



面向世界科技前沿、面向经济主战场、面向国家重大需求、面向人民生命健康，率先实现科学技术跨越发展，率先建成国家创新人才高地，率先建成国家高水平科技智库，率先建设国际一流科研机构。

——中国科学院办院方针

[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](#)

黏附类受体结构和功能研究揭示孤儿GPCR自激活机制

2022-04-15 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）在细胞信号转导中发挥重要作用，介导并调控人体的各类生命活动。此类受体与众多疾病密切相关，是最大的药物靶标蛋白家族，超过40%的上市药物通过与这些受体作用发挥其疗效，目前仍有大量靶向该家族的药物处于研发阶段。虽然近年来对GPCR的结构与药理学研究有突破性成果产生，但仍有100余种GPCR的配体和信号转导通路不明，这些孤儿受体相关的研究匮乏，制约了对于GPCR生理功能与信号转导机制的全面认识。孤儿受体作为药物开发的“处女地”，是潜在的药物靶标“源泉”，为创新药物研发带来机遇。

近日，中国科学院上海药物研究所吴蓓丽研究组、赵强研究组联合上海科技大学水雯箐研究组，在孤儿受体信号转导机制研究方面取得进展。该研究团队解析两种黏附类GPCR（adhesion GPCR）ADGRD1和ADGRF1分别与G蛋白结合的复合物三维结构，并开展了功能相关性研究，首次阐明这类孤儿受体自发激活的分子机制，为研究该类受体的信号转导机理和未来的药物设计提供了重要依据。相关研究成果于4月13日在线发表在《自然》（Nature）上。

黏附类GPCR包含33种受体，参与调控免疫反应、器官发育和细胞通讯等生理过程，与精神分裂症、多动症和癌症等多种疾病密切相关。然而，该类受体是目前研究较不透彻的GPCR家族，几乎所有成员均是配体未知和功能不明的孤儿受体，其结构和功能研究的匮乏制约了相关的药物研发进程。ADGRD1和ADGRF1作为两种黏附类受体，被发现是多种癌症的致癌基因，但其在分子水平上如何被激活和调控的相关作用机制仍不清楚。

该研究中，科研人员通过测定ADGRD1和ADGRF1分别与G蛋白结合的复合物结构，发现受体自身的一部分可作为内源性激动剂，使受体激活。这个充当激动剂的部分是位于受体胞外结构域和跨膜结构域之间的一段多肽（包含约20个氨基酸），被称为“stalk”。该区段通过与受体跨膜结构域作用，导致跨膜螺旋发生构象变化，从而激活受体，使其与G蛋白结合。这种受体自发激活方式从未在其它类型GPCR中被发现，体现了黏附类受体信号转导机制的独特性。不同于其它GPCR，黏附类受体的N端含有一个巨大的胞外结构域，不同类型黏附类受体的胞外结构域组成差异巨大。尽管如此，几乎所有黏附类受体的胞外结构域中都包含一个自剪切结构域（GPCR autoproteolysis-inducing, GAIN），该结构域中含有一个自剪切位点，使受体断裂成N端和C端两个部分，自剪切位点



和跨膜结构域之间的区段即为stalk。以往研究发现，虽然受体发生断裂，stalk仍与GAIN结构域的其他部分紧密结合。而ADGRD1和ADGRF1与G蛋白的复合物结构显示，stalk从GAIN结构域中脱离，发生显著的构象变化，促使其伸入到受体跨膜结构域的结合口袋中，说明stalk的构象重排对于受体激活十分重要。

过去普遍认为，黏附类受体发生自剪切有利于GAIN结构域释放stalk，从而促进受体自激活。然而，此次研究人员将ADGRD1和ADGRF1的自剪切位点突变，使其丧失自剪切能力，受体激活下游信号通路的能力却没有发生显著变化。研究进一步解析了ADGRF1自剪切突变体与G蛋白的复合物结构，发现stalk仍能通过同样方式与跨膜结构域作用激活受体，研究结果表明自剪切对于stalk释放和受体自激活不是必需的。

