

# G 蛋白偶联受体与辐射关系的研究进展

高志清 刘永学

**【摘要】** G 蛋白偶联受体 (GPCR) 是一类细胞表面受体大家族, 通过 G 蛋白介导其细胞作用, 在介导细胞间信号转导的过程中起着十分重要的作用。研究发现, G 蛋白和 GPCR 与辐射损伤关系密切, 这些研究为充分认识辐射损伤机制及提高防治水平提供了新的观点。

**【关键词】** GTP 结合蛋白类; 受体, G 蛋白偶联; 辐射损伤, 实验性

## Advances on the relation between G protein-coupled receptors and radiation

GAO Zhi-qing, LIU Yong-xue

(Department of pharmacology and Toxicology, Institute of Radiation Medicine, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

**【Abstract】** G protein-coupled receptors (GPCR) are a large protein family of transmembrane receptors that mediate cells responding to extracellular signals through G proteins. They play a key role in intercellular signal transduction. Recent studies show that G protein and GPCR are closely related to radiation damage. This study provides a new perspective for fully understanding radiation damage mechanism and improving the prevention and treatment for it.

**【Key words】** GTP-binding protein; Receptors, G protein-coupled; Radiation injuries, experimental

G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptors, GPCR) 是通过 G 蛋白介导其生物效应的膜受体的总称, 是细胞表面最大的受体超家族, 它们在介导细胞间信号转导的过程中起着十分重要的作用。GPCR 广泛地参与细胞增殖、分化、迁移, 尤其是各类生理活动的调控。辐射对机体的影响是多因素、多层次和多环节的, 从细胞水平而言, 细胞膜是最早接受射线的第一屏障。研究表明, GPCR 在辐射损伤和防护中发挥重要作用。

### 1 GPCR 的概况

根据氨基酸序列的相似性以及与配基的结合情况, GPCR 主要被分为 A 类、B 类、C 类三类, A 类以视紫红质类受体为代表; B 类以肠促胰液肽类受体为代表; C 类以亲代谢性谷氨酸为代表。

GPCR 具有激活 G 蛋白的能力, 其信号转导过程由受体 (GPCR)、导体 (G 蛋白)、效应器 (腺苷酸环化酶、磷脂酶 C、Ca<sup>2+</sup> 通道、K<sup>+</sup> 通道等) 三部分组成。G 蛋白是一个超级家族, 包括膜受体偶联

的异源三聚体 G 蛋白和小 G 蛋白, 前者由  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  3 个不同基因编码的亚单位组成。根据  $\alpha$  亚单位的氨基酸序列将 G 蛋白分成 4 大类, 命名为 G $\alpha$ s、G $\alpha$ i、G $\alpha$ q、G $\alpha$ 12, 它们各自又有几种亚型。在静息状态, G 蛋白的  $\alpha$  链与鸟苷二磷酸 (guanosine diphosphate, GDP) 相结合。当激动剂与受体结合, 引起胞膜内侧 G 蛋白三聚体的激活, G 蛋白三聚体首先释出鸟苷二磷酸, 鸟苷三磷酸随即结合到鸟苷酸结合部位, 导致 G 蛋白活化, 即  $\alpha$  亚基与  $\beta\gamma$  二聚体解离, 游离的  $\alpha$ -鸟苷三磷酸在调控活化一系列效应器酶和离子通道中起主要作用。受 G $\alpha$  调控的主要效应器有腺苷酸环化酶 (G $\alpha$ s 介导激活效应, G $\alpha$ i 介导抑制效应)、磷脂酶 C (G $\alpha$ q 介导激活效应) 和 K<sup>+</sup> 通道 (G $\alpha$ i 介导激活效应)。此外, G $\beta$  和 G $\gamma$  异源二聚体亚单位也有调节功能, 可激活磷脂酶 C。

鉴于 GPCR 在机体组织分布的广泛性, 以及它们在介导细胞信号转导过程中的重要作用, GPCR 与机体多种系统的疾病密切相关, 已成为疾病防治的最重要靶点。人类近 35 000 个基因中大约有 750 个基因编码 GPCR, 除光觉和味觉受体外, 其他受体约有 400 种, 基于其均可被激动或拮抗, 被认为是潜在的药物靶点, 所以 GPCR 在制药领域中占有

