

上海药物所发现B类GPCR与Arrestin全新作用模式

2023-08-11 来源：上海药物研究所

【字体：大 中 小】

语音播报

G蛋白偶联受体（G protein-coupled receptor, GPCR）在细胞信号转导过程中发挥关键作用，是最大的药物靶标蛋白质家族。GPCR被细胞外的信号分子激活后，与细胞内的效应蛋白（G蛋白、阻遏蛋白等）结合，激活多种下游信号通路，从而介导并调控人体各种生命活动。G蛋白（G protein）和阻遏蛋白（arrestin）在GPCR的信号转导和功能调控中发挥不同的作用。其中，arrestin介导受体的脱敏和内化。近年来，随着结构和功能研究的深入，GPCR与G蛋白的作用机制逐渐明朗，但由于研究难度大，arrestin的相关研究进展缓慢，仅有数个A类GPCR与arrestin的复合物结构被解析，制约了对于arrestin作用模式及相关生理、病理机制的深入理解。

以往研究发现，GPCR可能通过两种方式与arrestin结合：一种为受体的跨膜结构域的核心区域以及受体的C端共同与arrestin结合，被称为“core”构象；另外一种则由受体的C端区域单独与arrestin作用，被称为“tail”构象。这两种构象被认为参与介导受体信号转导和分子运输的不同过程，对受体的功能发挥不同调控作用。然而，之前发表的所有GPCR与arrestin的复合物结构均为“core”构象，“tail”构象的具体作用机制不明。

近日，中国科学院上海药物研究所吴蓓丽课题组与赵强课题组，在GPCR的信号转导机制研究中取得突破性进展，在国际上首次揭示了arrestin的全新“tail”结合模式，并首次阐明了B类GPCR与arrestin的精细作用机制，在原子水平揭示了受体内化及囊泡内信号转导的分子基础，促进了对于B类受体信号转导机制的深入理解。8月9日，相关研究成果以*Tail engagement of arrestin at the glucagon receptor*为题，在线发表在《自然》（*Nature*）上。

B类GPCR参与调控多种重要的生理过程，其功能紊乱与糖尿病、肥胖、骨质疏松、偏头痛等多种疾病的发生发展密切相关。该类受体可激活多种G蛋白和arrestin，从而介导不同生理过程。近年来，针对B类受体的偏向性药物开发备受关注。这类药物靶向特定信号通路，例如只激活G蛋白信号通路或只促进受体招募arrestin，因而具有较好的疗效、较低的副作用。然而，目前B类GPCR与arrestin的结合模式以及配体的偏向性调控机制尚不清楚，对偏向性药物设计及其药理机制的阐明造成了困难。

吴蓓丽课题组与赵强课题组长期致力于B类GPCR信号转导机制研究，解析了胰高血糖素受体（glucagon receptor, GCGR）处于多种功能状态的三维结构，并开展了深入的功能研究，为全面认识B类受体的配体识别、功能调控和信号转导机制提供了重要信息，并在《自然》和《科学》上发表了多篇研究论文。在此基础上，该联合研究团队进一步解析了GCGR与阻遏蛋白 β -arrestin 1 (β arr1)及内源性激动剂胰高血糖素（glucagon）的复合物冷冻电镜结构。

该结构显示， β arr1主要与位于受体C端区域的第八个螺旋（helix VIII）形成紧密的相互作用，而与受体跨膜结构域的核心区完全没有接触，这是首次解析具有“tail”构象的GPCR-arrestin复合物结构。除了主要结合位点以外，GCGR- β arr1结构还体现出多个显著区别于以往GPCR-arrestin结构的特点， β arr1中C端结构域的C-edge环区（loop）与受体跨膜螺旋近距离接触，并插入细胞膜的脂分子双层中，对于稳定复合物的“tail”构象具有重要作用。此外，一个磷酸肌醇类似物分子通过与受体的helix VIII和 β arr1共同作用，充当“支架”从而进一步加强GCGR与 β arr1的结合，这提示磷酸肌醇可能在arrestin介导的GPCR信号转导中发挥作用。

