
人血管活性肠肽受体1的结构与功能研究取得进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/10752.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！

8月17日，中国科学院上海药物研究所研究员蒋轶、徐华强团队联合浙江大学医学院研究员张岩团队，在人血管活性肠肽受体1（VIP1R）研究领域取得重要进展，首次解析了VIP1R与多肽配体PACAP27和Gs蛋白复合物的冷冻电镜结构。该研究论文在线发表于《自然-通讯》（*Nature Communications*）。

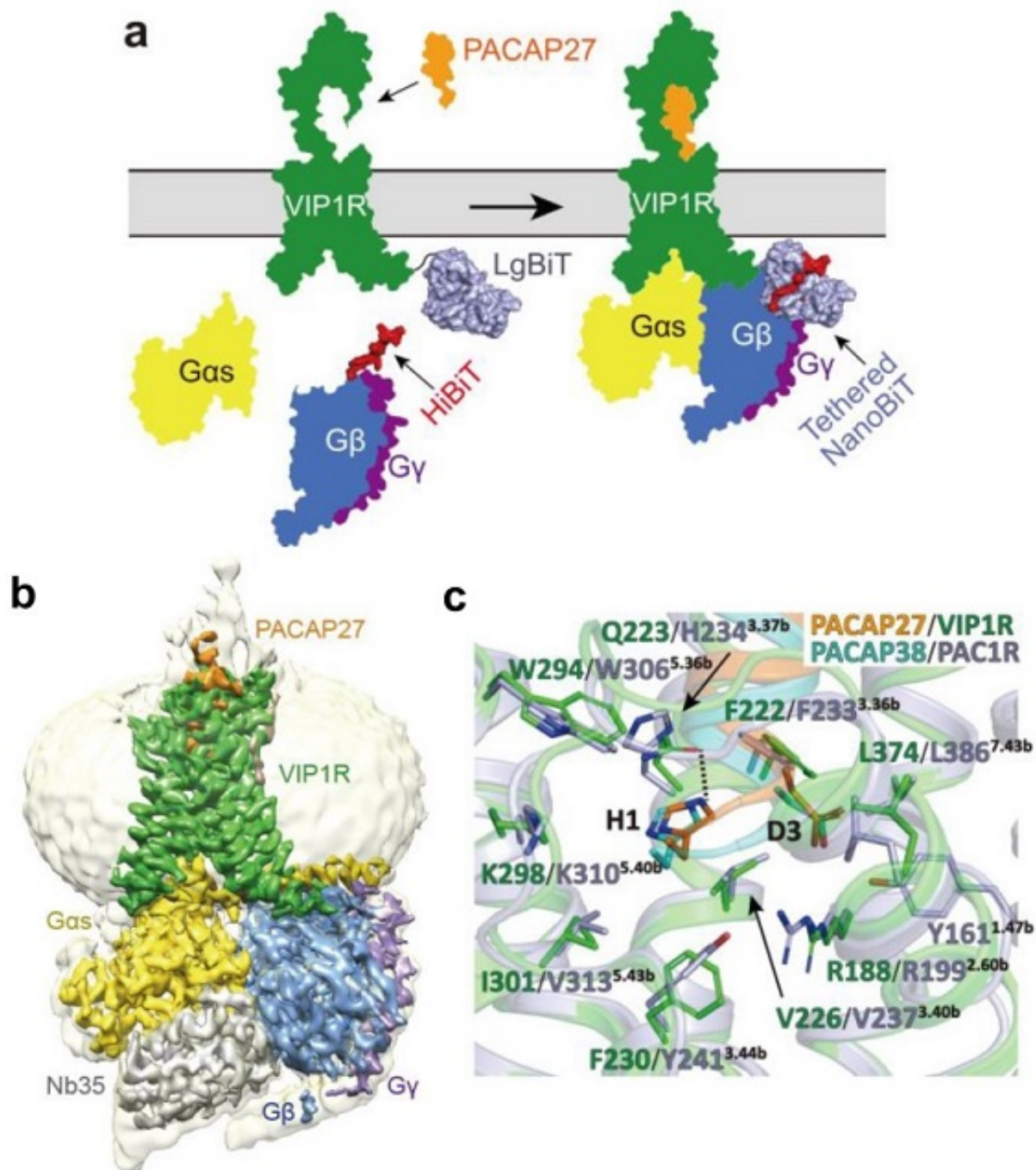
人血管活性肠肽受体1（VIP1R）是B类GPCR成员，广泛分布于中枢神经系统的大脑皮质和下丘脑。在生物体内，VIP1R在心脏节律、学习、记忆、焦虑以及机体对应激和脑损伤应答等方面发挥着重要调节作用。开发靶向VIP1R的多肽和小分子药物对睡眠紊乱、中风、神经退行性疾病以及和老龄化相关的记忆损伤等疾病的治疗具有积极作用。

VIP1R受体与下游Gs效应蛋白组装效率相对较低，导致复合物稳定性差和构象不均一等问题，为该受体复合物的结构解析带来了诸多技术难题。传统NanoBiT方法基于蛋白质构象互补的原理，利用大片段（LgBiT）和小片段（SmBiT）互补结合为完整且具有活性的荧光素酶，从而实现蛋白质间互作的检测。受到该系统启发，研究团队开创性地利用与LgBiT具有更强亲和力的SmBiT突变体HiBiT，通过分别将LgBiT和HiBiT与VIP1R和Gs蛋白连接，增加局部的复合物组分浓度，提高了复合物的组装效率和样品稳定性，最终获得了稳定的VIP1R复合物用于结构研究。

利用单颗粒冷冻电镜重构技术，研究人员首次解析了VIP1R结合PACAP27和Gs蛋白复合物的高分辨率结构。通过对比其他B类GPCR成员的多肽结合口袋，研究发现VIP1R具有相对较小的胞内多肽配体结合口袋，并进一步明确了PACAP27多肽结合VIP1R的结构细节，从结构和功能层面确证了多肽氨基末端残基对VIP1R结合和激活的关键作用；通过比对VIP1R的同亚家族受体垂体腺苷酸环化酶激活多肽受体1（PAC1R）与PACAP38复合物的结构，研究人员对PACAP配体识别该亚家族受体的特性进行了对比分析。相对PAC1R，内源性配体VIP对VIP1R显示出更高的选择性，研究也对该VIP的受体选择性提供了潜在的结构学解释；最后，研究人员阐明了VIP1R受体激活和G蛋白偶联的机制，以及该机制相较其他B类GPCR成员的异同等。该项研究为理解多肽受体识别并激活VIP1R的分子机制提供了结构基础，拓展了对整个B类GPCR家族配体识别和信号转导机理的认识，也为以VIP1R为靶点的多肽和小分子药物开发提供了结构模型。

中科院上海药物所博士生段佳、浙江大学基础医学院博士生沈丹丹、美国温安洛研究所Edward Zhou和浙江大学基础医学院毕鹏是本论文的共同第一作者；蒋轶、徐华强和张岩为本论文的共同通讯作者。该研究工作得到了国家自然科学基金委、科技部、上海市科委和中科院战略性先导科技专项等的支持。

[论文链接](#)



人血管活性肠肽受体1的冷冻电镜结构解析：a为NanoBiT策略；b为PACAP27-VIP1R-Gs复合物冷冻电镜密度图；c为PACAP27与VIP1R受体结合细节示意图

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/>

本文版权归作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://iikx.com)转发