



黏附类 G 蛋白偶联受体 GPR126/ADGRG6 的结构与功能*

吴婷婷¹⁾ 贾思齐¹⁾ 曹树珠¹⁾ 朱德馨¹⁾ 唐国超²⁾ 孙志华¹⁾ 邓兴梅^{1)**} 张 辉^{1)**}

(¹⁾ 石河子大学动物科技学院, 石河子 832003; ²⁾ 沙湾天润生物责任有限公司, 沙湾 832100)

摘要 GPR126 也称 ADGRG6, 是研究较为深入的黏附类 G 蛋白偶联受体 (adhesion G protein-coupled receptors, aGPCRs) 成员之一。最初, GPR126 被认为是一种与肌肉发育相关的受体, 主要在肌肉和骨骼系统中表达; 随着研究的深入, 人们发现 GPR126 在哺乳动物多个组织和器官中表达, 并参与胚胎发育、神经系统发育和细胞外基质相互作用等多种生物学过程。GPR126 具有典型的 aGPCRs 的七次跨膜螺旋结构, 可介导跨膜信号转导, 参与调控细胞增殖、分化和迁移等多种细胞过程。近年来, GPR126 新配体的发现为探索其生理功能提供了有价值的工具。然而, 目前 GPR126 在各类疾病中的生物学功能及其作为治疗靶点的潜力仍待进一步研究。该文重点描述 GPR126 的结构、物种间差异性与保守性、信号转导及其生物学功能, 为未来 GPR126 的研究提供思路和参考。

关键词 黏附类 G 蛋白偶联受体, 结构与功能, GPR126/ADGRG6, 物种间分布

中图分类号 Q25

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0262

CSTR: 32369.14.pibb.20240262

G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptor, GPCR) 是细胞表面最大的受体家族。目前, 在哺乳动物中已经发现超过 800 多种 GPCR, GPCR 可分为五个家族, 分别是谷氨酸受体家族 (glutamate, C 家族)、类视紫红质受体家族 (rhodopsin, A 家族)、黏附类 G 蛋白偶联受体家族 (adhesion, B2 家族)、卷曲类/味觉类 2 受体家族 (frizzled/TAS 2, F/T2 家族) 和分泌素受体家族 (secretin, B1 家族)^[1-2]。黏附类 G 蛋白偶联受体 (adhesion G protein-coupled receptors, aGPCRs) 共有 33 个成员, 数量上仅次于 A 家族。aGPCRs 在进化上具有保守性, 根据七次跨膜螺旋结构域 (transmembrane domain, TMD) 和 N 端胞外结构特征, 将其分为 9 个亚家族, 分别是 ADGRL、ADGRE、ADGRA、ADGRC、ADGRD、ADGRF、ADGRG、ADGRB、ADGRV^[3]。GPR126 也称 ADGRG6, 是 aGPCRs 蛋白 ADGRG 亚族之一, 它的自剪切结构域 (GPCR-autoproteolysis inducing domain, GAIN domain) 可介导栓系激动剂 (tethered agonist, TA) 快速激活或关闭信号通路。相较于其他 aGPCRs 蛋白, GPR126 拥有一个更长

的 N 端结构域, 该结构可以一对一、一对多地与配体结合发挥作用。GPR126 通过识别配体并与之结合, 使细胞外信号传到细胞内, 从而引起细胞内产生一系列级联反应, 调控细胞代谢、增殖、分化等多种生命活动^[4]。GPR126 与不同配体结合启动下游不同的信号通路, 在哺乳动物生物学过程中发挥着不同的调控作用, 其中涉及的信号转导和调控机制一直是科学研究的重要领域。本文分析了 GPR126 结构与保守性, 阐述了 GPR126 激活方式及其下游信号通路, 总结了 GPR126 参与的哺乳动物生理、病理学过程, 为研究 GPR126 在哺乳动物中发挥的生物学功能提供思路。

1 黏附类 G 蛋白偶联受体

aGPCRs 结构相似, 含有七次跨膜螺旋结构域

* 2023 年石河子大学高层次科研启动项目 (RCZK202358), 国家自然科学基金 (32372973) 和新疆维吾尔自治区“天池英才”引进计划资助。

** 通讯联系人。

邓兴梅 Tel: 18119240016, E-mail: deng_0216@163.com

张辉 Tel: 0993-2057970, E-mail: prof.zhang@foxmail.com

收稿日期: 2024-06-21, 接受日期: 2024-09-19

(seven transmembrane domain, 7TM)、一个胞外结构域 (exocellular domain, ECD)、一个胞内结构域 (intracellular domain, ICD) 和 GAIN 结构域^[5]。相较于其他的 GPCR, aGPCRs 拥有一个巨大的 N 端胞外结构域, 并且 N 端胞外结构域包含多个黏附受体 (adhesion receptor, AR) 结合位点, 因此 aGPCRs 既拥有细胞黏附作用, 能介导在细胞之间、细胞与基质之间的相互作用, 又拥有 GPCR 的功能, 能进行跨膜信号转导^[6]。GAIN 结构域是 aGPCRs 的特有结构, 具有自我剪切功能, 该结构域中含有一个大于 50 氨基酸 (aa) 的序列, 被称为自剪切位点 (GPCR proteolytic site, GPS)。部分 aGPCR 在转录翻译后, GAIN 结构域可以通过折叠, 在 GPS 位点发生水解反应, 形成 N 端片段 (N-terminal fragment, NTF) 和 C 端片段 (C-terminal fragment, CTF)。NTF 包括胞外区和大部分 GAIN 结构域, CTF 包含胞内区、跨膜区以及小部分 GPS 序列的片段^[7]。GAIN 结构域中 GPS 水解反应引起的自我剪切对 aGPCRs 成熟、稳定、运输和发挥功能至关重要^[8]。aGPCRs 的胞外结构可以与其他配体结合, 并将信号传递到细胞内, 因此 aGPCRs 的胞外结构可作为有效药物靶点, 目前已成为药物开发的关注热点。图 1 展示了 aGPCRs 结构以及自剪切结构。

