
非视觉阻遏蛋白与GPCR复合物的三维结构解析获进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/7515.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！

近日，中国科学院上海药物研究所徐华强课题组、余学奎课题组和中国科学院分子细胞科学卓越创新中心/生物化学与细胞生物学研究所国家蛋白质科学中心（上海）丛尧课题组合作在GPCR跨膜信号转导领域取得新进展——首次解析了非视觉阻遏蛋白（Arrestin2）与神经降压素受体（NTSR1）复合物冷冻电镜结构，阐述了非视觉阻遏蛋白偶联多种不同特征GPCR进行信号整合的作用机制。该研究成果于11月27日在线发表于国际学术期刊Cell

Research

。这是徐华强团队继发表在2015年《自然》（Nature）杂志和2017年《细胞》（Cell）

杂志里程碑式研究后，在该领域的又一突破，为基于GPCR结构的偏爱性配体的功能研究和设计优化提供了重要的依据。

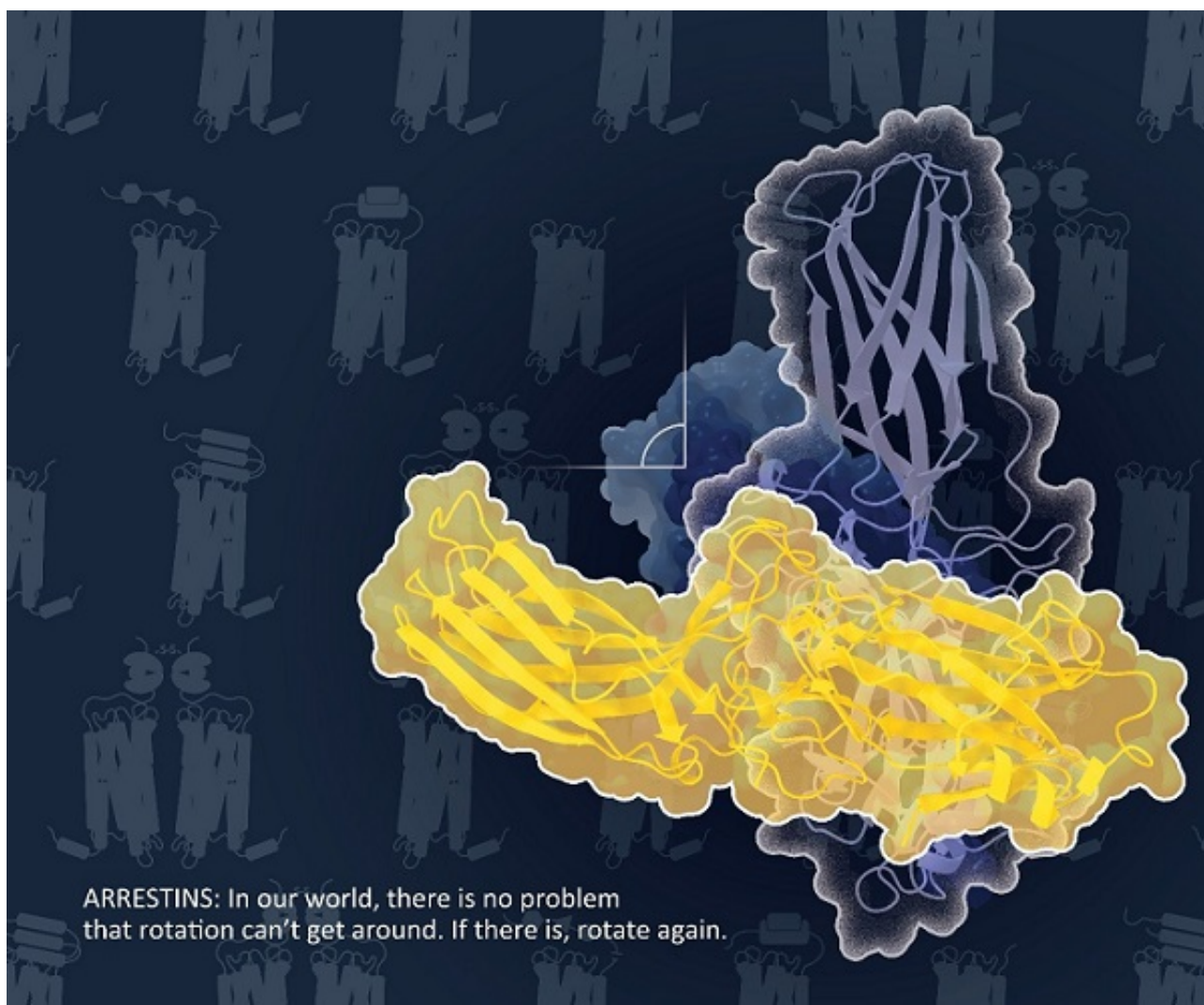
GPCR作为人体最大的细胞膜受体蛋白家族，包含800多个成员，是超过三分之一的临床及在研药物的作用靶标。GPCR主要通过偶联下游G蛋白和阻遏蛋白进行信号传导。阻遏蛋白包括视觉阻遏蛋白（Arrestin1和4）和非视觉阻遏蛋白（Arrestin2和3）。视觉阻遏蛋白主要转导视紫红质受体信号通路，早在2015年，徐华强团队利用世界最强的X射线自由电子激光技术得到了高分辨率的Arrestin1-视紫红质复合物晶体结构。该三维结构第一次展现了阻遏蛋白与GPCR的结合模式，与G-蛋白与GPCR相互作用截然不同，为深入理解GPCR下游信号转导通路奠定了重要基础。而非视觉阻遏蛋白则参与调控其它800多个GPCR下游信号通路，不仅阻断受体与G蛋白的结合，还介导受体的内吞及一系列非G蛋白依赖的信号通路。非视觉阻遏蛋白与GPCR复合物的结构研究一直都是GPCR领域的重点。然而，非视觉阻遏蛋白与GPCR的相互作用较弱，且组装的复合物具有高度的柔性，从而给结构解析带来了很大挑战。

