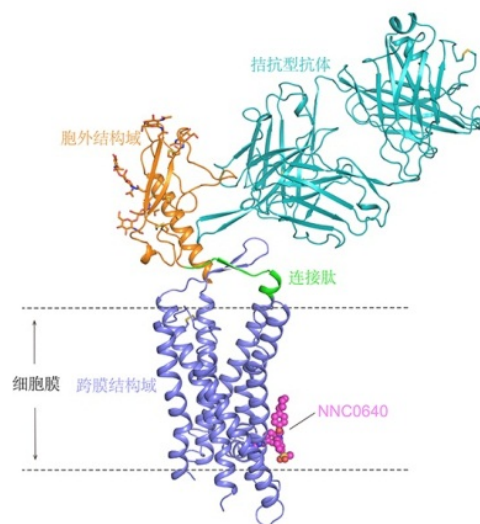


## 中国团队解析人源胰高血糖素受体（GCGR）全长蛋白的三维结构

### Chinese Scientists Discovered the Structure of the full-length glucagon class B G-protein-coupled receptor

6月8日，中科院上海药物研究所领衔的科研团队在《Nature》期刊发表文章，首次解析了胰高血糖素受体（Glucagon receptor, GCGR）全长蛋白的三维结构。中科院上海药物所研究员吴蓓丽，复旦大学药学院院长、中科院上海药物所研究员王明伟，中科院上海药物所研究员、所长蒋华良为共同通讯作者（三位均为上科大生命科学与技术学院特聘教授）。他们带领团队揭开 GCGR 胞外结构域和跨膜结构域协同调控受体活性的机制，推进对 GCGR 的结构与功能关系的深入认识。这一成果为 II 型糖尿病治疗新药开发提供了新方向。

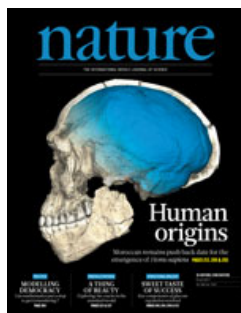
作为人体内最大的膜蛋白质家族，G 蛋白偶联受体（G protein-coupled receptor, GPCR）是当下最热门的药物靶标之一，迄今为止已有约 40% 的上市药物以 GPCR 为靶点。这类受体的共同点是其三维结构中都包含七个跨膜螺旋，根据其相似性，GPCR 可分为 A、B、C 和 F 等四种类型。其中，B 型 GPCR 包括胰高血糖素受体 (GCGR) 和胰高血糖素样肽-1 受体 (glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1R) 等 15 个成员。GCGR 和 GLP-1R 是维持人体血糖平衡的两个重要“调节器”。



GCGR 全长蛋白与抗体及小分子别构调节剂复合物晶体结构模式图

这一篇最新研究发现，GCGR 连接胞外结构域和跨膜结构域的肽段通过其构象变化在受体活化调控中扮演关键角色：在非活化状态，该连接肽通过与跨膜结构域的胞外环区相互接触形成  $\beta$  片层结构，将受体的分子构象稳定在非活化状态；而当 GCGR 的胞外结构域与多肽配体结合时，该连接肽发生构象变化而与受体其他区域分离，从而协助多肽配体与跨膜结构域紧

密结合，最终导致受体激活。随后，该研究团队运用多种技术手段开展了一系列功能研究，充分验证了 GCGR 不同结构域之间的作用模式及其动态改变，阐明了这些构象变化对受体功能的影响和意义。该项目负责人吴蓓丽研究员表示：“该连接肽虽然只含 12 个氨基酸，却发挥着至关重要的作用，即充当‘开关’进而调控受体功能，其精细和高效令人惊叹。”



## Structure of the full-length glucagon class B G-protein-coupled receptor

人源胰高血糖素受体（GCGR）全长蛋白的三维结构

中国科学院上海药物所 蒋华良、吴蓓丽、王明伟

2017年6月8日

doi:10.1038/nature22363

The human glucagon receptor, GCGR, belongs to the class B G-protein-coupled receptor family and plays a key role in glucose homeostasis and the pathophysiology of type 2 diabetes. Here we report the 3.0 Å crystal structure of full-length GCGR containing both the extracellular domain and transmembrane domain in an inactive conformation. The two domains are connected by a 12-residue segment termed the stalk, which adopts a  $\beta$ -strand conformation, instead of forming an  $\alpha$ -helix as observed in the previously solved structure of the GCGR transmembrane domain. The first extracellular loop exhibits a  $\beta$ -hairpin conformation and interacts with the stalk to form a compact  $\beta$ -sheet structure. Hydrogen–deuterium exchange, disulfide crosslinking and molecular dynamics studies suggest that the stalk and the first extracellular loop have critical roles in modulating peptide ligand binding and receptor activation. These insights into the full-length GCGR structure deepen our understanding of the signalling mechanisms of class B G-protein-coupled receptors.