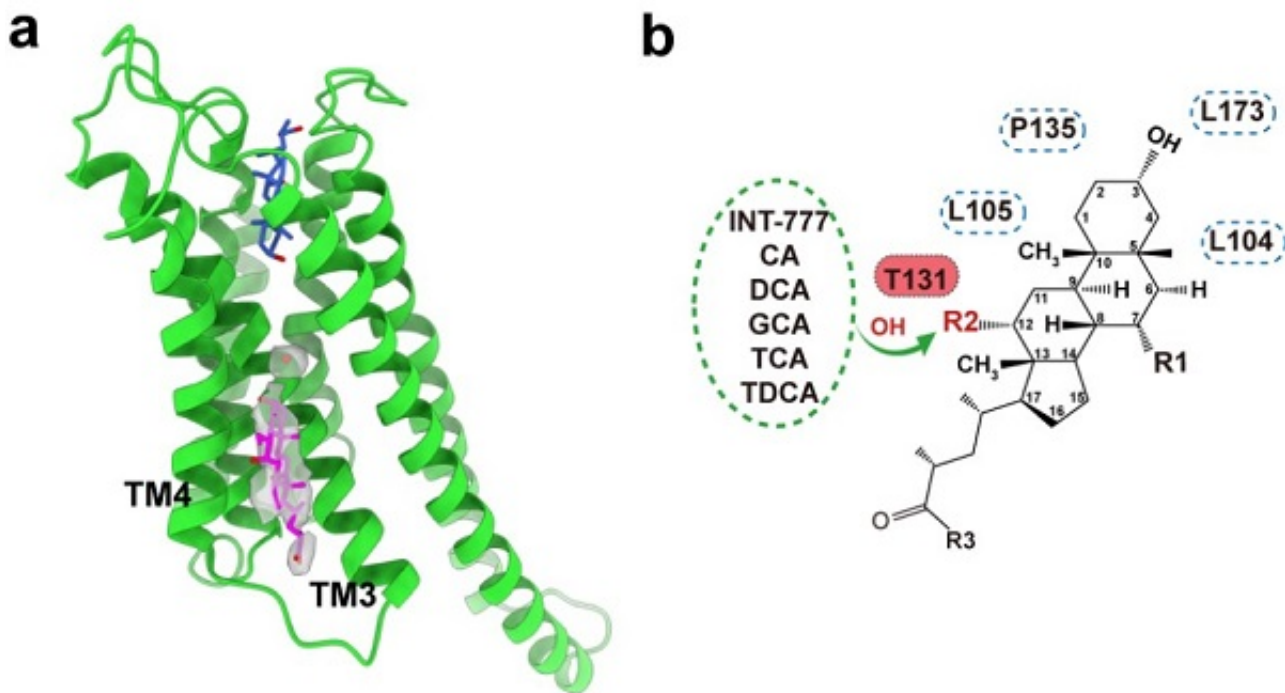
[论文链接](#)



P395和INT-777激活的GPBAR-Gs复合物结构



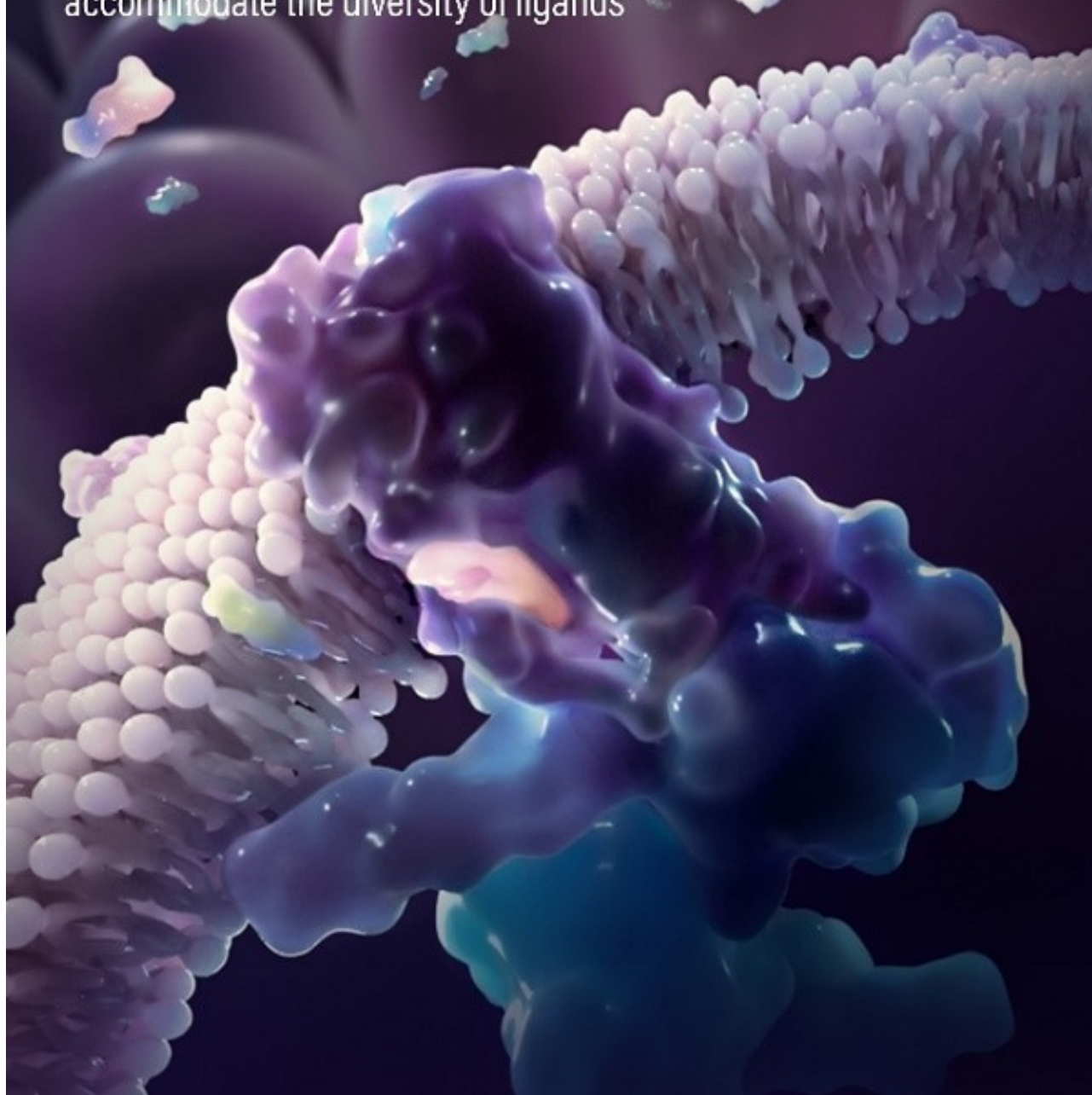
受体识别内源性胆汁酸的结构指纹图谱



GPBAR受体上的别构调控口袋

SENSING BILE ACIDS

Two pockets and new tricks to
accommodate the diversity of ligands



感知多样胆汁酸的分子机制

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](http://www.iikx.com)转发