



我校Raymond Stevens课题组与合作团队揭示全长GLP-1R的配体结合前构象

ON 2020-03-11

文章来源 IHUMAN研究所

CATEGORY 新闻

近日，我校iHuman研究所Raymond C. Stevens课题组联合华东师范大学宋高洁课题组在人体细胞信号转导领域重要蛋白的结构生物学研究中获得突破，成功解析全长胰高血糖素样肽受体1（Glucagon Like Peptide-1 receptor, GLP-1R）无正构配体的三维结构。该成果以题为“Full-length human GLP-1 receptor structure without orthosteric ligands”的研究论文于3月9日发表在*Nature communications*上。上海科技大学Stevens课题组的博士研究生吴凡为文章的第一作者，iHuman研究所创始所长Raymond C. Stevens教授和华东师范大学宋高洁研究员为共同通讯作者，上海科技大学是第一完成单位。

GLP-1R是B类GPCR受体家族的重要成员，不同于大多数A类GPCR结构，除传统的七次跨膜区域（Transmembrane domain, TMD），B家族GPCR均含有一段（120-160）氨基酸残基的胞外结构域（extracellular domain, ECD），ECD和TMD共同参与了多肽配体的结合以及受体的活化过程。当内源性多肽配体GLP-1活化GLP-1R后，会促进葡萄糖依赖性胰岛素释放，从而控制血糖。GLP-1R一直是糖尿病药物治疗的重要靶点，已有多种GLP-1激动剂类似物药物成功研发并上市，每年销售额达到几百亿美元。Stevens课题组与刘志杰课题组曾在2017年就成功解析GLP-1R的跨膜区的非激活肽晶体结构并发表在顶级期刊*Nature*上。与此同时，多个激动剂配体结合的活化态GLP-1R全长结构也陆续被解析。但目前仍缺乏对全长GLP-1R在结合配体前结构（特别是胞外域所处构象）的了解，这在一定程度上限制了我们对GLP-1R如何结合配体并活化的理解。

在未结合多肽配体时，GLP-1R的ECD的构象是非常活跃的，这也导致了整个受体的不稳定性并难于结晶。“我们利用针对胞外域的一个非竞争性抗体来增加胞外域亲水性并增加晶体堆积界面，顺利获得并解析该复合物的3.2埃分辨率的晶体结构。”论文第一作者吴凡介绍道，结构显示，在未结合配体情况下胞外域倒向跨膜区并与跨膜区的第一和第三个胞外环发生弱相互作用。在这种构象里胞外域相比于之前的两个全长受体结构分别发生了18和28埃的位移，并且受体无法结合内源性多肽，因此研究人员将其定义为全长蛋白的非活化态构象。通过在胞外域和跨膜区的结合界面设计二硫键的突变实验证明了上述胞外域闭合构象的生理相关性。与此同时，研究人员分别用负染电镜和分子动力学模拟实验证实了受体胞外域具有动态构象，而晶体结构里揭示的闭合态构象是受体结合配体前的动态构象的一种，这种低能量的闭合态一旦受到多肽配体存在的影响，可能通过两种途径转换到易于接受配体的伸展态（附图1）。

研究人员同时将GLP-1R与其同家族蛋白胰高血糖素受体（GCGR）的非活化态进行了比较，发现两种蛋白的闭合态构象十分迥异，这可能是由于二者在序列上的细微差别引起的。上述分析为理解B类受体家族的多样性活化机制提供了线索；同时，也为原子水平研发和优化药物提供了结构基础和重要的理论指导。

这项研究也揭示了ECD在B类受体中的功能多样性：ECD一方面通过与多肽配体结合，使配体锚定到跨膜区并驱动跨膜区构象变化以招募下游G蛋白；另一方面，在没有多肽配体条件下，ECD通过与跨膜区相互作用而稳定非活化构象，因此它也是一个负调节因子。

参与这项研究的还有上科大特聘教授、中国科学院上海药物研究所蒋华良教授，中国科学院上海药物研究所王明伟教授，郑州大学杨琳琳博士，以及来自丹麦的诺和诺德公司、美国南加州大学、上海科技大学的多位研究人员。这项研究得到了上海科技大学iHuman研究所公共平台的大力支持。国家自然科学基金委员会、国家卫生和计划生育委员会、国家科学技术部、以及上海市科学与技术发展基金资助了科研经费。