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2009.04.017

基金项目: 军队医药卫生“十一五”基金 (06MA314)

作者单位: 100850 北京, 军事医学科学院放射与辐射医学研究所药理毒理研究室

通信作者: 刘永学 (E-mail: liuyx@nic.bmi.ac.cn)

极其重要的地位<sup>[1]</sup>。

## 2 G蛋白、GPCR与辐射的关系

### 2.1 G蛋白与辐射

鸡胚脑的腺苷酸环化酶催化亚基的膜结合形式具有抗辐射作用。有学者调查了19 d的鸡胚脑在射线照射后膜制品G蛋白的改变: G蛋白依赖性激动剂激活腺苷酸环化酶, 在低剂量(0~400 Gy)辐射作用下, 腺苷酸环化酶的催化亚基活性提高, 高剂量(800 Gy)辐射作用下该酶活性在无激活剂存在和有激活剂存在的情况下活性均降低; 发现G蛋白的GTP低亲和结合位点似乎比高亲和结合位点具有更高的辐射敏感性, 200 Gy照射后低亲和位点的数量显著降低, 400 Gy照射后这些位点基本消失, 1600 Gy照射后催化亚单位也被破坏<sup>[2]</sup>。

紫外线诱导的p38活性大约一半是由内源性Gβγ介导的。进一步研究发现, 在COS-1细胞, Gβγ的过表达增强了紫外线诱导的p38的激活, 但降低了c-Jun氨基端激酶(c-Jun amino terminus kinase, JNK)的激活, β-肾上腺素能受体激酶C末端区域的过表达降低了紫外线诱导的p38的激活, 但增加了JNK活性<sup>[3]</sup>。这说明内源性Gβγ介导了紫外线诱导的p38和JNK活化的双相调节作用, 这个双相激活是由于Gβγ在COS-1细胞激活p38从而引起JNK活性的抑制导致的。

Seo等<sup>[4]</sup>报道, HaCaT-永生化的角质化细胞经紫外线照射后, 诱导了表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、p38和细胞外信号调节激酶的磷酸化, 且增加了条件培养基可溶性肝素结合表皮生长因子样生长因子(heparin-binding EGF-like growth factor, HB-EGF)的分泌; 通过抑制EGFR或p38, 紫外线照射后人角质化细胞的凋亡降低, 而HB-EGF增加了该凋亡; G蛋白的过表达增强了EGFR的活化和条件培养基可溶性HB-EGF水平, 增强了紫外线诱导的凋亡, 但是GPCR激酶2的过表达则产生相反效应; G蛋白可能通过增强HB-EGF的功能区, 加强了紫外线诱导的人角质化细胞的凋亡, 随后激活EGFR和p38。

### 2.2 GPCR与辐射

Griffiths等<sup>[5]</sup>观察了γ射线或中子-γ射线混合全身照射后猪空肠细胞质膜血管活性肠肽(vasoactive intestine peptide, VIP)受体特征的改

变: 6 Gy照射后7 d用<sup>125</sup>I标记的VIP测量受体活性, 结果显示照射后VIP受体的亲和力下降, 但受体结合位点数增加。VIP是小肠电解质运输的主要调节介体, 它的功能的改变常与消化道发病过程有关。VIP通过特异的GPCR与膜结合酶互相联系, 这样得以在受体水平上或第二信使水平上通过神经传导物质功能的改变和电解质运输功能的改变, 阐明辐射所致腹泻的机制。

cAMP信号途径可以保护细胞免受电离辐射诱导的凋亡。Kim等<sup>[6]</sup>进一步调查了cAMP信号体系介导的抗凋亡作用的信号分子和机制, 发现Gas的组成活性突变体GasQL抑制了γ射线诱导的Bcl-xL蛋白的下调; Bcl-xL siRNA的转染增加了γ射线诱导的凋亡, 阻抑了GasQL的抗凋亡作用; GasQL通过增加辐射后的稳定性降低了Bcl-xL蛋白的降解率; 进一步, 前列腺素E2通过激活Gas保护了γ射线诱导的凋亡, 用类前列腺素受体拮抗剂后保护作用减弱; 但是, 腺苷A1受体的特异激动剂能抑制cAMP信号通路, 增强γ射线诱导的凋亡。因此, Gas-cAMP信号体系通过抑制Bcl-xL表达的下调来部分保护γ射线诱导的SH-SY5Y细胞凋亡。

