
上海药物所等揭示孤儿受体GPR119识别配体的分子机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/19647.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！

糖尿病、脂肪肝和肥胖症等代谢性疾病已成为影响人类健康的“杀手”之一。研究显示一些孤儿受体可能成为治疗这些疾病的重要靶点。GPR119又称葡萄糖依赖的促胰岛素受体（Glucose-dependent insulintropic receptor），是G蛋白偶联受体（GPCR）超家族中的一种孤儿受体。由于在糖代谢调控中的作用，GPR119被认为是治疗糖尿病、脂肪肝和肥胖症等代谢性疾病的潜在药物靶点。GPR119主要分布在胰岛β细胞和胃肠道L细胞，调节葡萄糖依赖的促胰岛素的分泌。GPR119的激活可以刺激胰高血糖素样肽-1（GLP-1）和葡萄糖依赖性促胰岛素释放多肽（GIP）的分泌，这两种激素是调控体内糖代谢平衡的重要物质。近年来，越来越多的GPR119小分子激动剂被开发，作为开发口服治疗糖尿病的临床药物。然而，对于GPR119功能和激活机制研究的匮乏，限制了靶向GPR119的小分子药物的开发。关于此靶点更深入的分子水平研究成为该领域的热点，而揭示GPR119与内源性配体以及药物分子的相互作用机制成为重要的科学问题。此外，GPR119被认为有较高“自激活”活性，但这种“自激活”的原因和结构基础尚不明确。

8月

15日，中国科学院上海药物研究所研究员徐华强、谢欣，联合临港实验室研究员蒋轶，在Nature Structural Molecular Biology上，发表了最新的研究成果（Structural identification of lysophosphatidylcholines as activating ligands for orphan receptor GPR119）。

研究发现，在不加任何外源配体的情况下，GPR119能结合细胞膜中的溶血磷脂酰胆碱（lysophosphatidylcholines, LPC）并被其激活，解释了一些受体的所谓“自激活”现象其实是由未知内源配体导致。研究剖析了GPR119与临床阶段小分子候选药物APD668复合物的冷冻电镜结构，并阐明了受体偶联下游Gs信号蛋白的分子机制。为了探索GPR119的结构，研究从昆虫细胞中表达纯化了人源GPR119受体和Gs蛋白三聚体的复合物样品，并在未加入小分子配体的情况下解析了GPR119与Gs蛋白的复合物结构，分辨率为3.1埃。结构观察发现，受体的配体结合口袋存在一个狭长的小分子配体密度。为了鉴定该小分子的种类，研究将复合物样品进行质谱分析，结果表明该小分子密度属于具有单链疏水性尾部的溶血磷脂酰胆碱（LPC）。研究进一步在细胞水平验证了不同种类溶血磷脂对GPR119的激活作用，结果显示不同种类的溶血磷脂对GPR119均有不同程度的激活作用。GPR119的配体结合口袋可以分为两部分——疏水和亲水口袋。其中，疏水口袋贯穿于胞外区和受体中央位置，主要与LPC的疏水性尾部结合；而亲水口袋向胞外区延伸，主要与LPC的亲水性头部结合。GPR119的口袋呈狭长状，在受体中央部位形成一个开口，使得配体结合口袋和细胞膜进行连通。而这个开口的形成与GPR119的跨膜螺旋5（TM5）独特的结构有关。在GPR119的TM5中间位置（5x50）附近，GPR119的氨基酸序列从结构上呈现出与其他Class A GPCR相比交错一位的特征，从而形成了独特的开口结构。此开口结构既为较长的单链磷脂提供了结合空间，又提供了另一个潜在的配体入口。借助分子对接的手段，研究认为该开口附近可

