

上海药物所解析人源葡萄糖依赖性促胰岛素释放多肽受体三维结构

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/14972.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！

葡萄糖依赖性促胰岛素释放多肽受体（Glucose-dependent insulintropic polypeptide receptor, GIPR）属于B1类G蛋白偶联受体，在脂肪生成、胰岛β细胞增殖和胰岛素释放等方面发挥重要作用，与2型糖尿病、肥胖症和神经退行性疾病相关。该受体的内源性配体为葡萄糖依赖性促胰岛素释放多肽（GIP₁₋₄₂），由John

Brown在20世纪70年代分离而得。GIP₁₋₄₂

激活GIPR后，可调节餐后血糖浓度。

在高血糖条件下，GIP₁₋₄₂

作用于胰岛β细胞促进胰岛素的分泌；在低血糖条件下，它刺激胰岛α细胞释放胰高血糖素，从而作为一种双功能激素发挥维持血糖稳态的功能。近年来，GIPR和胰高血糖素样肽-1受体双重激动剂在2型糖尿病的临床研究中表现良好，有望开辟新的治疗方向。

近期，中国科学院上海

药物研究所王明伟、杨德华团队携手徐华强团队在eLife上，发表了题为Structural insights into hormone recognition by the human glucose-dependent insulintropic polypeptide

receptor的研究论文。该研究报道了人源GIPR与GIP₁₋₄₂和G_s

蛋白复合物的高分辨率冷冻电镜结构，揭示了GIPR的配体识别和信号转导的分子机制，从而完成了与血糖调节密切相关的三个受体——胰高血糖素受体（2013）、胰高血糖素样肽-1受体（2017）和GIPR三维结构的全解析，深化了学界对其在配体识别、受体激活和交叉反应等方面异同性的认识，为基于多重药理学的药物发现提供了结构信息。

为了增强GIPR与G_s

蛋白形成的复合

物之稳定性，研究人员采用Nano

BiT系连技术，分别在GIPR和G_s蛋白上引入LgBiT和HiBiT（Peptide 86）以增加蛋白之间的相互作用，同时对受体进行单点突变以提高复合物的稳定性，反复优化实验条件后，获得了颗粒均一且性状稳定的高质量蛋白复合物，通过在上海药物所冷冻电镜平台进行多轮300

kV数据

的收集和处理

后，最终获得分辨率为2.9 Å

的三维结构（图1）。该结构显示，GIP₁₋₄₂的N端插入到GIPR的跨膜域（Transmembrane domain, TMD）中，配体的C端则与胞外环1（Extracellular loop 1, ECL1）紧密相连。GIPR的ECL1与TM2和3一致向上，然后向内接近其T

MD的中心（5-7 Å），使得GIP₁₋₄₂

较之胰高血糖素样肽-1和胰高血糖素对应其各自受体向TM1分别位移了2.7 Å和3.3 Å。定点突变

等实验验证了GIPR独特的配体识别和受体激活机制，拓展了对B1类G蛋白偶联受体结构与功能的理解。对比胰高血糖素受体、胰高血糖素样肽-1受体和GIPR的配体识别模式，研究人员发现，这三个受体均具有与配体共性区域结合的保守氨基酸残基，其与各自内源性配体特异性识别主要依赖配体与受体上非保守残基的选择性结合。具体来说，基于序列相似性将多肽可分为四个片段：