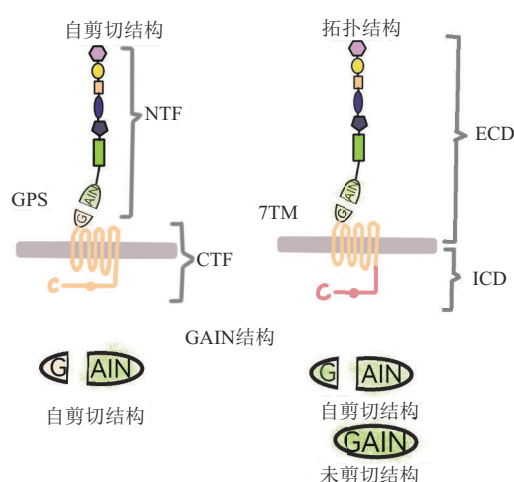


Fig. 1 Schematic diagram of aGPCRs structure and GAIN structure

图1 aGPCRs结构以及自剪切结构示意图

NTF: N 端片段 (N-terminal fragment); GPS: 自剪切位点 (GPCR proteolytic site); CTF: C 端片段 (C-terminal fragment); 7TM: 七次跨膜螺旋结构域 (seven transmembrane domain); ECD: 胞外结构域 (exocellular domain); ICD: 胞内结构域 (intracellular domain)。

2 GPR126蛋白结构

GPR126 蛋白结构与其他 aGPCRs 大体相同, 但 GPR126 在不同动物中的结构具有差异性。GPR126 基因位于小鼠染色体 10A2, 斑马鱼染色体 20, 人类染色体 6q24.2 上。人类的 GPR126 蛋白包含一个 839 aa 的长胞外 N 端结构, 一个七次跨膜螺旋结构和一个胞内 C 端结构, 其胞外区包含 5 个结构域, 分别是补体结构域 (C1r/C1s, Uegf, Bmp1, CUB)、Pentraxin 结构域 (PTX)、激素结合结构域 (HormR)、GAIN 结构域和富含精子蛋白、肠激酶、聚集蛋白结构域 (sperm protein, enterokinase, agrin domain, SEA) (图 2)^[9]。GPR126 与 GPR56 的 HormR、GAIN 结构域空间位置相似, 只是 GPR126 的 HormR 结构相对于 GAIN 结构域旋转了 90°^[10]; GPR126 的 SEA 结构域采用 β 三明治折叠, 人和小鼠的 SEA 结构域上有一个弗林蛋白酶 (Furin) 切割位点, Furin 能识别特定的氨基酸序列, 对外泌途径中的多肽和蛋白质前体进行剪切和加工, 使之具有活性, 但斑马鱼的 GPR126 没有 Furin 切割位点^[11]。GPR126 有 S1 和 S2 两种异构体, 其中在 SEA 结构域中含有一段 23 aa 片段的称为 S1 异构体 (简称为 +ss), 该片段致使 GPR126 胞外区结构整体呈开放状态, 而当 GPR126 的 SEA 结构域中缺少 23 aa 时, GPR126 胞外区结构整体呈封闭状态, 称为 S2 异构体 (简称为 -ss)。S2 异构体的形成, 一方面是由于 GPR126 补体结构域 CUB 表面的 D134 和 E89 残基, 在钙离子的作用下, 与其 HormR 结构域上 K536 残基相互连接, 形成 S2 异构体封闭的构象 (图 3)^[9, 12], 另一方面, S2 异构体胞外区 CUB 结构域和 HormR 结构域之间能形成一个二硫键, 这个二硫键使残基 C369 和 C375 之间成环, 并且这个环位于 SEA 结构域的 N 端, 从而有助于 GPR126 封闭构象的稳定 (图 4)。有文献报道, 当斑马鱼中 GPR126 呈 S1 异构体构象时, 钙离子结合位点中 D134 和 F135 残基的突变导致斑马鱼耳道和施旺细胞的生长发育缺陷, 由此可见, GPR126 异构体的不同构象可能会影响 GPR126 在机体内发挥的功能^[12]。GPR126 的结构特点是其转导信号的基础, GPR126 通过识别配体、激活 G 蛋白, 传递信号至下游分子, 实现细胞内外信息的传递、发挥生物学效应, 这些过程对于维持机体正常的生理功能和病理变化具有重要意义。

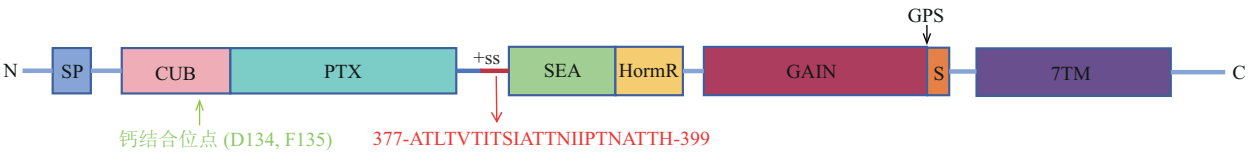


Fig. 2 Schematic diagram of the structure of GPR126

图2 GPR126结构示意图

自身蛋白水解裂解位点用黑色箭头表示, CUB结构域的颜色为粉色、PTX结构域的颜色为青色、HormR结构域的颜色为黄色、GAIN结构域的颜色为红色、7TM结构域的颜色为深紫色, SP表示信号肽。S1异构体 (+ss) 用红色表示, 钙结合位点用绿色箭头指向。

