



Nat Commun | 上海药物所合作揭示配体介导的前列腺素 F2 α 受体激活以及与G蛋白偶联的分子机制

文章来源：上海药物研究所 | 发布时间：2023-05-11 | [【打印】](#) [【关闭】](#)

前列腺素是一类含氧花生四烯酸代谢物，包括前列腺素 F2 α (PGF2 α)、前列腺素 D2 (PGD2)、前列腺素 E2 (PGE2)、血栓素 A2 (TXA2) 和前列环素 (PGI2)。它们通过直接作用于包括前列腺素 F2 α 受体(prostaglandin F2 α receptor, FP)在内的九种脂类G 蛋白偶联受体 (GPCRs)，在人体内发挥多种生物学功能（图1）。在激动剂的刺激下，激活的FP 主要与Gq 亚型偶联，从而导致随后的 PKC 激活和钙信号转导以响应三磷酸肌醇的形成 (IP3)（图1）。FP的激活在调节炎症、过敏反应、眼内压和血压方面发挥着关键作用，使其成为重要的药物靶点。FP选择性激动剂已被开发用于治疗青光眼、斑秃和白癜风。

目前已经有包括拉坦前列素 (Latanoprost, LTP) 和他氟前列素 (Tafluprost, TFP)在内的几种 FP 选择性前列腺素类似物 (PGA)被美国食品和药物管理局 (FDA)批准用于治疗青光眼。前列腺素类似物作为治疗青光眼的基础用药，临床运用普遍。但这些药物的高的不良反应发生率仍然不容忽视，开发出更具选择性的药物是降低其副作用的关键。然而，由于FP与其配体复合物等关键结构的缺失，有关配体选择性识别FP的模式，以及FP激活机制和G蛋白偶联的分子机制等关键科学问题尚未解决，这也极大的阻碍了高选择性FP激动剂药物的开发进程。

2023年5月9日，中国科学院上海药物研究所徐华强/吴灿荣团队与合作者共同在Nature Communications发表了最新的研究成果“Ligand-induced activation and G protein coupling of prostaglandin F2 α receptor”。本研究利用冷冻电镜技术解析了内源性配体PGF2 α 以及两种药物结合人类前列腺素F2 α 受体-Gq复合物结构，分辨率分别为2.67 埃、2.78 埃 和 3.14 埃（图2）。

通过结构解析，科研人员揭示了脂质受体家族中 FP 的配体选择性识别、激活和偶联 G 蛋白机制方面的独特特征，包括阐明拉坦前列素酸 (LTPA) 和他氟前列素酸 (TFPA) 相对内源性配体 PGF_{2α} 更高 FP 选择性的机制、在没有典型 PIF 和 ERY 基序的情况下的受体激活机制，以及如何通过受体 TM1 和 ICL1 直接作用偶联 Gαq 蛋白。结合突变和功能研究，这些结构揭示了 FP 独特的选择性配体识别和受体激活以及 G 蛋白偶联机制，有望促进 FP 选择性药物的设计。

本研究中的冷冻电镜数据在上海市高峰电镜中心收集。上海药物所吴灿荣博士和徐有伟研究员为该论文的共同第一作者；上海药物所徐华强研究员和吴灿荣博士为共同通讯作者。上海药物所为本研究的第一完成单位。该工作获得了包括国家自然科学基金委、科技部和中科院先导专项以及上海市市级科技重大专项等项目的资助。

原文链接：<https://www.nature.com/articles/s41467-023-38411-x>
(<https://www.nature.com/articles/s41467-023-38411-x>)

