

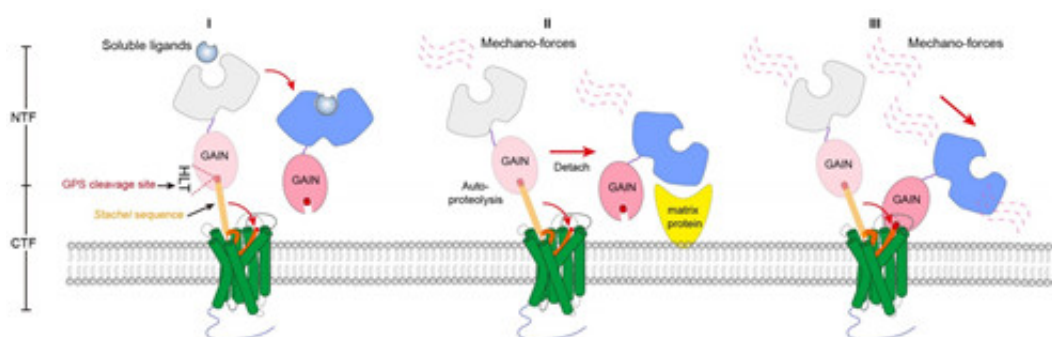
粘附类G蛋白偶联受体激活通用机制研究获突破

作者：writer 来源：爱科学

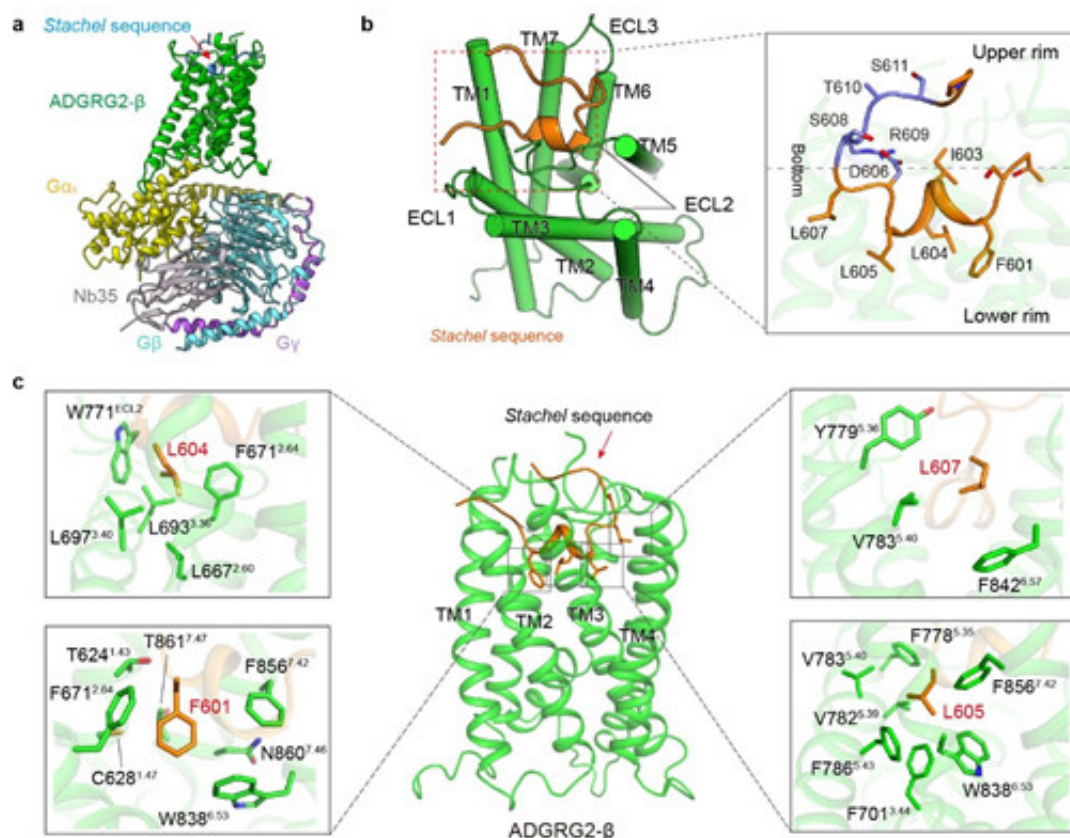
本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/17972.html>