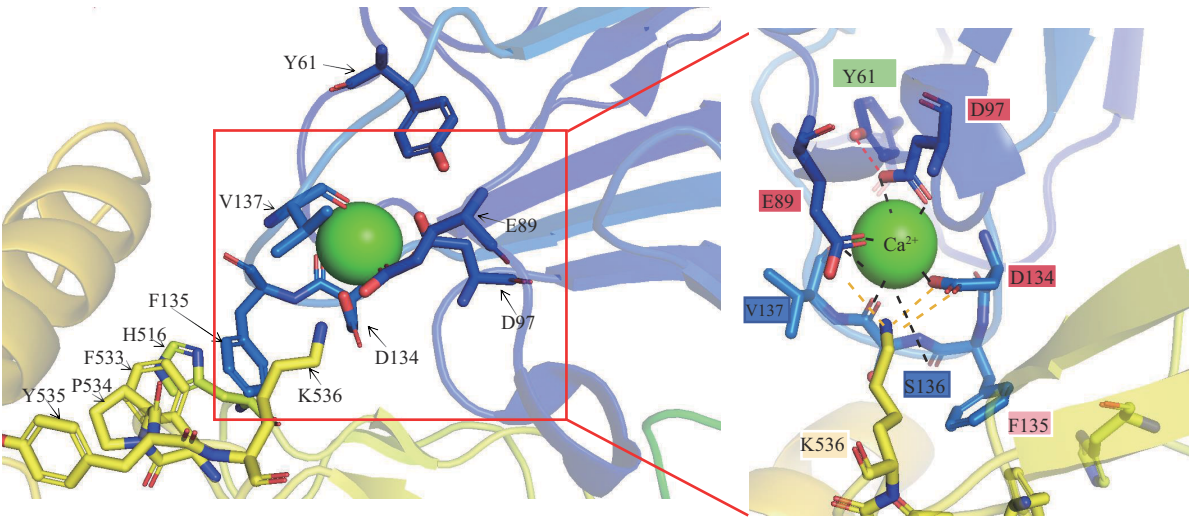


Fig. 3 Closed conformation of CUB domain residues D134 and E89 and HormR domain residue K536

图3 CUB结构域残基D134和E89与HormR结构域残基K536形成的封闭构象

残基以棒状表示; CUB残基为深蓝色; HormR残基为黄色; 残基标签根据其在CUB-HormR相互作用中的作用进行着色: 红色 (E89, D97, D134) 表示侧链残基钙配位, 蓝色 (S136, V137) 表示主链羧基钙配位, 粉色 (F135) 表示CUB-HormR界面中的疏水残基, 绿色 (Y61) 表示稳定钙配位残基D97的残基。钙配位用黑色虚线表示。CUB-HormR相互作用用橙色虚线表示。Y61和D97之间的相互作用用深红色虚线表示。

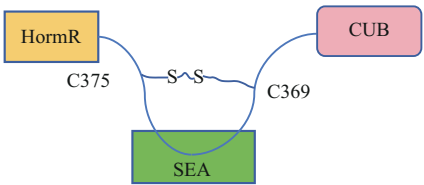


Fig. 4 Schematic diagram of a closed structure formed by disulfide bonds between the CUB domain and the HormR domain residues C369 and C375

图4 CUB结构域和HormR结构域残基C369和C375之间由二硫键形成的封闭结构示意图
箭头指向为二硫键, 用蓝色表示。

3 GPR126基因物种间保守性分析

GPR126是一种重要的蛋白质编码基因, 参与

多种生物学过程的调控。尽管 *GPR126* 基因序列在不同物种中存在差异, 但其转录和翻译产生的蛋白质表现出一定的保守性。从 NCBI 网站 (www.ncbi.nlm.nih.gov) 上下载不同物种的 *GPR126* 序列 (表 1), 将这些序列用 DNA star 的 Meg Align 程序进行同源性比较, 并在 MEME 网站 (<http://meme-suite.org/tools/meme>) 进行保守位点分析 (图 5, 6)。结果显示, *GPR126* 在不同物种间同源性为 51.6%~86.9%。牛 (XM_005210998.4) 和猪 (XM_021087171.1) 的 *GPR126* 同源性最高, 为 86.9%。*GPR126* 在不同物种之间有 10 个保守区域, 这种保守性可以追溯到最古老的后生动物以及单细胞动物时期^[13]。

Table 1 *GPR126* information of different species

表1 不同物种的*GPR126*信息

基因	序列号	物种	备注
<i>GPR126</i>	NM_001369129.1	斑马鱼	
<i>GPR126</i>	XM_038654319.1	犬	预测
<i>GPR126</i>	XM_025148728.2	鸡	预测
<i>GPR126</i>	XM_005210998.4	牛	预测
<i>GPR126</i>	NM_198569.3	人	
<i>GPR126</i>	NM_001002268.3	小鼠	
<i>GPR126</i>	XM_021087171.1	猪	预测

