



加快打造原始创新策源地，加快突破关键核心技术，努力抢占科技制高点，为把我国建设成为世界科技强国作出新的更大的贡献。

——习近平总书记在致中国科学院建院70周年贺信中作出的“两加快一努力”重要指示要求

[首页](#)[组织机构](#)[科学研究](#)[成果转化](#)[人才教育](#)[学部与院士](#)[科学普及](#)[党建与科学文化](#)[信息公开](#)[首页 > 科研进展](#)

上海药物所破解GPCRs的激酶招募及偏向性信号转导机制

2023-08-03 来源：上海药物研究所

【字体：大 中 小】



语音播报



8月2日，中国科学院上海药物研究所研究员徐华强、段佳和杨德华，在《自然》（*Nature*）上，发表了题为*GPCR activation and GRK2 assembly by a biased intracellular agonist*的最新研究成果，在国际上报道了第一个高分辨率GPCR——神经降压素受体（neurotensin receptor 1, NTSR1）与GRK2的复合物结构，揭示了GRK2识别和调控GPCR的详细分子机制，并通过结构解析首次发现了一个全新的GPCR偏向性配体结合口袋，为临床开发靶向GPCR的偏向性药物分子开辟了全新的思路和途径。

G蛋白偶联受体（G Protein-Coupled Receptors, GPCRs）是一类广泛存在于人体细胞膜上的膜受体，是细胞信号转导的重要调节分子。GPCRs参与调控人体几乎所有的生命活动过程，从化学感知（包括视觉、嗅觉、味觉），到内分泌分子相关的调节（包括神经传递、免疫调节、代谢调节等）。人体基因组能编码超过800个GPCRs。目前，FDA批准上市的临床药物中，约三分之一的药物作用于GPCRs发挥治疗作用。GPCRs被认为是新药研发领域中最重要也是有应用前景的药物靶点之一。

GPCRs在被配体激活后，主要通过下游的G蛋白或arrestin通路行使特定的生理功能。然而，GPCRs在招募arrestin蛋白之前，必须被GPCR激酶（GPCR Kinases, GRKs）识别和调控。GRKs能够磷酸化GPCRs，促进其招募arrestin蛋白，抑制其招募G蛋白。GRKs被认为是调控GPCR两条信号通路转换的关键分子。因此，在整个GPCR信号转导领域存在三个最为关键的科学问题，分别是GPCRs如何识别和招募下游G蛋白、GPCRs如何识别和招募下游arrestin蛋白、GPCRs如何被GRKs识别和调控。

2011年，美国斯坦福大学Brian K. Kobilka实验室解析了第一个GPCR—— β 肾上腺素能受体与Gs蛋白的复合物晶体结构，揭示了GPCR与G蛋白识别的分子基础。2015年，徐华强课题组利用自由电子激光首次解析了人视紫红质蛋白rhodopsin与arrestin1的复合物结构，揭示了GPCR与arrestin蛋白识别的分子基础，并进一步解析了GPCRs招募arrestin蛋白的磷酸化密码。然而，由于GPCRs与GRKs的结合短暂且高度动态，试图获得稳定的GPCR-GRK复合物颇为困难，使得有关GPCRs与GRKs的结构与功能研究进展缓慢。



十年前，徐华强课题组展开了GPCR与GRK复合物的结构研究工作，而鉴于GPCR与GRK之间的微弱相互作用，阻碍了进一步的结构研究，因而亟待建立新的技术手段或方法来克服复合物不稳定的难题。2017年，徐华强课题组和美国斯坦福大学Brian K. Kobilka实验室，均通过借助大量的生化实验、分子模拟、细胞试验等提出了GPCR识别GRK的分子模型。2021年，美国普渡大学John J. G. Tesmer实验室在《自然》上报道了第一个GPCR——视紫红质蛋白rhodopsin与GRK1的复合物冷冻电镜结构，首次揭示了视觉GPCR识别GRK1的模式。然而，由于复合物整体密度较差，GRK1只有催化结构域能被确定，且受体与GRK1相互作用界面的分子基础仍不清晰。

