

---

# 科学家揭示生物体核心“开关”启动机制

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/40023.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！*

科学家揭示生物体核心“开关”启动机制。2019年，许文青全职加盟上海科技大学，组建结构生物学与细胞信号传导研究组。作为国际上最早利用结构生物学方法研究Wnt信号通路的科学家之一，许文青回国后，将长期关注的Wnt研究进一步推进到信号通路的最上游。

Wnt信号通路是调控干细胞命运、胚胎发育和组织再生的一个核心开关。从受精卵发育为完整个体，到器官组织损伤后的再生修复，再到癌症等疾病的发生，都与这条通路密切相关。然而，这个开关在结构上究竟如何被启动，近30年来一直是困扰结构生物学界的难题。

2020年，岳丹加入许文青团队开展博士后研究。Wnt结构解析这一领域内公认的硬骨头课题交给了她。近6年后，她和团队交出了一份关键答卷。

5月27日，上海科技大学教授许文青团队在《细胞》发表研究论文，首次解析了高分辨率的Wnt信号体胞外复合物三维结构，系统揭示了天然Wnt配体启动经典Wnt信号通路的分子机制。这项工作为理解发育、再生和疾病发生提供了关键结构基础，也为Wnt通路相关重大疾病的治疗，以及再生医学工具开发提供了重要蓝图。

算清糊涂账

Wnt蛋白长得就不像地球上的蛋白！许文青的一句话，道出了全球众多实验室在这一问题上长期受阻的原因。

在经典Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路中，启动信号需要3个关键角色——Wnt配体、卷曲受体（Fzd）以及低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6（LRP5/6）共受体。

可以把启动过程理解为一次发生在细胞膜表面的会合，只有这些分子以正确方式聚到一起，细胞内部才会收到开始工作的指令。

那么，这三类分子是如何结合在一起的？学界尝试了很多方法，却始终得不到答案。

难点首先来自Wnt蛋白本身。由于Wnt蛋白形状特别怪，用常规方法很难制备得到有活性的蛋白样品。更棘手的是，它和受体之间的亲和力弱，形成的复合物有多种聚合状态，高度不均一，像一笔‘糊涂账’。许文青说。

