

上海药物所等解析人源甲状旁腺激素受体2复合物三维结构

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/15062.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！

北京时间8月6日，中国科学院上海药物研究所王明伟/杨德华团队、徐华强/赵丽华团队携手蒋华良/程曦团队，在PNAS上在线发表了研究成果*Molecular insights into differentiated ligand recognition of the human parathyroid hormone receptor 2*。这篇由诺贝尔化学奖得主Robert J.

Lefkowitz主审的直投（PNAS Direct

Submission）论文首次报道了人源甲状旁腺激素受体2（Parathyroid hormone receptor 2, PTH2R）与其内源性配体和Gs蛋白复合物的冷冻电镜结构，揭示了PTH2R的配体选择性、拮抗作用及疾病发生的分子机制，为相关新药的研发奠定了基础。PTH2R是B1类G蛋白偶联受体家族成员，由550个氨基酸组成，主要分布在脑部，参与疼痛传导、伤口愈合和机械感知。PTH2R也可调控钙离子转运，改善角质细胞分化，是Darier病和Hailey-Hailey病的潜在治疗靶点。PTH2R和甲状旁腺激素受体1（Parathyroid hormone receptor 1, PTH1R）的天然配体包括甲状旁腺激素（Parathyroid hormone, PTH）、肺漏斗肽39（Tuberoinfundibular peptide 39, TIP39）和甲状旁腺激素类似肽（Parathyroid hormone-related peptide, PTHrP）。PTH2R可被TIP39和PTH识别，而PTH1R只能被PTHrP和PTH激活。

该团队此前解析了PTH1R与长效甲状旁腺激素（Long-acting parathyroid hormone, LA-PTH）复合物的三维结构，发现了PTH1R胞外侧结构域极具灵活性，但PTH2R和PTH1R特异性识别内源配体的分子机制尚不明了。科研人员经过前期载体筛选和应用NanoBiT系连技术，获得了颗粒均一且性状稳定的高质量蛋白复合物。研究人员借助上海药物所300

kV

冷冻

电镜拍摄

的清晰图像和后继

单颗粒三维重构，获得了分辨率为2.8埃的TIP39-PTH2R-G_s三元复合物的立体结构（图1）。研究揭示，PTH2R内源配体TIP39呈现两亲性 α 螺旋，羧基端与胞外结构域作用，氨基端则插入受体跨膜结构域。与以往已解析的B1类GPCR结构不同，TIP39末端氨基与自身氨基酸残基以氢键方式形成闭合环状结构，较深地插入至跨膜结构域（图1）。与PTH1R相比，PTH2R的第一跨膜螺旋更长，向受体中心弯折，且第一跨膜螺旋与TIP39相互作用（图2），这或是PTH2R选择性识别配体的结构基础。分子动力学模

拟和点突变实验证明，PTH2R的Y318^{5.39b}、K197^{2.67b}和R305^{ECL2}

参与配体的特异性识别（图2）。截短TIP39的氨基端则使之成为PTH2R的拮抗剂即TIP(7-39)。分子动力学模拟结果表明，TIP(7-39)与PTH2R相互作用导致第六跨膜螺旋弯折的角度相比全长TIP39所引起的弯折角度为小，从而解释了TIP(7-39)拮抗作用的分子机制。基于TIP39-PTH2R-Gs复合

物结构，引入导致生长发育迟缓的G258D突变，分子动力学模拟发现该变异受体胞内侧疏水作用被破坏，与G蛋白结合能力减弱，点突变实验也佐证了这一结论。该研究成果的第一完成单位是上海药物所，华中科技大学和复旦大学基础医学院等参与研究。研究工作得到国家自然科学基金、国家科技重大专项、国家重点基础研究发展计划、中科院战略性先导科技专项、上海市科技发展基金和诺和诺德-中科院研究基金等的资助。[论文链接](#)

