研究揭示人源葡萄糖-6-磷酸转运蛋白G6PT1结构与抑制机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/38147.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-磷酸转运蛋白G6PT1结构与抑制机制。

肝脏葡萄糖输出在维持机体血糖稳态的精密调节网络中具有重要作用。葡萄糖-6-磷酸（G6P）作为糖原分解与糖异生途径的共同终末产物，其向内质网腔的跨膜转运，是肝脏释放葡萄糖至血液循环的限速步骤。介导这一关键转运任务的功能蛋白，为内质网膜上的葡萄糖-6-磷酸转运蛋白1（G6PT1）。G6PT1的功能完整性至关重要：其功能丧失会引发严重的常染色体隐性遗传代谢病——Ib型糖原贮积症，患者临床表现为危及生命的低血糖、肝肿大及中性粒细胞功能障碍；与之相对，在2型糖尿病中，适度且可逆地抑制G6PT1活性，可有效降低肝脏过度的葡萄糖输出，因而成为调控血糖的潜在有效治疗策略。研究证实，天然化合物绿原酸（CGA）可抑制G6PT1，且在临床实验中被证实能有效降低2型糖尿病患者的血糖水平，因此被视为前景广阔的潜在抗糖尿病药物。尽管
G6PT1生理与病理意义重大，但学界对其底物识别机制、磷酸耦合驱动G6P转运的分子路径、蛋白构象的动态变化规律，以及CGA实现特异性抑制的作用机制等问题尚不明晰。

1月31日，中国科学院生物物理研究所研究团队，综合运用冷冻电镜单颗粒分析技术，解析获得了人源全长野生型G6PT1在多种功能状态下的高分辨率三维结构，包括无底物的内向开口构象、结合底物
G6P的内向开口构
象、结合共底物无机磷酸（Pi）的外
向开口构象，以及结合
CGA的内向开口构象。这一系列结
构如同一套动态的分子“ 快照 ”，首次从原子层面系统揭示了G6PT1的转运机制与抑制机理。

在底物识别方面，研究团队揭示了带负电的G6P分子被包裹于高度正电性中央结合口袋的结合模式，并鉴
定出多个关键氨基
酸残基。功能实验证实，上述位点发
生突变后，会严重损害
G6PT1的转运活性。同时，临床上引发
Ib型糖原贮积症的多个高频致病突变，如R28C/H、W118R、W138R等，位于该结合口袋的核心区域。这从结构层面直接阐明了其致病机理，即这类突变破坏了底物结合所需的精确化学环境。

