生物物理所在琥珀酸感知机制研究方面获进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/27220.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！

生物物理所在琥珀酸感知机制研究方面获进展
。5月14日，中国科学院生物物理研究所王江云团队在《细胞研究》（*Cell Research*）上在线发表了题为*Molecular activation and G-protein coupling selectivity of human succinate receptor SUCR1*的研究论文，报道了在琥珀酸激活人源琥珀酸受体SUCR1的结构基础研究中取得的进展。

琥珀酸受体SUCR1属于class A亚家族的GPCR受体，被三羧酸循环中间体-琥珀酸激活，在线粒体活性氧的稳态调节中具有关键作用。SUCR1是溃疡性结肠炎、肝纤维化、糖尿病和类风湿性关节炎潜在的治疗靶点。当前，由于缺乏人源琥珀酸受体SUCR1结构信息，SUCR1对琥珀酸的感知、受体激活及信号转导等机制仍然未知，这限制了琥珀酸受体的功能研究及相关的药物研发工作。

该研究克服了SUCR1配体结合力低及复合物组装困难等难题，使用单颗粒冷冻电镜技术解析琥珀酸结合SUCR1-G_q以及顺式环氧琥珀酸结合SUCR1-G_i复合物的结构。研究发现，细胞外环2（ECL2）和氨基酸残基R99$^{3.29}$在SUCR1活化中发挥重要作用。同时，ECL2的精确定位是形成功能性激动剂结合位点所必需的。氨基酸残基R99$^{3.29}$与激动剂之间的极性相互作用诱导跨膜螺旋3移动，并导致信号从胞外结构域传递到胞内结构域，触发SUCR1活化。此外，SUCR1-G_q和SUCR1-G_i的结构比对揭示了G_i和G_q的α5-螺旋在SUCR1细胞内腔中朝向不同，致使SUCR1与G_q和G_i蛋白之间形成不同的相互作用条形码，这解释了SUCR1与下游G蛋白识别选择性的机制。这些结构揭示了SUCR1的分子激活机制和G蛋白选择性机制，将推进针对短链脂肪酸受体的化学感知和药物候选分子的研究工作。

研究工作得到国家重点研发计划、国家自然科学基金、中国科学院战略性先导科技专项等的支持。

论文链接

琥珀酸受体的分子激活和G蛋白选择性机制

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转发