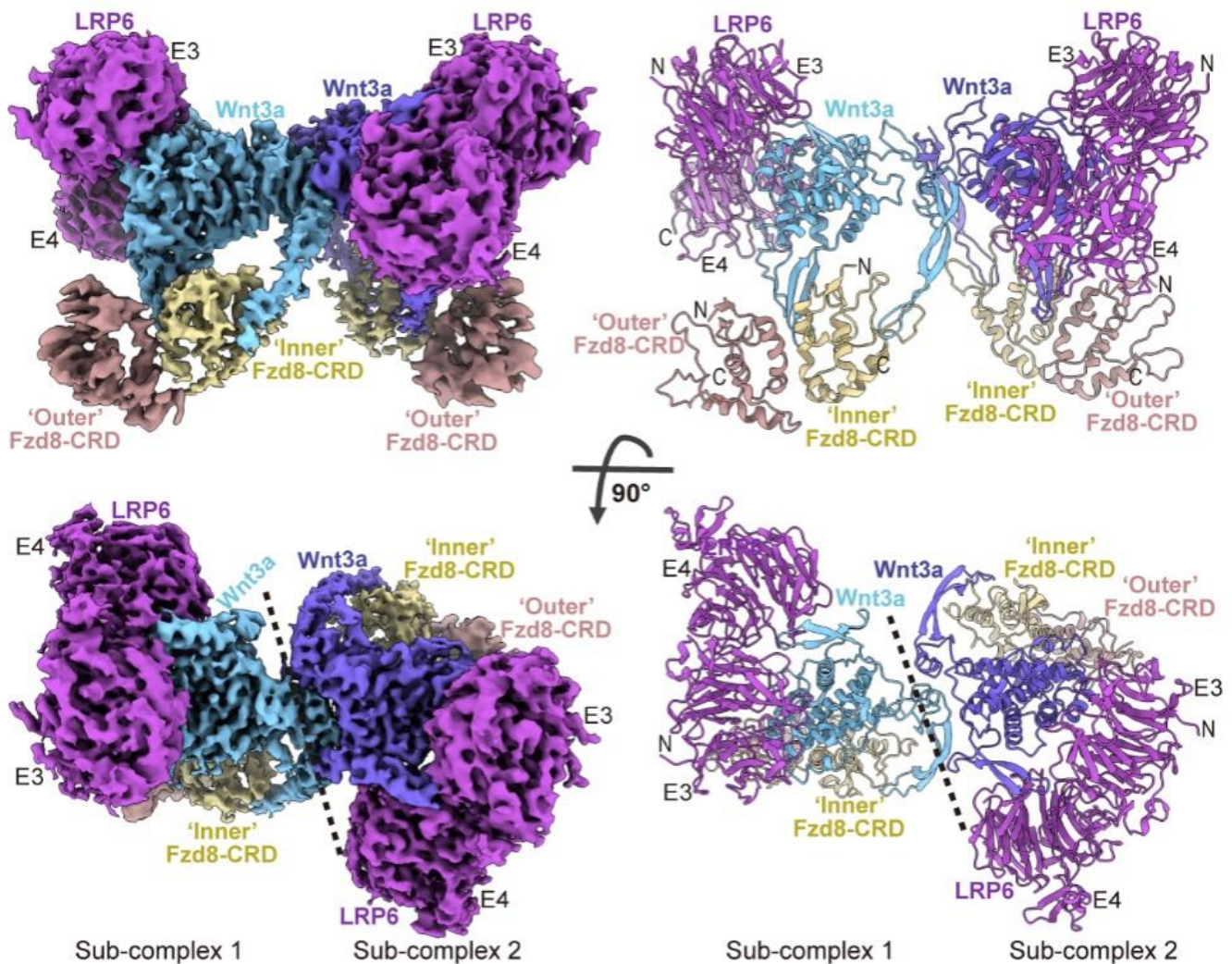
这也意味着，即便有先进冷冻电镜等设备的帮忙，依然难以获得清晰可靠的三维图像。

最初两年，岳丹和团队几乎是在不断试错中推进。Wnt蛋白如何表达、如何纯化、和受体之间如何组合……每一个环节都需要摸索。岳丹一边深挖文献寻找破解思路，一边在实验中反复优化蛋白制备方法，慢慢把糊涂账算清。

2023年，在测试了百余种复合物组装方案后，团队终于迎来阶段性突破，成功制备并解析了Wnt3a/Fzd8/LRP6膜外三元复合物的高分辨率冷冻电镜结构。

LRP5和LRP6的同源性很高，我们通过序列比对发现，Wnt的关键结合位点在LRP5和LRP6是高度保守的，因此在实验中选择了LRP6。岳丹表示，我们也分析了关键结合位点氨基酸在LRP5中的情况。

有了眼见为实的结果，团队又通过大量实验继续验证结构发现。最终，研究结果指向一个清晰的答案，经典Wnt信号通路的启动，并不是依靠单个受体构象变化完成，而是通过多个受体在细胞膜上的有序聚集实现。



Wnt3a信号体复合物结构。研究团队供图

终结长期争议

---

关于经典Wnt信号通路如何启动，学界过去主要有两种假说。

其中，变构激活模型认为，Fzd受体具有G蛋白偶联受体特征，Wnt可能像钥匙一样插入受体锁孔，通过改变受体构象来传递信号。

聚集激活模型则认为，Wnt更像是交联剂，能够把多个受体组织到一起，让它们在细胞膜上形成聚集，由此触发信号转导。

许文青团队此次解析出的结构，为第二种模型提供了直接证据。

复合物结构显示，两个Wnt3a蛋白形成同源二聚体，构成整个信号体的核心骨架。这一过程，很像古代虎符合璧，只有两半虎符相合时，才能调兵遣将。在细胞世界里，Wnt3a也必须先完成合璧，才能引发下游信号反应。

随后，两个Wnt3a蛋白各自伸出双手，分别牵住两个Fzd8受体和一个LRP6共受体，最终形成一个稳定的2:4:2复合物工作群。如果破坏Wnt3a蛋白之间的牵手，整个复合物便无法组装，下游信号也随之消失。

这一发现证实，Wnt信号通路的启动，需通过Wnt3a二聚体牵线搭桥，诱导受体在细胞膜上发生功能性聚集实现。这完美诠释了聚集激活模型，为理解生命发育与修复的初始一刻提供了最直接的分子图像。岳丹告诉《中国科学报》。

---

经典Wnt信号通路Wnt3a信号体组装模式图。

分子作战地图

对许文青来说，这项工作不仅首次从结构层面回答了经典Wnt/ -

---

catenin信号通路如何被打开的核心问题，也是团队系统研究Wnt信号通路的关键一步。

我们从细胞内信号转导机制，进一步拓展到细胞膜外信号起始机制，形成了从‘信号如何被关闭、如何被读取’到‘信号如何被启动’的完整研究链条。许文青表示。

从更长远看，这项作为后续转化研究打开了新的空间。

Wnt信号通路的正常功能，是组织再生修复重要基础，而其异常激活，则与结肠癌、肝癌等多种癌症密切相关。此次研究如同绘制出一张精确的分子作战地图，清晰标注了Wnt、Fzd、LRP三者相互作用的关键布局和界面。

有了这张地图，科学家未来可以针对性地设计小分子药物或抗体，精准抑制异常活跃的Wnt信号，为相关癌症治疗提供新思路。同时，该结构也有助于指导设计更高效的Wnt替代蛋白，用于促进肺、肝、肾等器官和心肌的损伤修复与再生，以及多种类器官的构建，为再生医学和精准医疗提供新的工具。

目前，许文青正带领团队继续向临床应用方向推进。他希望，未来能够围绕Wnt信号体结构与功能，进一步发展出从基础机制解析到疾病干预和再生医学应用的系统研究方向。（来源：中国科学报 江庆龄）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2026.05.006>

作者：许文青等 来源：《细胞》

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