徐华强团队经过多轮筛选，确定了以NTSR1为模式受体，并历经8年的努力系统探究了增强Arrestin2和NTSR1相互作用及提高复合物稳定性的各种因素，包括阻遏蛋白3A突变体的引入、正向别构激动剂ML314与内源性配体NTS的联合使用、构象稳定抗体片段Fab30的辅助，复合物的融合表达、GRK的共表达促进受体磷酸化以及去垢剂的筛选等。该研究最终获得了较为稳定的Arrestin2-NTSR1复合物，并解析了其冷冻电镜结构。该结构与课题组已报道的Arrestin1-视紫红质复合物结构具有类似的结合方式，但其中Arrestin2相比于Arrestin1有90°旋转的构象差异，使得受体的TM5、TM6和ICL3处于Arrestin2中N端结构域的前面方位，这种构象更有利于部分受体采用ICL3取代受体C端招募Arrestin2，可作为探讨非视觉阻遏蛋白与GPCR相互作用的第二种模型。

徐华强课题组博士后尹万超和博士研究生殷裕玲、余学奎课题组博士后李智海和生化与细胞所国

家蛋白质科学中心（上海）丛尧课题组博士金明梁为该论文的共同第一作者。此研究的合作单位还有美国文安德研究所（Van Andel Research Institute）、浙江大学和哈尔滨工业大学。该研究得到国家科学技术部、国家自然科学基金委员会、中科院重大科技基础设施开放研究项目、上海市科学技术委员会、美国国立卫生研究院等的资助。

[论文链接](#)



图：Arrestin2-NTSR1复合物与Arrestin1-视紫红质复合物结构相比，Arrestin2相比于Arrestin1有90°旋转的构象差异

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://www.iikx.com)转发