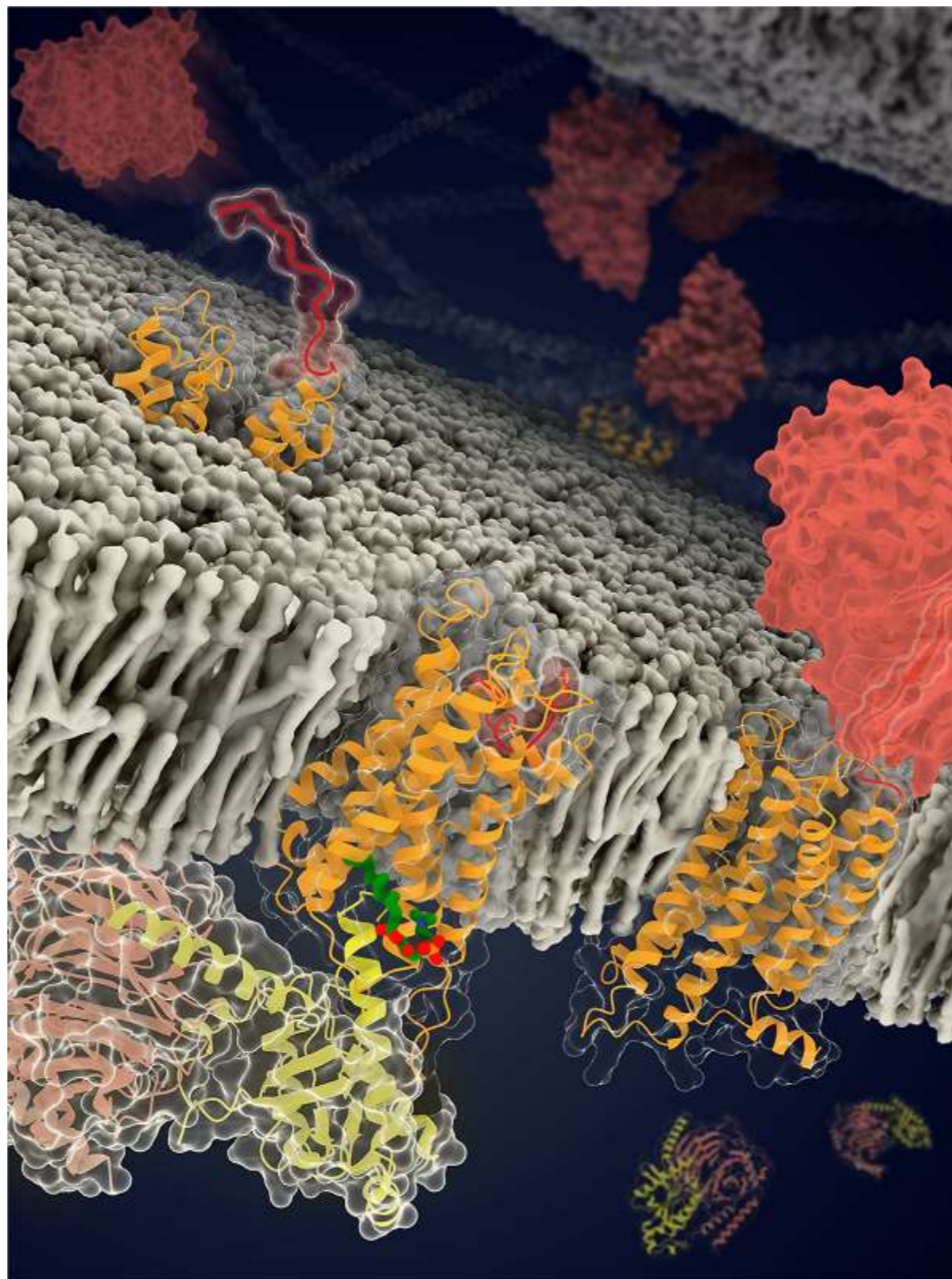
ADGRD1和ADGRF1的氨基酸序列相似性低，但两种受体的结构显示stalk与跨膜结构域之间形成的相互作用力相似，提示不同类型黏附类受体可能通过类似的方式自发激活下游信号通路。进一步分析发现，不同跨膜螺旋中的氨基酸凭借彼此间的相互作用形成一系列作用力核心，这些作用力核心像传递“接力棒”一样，将stalk在受体细胞外侧区域引发的构象变化向细胞内侧方向传送，最终完全激活受体。对受体的功能研究显示，将构成作用力核心的氨基酸突变后，受体自激活的能力显著下降，表明作用力对于受体激活十分重要。这些结构和功能信息为药物设计提供了精准的模板，将有助于靶向这两种黏附类受体的癌症治疗药物开发。

研究还发现一种天然脂分子通过与ADGRF1特异性结合对受体功能进行调控。研究人员在ADGRF1与G蛋白的复合物结构中发现一个脂分子与受体中G蛋白结合口袋附近的一个位点结合，而在另一个受体ADGRD1的结构中则没有发现脂分子。研究人员进一步利用质谱与组学技术鉴定该脂分子的结构为溶血磷脂胆碱 (lysophosphatidylcholine, LPC)。进一步的功能研究表明，LPC可能通过稳定受体胞内侧区域的构象促进受体激活。这是首次发现细胞膜的脂质成分LPC与GPCR结合并对受体功能发挥调控作用，拓展了关于GPCR功能调控机制的认识。

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

[论文链接](#)





黏附类受体结构示意图。黏附类受体在细胞黏附和信号转导中发挥重要作用，是癌症和神经系统疾病等的潜在药物作用靶点。图中处于不同功能状态的ADGRF1结构或模型用橙色飘带图表示，受体中的stalk区域用红色表示，脂分子LPC用绿色表示，GAIN结构域为砖红色，G蛋白的三个亚基分别为黄色、浅粉色和浅灰色

- » 上一篇: 精密测量院研制出不确定度达 $3E-18$ 的钙离子光频标
- » 下一篇: 物理所铁基超导体自旋涨落研究取得进展



扫一扫在手机打开当前页

© 1996 - 2022 中国科学院 版权所有 京ICP备05002857号-1 京公网安备110402500047号 网站标识码bm4800002

地址: 北京市西城区三里河路52号 邮编: 100864

电话: 86 10 68597114 (总机) 86 10 68597289 (总值班室)

编辑部邮箱: casweb@cashq.ac.cn