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！

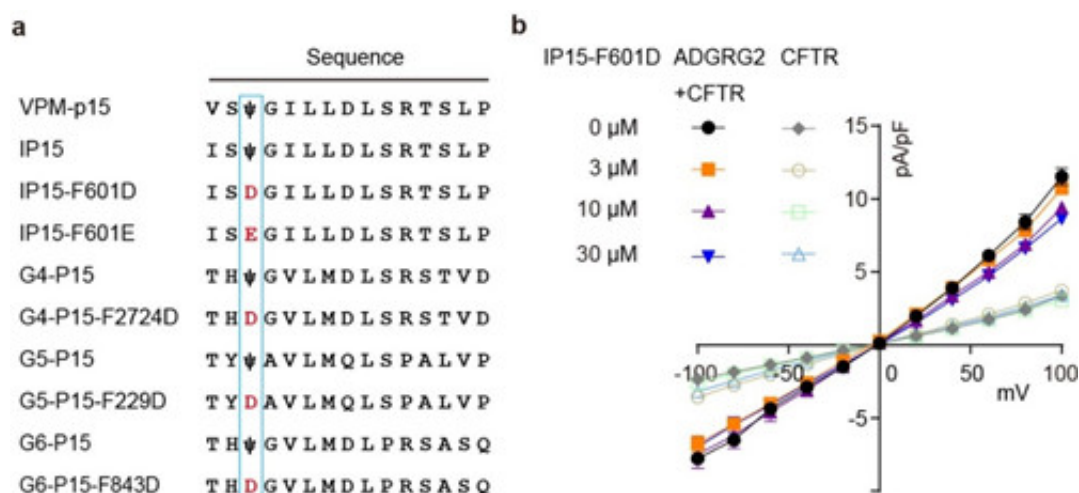
粘附类G蛋白偶联受体激活通用机制研究获突破。



aGPCR与Stachel序列相关的激活模式



Stachel序列与ADGRG2的相互作用模式a. Stachel序列激活的ADGRG2-β-Gs复合物结构模型。b. Stachel序列成U型构型结合于ADGRG2七次跨膜螺旋形成的口袋中，并且沿底部开口方向分割为极性亲水的上半部分和疏水的下半部分。c. Stachel序列的疏水部五个疏水氨基酸指状形式和位置与受体五个疏水口袋直接相互作用。



发展GPCR通用的肽拮抗剂改造策略

粘附类G蛋白偶联受体（Adhesion G Protein-coupled receptor, aGPCR）是GPCR超家族中的一类，共33个成员，在组织发育、生殖、神经、心血管和内分泌等多方面发挥重要的调控作用，且aGPCR突变或表达异常与生殖、神经发育或神经行为障碍、肿瘤、肌肉骨骼疾病等疾病直接相关，但aGPCR激活机制尚不十分清楚，有效干预手段欠缺，为理解和研究粘附类受体的信号转导和功能以及相关疾病防治带来重大阻碍。

已有研究文献表明，aGPCR可以感受外界多种不同信号刺激而具有截然不同的激活模式，例如可以被细胞内液体流动或者震动等机械力激活，被可溶的小分子或者蛋白配体激活等。与GPCR家族其他成员相比，aGPCR具有显著的结构特征，包括复杂的多结构域的N端胞外区域（Extracellular region）以及可以发生自水解的GPCR蛋白酶自水解诱导（GPCR autoproteolysis-inducing, GAIN）结构域，其中包含保守的GPCR水解位点（GPCR proteolysis site, GPS）。绝大多数aGPCR成员可以自发在GPS位置发生自水解，产生 α 和 β 两个亚基，其中 α 亚基为细胞外区域（NTF）， β 亚基为包含七次跨膜螺旋区域（CTF），水解后的NTF与CTF在细胞表面保持非共价相连。aGPCR自水解后，其 β 亚基最N端的区域被称为Stachel序列（德文中的针刺）。

近日，西安交大物理学院和机械结构强度与振动国家重点实验室张磊教授团队与山东大学、国家蛋白质中心等单位合作，采用冷冻电镜技术在粘附类G蛋白偶联受体激活通用机制方面取得重大进展。其相关研究成果于4月13日在线发表在《自然》（Nature）上。