论文链接：<https://www.nature.com/articles/s41467-020-14934-5>



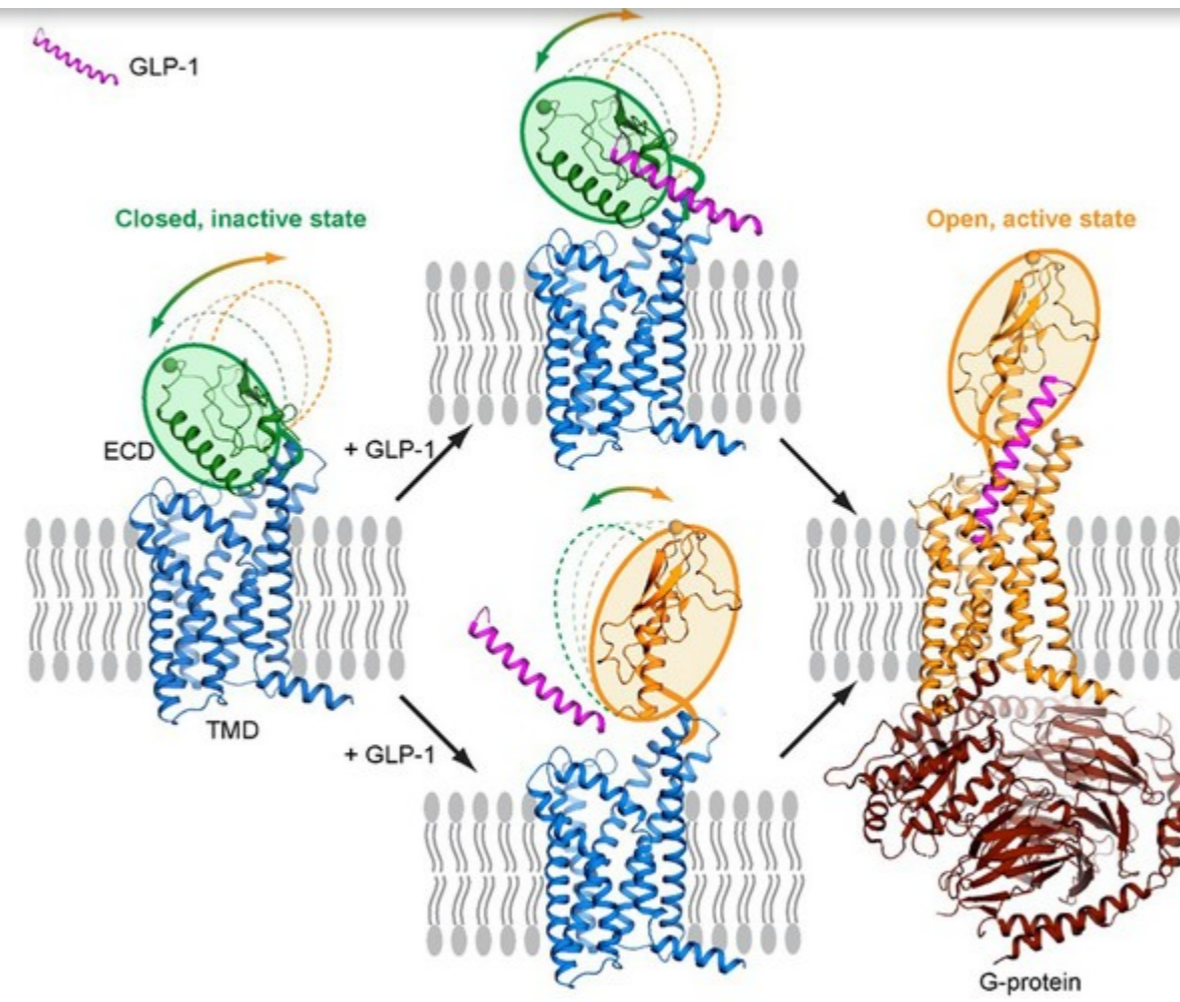
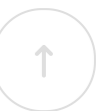


图1: 全长GLP-1R的活化过程模型 (左侧为本项研究测定的闭合态结构)



图2: 上科大iHuman研究所创始所长Raymond C. Stevens教授



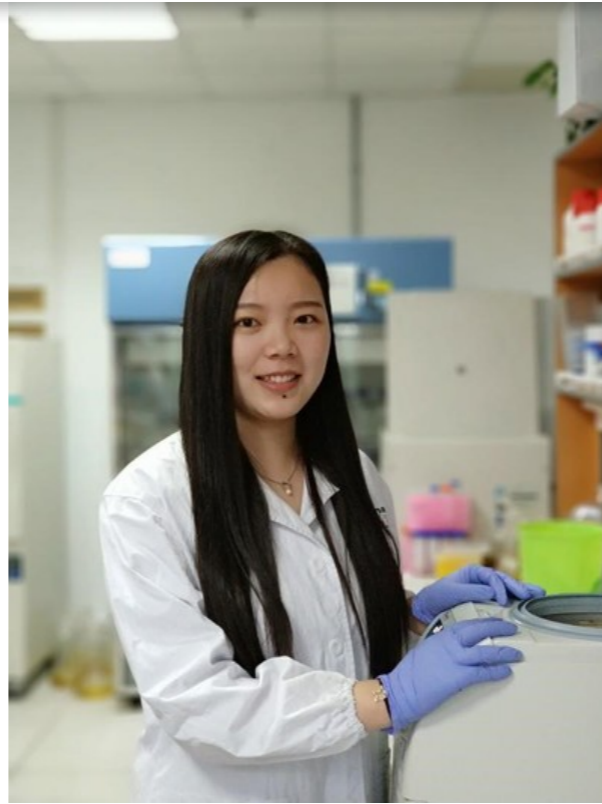


图3：上科大iHuman研究所Stevens课题组的博士研究生吴凡为论文的第一作者

分享到