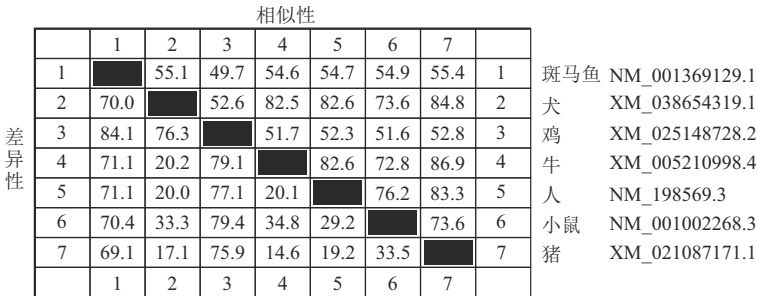


Fig. 5 *GPR126* homology analysis in different species

图5 不同物种中的*GPR126*同源性分析

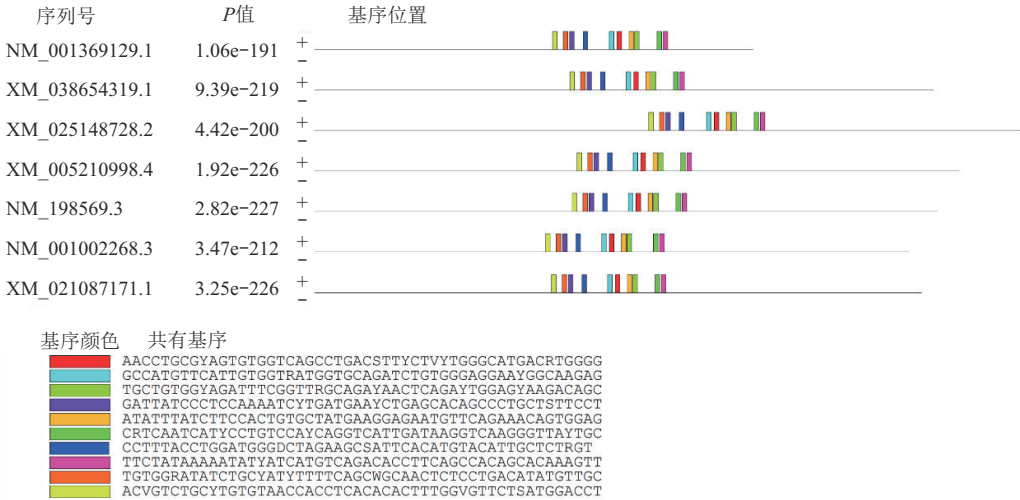


Fig. 6 *GPR126* conserved site analysis in different species

图6 不同物种中的*GPR126*保守位点分析

4 GPR126的信号转导

4.1 GPR126的配体

aGPCRs有33个成员，然而大多数aGPCRs的内源性配体是未知的，据报道，目前还有15个aGPCRs成员仍是孤儿受体^[7]。aGPCRs的配体类型主要有跨细胞呈递蛋白、细胞外基质成分、游离

配体^[14]。aGPCRs成员GPR126是配体研究较多的受体蛋白，迄今为止，已报道的GPR126配体有5种，分别是：IV型胶原蛋白、层黏连蛋白-211、细胞型肌蛋白、黄体酮、17-羟孕酮（表2）^[15-18]。研究GPR126的配体一方面可以更好地了解相关致病机制和信号转导，另一方面配体的开发对靶向受体药物的研发具有重要的意义。

4.2 GPR126的激活方式

GPR126 的激活方式采用栓系短茎多肽激活模式 (tethered-stalk peptide agonism) 或被称为正构激活模式 (orthosteric agonism), 主要表现为 GAIN 结构域自蛋白水解或者构象改变, 介导栓系激动剂快速激活或关闭下游通路。研究表明, 在 aGPCRs 自剪切位点缺失 NTF 片段, aGPCRs 在信号转导中的活性比未缺失 NTF 片段的活性更高^[19]。Liebscher 等^[20] 将 GPR126 和 GPR133 的 NTF 区域删除, 保留 CTF 区发现, 当 GPR126 和 GPR133 蛋白 GAIN 结构域发生自剪切后, NTF 被去除, CTF N 端的短肽序列被暴露, 这段短肽序列可作为该分子的激动剂作用于 GAIN 结构域, 从而触发 G 蛋白信号通路。这段短肽序列被称为 Stachel 序列或栓系激动剂, 长度在 7~18 aa 之间, 并且其 2~7 位氨基酸对受体的激活尤为重要。当层黏连蛋白 211 激活 GPR126 时, GPR126 的 Stachel 序列被 GAIN 的 β 片层掩盖, 导致 CTF 区无法被激活, 但是可以通过振动等机械力将 NTF 区移除暴露 Stachel 序列从而激活下游信号通路^[16]。令人惊讶的是, GPR126 的 Stachel 序列和 GPR64 的 Stachel 序列可以交叉激活对方的受体, 引起 cAMP 上升, 这可能是由于它们的 Stachel 序列同源性高导致的^[21]。除了采用栓系短茎多肽激活模式, GPR126 还有另外一种别构激活模式 (allosteric agonism) 或调谐激活模式 (tunable agonism), 具体表述为在生理状态下 GAIN 结构域不具有自剪切功能, NTF 和 CTF 始终保持结合状态, NTF 与配体结合而引起受体的

构象变化, 以某种方式在空间结构上将信号传给 GAIN 结构域, GAIN 结构域可以使 7TM 结构域产生激活或抑制的信号, 从而进行信号转导, 例如, IV 型胶原蛋白与 GPR126 的 CUB 和 PTX 结构域相互作用, 激活 GPR126 下游信号转导^[9]。

