



我国学者在C家族GPCR成员钙感受受体（CaSR）激活机制领域取得新进展

日期 2023-11-28 来源: 化学科学部 作者: 余志义 董艳 【大 中 小】 【打印】 【关闭】

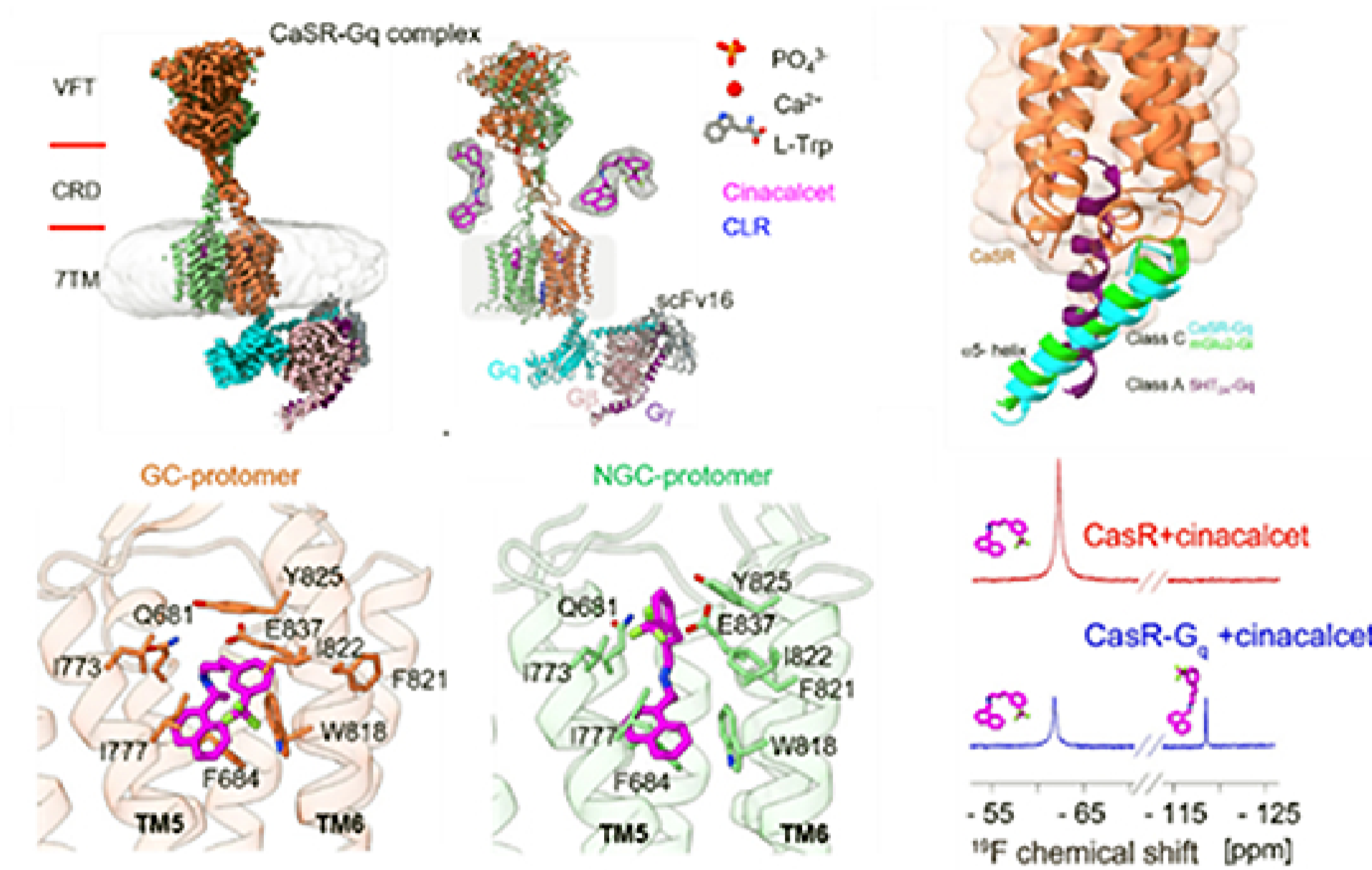


图 结合冷冻电镜及NMR等技术揭示钙感受受体CaSR非对称激活的分子机制

在国家自然科学基金项目（21825703、21927814、31971152、22277114、22307113）等资助下，中国科学技术大学田长麟教授团队在C家族GPCR成员钙感受受体（CaSR）激活机制领域取得新进展，相关成果以“钙感受受体-Gq复合物非对称激活的结构机制（Structural insights into asymmetric activation of the calcium-sensing receptor-Gq complex）”为题，于2023年11月2日在《细胞研究》（Cell Research）上发表。论文链接<https://www.nature.com/articles/s41422-023-00892-2>。

钙离子感受受体（CaSR）是C家族G蛋白偶联受体（GPCR）的一员，其通过调节钙离子的吸收和外排从而维持人体中的钙离子平衡。钙离子参与信号传递、凝血、肌肉收缩、骨骼生成等众多重要生理活动，因此CaSR维持血钙稳定对人体生命活动至关重要，其功能异常会导致各种疾病。目前已有多个靶向CaSR的正向变构调节剂药物成功获批上市，研究CaSR激活的分子机制将进一步助力靶向该受体的药物研发。

田长麟团队应用冷冻电镜结合液体核磁共振（NMR）方法获得了CaSR-Gq复合物在激动剂、别构调节剂作用下的非对称激活机制，研究发现：（1）与其它GPCR类似，CaSR仅结合一个下游信号蛋白，CaSR-Gq复合物整体处于非对称构象，但有别于A家族或B家族GPCR的Gq蛋白结合模式，Gq蛋白的 $\alpha 5$ 螺旋没有插入CaSR胞内侧的跨膜螺旋深处，而是结合在受体胞内侧的一个非常浅的口袋中；（2）正向别构调节剂分子cinacalcet以伸展和弯曲两种不同的构象，分别结合在二聚体CaSR受体的两个跨膜结构域的胞外侧结合口袋中，其中只有结弯曲-cinacalcet的跨膜结构域的胞内能够偶联下游信号蛋白Gq（图）。

该研究工作提出了完整的CaSR非对称激活动态机制，将完善人们对C家族GPCR激活机制的理解，同时为靶向CaSR的精准调控药物研发提供了重要的理论基础。

机构概况: 概况 职能 领导介绍 机构设置 规章制度 专家咨询 评审程序 资助格局 监管工作

政策法规: 国家科学技术相关法律 国家自然科学基金条例 国家自然科学基金规章制度 国家自然科学基金发展规划

项目指南: 项目指南

申请资助: 申请受理 项目检索与查询 下载中心 代码查询 常见问题解答 科学基金资助体系

共享传播: 年度报告 中国科学基金 大数据知识管理服务平台 优秀成果选编

国际合作: 通知公告 管理办法 协议介绍 进程简表

信息公开: 信息公开制度 信息公开管理办法 信息公开指南 信息公开工作年度报告 信息公开目录 依申请公开