前列腺素E2受体是前列腺素受体家族的成员, 属于GPCR。有学者研究了成年小鼠在γ射线照射前后胃肠的前列腺素E2受体表达情况以及前列腺素E2敲除鼠在照射后肠干细胞存活和隐窝内皮细胞的凋亡情况, 发现成年小鼠在γ射线照射后肠的前列腺素E2受体mRNA水平增加了5倍; 与正常鼠比较, 前列腺素E2受体缺陷鼠的隐窝存活率降低, 隐窝内皮细胞的凋亡明显增加, 结果表明胃肠内皮细胞的前列腺素E2受体在辐射损伤后表达明显上调, 通过前列腺素E2受体介导肠隐窝干细胞存活和隐窝内皮细胞的凋亡<sup>[7]</sup>。

垂体腺苷酸环化酶1受体(pituitary adenylate cyclase-1 receptor, PAC1R)也是一种特异性GPCR, 在正常的胸腺细胞表达。9周龄大鼠在8 Gy剂量照射后, 胸腺的PAC1R表达降低, 于照射后21 d恢复; 正常情况下, PAC1R mRNA水平弱, 在照射后进一步降低, 于照射后28 d恢复; 胸腺的结构在照射后3 d被破坏, 于照射后21 d恢复, 垂体腺苷酸环化酶激活肽被认为是照射后胸腺恢复细胞间对话的一个重要的因子<sup>[8]</sup>。

有学者检测了 3 Gy 照射后 GPR77<sup>+</sup> (一种与过敏毒素 Csa 和 C3a 相关的 GPCR) 鼠的造血干细胞的再生能力, 发现与正常鼠比较, GPR77<sup>+</sup> 鼠外周血白细胞的恢复有轻度的延缓<sup>[9]</sup>。G 蛋白信号转导调控因子 1 也属于 GPCR。有学者调查了  $\gamma$  射线照射后一些基因在不同种类细胞表达的异同情况, 发现 Jurkat 细胞在  $\gamma$  射线照射后 G 蛋白信号转导调控因子 1 的表达下调, 但 TK6 细胞和 HFL1 细胞在照射后, G 蛋白信号转导调控因子 1 的表达则上调<sup>[10]</sup>。

### 3 结语

虽然目前有关 GPCR 与辐射之间关系的研究还不够丰富, 但上述研究均显示, 多种 G 蛋白、GPCR 的功能和表达异常与辐射的病理生理过程密切相关。有理由相信, 加强辐射敏感靶点 GPCR 的筛选, 并深入探讨其分子机制, 对于充分认识辐射损伤机制及防治措施具有重要意义。

### 参 考 文 献

[1] 刘永学, 余少平. 孤儿 G 蛋白偶联受体及其作为新药靶点的重要意义. 中国药理学通报, 2003, 19(6): 601-604.

[2] Takáts A, Horváth G, Fülöp N, et al. Effect of irradiation on the GTP binding kinetics of chicken embryo brain plasma membranes. Acta Physiol Hung, 1995, 83(4): 343-353.

[10] Fernández V, Cornejo P, Tapia G, et al. Influence of hyperthyroidism on the activity of liver nitric oxide synthase in the rat. Nitric Oxide, 1997, 1(6): 463-468.

[11] Colin IM, Kopp P, Zbären J, et al. Expression of nitric oxide synthase III in human thyroid follicular cells: evidence for increased expression in hyperthyroidism. Eur J Endocrinol, 1997, 136(6): 649-655.