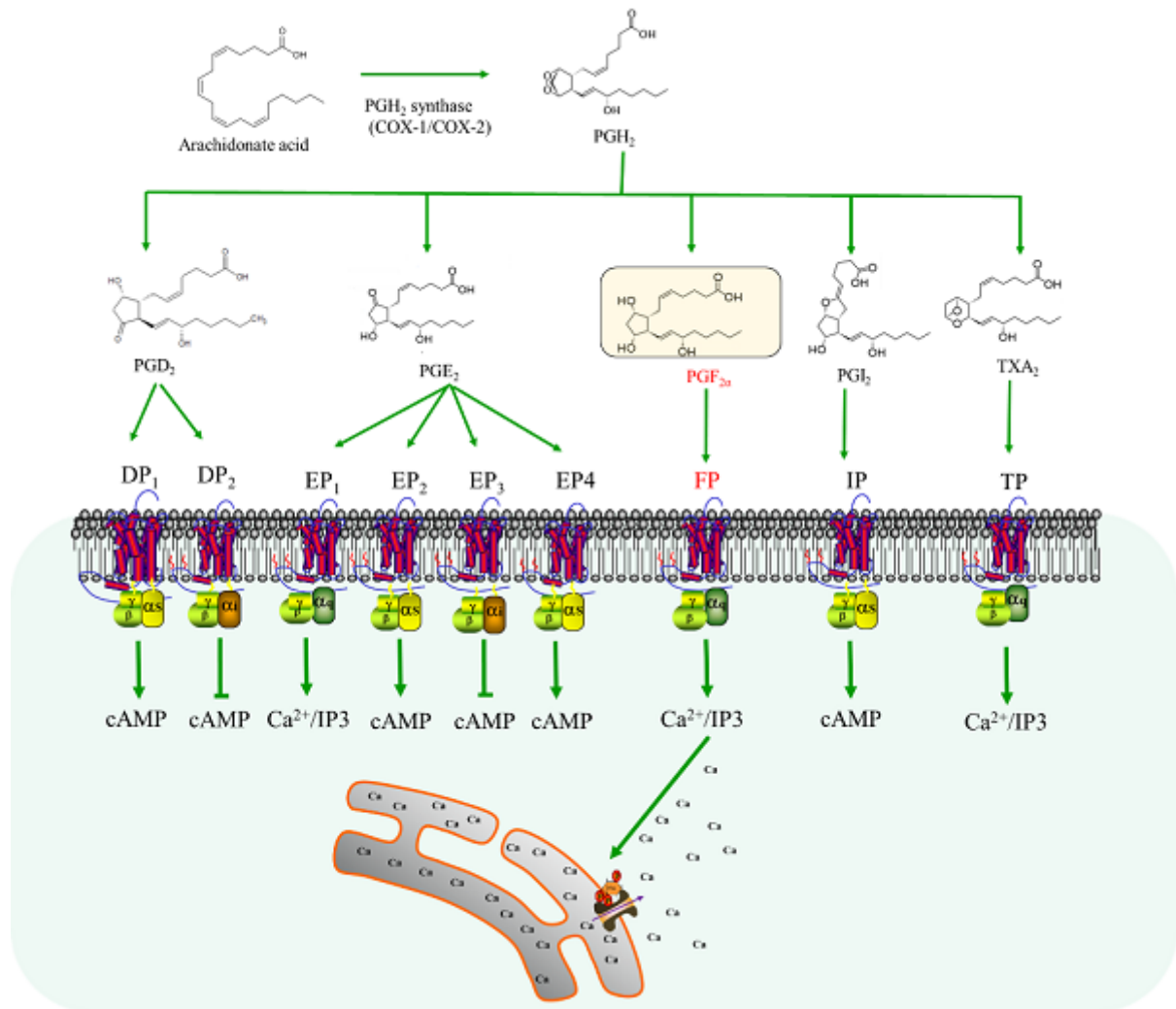


图1. 前列腺素的生物合成以及其作用于前列腺素受体的信号转导模式。

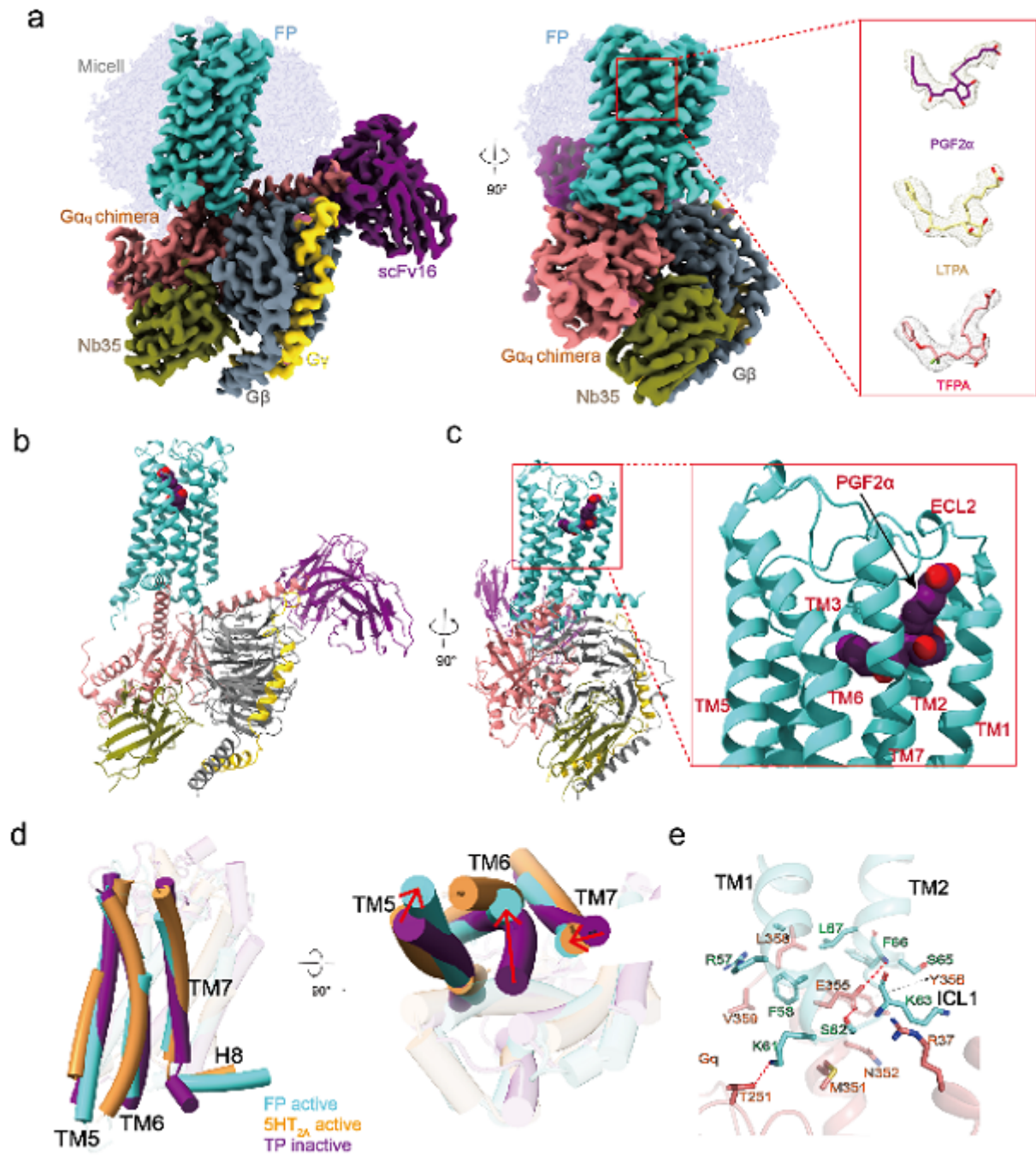


图2. FP-Gq与配体复合物的冷冻电镜结构。a-c. 三种配体与FP-Gq复合物结构。d. FP独特的激活状态结构；e. FP的TM1, TM2和ICL1与G α q蛋白的相互作用分析。

版权所有 © 2016 中科院上海分院 沪ICP备 05000140号 网站标识
码:bm48000030
Copyright 2016 All Rights Reserved, Chinese Academy of
Sciences Shanghai Branch



(<https://bszs.cas.ac.cn/>
method=show)