4.3 GPR126下游激活方式

GPR126 含有一个七次跨膜螺旋结构, 当 GPR126 与配体结合, 会特异性地引起跨膜结构发生构象改变, 募集下游蛋白质从而调控下游信号通路。GPCR 能募集 G 蛋白和拦阻蛋白 (arrestin) 分别调控 G 蛋白依赖型信号通路和 G 蛋白非依赖型信号通路。目前研究表明, GPR126 下游激活方式为 G 蛋白依赖型信号通路, 在依赖型信号通路中, 异源三聚体鸟嘌呤核苷酸结合蛋白 (guanine nucleotide-binding protein, G protein) 由 $G\alpha$ 、 $G\beta$ 和 $G\gamma$ 三个亚基组成, $G\beta$ 和 $G\gamma$ 亚基以异源二聚体形式存在^[22]。在非活性状态下, $G\alpha$ 亚基结合 GDP 与 $G\beta\gamma$ 形成稳定的 $G\alpha\beta\gamma$ 三聚体; 在被配体激活时, 七次跨膜螺旋结构结合 $G\alpha\beta\gamma$ 三聚体形成复合物, 促进 $G\alpha$ 亚基释放 GDP 结合 GTP, 进而活化 G 蛋白, 当 G 蛋白被活化后, $G\alpha$ 亚基与 $G\beta\gamma$ 解离, 两者分别调控下游信号通路进而引起细胞内多种生物学过程^[23]。 $G\alpha$ 亚基含有 4 种亚型, 分别为 G_s 、 G_i 、 $G_{q/11}$ 和 $G_{12/13}$, G_{α_s} 通过激活腺苷酸环化酶 (adenylate cyclase, AC) 促进 cAMP 上调, 相反, G_{α_i} 抑制 AC, 导致 cAMP 降低^[24]。研究表明, GPR126 能与 G_s 和 G_i 偶联, 介导 cAMP 上调或下调, 进而调控体内生理和病理过程 (表 2)。

Table 2 Reported GPR126 ligands, downstream pathways and involved physiological and pathological processes

表2 已报道的GPR126配体、下游通路以及参与的生理病理过程

配体	配体概述	配体类型	下游通路	参与的生理、病理过程
IV型胶原蛋白	基底膜重要组成成分, 主要参与基底膜的组装和稳定 ^[25]	细胞外基质成分	G_i	引起髓鞘增生、降低神经传导速度和运动协调性降低 ^[15]
层黏连蛋白211	基底膜重要组成成分, 参与基底膜组装、细胞的黏附和运动、胚胎中神经轴的生长、神经损伤后修复和再生等 ^[26]	细胞外基质成分	G_s/G_i	调控施万细胞 (Schwann cell, SC) 终末分化和髓鞘形成 ^[16]
细胞型朊蛋白	神经元和其他多种组织的细胞表面糖蛋白, 具有组装多组分复合物功能, 调节细胞分化, 参与神经髓鞘的形成等 ^[27-28]	游离配体	未知	调控髓鞘的形成 ^[17]
黄体酮	由胎盘、卵巢和肾上腺合成的类固醇激素, 具有保护女性子宫内膜、调节月经周期、怀孕的开始和维持等功能 ^[29]	游离配体	G_i -酪氨酸-蛋白激酶 SRC途径	调控体外乳腺癌细胞和体内肿瘤的生长 ^[18]
17-羟孕酮	生物合成途径中一种中间类固醇, 能将胆固醇转化为皮质醇, 增强糖皮质激素的转录活性 ^[30]	游离配体	G_i -酪氨酸-蛋白激酶 SRC途径	调控体外乳腺癌细胞和体内肿瘤的生长 ^[18]

5 GPR126的功能

GPR126 信号转导通过激活特定的信号通路来调控细胞生物学过程,从而在多种生理和病理过程中发挥重要作用。在疾病方面, GPR126 与乳腺癌、结肠癌等恶性肿瘤的发生和发展密切相关,其功能障碍还涉及骨骼、髓鞘、胚胎等相关疾病的病理过程。因此,深入研究 GPR126 的信号转导机制及其与疾病的关系,对于开发新的治疗方法和药物具有重要意义。

5.1 在骨骼中的功能

早在 2009 年,科学家利用全基因组关联分析 (genome-wide association study, GWAS) 对 12 611 名参与者进行全基因组扫描分析发现, *GPR126* 基因与骨骼发育显著相关^[31]。自此之后,人们开启了对 GPR126 与骨骼之间的研究。青少年特发性脊柱侧弯 (adolescent idiopathic scoliosis, AIS) 是最常见的儿童骨骼疾病, 2013 年,通过对 1 819 个 AIS 患者和 25 939 个健康者进行 GWAS 分析,发现日本人 6 号染色体上的 *GPR126* 基因与 AIS 最显著相关^[32]。在中国、美国和欧洲学者的研究中,他们也同样发现 *GPR126* 是 AIS 发病最显著相关基因^[33-35]。研究发现,敲低 *GPR126* 会加速骨髓间充质干细胞 (bone marrow-derived mesenchymal stem cells, BM-MSC) 的骨化,过表达 GPR126-exon 6 会延迟 BM-MSC 的骨化^[36]。在成骨细胞分化研究中发现,在 BM-MSC 的骨化过程中 GPR126-exon 6 表达显著增加^[37]。Sun 等^[38]研究表明,IV 型胶原蛋白激活 GPR126 上调 cAMP 诱导 CREB 磷酸化的信号转导来调节成骨细胞分化和功能,这与 Liu 等^[39]关于 GPR126 在脊柱中作用的研究结果相似。综上所述, GPR126 通过影响成骨细胞分化进而调节骨的形成和重建,然而关于 GPR126 引起骨骼疾病的机制目前还不完全清楚,仍需要进一步深入研究。