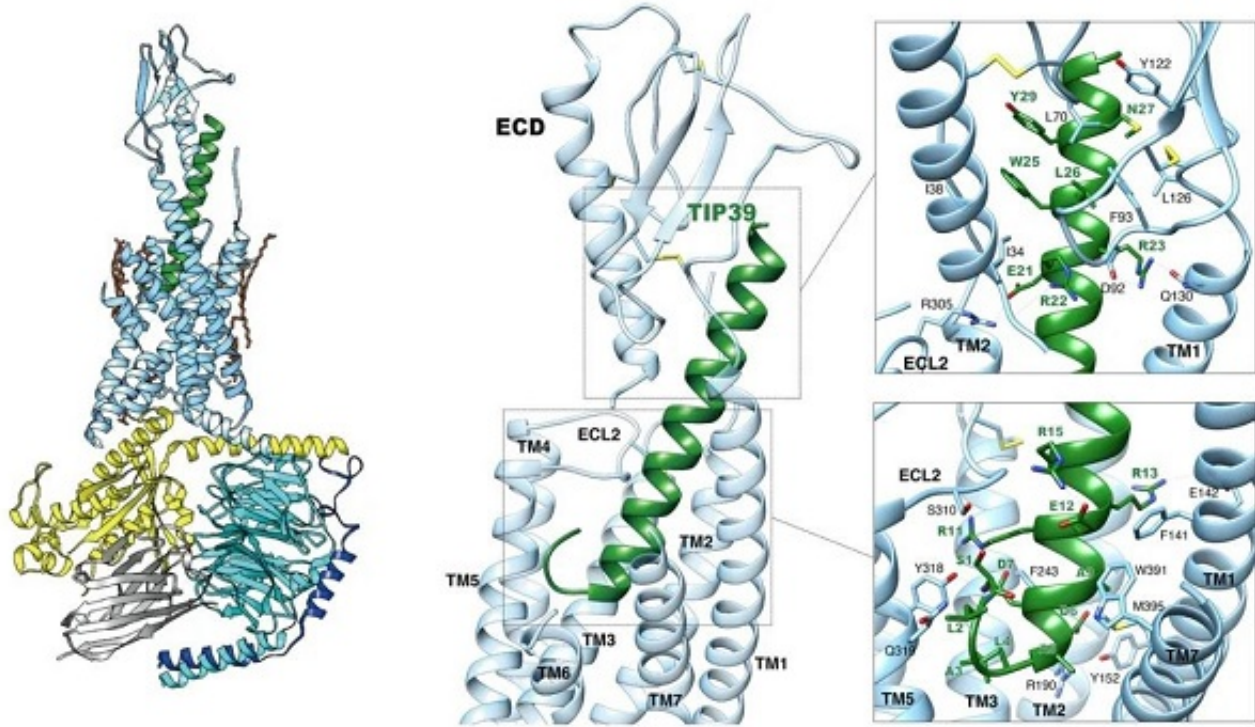


图1

TIP39激活的PTH2R与G_s蛋白的冷冻电镜结构。左：TIP39-PTH2R-G_s复合物结构，右：TIP39与PTH2R结合模式

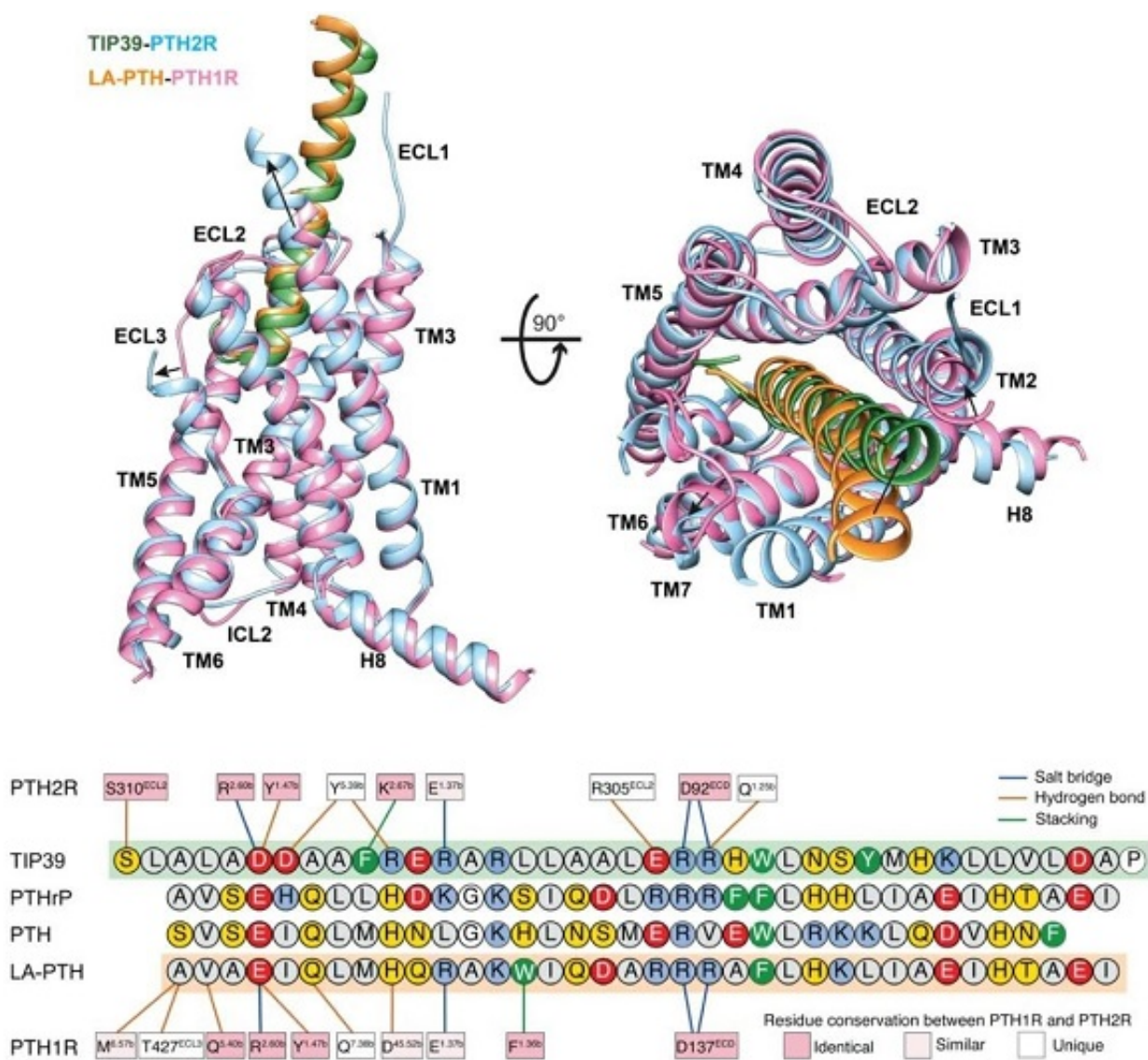


图2 PTH1R和PTH2R特异性识别配体的分子基础。上：PTH2R结合TIP39与PTH1R结合LA-PTH的构象比较，下：配受体作用模式图
研究团队单位：上海药物研究所

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

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