
胰高血糖素受体结构揭示G蛋白选择调控机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/8771.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！

胰高血糖素受体结构揭示G蛋白选择调控机制

。近日，中国科学院上海药物研究所吴蓓丽研究组、赵强研究组与中国科学院生物物理研究所孙飞研究组和澳大利亚莫纳什大学Denise Wootten研究组合作，在G蛋白偶联受体（G protein-coupled receptor, GPCR）结构与功能研究领域取得又一突破性进展：解析了人源胰高血糖素受体（Glucagon receptor, GCGR）分别与激活型G蛋白（Gs）和抑制型G蛋白（Gi）结合的复合物三维结构，这是首次测定一种GPCR与不同类型G蛋白结合的复合物结构，阐明了受体与不同G蛋白的精细结合模式，并揭示了GPCR对G蛋白的选择性机制，为深入认识GPCR的细胞信号转导机理提供了重要依据。相关研究论文于北京时间3月20日以长文（Research Article）形式发表在国际学术期刊《科学》（Science）上。

GPCR在细胞信号转导中发挥重要作用，与人类疾病密切相关，是最大的药物靶标蛋白家族，目前40%以上的上市药物以GPCR为靶点。GPCR发挥的生理功能在很大程度上由其所激活的细胞内效应蛋白（G蛋白等）决定。根据其介导的下游信号通路，G蛋白可分为Gs、Gi、Go和Gq等类型，其中，Gs和Gi被GPCR活化后，分别激活和抑制腺苷酸环化酶，产生相反的生物学效应。研究表明，不同GPCR可选择性激活一种或多种G蛋白，但一种GPCR如何识别不同类型的G蛋白一直未被清晰阐明，制约了对于G蛋白选择调控机制的深入理解。

最近，上海药物所研究员吴蓓丽和赵强联合研究团队及国内外合作者，通过多学科紧密合作，利用单颗粒冷冻电镜技术，成功测定了胰高血糖素受体GCGR与其天然配体胰高血糖素以及Gs或Gi结合的两个复合物结构。GCGR属于B类GPCR家族，对于维持人体血糖稳态发挥关键作用，是治疗2型糖尿病药物的重要靶点。GCGR主要通过激活Gs蛋白行使其功能，但越来越多的研究表明，该受体也可与Gi和Gq等其他类型的G蛋白作用，产生不同的生物学效应，体现了GPCR信号转导过程的复杂性和多样性。

2017年以来，上海药物所研究团队合作陆续解析了GCGR全长蛋白分别与小分子抑制剂和多肽激动剂结合的复合物晶体结构，极大地促进了对B类GPCR信号识别和调控机制的认识。此次，该科研团队乘势而为，进一步测定了GCGR与不同效应蛋白复合物的三维结构，对于全面阐释该受体蛋白的信号转导机制具有重要意义。

基于以往的GPCR结构研究，人们普遍认为GPCR通过调节第六跨膜螺旋（TM6）向外迁移的幅度改变其G蛋白结合口袋的大小，实现与不同类型G蛋白的结合。与这一传统认知不同，GCGR-Gs和GCGR-Gi复合物结构显示，GCGR以一个相似的G蛋白结合口袋与这两种功能相反的G蛋白结合。与已经解析的A类GPCR与G蛋白的复合物结构相比，GCGR的G蛋白结合口袋开口更大，不仅可以满足体积较大的Gs蛋白的结合，而且能够容纳体积较小的Gi蛋白，这种利用相似结合口

