
研究揭示人源葡萄糖6磷酸酶的底物识别和诱导契合机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/34486.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！

研究揭示人源葡萄糖6磷酸酶的底物识别和诱导契合机制

。人葡萄糖-6-磷酸酶催化亚基1 (hG6PC1) 是葡萄糖代谢的关键酶，调控糖异生和糖原分解的共同终末步骤，直接影响能量代谢。hG6PC1的功能异常或突变会导致严重的代谢性遗传病——I型糖原贮积症 (GSD-1a)。此外，G6PC1活性升高与糖尿病中的葡萄糖代谢紊乱密切相关，因此成为治疗糖代谢紊乱的重要靶点。

此前对同家族原核成员的结构研究，揭示了两亲性磷脂样底物的水解机制及产物结合模式，但由于缺乏不同构象的结构信息，该家族的诱导契合机制仍未阐明。同时，G6PC1的折叠模式与同家族其他成员截然不同，其如何介导亲水性葡萄糖-6-磷酸 (G6P) 底物产生相似的去磷酸化作用，仍是一个未解之谜。此外，尽管已有研究揭示了G6PC1的部分催化机制，但其系统的分子机制尚不明确。

7月15日，中国科学院生物物理研究所研究员赵岩团队在《细胞发现》 (Cell Discovery) 上，发表了题为 *The induced-fit and catalysis mechanisms of human G6PC1* 的研究论文。

研究发现，尽管G6P和果糖-6-磷酸 (F6P) 分子结构不同，但它们均结合在G6PC1的相似口袋中。关键残基 (如H176、R83、K76等) 通过静电相互作用和氢键网络介导底物识别与催化过程，结合功能实验，研究人员验证了这些位点的准确性。此外，研究人员识别了催化过程中的关键残基，其中，H176作为亲核攻击位点，催化形成磷酸组氨酸中间体。E110可能通过中和R83、R170的静电作用参与产物释放，削弱Pi的结合。H119可能提供质子给G6P的桥氧原子，促进磷酸酯键断裂。底物的结合诱导G6PC1的构象变化，使胞外域向膜方向移动，形成封闭的催化微环境。EL2向活性中心旋转，进一步稳定催化构象。值得注意的是，底物结合口袋在不同底物结合状态下展现出与其尺寸相适应的显著动态变化。

研究人员在由跨膜螺旋TM1、TM3和TM8包围的区域观察到脂分子密度，结合结构分析与分子动力学模拟，鉴定该脂质分子为磷脂酰丝氨酸 (PS)。PS通过稳定G6PC1的部分开放构象，有效增强了其对G6P的结合能力和催化效率。关键位点如D254、T255的突变体几乎完全丧失酶活性，但蛋白折叠不受影响，这有力证明了构象的精确调控对于G6PC1的水解活性至关重要。

借助荧光尺寸排阻色谱等技术，研究人员系统探讨了GSD-1a相关致病突变的分子机制。依据突变在蛋白结构上的定位，可将其分为三类：第一类突变 (如K76N、R83C、H119L) 直接损害底

物结合或催化过程，而E110K则削弱产物释放；第二类突变位于胞外域，例如Q20R和T108I干扰糖基化修饰，C109Y破坏关键二硫键，导致蛋白错误折叠；第三类突变位于跨膜结构域，如G270V和A274V通过引入空间位阻破坏跨膜螺旋的紧密堆积，L211P和L225P则因脯氨酸的刚性特性破坏 α 螺旋构象，影响蛋白整体稳定性。

综上所述，该研究深入揭示了G6PC1识别不同底物、发生构象变化以及进行催化的分子基础，并系统阐明了GSD-1a致病突变对酶功能的直接影响。此外，该研究首次报道了PS对G6PC1活性的调节作用。这些发现为针对GSD-1a的合理药物设计提供了基础，并基于PS结合位点构建了药物设计框架，从而为有效治疗葡萄糖代谢紊乱开辟了广阔前景。

研究工作得到科技创新2030-“脑科学与类脑研究”重大项目、国家重点研发计划、国家自然科学基金和中国科学院稳定支持基础研究领域青年团队计划的支持。

[论文链接](#)

G6PC1未结合配体及结合不同配体的结构

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](https://www.iikx.com)转发