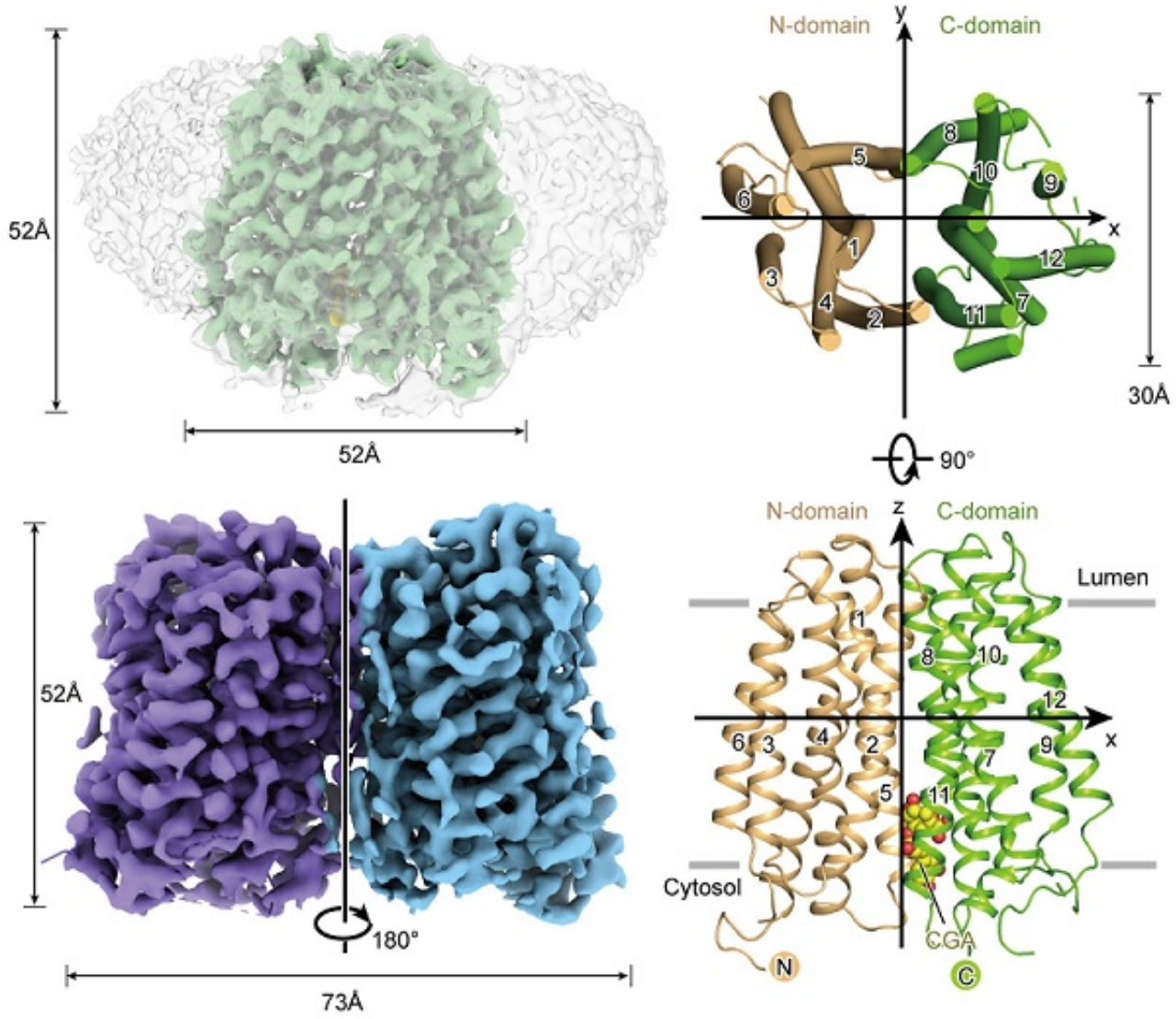
同时，研究发现，在结合Pi的外向开口构象中，Pi的结合位点与G6P分子磷酸基团的位置高度相似，且二者共享部分相同的结合残基。其转运过程中的构象变化，会轻微改变底物结合口袋的残基排布，为G6P释放到内质
网创造了有利条件。这一发现为经典的“
Pi/G6P反向交换”模型提供了直接的结构证据，并表明Pi通过竞争性结合，促进G6P从口袋中释放，进而驱动整个转运循环。此外，研究团队通过结构分析与功能验证，揭示了构象转换过程中稳定蛋白不同功能状态的关键相互作用，阐
明了维持G6PT1转运蛋白构象动态平衡的结构基础。

研究团队进一步聚焦CGA抑制机制
，发现CGA分子以类似“
分子楔子”的方式，结合于G6PT1的内向开口构象。该机制不仅可部分占据底物G6P的结合位点，实现竞争性抑制，也能结合稳定蛋白质的内向开口状态，阻止蛋白质向外向开口转换，进而封锁构象转换路径，使转运循环停滞。同时，CGA结合的关键氨基酸在SLC37家族其他成员中并不保守，这为设计高选择性G6PT1抑制剂效应奠定了基础。

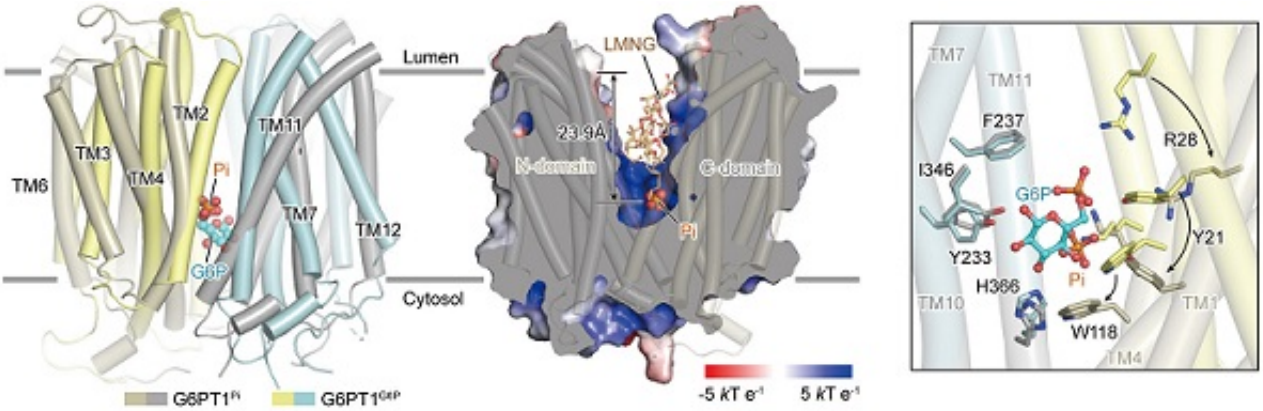
该研究系统揭示了G6P
T1底物识别、磷酸耦合转运、构象动态变化
，以及
CGA
特异性抑制
的分子机理，并将GSD
1b的致病突变解释提升至原子层面，加深了学
界对
Ib型糖原贮积症的理解。同时，该研究以G6PT1为靶点，为研发治疗2型糖尿病的新型药物提供了新视角，有助于研发出效价更高、选择性更强、药代动力学性质更优的下一代降糖候选药物。