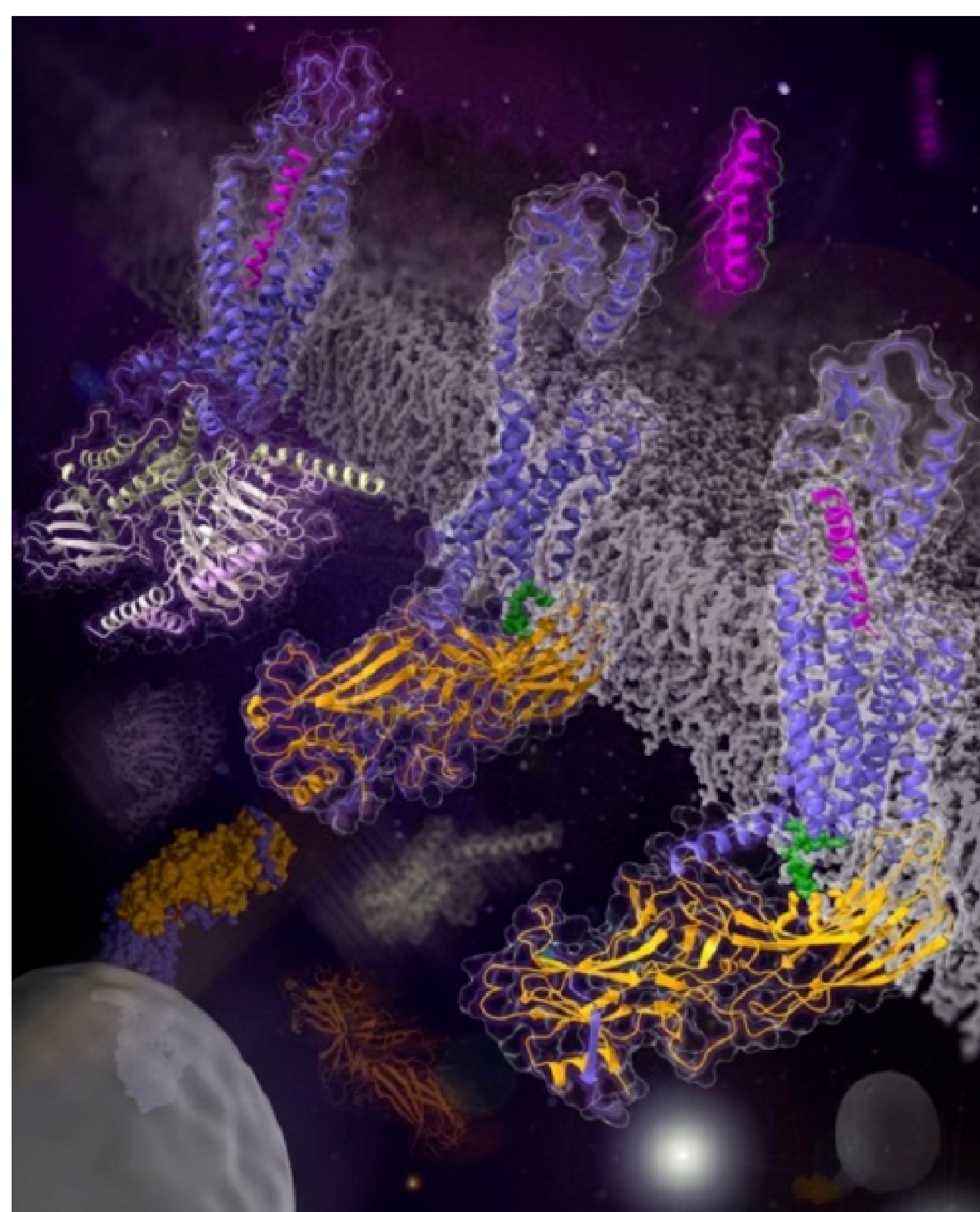
该研究的另一重要成果是，与 β arr1结合的GCGR处于非激活状态，而在以往发表的所有GPCR-arrestin结构中受体均处于激活状态。在GCGR- β arr1结构中，内源性激动剂glucagon与受体结合，但与科研人员之前解析的处于完全激活状态的GCGR-G蛋白复合物结构相比，它的结合位点较浅、结合稳定性较差。这些差异是arrestin的不同结合模式所致，在以往的结构中arrestin伸入受体跨膜结构域的核心区域，将受体稳定在激活状态；而 β arr1仅与GCGR的C端区域作用，因此不需要受体维持其激活状态。

研究还解析了无配体结合的GCGR- β arr1复合物结构，与结合glucagon的结构相比，受体与 β arr1的结合模式完全一致，且受体同样处于非激活状态。这进一步说明 β arr1以“tail”构象与GCGR结合时，不需要受体处于激活状态。而功能实验结果显示，GCGR招募arrestin需要激动剂激活受体，可能是受体磷酸化所必需的，这提示 β arr1可能通过其他构象与GCGR结合。上述研究体现了arrestin介导GPCR信号转导机制的复杂性。

为了进一步探索“tail”构象在arrestin介导GCGR功能调控中的作用，研究利用生物发光共振能量转移等研究手段，针对GCGR胞内侧区域的数十个氨基酸突变，探讨它们对受体上膜、内化和囊泡内信号转导等过程的影响。实验结果表明，位于GCGR的helix VIII的氨基酸突变对于这些生理过程均产生较大影响，而受体跨膜结构域核心区的氨基酸突变则影响不大。这些数据明确了arrestin的“tail”构象在受体信号转导和分子运输中的重要作用，对于探索GPCR的信号转导和功能调控机制意义重大。未来，可通过设计特异性识别不同构象状态的偏向性药物，实现对不同效应蛋白及信号通路的选择性调控，从而有效降低药物副作用、推动药物研发。

研究工作得到国家自然科学基金委员会、科学技术部、中国科学院和上海市科学技术委员会等的支持。

[论文链接](#)



胰高血糖素受体结构示意图。胰高血糖素受体GCGR在维持血糖稳态中发挥重要作用，是2型糖尿病的潜在药物作用靶点。图中处于不同功能状态的GCGR结构用飘带图表示，GCGR为蓝色，arrestin为橙色，G蛋白的三个亚基分别为浅绿色、白色和浅粉色。GCGR-arrestin结构中的磷酸肌醇类似物使用绿色球状表示。

责任编辑：侯茜 打印     更多分享

» 上一篇：地质地球所发现水星号激波上游驻哨声波
» 下一篇：上海高研院丙烷气相环氧化研究获进展



扫一扫在手机打开当前页