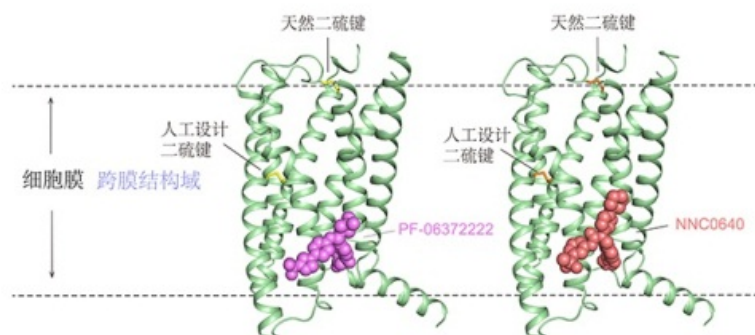


中国团队解析人源胰高血糖素样肽 1 受体跨膜区与别构调节小分子复合物晶体结构

Chinese Scientists Have Published Human GLP-1 receptor transmembrane domain structure in complex with allosteric modulators

6月8日，上海科技大学 iHuman 研究所领衔的科研团队在《Nature》期刊发表重要成果：成功解析人源胰高血糖素样肽 1 受体（GLP-1R）七次跨膜区晶体结构，揭示了其别构调节机理。根据 GLP-1R 的结构和其他研究数据提出了 GLP-1R 激活剂的结合方式并进行了试验验证。上科大 iHuman 研究所创始所长、特聘教授、复旦大学药学院国际兼职教授、南加州大学教授 Raymond C. Stevens，复旦大学药学院院长、中科院上海药物所研究员、上科大生命学院特聘教授王明伟，上科大 iHuman 研究所副所长、生命学院教授刘志杰是共同通讯作者

胰岛素分泌功能缺陷是引发糖尿病的主要原因，因此，促进胰岛素分泌便成为治疗糖尿病的主攻方向之一。胰高血糖素样肽-1 受体（GLP-1R）是国际公认的 II 型糖尿病治疗靶标，目前已有多个靶向该受体的多肽药物上市。

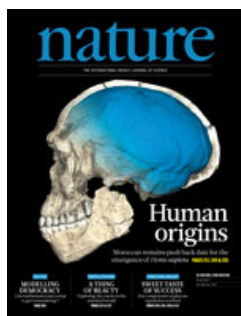


GLP-1R 跨膜区与别构调节小分子复合物的晶体结构

上科大 iHuman 研究所刘志杰团队突破了 GLP-1R 在天然状态下异常不稳定、重组表达产量低的瓶颈，借助小分子拮抗剂进一步稳定受体蛋白，首次获得了该受体七次跨膜区（非活化状态）的晶体结构，分辨率达到 2.7 埃。该结构显示，两个小分子拮抗剂均结合在 GLP-1R 的第六个跨膜螺旋（TM6）的外围，但具体结合模式各不相同，突变实验验证了二者结合细节上的不同。

在三维结构的基础上，科研人员运用分子对接方法，构建了一个激动剂与 GLP-1R 结合的初步模型。该模型表明，拮抗剂和激动剂的结合位点存在部分重叠，后续的突变实验证实了这一点。在上述结果基础上，研究者推测了 GLP-1R 所属的 B 型 G 蛋白偶联受体家族可能的活

化方式。这些发现为研发靶向 GLP-1R 的小分子口服药物提供了重要线索。



Human GLP-1 receptor transmembrane domain structure in complex with allosteric modulators

人源胰高血糖素样肽 1 受体跨膜区与别构调节小分子复合物晶体结构

上海科技大学 iHuman 研究所 Raymond C. Stevens、刘志杰、王明伟

2017 年 6 月 8 日

doi:10.1038/nature22378

The glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) and the glucagon receptor (GCGR) are members of the secretin-like class B family of G-protein-coupled receptors (GPCRs) and have opposing physiological roles in insulin release and glucose homeostasis¹. The treatment of type 2 diabetes requires positive modulation of GLP-1R to inhibit glucagon secretion and stimulate insulin secretion in a glucose-dependent manner². Here we report crystal structures of the human GLP-1R transmembrane domain in complex with two different negative allosteric modulators, PF-06372222 and NNC0640, at 2.7 and 3.0 Å resolution, respectively. The structures reveal a common binding pocket for negative allosteric modulators, present in both GLP-1R and GCGR3 and located outside helices V–VII near the intracellular half of the receptor. The receptor is in an inactive conformation with compounds that restrict movement of the intracellular tip of helix VI, a movement that is generally associated with activation mechanisms in class A GPCRs^{4, 5, 6}. Molecular modelling and mutagenesis studies indicate that agonist positive allosteric modulators target the same general region, but in a distinct sub-pocket at the interface between helices V and VI, which may facilitate the formation of an intracellular binding site that enhances G-protein coupling.