5.2 在髓鞘形成和神经胶质细胞发育中的作用

在中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 的发育过程中,无髓鞘的施旺细胞与轴突结合形成髓鞘施旺细胞,髓鞘施旺细胞环绕在末梢神经轴突段,沿着轴突节形成髓鞘^[40]。目前,已有大量实验证明 GPR126 对施旺细胞形成髓鞘的过程至关重要,但 GPR126 如何调节该过程还不清楚。初步研究表明,层黏连蛋白 211、IV 型胶原蛋白作为配体可以激活 GPR126 通路,并促进 *Oct6*、

Krox20 转录因子的表达和髓鞘形成^[41-42]。2009 年, Monk 等^[41]首次研究表明, GPR126 通过上调 cAMP 以促进前体施旺细胞分化,从而促进 *Oct6* 表达和髓鞘形成。*Oct6* 是一种控制髓鞘形成的转录因子,是成熟施旺细胞去分化和活跃神经再生的标志物^[43]。在施旺细胞的形成中, GPR126 不同的结构域发挥不同的功能,例如, NTF 对于轴突分类起重要作用, CTF 通过 cAMP 促进施旺细胞包裹轴突^[16]。层黏连蛋白 211、IV 型胶原蛋白作为 GPR126 的配体,诱导 cAMP 上调从而调节早期和晚期施旺细胞的发育^[16, 44]。GPR126 通过 Gas 通路激活 PKA,促进施旺细胞表达 *Krox20*, *Krox20* 顺式调节髓鞘施旺细胞元件 (myelinating Schwann cell element, MSE) 启动髓鞘的形成^[42]。Jablonka-Shariff 等^[45]研究表明,在周围神经损伤后神经肌肉接头 (neuromuscular junction, NMJ) 的非髓鞘终末施旺细胞中, GPR126 有助于减少巨噬细胞浸润,以及肿瘤坏死因子和异常细胞因子的表达。

5.3 在胚胎发育中的作用

在胚胎发育过程中, *GPR126* 是保证胎儿存活和正常发育的关键基因。胎盘是胎儿与母体进行物质交换的场所,胎盘血管系统发育不足会引起妊娠期间胎儿发育受阻^[46]。人类早期胎盘转录组分析表明, *GPR126* 是最重要的差异转录本基因之一^[47]。研究表明,敲除 *GPR126* 基因的小鼠在妊娠中期就会流产,并且小鼠杂交不会产生纯合后代^[48]。GPR126 缺陷型小鼠与野生型小鼠杂交,胎盘中部分缺失 *GPR126* 基因的杂合小鼠存活,但表现出周围神经系统髓鞘缺陷,完全缺少 *GPR126* 基因的纯合小鼠在胚胎期死亡,但其可以在表达 *GPR126* 基因的胎盘中存活,因此 GPR126 对于胎儿的发育至关重要^[49]。宫内生长受限患者的胎盘转录组分析发现, GPR126 通过自我剪切影响血管的生成,在胚胎发育期间, GPR126 可能引起胎盘中血管发育缺陷,造成胎儿流产^[50]。对 GPR126 缺陷型胎盘荧光定量反转录 PCR (reverse transcription-quantitative PCR, RT-qPCR) 分析显示,细胞外蛋白酶 *Mmp9*、*Cts7* 和 *Cts8* 下调,进而影响胎盘绒毛外滋养细胞侵入母体蜕膜和母体螺旋动脉血管重塑能力,由此推断 GPR126 通过控制细胞外蛋白酶的表达影响子宫血管重塑^[49]。研究发现,斑马鱼胚胎中干扰 GPR126 表达会导致节间血管形成缺陷,进一步研究表明,在血管生成过程

中, GPR126通过cAMP-PKA-cAMP响应元件结合蛋白信号通路靶向STAT2和GATA5蛋白来调节血管生长因子受体2 (VEGFR2) 的表达^[51]。在小鼠胚胎发育过程中, GPR126在胚胎滋养层细胞中表达, 滋养层细胞中的GPR126是参与螺旋动脉重塑的特定蛋白酶的表达所必需的, 这对胎儿的生存能力至关重要^[49]。目前还没有确切的研究证明GPR126在胚胎发育中影响血管造成胎儿流产。

5.4 其他相关作用

GPR126在小鼠和人的肺、肝、睾丸、骨骼等组织中广泛表达, 主要分布在细胞膜、细胞质以及内质网膜^[52]。据报道, GPR126突变除了与神经、胚胎发育、骨骼发育相关, 还会引起直肠癌、膀胱癌、尿路上皮癌以及乳腺癌等疾病^[18, 53-55]。GWAS分析显示, GPR126与人的生长和肺功能相关^[38, 47, 56]。NCBI网站显示, GPR126影响EGR2和SOX10因子介导的施旺细胞髓鞘形成。基因本体 (gene ontology, GO) 分析表明, GPR126具有促进胶原蛋白的结合、启动内肽酶的活性、与细胞外基质、层黏连蛋白结合的作用, 参与心脏小梁发育和细胞表面受体的生物学过程。由此看来, GPR126在哺乳动物和人类生命中至关重要。