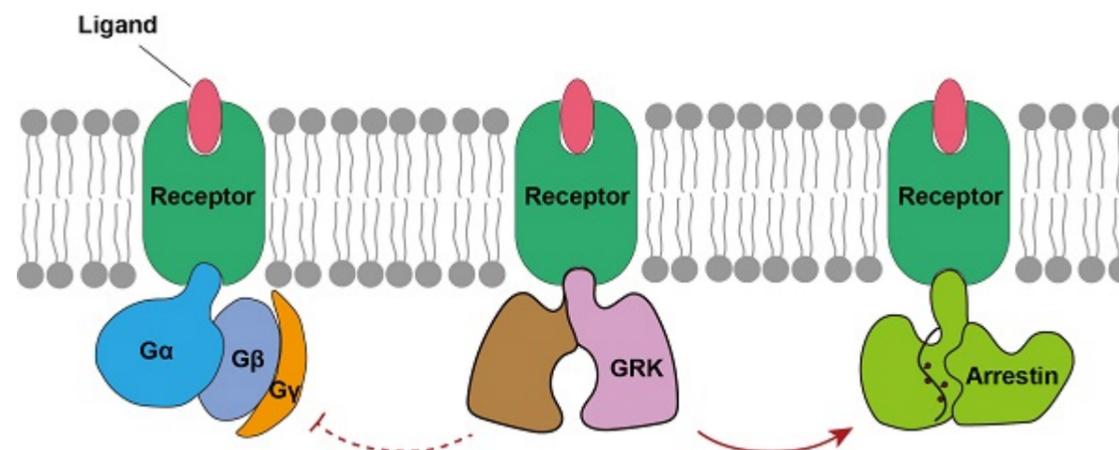
GPCRs是一类重要的药物靶标。越来越多的研究发现，GPCR的两条信号通路，即G蛋白和arrestin通路，与靶向GPCRs的药物分子的疗效和副作用相关。相比于传统的GPCR激动剂或抑制剂能够同时激活或抑制GPCR的两条信号通路，选择性激活（即偏向性激动剂）GPCR其中一条通路的药物分子往往具有更好的疗效和更低的副作用，因此开发偏向性药物分子是靶向GPCR药物研发的重要趋势。然而，目前多数偏向性激动剂均是通过偶然筛选发现的、且作用机制不明确。GRKs是调控GPCR两条信号通路转换的关键分子，GRKs被认为是靶向GPCR偏向性药物分子发现的关键一环。研究GRKs识别和调控GPCRs的分子机制，揭示偏向性激动剂介导GPCR的偏向性信号转导机制，对于靶向GPCR的偏向性药物发现具有重要的科学意义。

GPCRs与GRKs的微弱相互作用是阻碍GPCR-GRK复合物结构研究的最大难点。因此，本研究中，段佳主要通过选择合适的研究对象、引入NTSR1偏向性激动剂SBI-553、引入NanoBiT交联技术、采用化学交联技术四种策略，获得了稳定的GPCR-GRK复合物，实现了结构解析。

本研究是在徐华强课题组十年研究的基础上，首次成功解析高分辨率的GPCR-GRK复合物结构，揭示了GPCR信号转导领域现存的最关键的科学问题之一，即GPCRs如何受GRKs识别和调控，这是细胞信号转导的重要成果。徐华强课题组7月31日在《自然》上报道了B类GPCRs的新型G蛋白偏向性小分子激动剂，揭示了G蛋白偏向性配体的作用机制，结合本项研究，首次全面系统地揭示了两种不同类型的偏向性激动剂介导受体偏向性信号转导的详细分子机制，提高了科学家对GPCRs偏向性信号转导的认知，为今后开发靶向GPCRs的偏向性药物分子夯实了结构基础。

研究工作得到国家重点研发计划、上海市市级科技重大专项、中国科学院战略性先导科技专项和国家自然科学基金等的支持。上海市高峰电镜中心对数据的收集和处理提供了帮助。

[论文链接](#)



- » 上一篇：研究揭示厄尔尼诺如何影响南极半岛和西南极降水
- » 下一篇：中国科大揭示地球地幔运转模式的演变



扫一扫在手机打开当前页