相关研究成果发表在《科学进展》（*Science
Advances*）上。研究工作得到国家自然科学基金委员会、科学技术部、中国科学院的支持。

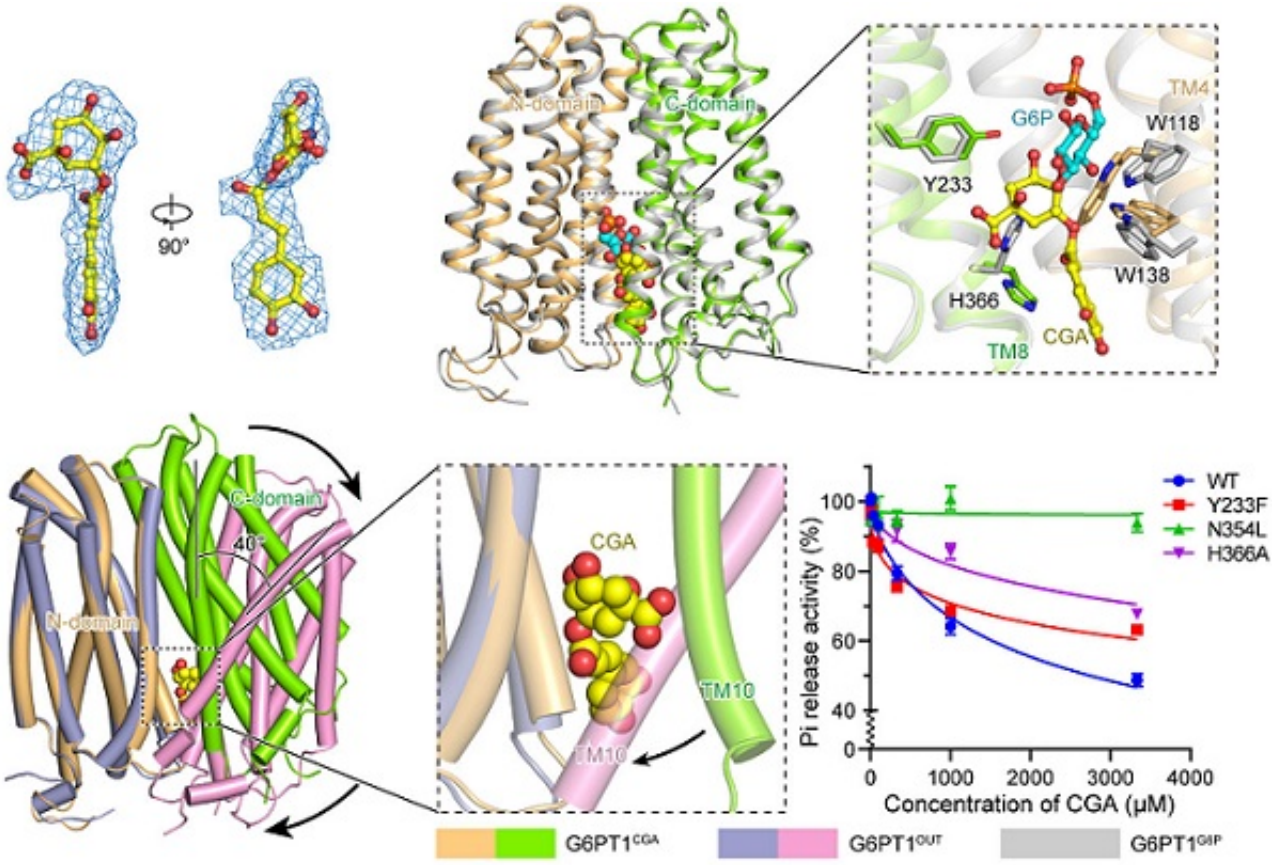
论文链接



G6PT1的总体结构



G6PT1底物识别及转运机制



CGA抑制G6PT1转运的分子机制

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