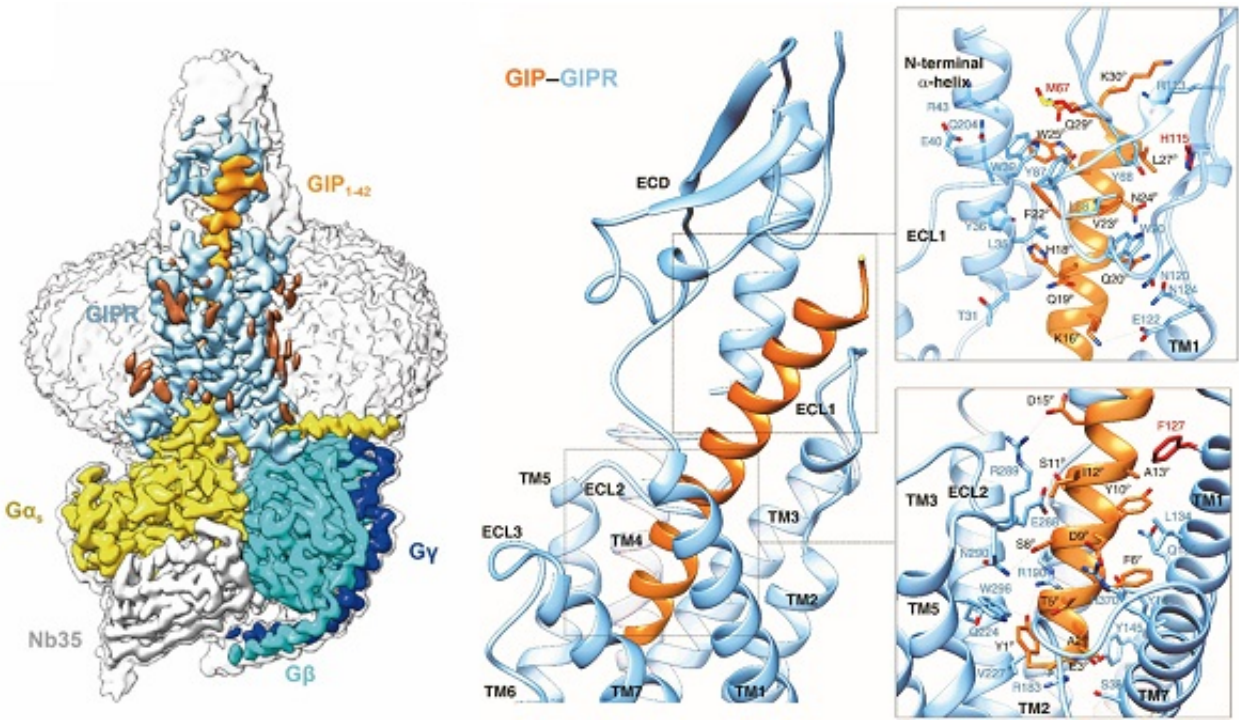
两个保守的片段域（GIP₁₋₄₂中第4-11和21-30位氨基酸）和两个独特的片段域（GIP₁₋₄₂中第1-3和12-20位氨基酸）（图2）。

配体的N端（第1-3位氨基酸）与B1类受体的极性中心产生大量相互作用，例如，与Q^{3.37b}具有氢键相互作用；Y^{1.47b}与多肽的第三位氨基酸形成

氢键（图2）；多肽上第4-11位氨基酸与R^{7.35b}形成盐桥，与Y^{1.43b}II-II重叠，与L^{2.71b}、W^{5.36b}和L^{7.39b}

形成疏水相互作用，以及和ECL2形成氢键等（图2）；多肽上第12-20位氨基酸序列则差别较大，主要与ECL1、ECL2和TM1以及TM2相互作用（图2）。受体为了能够合理地结合不同长度的氨基酸侧链，其TM1和ECL1会调整它们的构象以避免引起混乱，影响配体结合。胰高血糖素样肽-1受体的ECL1与胰高血糖素样肽-1之距离相比GIPR的ECL1与GIP₁₋₄₂的距离更远。然而，对胰高血糖素受体来说，胰高血糖素上的R^{18P}

（P代表多肽上的氨基酸）则排斥其受体。因此，受体特异性结合配体的区域可能就位于此，使得胰高血糖素样肽-1和胰高血糖素均难以结合GIPR。至于配体的C端，三种多肽均与胞外域产生广泛的疏水相互作用（图2）。研究工作获得国家自然科学基金委员会、国家卫生健康委员会、科学技术部和上海市科学技术委员会等的资助。 [论文链接](#)