6 展 望

尽管近年来对GPR126的研究取得了一些进展, 但是对GPR126的致病机制和相关生理疾病仍需进一步研究。如GPR126的突变具体是如何影响骨骼的形成和重建? GPR126促进髓鞘形成具体涉及的信号通路有哪些? 在胚胎发育过程中, GPR126如何在胎儿与母体之间发挥功能和作用? 如何针对GPR126结构和功能研发相关疾病的有效靶点药物? 随着GPR126逐渐被人们关注, 未来对GPR126的研究也会更加深入。

另外在人兽共患病中, 布鲁氏菌、沙门氏菌、弓形虫病等病原都能引起孕畜流产, 这些病原微生物引起母体不孕、流产机制尚不明确^[57-59]。GPR126作为哺乳动物胚胎发育过程中的关键蛋白, 在胚胎发育与妊娠维持过程中发挥重要作用, 而GPR126在不同物种间保守性较好, 尤其是人、牛、猪之间同源性较高, 致流产病原微生物是否通过影响GPR126在母体中功能进而引起流产, 目前尚未见相关报道。因此探究致流产病原微生物感染母体时, GPR126在人和动物胚胎发育、妊娠维持

过程中功能及调控机制, 或为研究人畜共患病原引起的母体不孕、流产机制提供新思路。

参 考 文 献

- [1] Alexander S P, Christopoulos A, Davenport A P, *et al.* The concise guide to pharmacology 2021/22: G protein-coupled receptors. *Br J Pharmacol*, 2021, **178**(Suppl 1): S27-S156
- [2] Scholz N, Langenhan T, Schöneberg T. Revisiting the classification of adhesion GPCRs. *Ann N Y Acad Sci*, 2019, **1456**(1): 80-95
- [3] Wittlake A, Prömel S, Schöneberg T. The evolutionary history of vertebrate adhesion GPCRs and its implication on their classification. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(21): 11803
- [4] Mafi A, Kim S K, Goddard W A. The mechanism for ligand activation of the GPCR-G protein complex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, **119**(18): e2110085119
- [5] Thor D, Liebscher I. Adhesion G protein-coupled receptors-Structure and functions. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2023, **195**: 1-25
- [6] 瞿向利. 黏附类G蛋白偶联受体的结构与功能研究[D]. 上海: 中国科学院大学(中国科学院上海药物研究所), 2022
- [7] Qu X L. Study on The Structure and Function of Adhesion G-like Protein Coupled Receptor [D]. Shanghai: Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, 2022
- [8] Vizurraga A, Adhikari R, Yeung J, *et al.* Mechanisms of adhesion G protein-coupled receptor activation. *J Biol Chem*, 2020, **295**(41): 14065-14083
- [9] Gupta C, Bernadyn T F, Tall G G. Structural clarity is brought to adhesion G protein-coupled receptor tethered agonism. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2023, **133**(4): 295-300
- [10] Li Q, Huo A, Li M, *et al.* Structure, ligands, and roles of GPR126/ADGRG6 in the development and diseases. *Genes Dis*, 2023, **11**(1): 294-305
- [11] Qu X, Qiu N, Wang M, *et al.* Structural basis of tethered agonism of the adhesion GPCRs ADGRD1 and ADGRF1. *Nature*, 2022, **604**(7907): 779-785
- [12] Solovyeva N I, Gureeva T A, Timoshenko O S, *et al.* Furin as proprotein convertase and its role in normal and pathological biological processes. *Biomed Khim*, 2016, **62**(6): 609-621
- [13] Leon K, Cunningham R L, Riback J A, *et al.* Structural basis for adhesion G protein-coupled receptor Gpr126 function. *Nat Commun*, 2020, **11**(1): 194
- [14] Hamann J, Aust G, Araç D, *et al.* International union of basic and clinical pharmacology. XCIV. Adhesion G protein-coupled receptors. *Pharmacol Rev*, 2015, **67**(2): 338-367
- [15] Lala T, Hall R A. Adhesion G protein-coupled receptors: structure, signaling, physiology, and pathophysiology. *Physiol Rev*, 2022, **102**(4): 1587-1624
- [16] Wilde C, Chaudhry P M, Luo R, *et al.* Collagen VI is a gi-biased ligand of the adhesion GPCR GPR126/ADGRG6. *Cells*, 2023, **12**(11): 1551
- [17] Petersen S C, Luo R, Liebscher I, *et al.* The adhesion GPCR