能构成别构调节剂的结合位点，并探讨了具有控制食欲作用的多糖类天然产物Gordonoside F与该别构位点的潜在结合方式。为了探究高亲和力配体、临床候选小分子药物与GPR119的结合机制，科研人员分析了代表性激动剂APD668与GPR119复合物的结构，分辨率为2.8埃。研究显示，APD668较为刚性的结构骨架主要占据GPR119的疏水口袋，且与该口袋中的氨基酸形成了更强的相互作用，提供配体较高的亲和力。此外，研究表明，GPR119的激活开关（Toggle Switch）残基W238^{6,48}呈现与其他受体不同的偏转方式，且在该残基附近发现一个水分子与周围残基形成氢键，稳定了受体的激活构象。该研究首次报道孤儿受体GPR119偏好性结合LPC的分子机制，提出部分具有“自激活”活性的受体或是结合了未知配体而导致的观点；首次阐释了GPR119与内源性配体LPC以及临床候选小分子药物APD668的结构，揭示了GPR119被小分子激活的结构基础；发现了GPR119独特的结构特征和潜在的别构调节剂的结合位点，为靶向GPR119的代谢性疾病药物开发奠定了重要结构基础。研究工作得到国家重点研发计划、国家自然科学基金、上海市市级科技重大专项、中科院战略性先导科技专项等的支持，并获得中科院院士、上海药物所研究员蒋华良以及研究员周虎的协助。 [论文链接](#)

