

---

# 研究揭示B类GPCRs的G蛋白选择性偶联激活机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/20766.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！*

## 研究揭示B类GPCRs的G蛋白选择性偶联激活机制

。11月5日，中国科学院上海药物研究所徐华强/赵丽华团队联合山东大学于晓/孙金鹏团队、浙江大学基础医学院张岩团队等，在《自然-通讯》（Nature Communications）上，在线发表了题为Structure insights into selective coupling of G protein subtypes by a class B G protein-coupled receptor的研究成果。科研人员在揭示B类GPCRs一个亚家族的两个受体激素识别、受体激活和G蛋白偶联的特异性机制基础上，解析了CRF2R分别与Go蛋白和G11蛋白的复合物三维结构，即B类GPCRs偶联Go和G11的首个复合物结构，系统性阐述了促肾上腺皮质激素释放因子受体偶联Gs、G11和Go蛋白的分子作用机制，为B类GPCRs的G蛋白选择性偶联激活机制奠定了研究基础。

GPCR是细胞表面受体家族中最大的一类，有800多个成员，调控着人体各种生命活动，且与疾病密切相关。有超过30%的药物作用于GPCR，因而GPCR被认为是最重要的药物靶点之一。其中，B类GPCR是一类多肽激素受体，包括促肾上腺皮质激素释放因子（CRF）、胰高血糖素（GCG）、胰高血糖素样肽（GLP）、甲状旁腺激素（PTH）等15个激素受体。B类GPCR受体的信号激活过程通过与激动剂结合，偶联下游的G蛋白，主要介导Gs信号通路，同时可能介导Gi/o、Gq/11等信号通路，发挥着从身体生长发育到代谢调节和骨骼发育的广泛生理过程。B类G蛋白偶联受体（GPCRs）家族在荷尔蒙激素平衡中起着关键作用，是人类重大疾病，如癌症、糖尿病、抑郁症、心血管疾病以及骨质疏松等的重要药物靶点。因此，探索B类GPCRs的G蛋白选择性偶联激活机制，是B类GPCRs研究领域的重要科学问题。

促肾上腺皮质激素释放因子受体（Corticotropin-Releasing Factor Receptors）CRF1R和CRF2R是B类GPCRs的重要成员，两个不同的亚类在中枢和外周神经系统发挥重要作用，是焦虑、抑郁和心血管疾病的重要药物靶点。2020年，徐华强/赵丽华/张岩团队在Molecular Cell上发表了CRF1R和CRF2R两个亚型在内源性配体UCN1激活下分别与Gs蛋白三聚体复合物的高分辨三维结构。研究揭示了配体识别不同受体的特异性机制，为针对压力应答、焦虑、抑郁和心脑血管疾病的药物研发提供了强有力的结构基础。2017年，于晓/龚瑶琴/孙金鹏团队在The Journal of Clinical

