



评“2012年诺贝尔化学奖”

杨帆, 王江云*

中国科学院生物物理研究所, 北京 100101

* 联系人, E-mail: jwang@ibp.ac.cn

2012年诺贝尔化学奖授予了美国的 Lefkowitz 教授和 Kobilka 教授, 奖励这两位生物化学家在 G 蛋白偶联受体 (GPCR) 领域的重要贡献。G 蛋白偶联受体又称作七次跨膜受体, 是生物体内最大的膜蛋白受体超家族, 该受体家族具有相似的结构, 其肽链由 N 末端, 7 次跨膜的 α 螺旋, 3 个胞外环, 3 个胞内环和 C 末端组成(图 1)^[1], 因其能结合 G 蛋白而得名。GPCR 广泛参与人体内的各种生理过程, 包括生长、发育、精神及内分泌等多种生命活动, 并且与心脏病、糖尿病、肿瘤、精神疾病的发生有着密切的联系。目前市场上 50% 以上的药物(如止痛剂、心脏平复药物、减肥药物)的作用靶点都是 GPCR。例如, 消化器官中存在的胆囊收缩素受体, 能够控制我们的食欲和胆汁的分泌, 并且可以调节胰岛素的分泌^[2]。因此, 科学家合成出来了针对这种 GPCR 的药物, 可以控制食欲以达到减肥的效果。

正因为 GPCR 的重要作用, 该领域一直受到科学家的关注, 事实上这个领域不是第一次获得诺贝尔奖, 其中 Alfred Gilman 和 Martin Rodbell 因研究视觉系统中重要的 GPCR 视杆色素蛋白、揭示了光信号的转换机制, 而获得了 1994 年的诺贝尔奖, Richard Axel 和 Linda B. Buck 发现嗅觉受体是 GPCR, 并揭示了嗅觉的神经生理机制, 被授予 2004 年的诺贝尔奖。Lefkowitz 利用同位素标记的方法证明了 GPCR 的存在, 并且分离克隆了一系列 GPCR 基因, 其中他和他的博士后学生 Kobilka 将第一个 GPCR, 即 β_2 肾上腺素受体的基因克隆出来。虽然当时另一个 GPCR 视杆色素的序列已经测出, 但当时并不知道视杆色素也是 GPCR, 直到将 β_2 肾上腺素受体基因克隆出来之后, 才发现二者都是 7 次跨膜结构, 视杆色素也是 GPCR^[3]。肾上腺素是一个重要的小分子物质, 在人体处于紧张或应激状态时, 肾上腺素会大量分泌, 使心脏的收缩力增强, 提高应变能力。在科学家发现肾上腺素受体是 GPCR 之前, 虽然我们已经知道肾上腺素等很多小分子具有生物学效应, 具有药物价值, 但这些研究都是在黑暗中摸索, 我们并不知道这些小分子是怎么发挥功能的。直到 2007 年, GPCR 结构研究才有了重大的突破, 首先是 Kobilka 等人将单克隆抗体 Mab5 结合到 β_2 肾上腺素受体包内第 3 个环中, 得到了分辨率为 3.4 Å 配体-受体晶体复合物, 同年, Kobilka 等人又将 T4 溶菌酶插入到 β_2 肾上腺素受体的第 3 个胞内

环中, 得到了 2.4 Å 高分辨率的配体-受体复合物的晶体结构。随后利用这种方法, 更多的 GPCR 结构被解析出来。通过这些结构信息我们可以发现, 当激动剂作用于 β_2 肾上腺素受体时会引起受体的构象变化, 一个比较明显的现象是 β_2 肾上腺素受体的第 6 个跨膜的 α 螺旋(TM6)会发生较大的位移。研究还发现, 在不同的配体作用下, β_2 肾上腺素受体的构象会有不同的变化, 从而介导不同的下游信号转导途径^[4]。这为药物设计提供了新的模型。2011 年, Kobilka 等人又解析出了 β_2 肾上腺素受体和 G 蛋白的复合物晶体结构, 该结构信息显示, 当配体与 β_2 肾上腺素受体结合后, 会引起受体的构象变化, 使第 6 个跨膜的 α 螺旋(TM6)向胞外产生 14 Å 的位移, 同时还发现 Gs 的 α 亚基也会有较大的移动, 从而使 GTP 酶结合到受体上, 实现 GDP 与 GTP 的转换, 进而启动下游的信号转导途径^[5]。这些结构上的突破为药物研发提供了极大的帮助, 使我们能够开发出更有靶向性的小分子药物^[5]。

