
生物物理所等在GPCR别构调节机制研究方面取得进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/16483.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！

近日，《美国化学会志》期刊在线发表了中国科学院生物物理研究所王江云课题组与上海科技大学刘志杰和华甜课题组的研究论文。该研究首次通过基因密码子扩展方法，在昆虫细胞表达系统中实现含氟非天然氨基酸（3-三氟甲基-L-苯丙氨酸，mtfF）的插入，并成功用于大麻素受体CB1别构调节机制的研究。

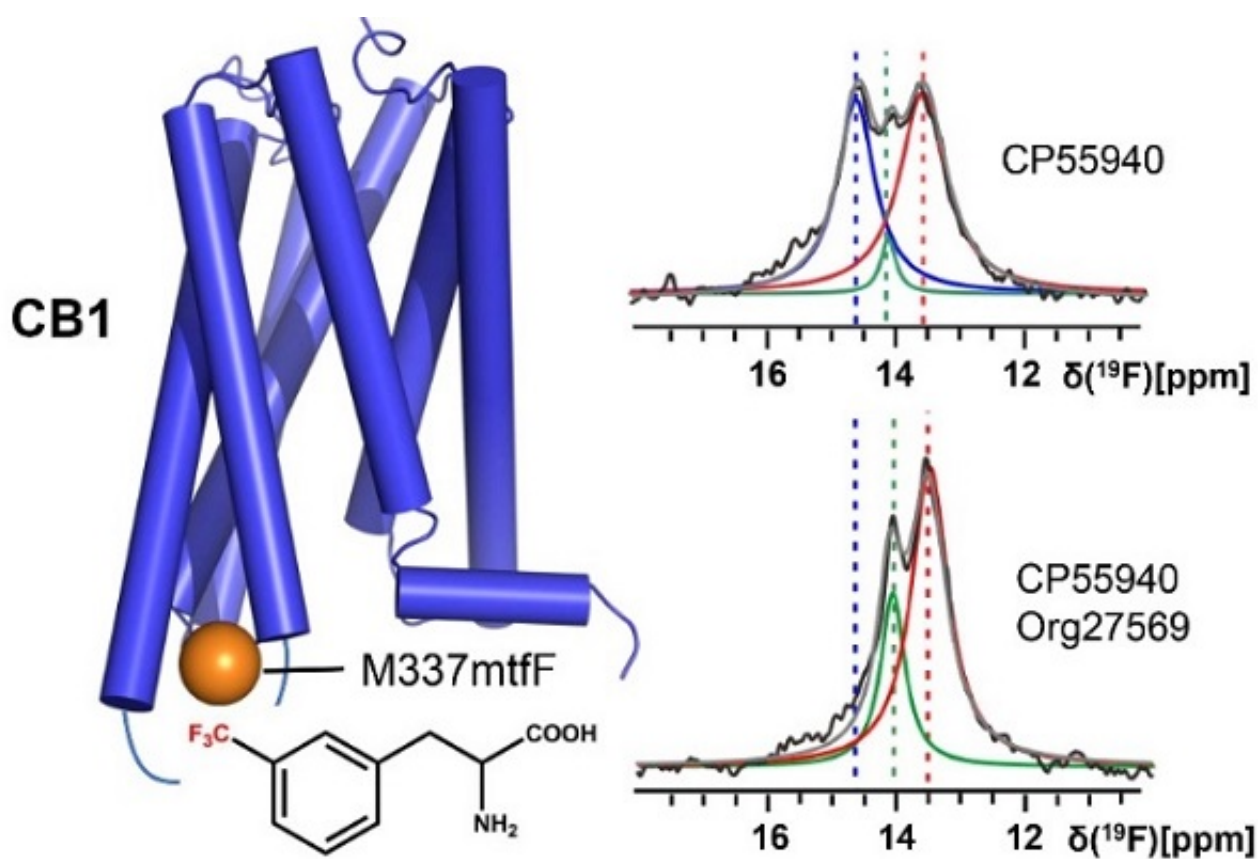
氟原子由于具有对蛋白质环境变化高度敏感、100%天然丰度及没有背景信号等特点，被广泛用于蛋白质动态构象的研究。目前利用¹⁹F-NMR检测蛋白质动态构象主要通过蛋白质的半胱氨酸标记含氟原子的基团，进而实现信号检测。但是这需要在目标蛋白表面感兴趣的标记位点存在可接近的半胱氨酸残基，同时要将其他所有暴露在表面的半胱氨酸残基突变掉，这将会影响蛋白质的结构稳定性。半胱氨酸介导的位点特异性标记对于含有少量半胱氨酸残基的蛋白质来说是方便且通用的。然而，近2/3的人类GPCR含有超过10个半胱氨酸残基，并且所有暴露于表面的半胱氨酸残基的突变可能会对目标蛋白造成显著的结构扰动。此外，隐藏在蛋白质疏水核心内的残基不能通过这种方法进行标记。基于半胱氨酸标记方法局限性，发展简单便捷的真核系统蛋白质氟探针标记方法对研究真核生物蛋白质构象十分重要。

大麻素受体CB1是人大脑里表达量最高的GPCR之一，调控多种重要的生理活动，是治疗神经和精神类疾病、肥胖等的重要靶点。刘志杰/华甜课题组一直聚焦于大麻素受体结构与功能的系统性研究，在过去几年中成功解析了大麻素受体CB1和CB2在拮抗状态、类激活和激活状态下的三维结构，揭示了正构调节配体对大麻素受体的作用机制。为了进一步探究别构调节剂对CB1的调控机理以及不同配体如何对GPCR的动态构象进行调控等科学问题，王江云课题组与刘志杰/华甜课题组以及iHuman研究所核磁共振实验室副研究员刘东升合作，利用基因密码子扩展方法，首次获得真核细胞内识别含氟非天然氨基酸的mtfF-氨酰-tRNA合成酶，在昆虫细胞中实现CB1构象变化敏感位点的标记。借助上海科技大学iHuman研究所核磁共振平台，探究了不同正构配体以及别构调节剂Org27569对CB1的动态构象变化的调控，首次发现了Org27569和激动剂如何在CB1激活过程中协同稳定以前未被识别的前激活状态。

通过团队的密切合作和不懈努力，使用¹⁹F-NMR破译了受体的动态过程和多态性，同时结合X-射线晶体学方法，揭示了别构调节剂Org27569对CB1的独特调控机理，提出了CB1的激活和别构调节模型，尤其是Org27569和胆固醇分子在CB1激活过程中扮演的角色。基因编码的非天然氨基酸mtfF方法的建立可广泛用于GPCR动态构象变化研究的标记系统，也可以用于其它真核蛋白质动态构象的研究。

该研究得到国家自然科学基金委和国家高技术研究发展计划资助项目的支持。

[论文链接](#)



基因编码3-三氟甲基-L-苯丙氨酸研究CB1的动态构象

CB1的激活和别构调节机制

研究团队单位：生物物理研究所

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