

揭开全长胰高血糖素受体分子构象的面纱

糖尿病是一组由遗传和环境因素相互作用引起的代谢性疾病,其特点是慢性高血糖,伴随因胰岛素(Insulin)分泌和/或功能缺陷引起的糖、脂肪和蛋白质代谢紊乱。糖尿病主要分为1型和2型,后者占患者群体的90%以上。目前,糖尿病已经成为现代社会严重威胁人类健康与生命的主要疾病。中国是全球糖尿病患者人数最多的国家,成人发病率高达11.6%,相当于1.139亿人口;高风险人群率为50.1%,对应于4.934亿人口。这种局面给我国的经济增长和社会发展造成了极大的负担。研究表明,胰岛素分泌功能缺陷是引发2型糖尿病的主因。因此,促进胰岛素分泌或增强其敏感性的药物便占据市场,包括磺酰脲类、双胍类、噻唑烷二酮类、胰岛素及肠促胰岛素等,其中不乏针对G蛋白偶联受体的热门药物,如利拉鲁肽。

G蛋白偶联受体是人体内最大的膜蛋白家族,其配体涉及核酸、脂肪酸、脂类、肽类和多糖等多种化学物质,具有重要的生物活性和生理功能,约有40%的现代药物是以这类受体为靶点的。同属于B型G蛋白偶联受体的胰高血糖素受体(Glucagon receptor, GCGR)与肠促胰岛素的典型代表胰高血糖素样肽-1受体(Glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1R)一样,在代谢性疾病的发生发展进程中扮演重要的角色。GCGR主要分布在肝脏,其天然配体胰高血糖素(Glucagon)是由胰岛 α 细胞分泌的多肽激素,对维持血糖之平衡不可或缺。

两年前,王明伟携手Raymond Stevens率领各自团队合作解析的GCGR跨膜区三维结构被誉为是G蛋白偶联受体研究领域的标志性成果。然而,GCGR等B类G蛋白偶联受体的全长结构至今未被解析,极大地限制了对其构象变化与功能关系的认识。因此,蒋华良和王明伟组织中国科学院上海药物研究所的多名科学家对全长GCGR进行了分子动力学模拟和功能性实验验证,发现该受体存在开放态和关闭态两种构象:当有配体结合时,其胞外区与跨膜区相对独立,处于开放态;在无配体存在时,空载受体的胞外区则倒向跨膜区,与后者的胞外环相互作用,受体处于关闭态,说明胰高血糖素是以一种构象选择性的方式与受体结合的。在此基础上,他们与包括Raymond Stevens, Patrick Griffin, Bridget Carraghe, Chris de Graaf和宋高洁等

在内的四国科学家开展国际合作,应用电子显微镜、氢氘交换和质谱等技术确认了上述发现,相关成果于2015年7月31日由*Nature Communications*以“Conformational states of the full-length glucagon receptor”为题在线发表。

该项研究基于两年前构建的GCGR结构模型,联合中、美、荷兰及丹麦四国的10个顶级实验室,采用当今研究G蛋白偶联受体几乎所有的最先进技术,以动态结合功能的形式证明了“钥匙”即内源性天然配体(胰高血糖素)对“门锁”即GCGR存在取向的选择性。当“钥匙”插在里面时“门锁”为“开放态”,没有“钥匙”的时候“门锁”处于“关闭态”,只有在“钥匙”插到“门锁”里时才会打开房门进去做事,即受体介导配体发挥信号转导作用。这是在G蛋白偶联受体上首次发现的“开放”与“关闭”式分子识别机制,为GCGR本身以及其他B型G蛋白偶联受体的全长结构解析、功能研究和新药设计奠定了基础。



图1 (网络版彩色)人源性胰高血糖素受体的开放(左上)和关闭(右下)两种构型。胰高血糖素通过与胰高血糖素受体结合促使受体从关闭状态转变为开放状态,达到调节血糖水平的目的

(本刊讯)