科学家揭示首个卷曲受体三维结构

作者：黄辛 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/1796.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！

上海科技大学iHuman研究所的科研团队在人体细胞信号转导研究领域再获重大突破，成功解析了首个人源卷曲受体(Frizzled-4)三维精细结构，揭示了卷曲受体在无配体结合情况下特有的空口袋结构特征，及其有别于以往解析的GPCR的激活机制。北京时间8月23日凌晨，这项重要研究成果在线发表于《自然》。

据悉，该项研究由iHuman研究所PI、生命学院助理教授徐菲课题组以及iHuman研究所赵素文课题组、美国VanAndel研究所等合作单位共同完成。

人体细胞表面分布着许多G蛋白偶联受体(GPCR)，其功能相当于细胞的信号兵。这些信号兵负责细胞间的信息交流，进而广泛参与人体生理或病理状态的调节。它们与人们的日常生活密切相关——比如眼睛能看到灿烂的阳光，鼻子能闻到花朵的芬芳，舌头能尝到食物的酸甜苦辣，其失调将导致疾病的发生。因此，GPCR是药物研发领域的宠儿，目前市场上超过30%的在售药物都以GPCR为靶点。

卷曲受体(Frizzled)由于结构上具有七次跨膜螺旋的保守性被通常认为是一类非典型的GPCR，包括了Frizzled1~10十个成员，负责介导细胞中控制发育的基本信号通路——Wnt信号通路。因此，卷曲受体与组织内稳态、胚胎发育、血脑屏障的生成密切相关，其异常表达调控与多种人类疾病包括癌症有关，是一类新兴的癌症治疗靶点。其中Frizzled4对维持血脑屏障/血眼屏障的完整性发挥至关重要的作用，调控Frizzled4rrin通路中相关蛋白的表达能调节血脑/血眼屏障的开关，这为药物小分子进出大脑提供了精密的调控方案。

近年来新报道的GPCR结构层出不穷，为相关生物学功能研究和药物设计带来了重要的发展。然而对十个卷曲受体跨膜结构域的了解仍然是空白，而这一结构域正是受体参与激活信号通路和药物针对位点的核心区域。

记者了解到，这项工作的主要困难和挑战在于：以往发表的GPCR结构通常都有一个或多个配体分子用于稳定受体的活跃位点，使得蛋白更加稳定易于结晶;而该研究中的卷曲受体Frizzled4缺乏这样一个能够用来稳定蛋白的配体分子，因此要想获得稳定的蛋白和高质量的晶体就非常困难。为此，我们花了三年多时间反复筛选蛋白的表达载体和结晶条件。该论文第一作者杨仕璠说,这一难点恰恰也成为了我们这项研究工作的一个亮点，我们报道的这个卷曲受体结构成为已知的第一个真正意义上空口袋(即结合口袋里没有配体)的受体结构。这为基于结构的药物设计提供了重要的研究基础。论文通讯作者徐菲说。(来源：科学网 黄辛)

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转发