[12] López-Moratalla N, Calleja A, González A, et al. Inducible nitric oxide synthase in monocytes from patients with Graves' disease. Biochem Biophys Res Commun, 1996, 226(3): 723-729.

[13] Gérard AC, Boucquoy M, van den Hove MF, et al. Expression of TPO and ThOXs in human thyrocytes is downregulated by IL-1 $\alpha$ /IFN- $\gamma$ , an effect partially mediated by nitric oxide. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2006, 291(2): 242-253.

[14] Klotz LO, Schroeder P, Sies H. Peroxynitrite signaling: receptor tyrosine kinases and activation of stress-responsive pathways. Free Radic Biol Med, 2002, 33(6): 737-743.

[15] Alturfan AA, Zengin E, Dariyerli N, et al. Investigation of zinc and copper levels in methimazole-induced hypothyroidism: relation with the oxidant-antioxidant status. Folia Biol (Praha), 2007, 53(5):

[3] Seo M, Lee YI, Cho CH, et al. Bi-directional regulation of UV-induced activation of P38 kinase and C-Jun N-terminal kinase by G protein beta gamma-subunits. J Biol Chem, 2002, 277 (27): 24197-24203.

[4] Seo M, Lee MJ, Heo JH, et al. G Protein betagamma subunits augment UVB-induced apoptosis by stimulating the release of soluble heparin-binding epidermal growth factor from human keratinocytes. J Biol Chem, 2007, 282(34): 24720-24730.

[5] Griffiths NM, Francois A, Dublineau I, et al. Exposure to either gamma or a mixed neutron/gamma field irradiation modifies vasoactive intestinal peptide receptor characteristics in membranes isolated from pig jejunum. Int J Radiat Biol, 1996, 70(3): 361-370.

[6] Kim SY, Seo M, Oh JM, et al. Inhibition of gamma ray-induced apoptosis by stimulatory heterotrimeric GTP binding protein involves Bcl-xL down-regulation in SH-SY5Y human neuroblastoma cells. Exp Mol Med, 2007, 39(5): 583-593.

[7] Houchen CW, Sturmoski MA, Anant S, et al. Prosurvival and antiapoptotic effects of PGE<sub>2</sub> in radiation injury are mediated by EP<sub>2</sub> receptor in intestine. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2003, 284(3): G490-G498.

[8] Tokuda N, Hamasaki K, Mizutani N, et al. Expression of PAC1 receptor in rat thymus after irradiation. Regul Pept, 2004, 123(1-3): 167-172.

[9] Chen NJ, Mirtsos C, Suh D. C5L2 is critical for the biological activities of the anaphylatoxins C5a and C3a. Nature, 2007, 446(7132): 203-207.

[10] Chaudhry MA. Analysis of gene expression in normal and cancer cells exposed to gamma-radiation. J Biomed Biotechnol, 2008, 2008: 541678.

( 收稿日期: 2009-03-27 )

(上接第 242 页)

183-188.

[16] Hondur A, Konuk O, Dincel AS, et al. Oxidative stress and antioxidant activity in orbital adipose tissue in Graves' ophthalmopathy. Curr Eye Res, 2008, 33(5): 421-427.

[17] Mogulkoc R, Baltaci AK, Oztekin E, et al. Melatonin prevents oxidant damage in various tissues of rats with hyperthyroidism. Life Sci, 2006, 79(3): 311-315.

[18] Moreno JM, Rodríguez Gómez I, Wangenstein R, et al. Cardiac and renal antioxidant enzymes and effects of tempol in hyperthyroid rats. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2005, 289(5): E776-E783.

[19] Dani V, Dhawan D. Zinc as an antiperoxidative agent following iodine-131 induced changes on the antioxidant system and on the morphology of red blood cells in rats. Hell J Nucl Med, 2006, 9(1): 22-26.

[20] Agote Robertson M, Finochietto P, Gamba CA, et al. Nicotinamide increases thyroid radiosensitivity by stimulating nitric oxide synthase expression and the generation of organic peroxides. Horm Metab Res, 2006, 38(1): 12-15.

( 收稿日期: 2009-04-20 )