

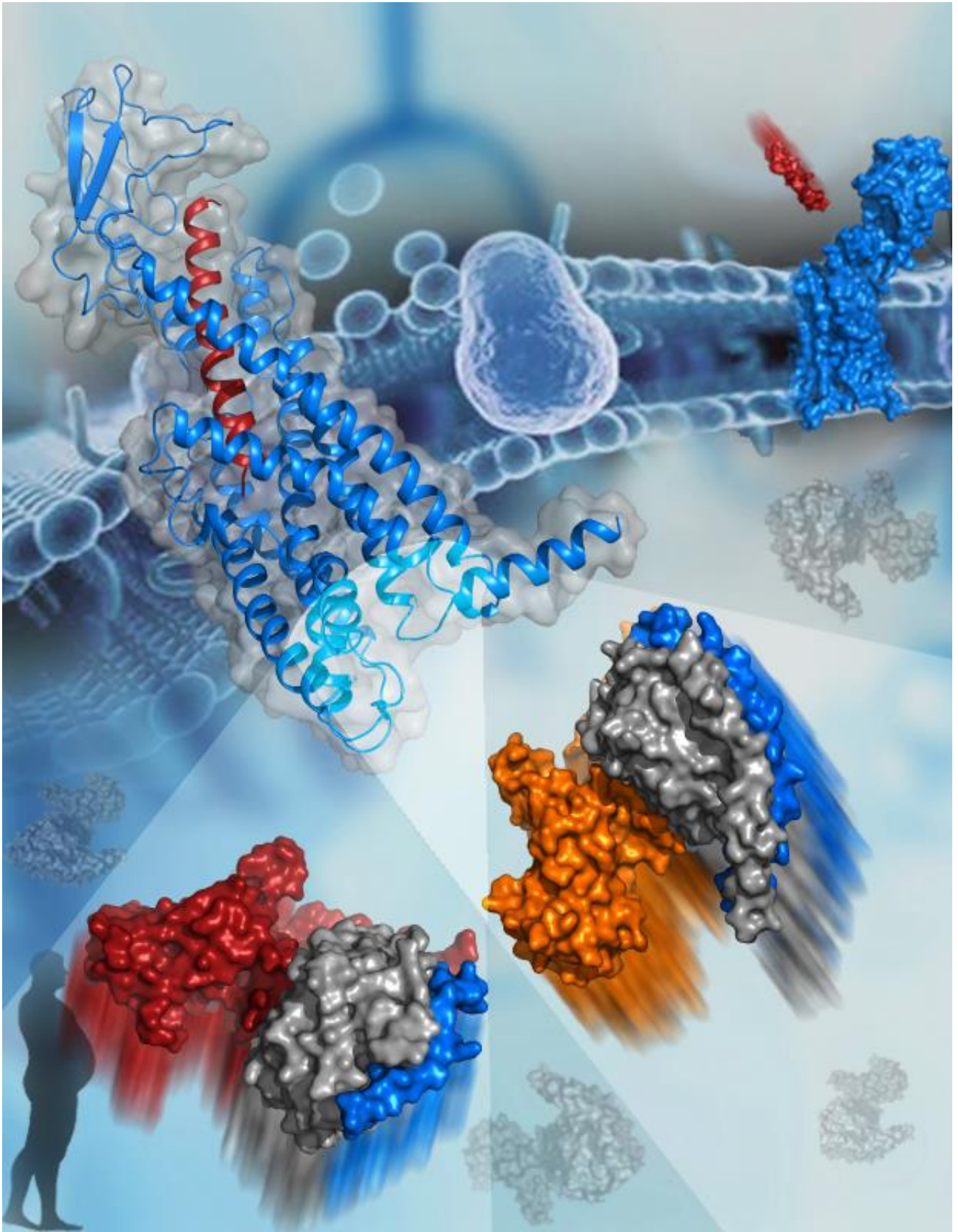
---

# 科学家揭示G蛋白选择调控机制

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/8845.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结合两种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。(中科院上海药物所吴蓓丽研究组供图)

### 科学家揭示G蛋白选择调控机制

。中国科学院上海药物研究所吴蓓丽、赵强研究团队与中国科学院生物物理研究所孙飞、澳大利亚莫纳什大学Denise Wootten研究团队合作，在G蛋白偶联受体(GPCR)结构与功能研究领域取得突破性进展：解析了人源胰高血糖素受体(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的依据。相关研究成果于北京时间3月20日发表于《科学》。

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。

吴蓓丽和赵强联合研究团队与国内外合作者一起，通过多学科的紧密合作与艰苦攻关，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，上海药物研究所合作研究团队陆续解析了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的意义。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(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。

研究人员表示，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，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。

相关论文信息：<https://doi.org/10.1126/science.aaz5346>

作者：何静 来源：中国科学报

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