我们也从事 GPCR 领域的相关工作, 并提出了嗅觉受体是金属离子依赖的理论(图 1)。化学家都知道, 多数和铜离子强烈作用的挥发性小分子, 如硫化氢或氨都有强烈的气味, 因此我们提出嗅觉受体的活性位点可能含有铜离子。我们找到了结合过渡金属离子的位点, 并合成了这一段多肽, 发现它可以结合 Cu^{II} , 并且在结合后成为 α 螺旋构象。根据这一实验结果, 结合隐藏马科夫模型, 我们提出了嗅觉受体信号转导的“羽毛球”模型, 即嗅觉受体通过第 4 个跨膜的 α 螺旋的活塞式运动而介导信号转导的机制^[7]。

这次诺贝尔奖化学奖不仅仅是 Lefkowitz 教授和 Kobilka 教授的荣誉, 也是对有机化学家和药物化学家的褒奖。因为他们的创造性工作, 合成筛选出非常有效的小分子药物, 使得基础研究走出实验室, 真正造福人类。但这个领域还有很多重要的问题。首先是我们现在有这么多结构信息, 基于对结构的了解, 我们怎样设计出更加有效的、副作用更小的药物? 另一个问题是: 小分子结合怎样诱导 GPCR 的动态变化, 使膜外的信号能够被传递到膜内? 这将需要发展一系列的荧光及核磁探针, 以检测 GPCR 不同时间及空间尺度的构象变化。所有这些问题的解决需要结构生物学家、有机化学家、物理化学家进行通力合作。

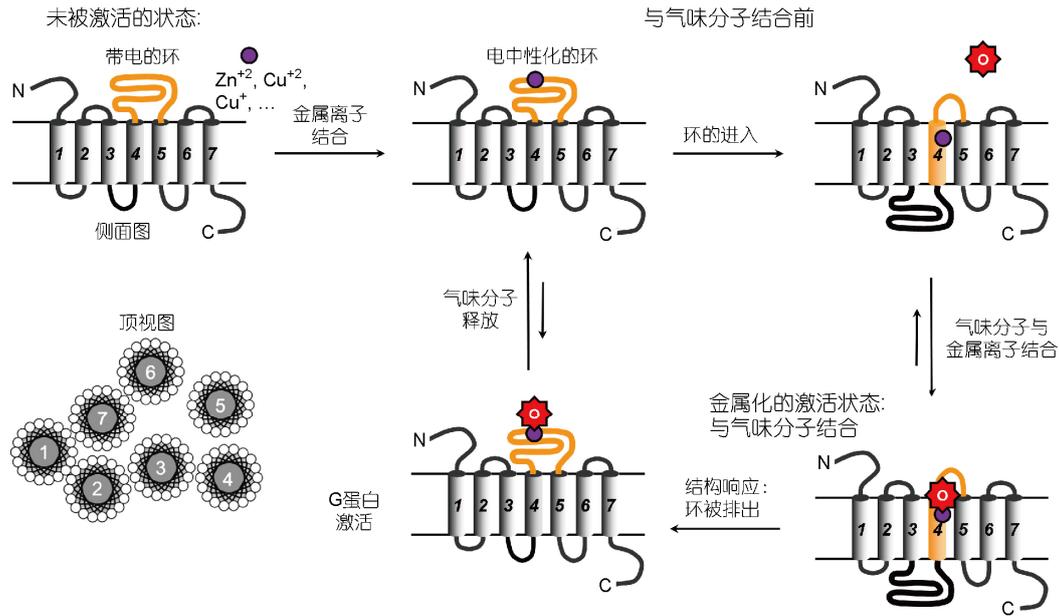


图1 嗅觉受体(GPCR的一种)感知气味分子的“羽毛球”模型

推荐阅读文献

- 1 Trzaskowski B, Latek D, Yuan S, et al. G-protein-coupled receptor dynamics: Dimerization and activation models compared with experiment. *Biochem Soc Trans*, 2012, 40: 394-399
- 2 Lavine J A, Raess P W, Stapleton D S, et al. Cholecystokinin is up-regulated in obese mouse islets and expands beta-cell mass by increasing beta-cell survival. *Endocrinology*, 2010, 151: 3577-3588
- 3 Palczewski K, Kumasaka T, Hori T, et al. Crystal Structure of Rhodopsin: A G protein coupled receptor. *Science*, 2000, 289: 739-745
- 4 Cherezov V, Rosenbaum D M, Hanson M A, et al. High-resolution crystal structure of an engineered human β_2 -adrenergic G protein-coupled receptor. *Science*, 2007, 318: 1258-1265
- 5 Rasmussen S G F, Devree B T, Zou Y Z, et al. Crystal structure of the β_2 adrenergic receptor-Gs protein complex. *Nature*, 2011, 477: 549-555
- 6 Audet M, Bouvier M. Restructuring G-protein-coupled receptor activation. *Cell*, 2012, 151: 14-23
- 7 Wang J Y, Luthey-Schulten Z A, Suslick K S. Is the olfactory receptor a metalloprotein? *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 3035-3039