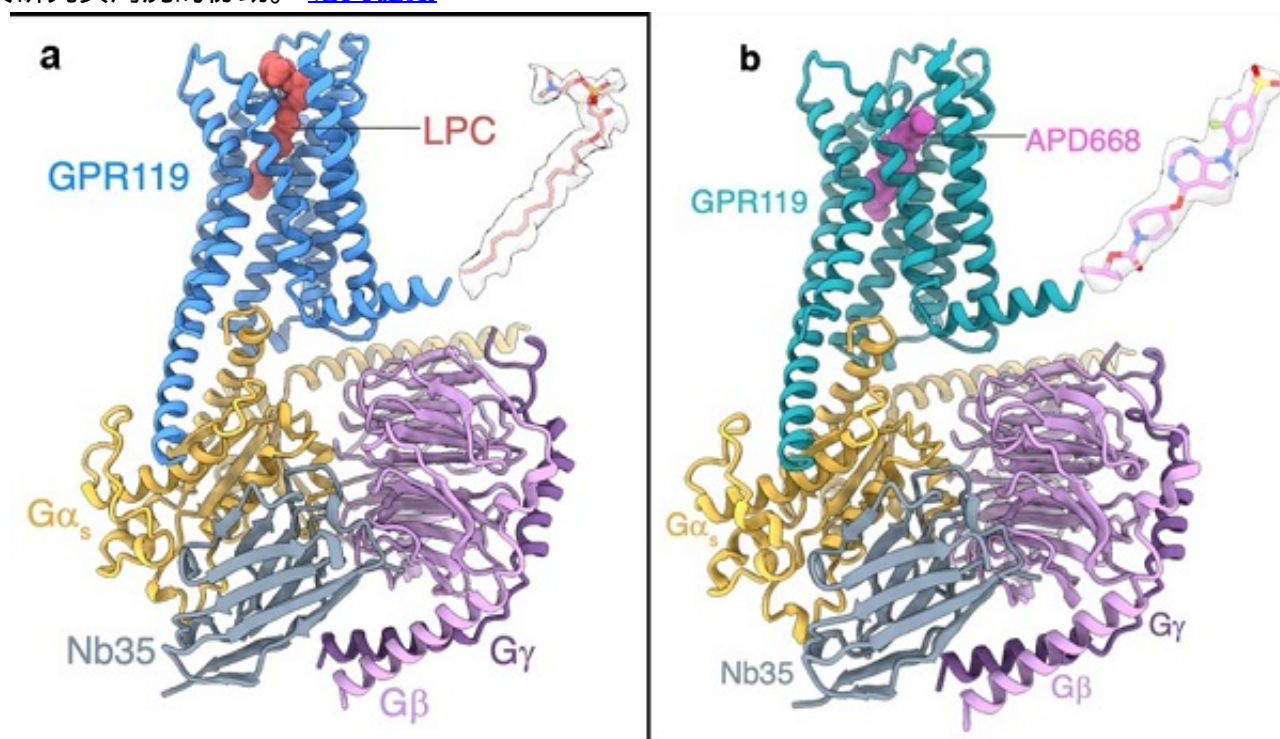


图1.GPR119/Gs与溶血磷脂酰胆碱（LPC）（a）或临床小分子候选药物APD668（b）复合物的冷冻电镜结构

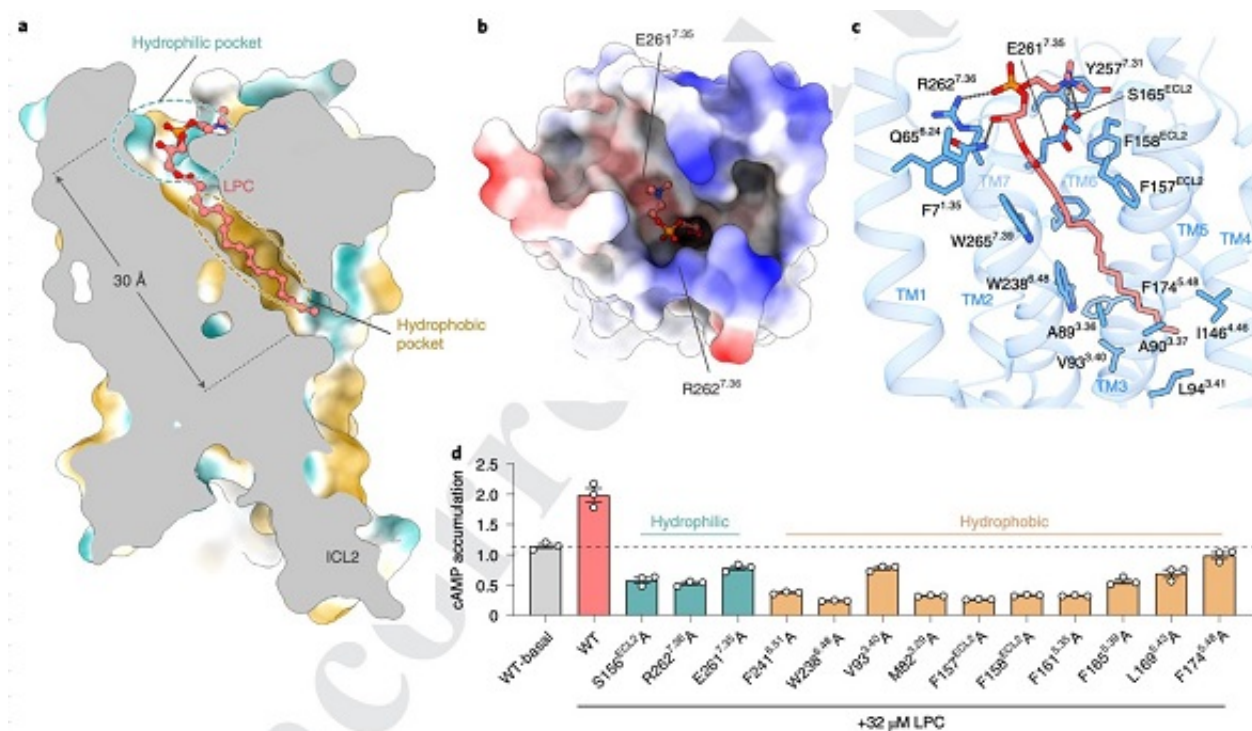


图2.LPC在GPR119中的结合口袋及关键氨基酸突变对受体活性的影响
研究团队单位：上海药物研究所

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