除小分子配体直接激活之外，目前认为aGPCR与Stachel相关的激活主要分为三种模式（图1）：

（1）第一种模式，可溶性配体（小分子或细胞外蛋白）的结合引起细胞外结构域的构象变化，促进Stachel序列与aGPCR的7次跨膜区域（7TM）之间的相互作用；（2）第二种模式是在GPCR自水解位点（GPS, HLT）自水解之后，基质蛋白的结合或机械作用可能导致 α 亚基和 β 亚基的分离，这暴露了Stachel序列，Stachel与7次跨膜（7TM）束结合，最终以Stachel独立的方式激活下游信号；（3）第三种模式是机械力诱导细胞外的结构域发生构象变化，使Stachel序列暴露，Stachel与7次跨膜（7TM）束结合并激活受体。

该论文共同第一作者西安交大张磊教授团队博士研究生綦璐介绍，Stachel序列引起的粘附类GPCR激活作用一直是粘附类GPCR信号和功能的核心内容，虽然已有文献报道Stachel序列与黏附类受体的功能发挥密切相关，然而Stachel序列如何与受体作用，调控受体激活状态的通用机制仍未明晰。基于此，该联合团队通过冷冻电镜技术解析了Stachel序列激活的ADGRG2- β -Gs和ADGRG4- β -Gs复合物结构，揭示了Stachel序列与aGPCR的直接作用机制。结果显示，ADGRG2和ADGRG4的Stachel序列呈U型形态结合在受体七次跨膜螺旋形成的口袋中，并且沿U型开口和中线的中线分割，分为溶剂暴露的亲水部分（Upper rim）和插入并与受体7TM形成强烈的疏水作用的疏水部分（Lower rim）。Stachel序列的疏水部分五个疏水氨基酸Fss03, I/Vss05, Lss06, L/Mss07和Lss09呈手指状形式并与受体五个疏水口袋接触，又结合生物化学实验，说明这种疏水作用模式是Stachel序列激活ADGRG2- β 和ADGRG4- β 所必需的。他们进一步的序列比较分析发现，aGPCR家族的Stachel序列上存在高度保守的F/Y/LX $\phi\phi\phi$ X ϕ 疏水结构基序（X代表任意氨基酸， ϕ 表示疏水氨基酸）。同时结构模拟分析显示，该疏水基序在其他aGPCR中以类似ADGRG2- β 和ADGRG4- β 的指状作用模式和受体形成强疏水作用（图2）。生化实验也证明影响疏水作用的氨基酸突变可显著降低aGPCR的激活能力。因此，本研究详细阐明了Stachel序列激活aGPCR的通用机制，发现了5个疏水氨基酸呈手指状分布，在Stachel序列介导的激活过程中起到了主要作用。因此，他们提出了aGPCR激活的finger模型激活模式，并命名为手指模型。

目前关于aGPCR家族的拮抗剂报道甚少，制约着aGPCR家族功能的研究和相关靶向药物的开发。利用新开发的激动剂VPM-IP15，在W6.53附近的三个手指残基做了一系列突变，在生化验证中发现IP15中Fss03替换为D/E的负电改造可以消除ADGRG2的Gs活性，同时又与受体保持着高亲和力，并且这两个衍生肽可显著抑制ADGRG2的激活活力，同时也能抑制ADGRG2介导的CFTR钙流响应（图3）。这种通过多肽激动剂进行负电改造获得多肽拮抗剂的策略，如同在激活的手指模型的大拇指上带了个戒指，决定性地改变了粘附类受体多肽地功能，且此方法在ADGRG4、ADGRG5和ADGRG6中也同样适用。

另外，该研究针对Fss03进行极性改造，开发了一种aGPCR家族拮抗性短肽配体的通用改造方法，将极大推动aGPCR家族多肽拮抗剂的发展。

学科相关专家和论文审稿专家认为，本研究详细阐明了aGPCR自激活的分子机制，根据所观察到的Stachel基序激活机制，提出了aGPCR激活的手指模型，并在这个模型的基础上，发展了aGPCR多肽激动剂/拮抗剂设计的通用方法，对靶向aGPCR的配体药物研发有重要的参考价值和指导意义。

据了解，该项工作获得了国家自然科学基金、中央高校基本科研业务费、中央高校建设世界一流大学（学科）和特色发展引导专项、西安交大青年拔尖人才支持计划等资助，相关表征和测试得到了西安交大分析测试共享中心软物质冷冻电镜等平台 and 大型设备的强力支撑。（来源：中国科学报 张行勇 严涛）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41586-022-04590-8>

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。

作者：张磊等 来源：《自然》

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