---

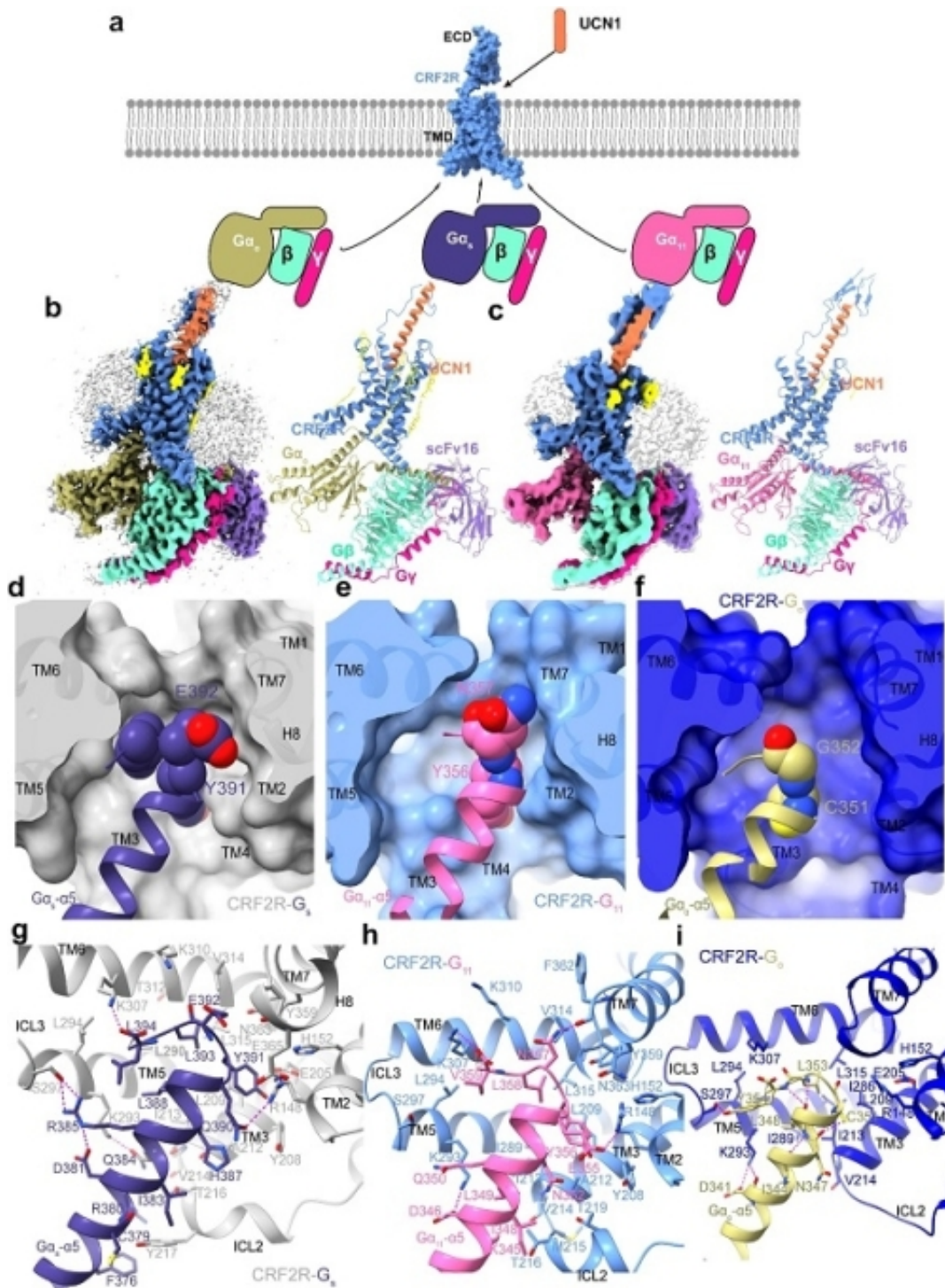
## Investigation

上提出，胰岛  $\beta$  细胞分泌的UCN3，通过激活胰岛  $\beta$  细胞上的CRF2R，构成胰岛内源性细胞环路的UCN3-CRF2R信号轴，且通过调控CUL4B/PRC2表观遗传复合物来维持胰岛功能稳态。不正常的阻断胰岛内源性UCN3-CRF2R这条通路导致糖尿病发生，而UCN3-CRF2R下游与G蛋白亚型偶联的机制和功能尚不清楚。

以此为基础，研究团队利用单颗粒冷冻电镜技术分别解析了分辨率为2.8埃和3.7埃的UCN1-CRF2R-Go和UCN1-CRF2R-G11复合物结构（图1a-c），比较了不同G蛋白（Gs、Go和G11）在CRF2R中结合界面的面积大小以及G 的 5螺旋的C末端氨基酸侧链大小，发现C末端氨基酸Gs蛋白中的侧链最大、与受体形成的结合面积最大、相互作用也最多（G11蛋白次之，Go蛋白再次之），这与B类GPCRs偶联不同G蛋白的能力一致（Gs>Gq/11>Gi/o）。上述研究揭示了G 的 5螺旋的C末端在CRF2R选择性偶联不同G蛋白中具有决定性作用（图1d-i）。目前，解析的所有激活构象的B类GPCRs具有与A类GPCRs不同的特征是在TM6的中部会呈近似90度的往外弯折，从而在胞质侧形成一个较大的结合口袋，利于G蛋白的结合，而这个较大的结合口袋可以与C末端氨基酸侧链最大Gs蛋白形成广泛的相互作用，更好地解释B类GPCRs家族中经典信号通路Gs蛋白偶联的分子基础，并推进了B类GPCRs在G<sub>11</sub>，G<sub>o</sub>信号通路的机制方面的研究进展。

研究工作得到中科院青年创新促进会、国家重点研发计划、上海市科学技术委员会、国家自然科学基金委员会等的支持。本研究中的冷冻电镜数据在上海药物所冷冻电镜平台以及浙江大学电镜平台收集。美国温安洛研究所科研人员参与研究。

[论文链接](#)



CRF2R与不同G蛋白偶联的冷冻电镜结构以及对G蛋白选择性偶联分子机制

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](http://iikx.com)转发