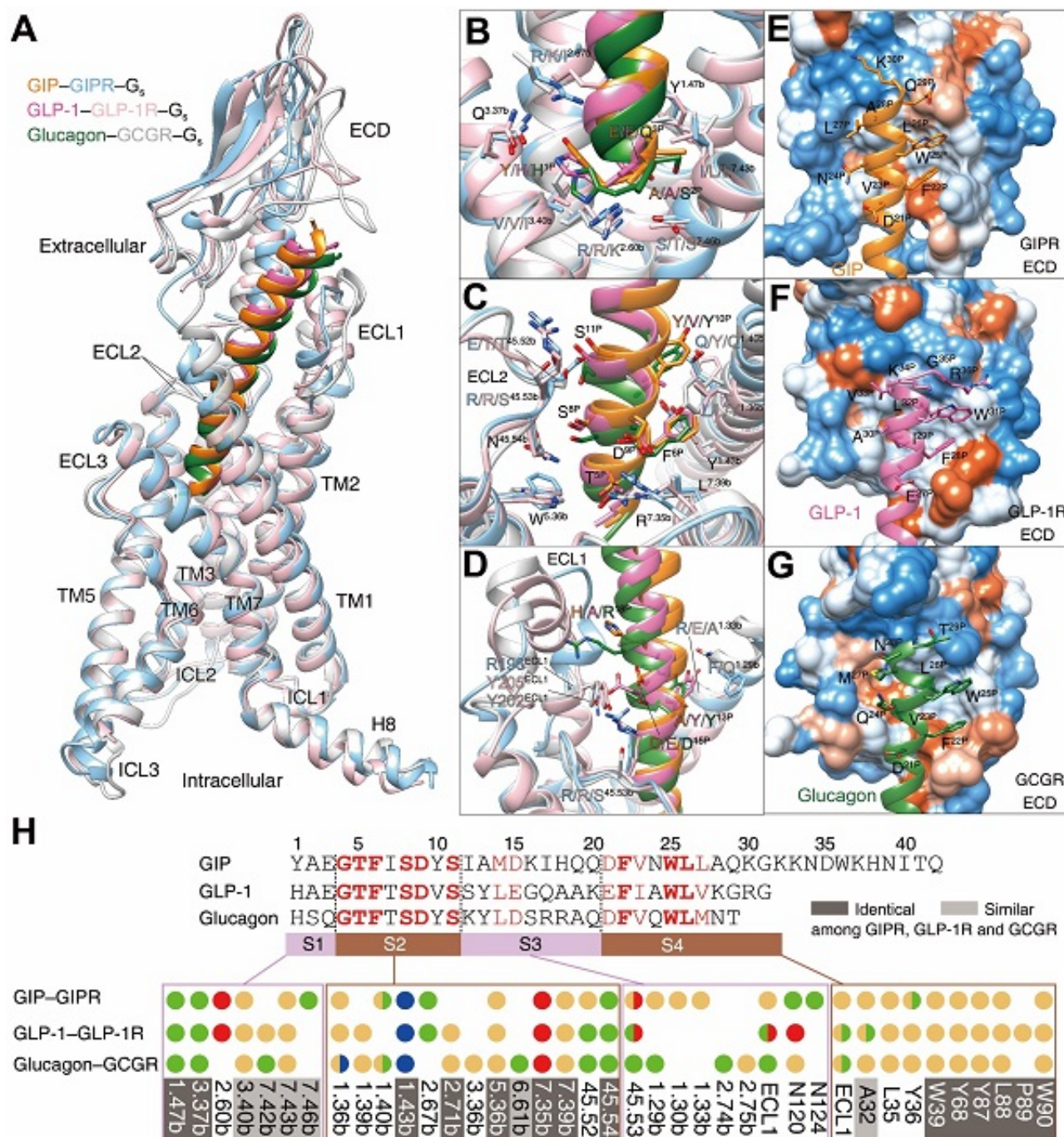


图2.GIPR、胰高血糖素样肽-1受体（GLP-1R）和胰高血糖素受体（GCGR）的配体选择特异性

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](https://www.iikx.com)转发