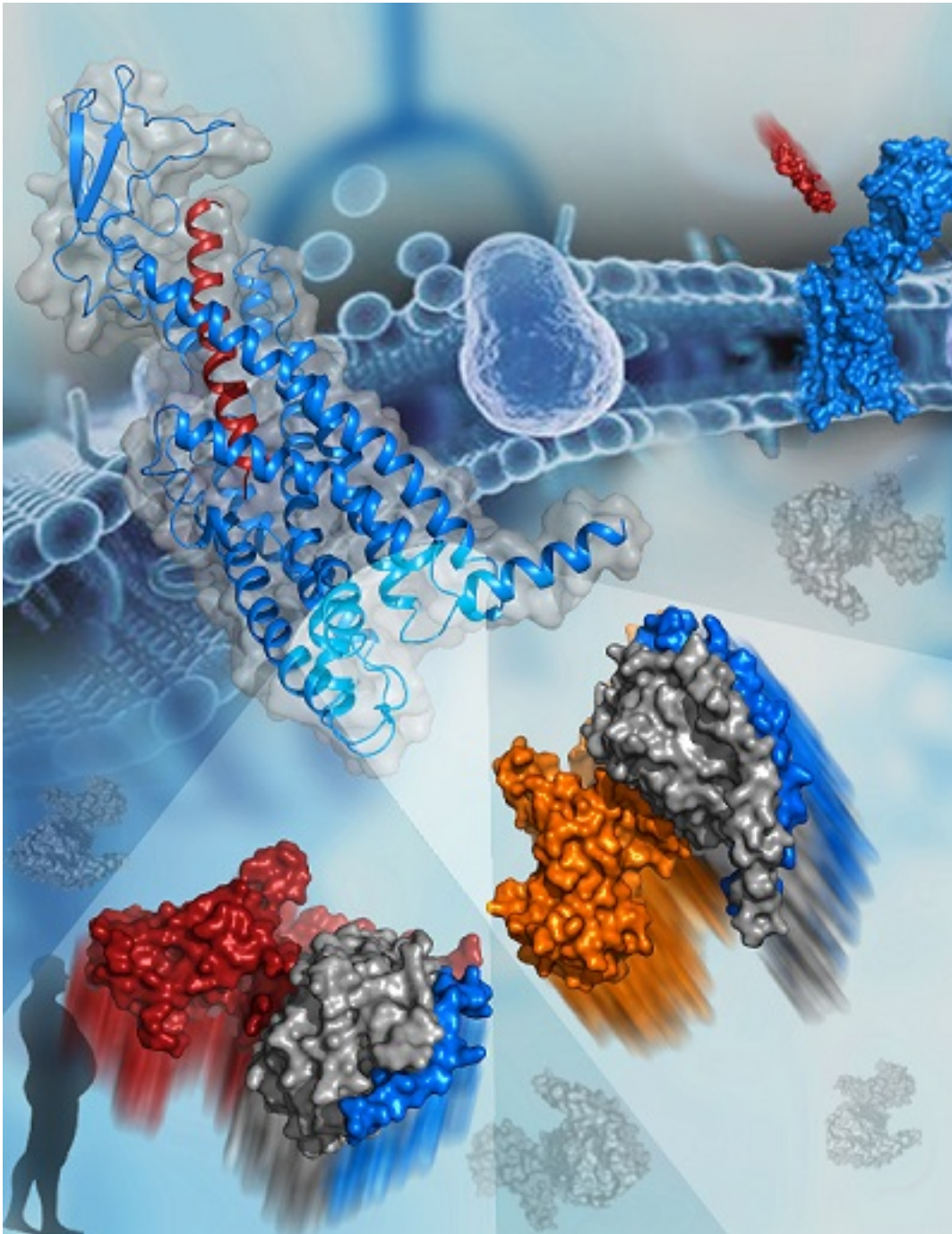
袋识别不同G蛋白的分子机制可大大提高GPCR激活多条下游信号通路的效率。这一发现极大地深化了人们对GPCR信号转导机制的认识。

虽然与Gs和Gi结合时，GCGR形成的G蛋白结合口袋大小相似，但其与两种G蛋白的相互作用模式差异巨大。GCGR与Gs相互作用界面的面积是其与Gi作用界面的两倍，使得该受体与Gs的亲合力高于Gi，这为GCGR主要通过Gs进行信号转导提供了结构基础。此外，研究发现，在这两个复合物结构中，受体分子胞内侧环区（Intracellular loop, ICL）存在较大的构象差异，三个胞内环（ICL1-3）在与不同G蛋白结合时发挥着不同的作用。其中，第二胞内环（ICL2）的构象差异最为显著，该区域与Gs紧密结合；而受体与Gi结合时，ICL2向受体一侧偏移，仅与Gi形成微弱的相互作用。

该合作攻关团队综合利用氨基酸突变、G蛋白激活和细胞信号转导等研究手段，针对GCGR与G蛋白作用界面上的数十个关键氨基酸进行检测，研究它们对Gs和Gi活化的影响。实验结果表明，GCGR的ICL2和第七跨膜螺旋与第八螺旋之间的连接区域对于识别Gs蛋白发挥关键作用，而受体的另外两个胞内环（ICL1和ICL3）和G蛋白结合口袋内的疏水氨基酸则对于结合Gi蛋白至关重要。这是首次在一种GPCR分子中明确不同类型G蛋白的识别关键区域，对于深入研究G蛋白的选择性调控机制意义重大。此外，推荐阅读：[交互作用](#)。这些发现为偏向性配体药物的设计提供了重要依据：通过选择性抑制其中一种效应蛋白的活化，有效降低药物副作用，将推动抗2型糖尿病药物的研发。

该研究论文的第一作者是上海药物所博士乔安娜和韩硕、生物物理所研究生李新美、复旦大学药学院研究生李志鑫和澳大利亚莫纳什大学博士赵佩珅；该项目的主要合作者还包括莫纳什大学教授Patrick M. Sexton、上海药物所研究员王明伟、杨德华以及丹麦诺和诺德公司博士Steffen Reedtz-Runge等。该研究得到科技部、国家自然科学基金委员会、中科院、上海市科学与技术发展基金和澳大利亚国家健康与医学研究委员会等的资助。

[论文链接](#)



胰高血糖素受体GCGR的三维结构示意图。GCGR参与调节人体内血糖稳态，是治疗2型糖尿病药物的重要靶点。图中左上角GCGR的三维结构以蓝色飘带图显示，GCGR的天然配体胰高血糖素以红色飘带显示；图下方为与GCGR结合的两G蛋白，以表面图显示，其中，Gs蛋白的三个亚基分别用橙色、灰色和蓝色显示，Gi蛋白的三个亚基分别用红色、灰色和蓝色显示。（图片由中科院上海药物所吴蓓丽研究组提供）
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