- GPR126 has distinct, domain-dependent functions in Schwann cell development mediated by interaction with laminin-211. *Neuron*, 2015, **85**(4): 755-769
- [17] Küffer A, Lakkaraju A K K, Mogha A, *et al.* The prion protein is an agonistic ligand of the G protein-coupled receptor Adgrg6. *Nature*, 2016, **536**(7617): 464-468
- [18] An W, Lin H, Ma L, *et al.* Progesterone activates GPR126 to promote breast cancer development *via* the Gi pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, **119**(15): e2117004119
- [19] Paavola K J, Stephenson J R, Ritter S L, *et al.* The N terminus of the adhesion G protein-coupled receptor GPR56 controls receptor signaling activity. *J Biol Chem*, 2011, **286**(33): 28914-28921
- [20] Liebscher I, Schön J, Petersen S C, *et al.* A tethered agonist within the ectodomain activates the adhesion G protein-coupled receptors GPR126 and GPR133. *Cell Rep*, 2014, **9**(6): 2018-2026
- [21] Demberg L M, Winkler J, Wilde C, *et al.* Activation of adhesion G protein-coupled receptors: agonist specificity of stachel sequence-derived peptides. *J Biol Chem*, 2017, **292**(11): 4383-4394
- [22] 朱寒晨, 陈松, 吴强, 等. 内体 GPCR/G 蛋白信号及其应用研究. *药物生物技术*, 2021, **28**(4): 423-428
- Zhu H C, Chen S, Wu Q, *et al.* *Pharm Biotechnol*, 2021, **28**(4): 423-428
- [23] Weis W I, Kobilka B K. The molecular basis of G protein-coupled receptor activation. *Annu Rev Biochem*, 2018, **87**: 897-919
- [24] 于凤至, 孙朋. GPCR 在类风湿关节炎中的作用机制研究进展. *生命科学*, 2020, **32**(8): 845-854
- Yu F Z, Sun P. *Chin Bull Life Sci*, 2020, **32**(8): 845-854
- [25] 杨金源, 袁永一. IV 型胶原蛋白相关听力损失的研究进展. *中华耳科学杂志*, 2023, **21**(5): 706-710
- Yang J Y, Yuan Y Y. *Chin J Otol*, 2023, **21**(5): 706-710
- [26] 黄明清, 吴静, 方克伟. 层粘连蛋白-211 缺失对骨骼肌组织发育、神经髓鞘形成的影响及机制研究进展. *山东医药*, 2019, **59**(33): 85-88
- Huang M Q, Wu J, Fang K W. *Shandong Med J*, 2019, **59**(33): 85-88
- [27] 孙文珊, 徐运. 朊蛋白在神经系统作用机制研究进展. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2021, **48**(1): 86-89
- Sun W S, Xu Y. *J Int Neurol Neurosurg*, 2021, **48**(1): 86-89
- [28] 张柏苗. 细胞型朊蛋白在脑缺血再灌注损伤后炎症消退中的作用及相关机制的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2023
- Zhang B Z. Study on The Role of Cellular Prion Protein in Inflammation Regression After Cerebral Ischemia-reperfusion Injury and Its Related Mechanism[D]. Changchun: Jilin University, 2023
- [29] 杨通飞, 李庆琼, 邱璐. 黄体酮临床应用现状及研究进展. *中国现代医生*, 2022, **60**(18): 220-224
- Yang T F, Li Q Q, Qiu L. *China Mod Dr*, 2022, **60**(18): 220-224
- [30] Lu Y, Wang E, Chen Y, *et al.* Obesity-induced excess of 17-hydroxyprogesterone promotes hyperglycemia through activation of glucocorticoid receptor. *J Clin Invest*, 2020, **130**(7): 3791-3804
- [31] Soranzo N, Rivadeneira F, Chinappan-Horsley U, *et al.* Meta-analysis of genome-wide scans for human adult stature identifies novel Loci and associations with measures of skeletal frame size. *PLoS Genet*, 2009, **5**(4): e1000445
- [32] Kou I, Takahashi Y, Johnson T A, *et al.* Genetic variants in GPR126 are associated with adolescent idiopathic scoliosis. *Nat Genet*, 2013, **45**(6): 676-679
- [33] Zhu Z, Xu L, Qiu Y. Current progress in genetic research of adolescent idiopathic scoliosis. *Ann Transl Med*, 2015, **3**(Suppl 1): S19
- [34] Terhune E, Heyn P, Piper C, *et al.* Association between genetic polymorphisms and risk of adolescent idiopathic scoliosis in case-control studies: a systematic review. *J Med Genet*, 2024, **61**(2): 196-206
- [35] Qin X, Xu L, Xia C, *et al.* Genetic variant of GPR126 gene is functionally associated with adolescent idiopathic scoliosis in Chinese population. *Spine*, 2017, **42**(19): E1098-E1103
- [36] Xu E, Lin T, Jiang H, *et al.* Asymmetric expression of GPR126 in the convex/concave side of the spine is associated with spinal skeletal malformation in adolescent idiopathic scoliosis population. *Eur Spine J*, 2019, **28**(9): 1977-1986
- [37] Xu E, Shao W, Jiang H, *et al.* A genetic variant in GPR126 causing a decreased inclusion of exon 6 is associated with cartilage development in adolescent idiopathic scoliosis population. *Biomed Res Int*, 2019, **2019**: 4678969
- [38] Sun P, He L, Jia K, *et al.* Regulation of body length and bone mass by Gpr126/Adgrg6. *Sci Adv*, 2020, **6**(12): eaaz0368
- [39] Liu Z, Hussien A A, Wang Y, *et al.* An adhesion G protein-coupled receptor is required in cartilaginous and dense connective tissues to maintain spine alignment. *Elife*, 2021, **10**: e67781
- [40] Taveggia C, Feltri M L. Beyond wrapping: canonical and noncanonical functions of schwann cells. *Annu Rev Neurosci*, 2022, **45**: 561-580
- [41] Monk K R, Naylor S G, Glenn T D, *et al.* A G protein-coupled receptor is essential for Schwann cells to initiate myelination. *Science*, 2009, **325**(5946): 1402-1405
- [42] Glenn T D, Talbot W S. Analysis of Gpr126 function defines distinct mechanisms controlling the initiation and maturation of myelin. *Development*, 2013, **140**(15): 3167-3175
- [43] Kawasaki T, Oka N, Tachibana H, *et al.* Oct6, a transcription factor controlling myelination, is a marker for active nerve regeneration in peripheral neuropathies. *Acta Neuropathol*, 2003, **105**(3): 203-208
- [44] Mehta P, Piao X. Adhesion G-protein coupled receptors and extracellular matrix proteins: roles in myelination and glial cell development. *Dev Dyn*, 2017, **246**(4): 275-284
- [45] Jablonka-Shariff A, Lu C Y, Campbell K, *et al.* Gpr126/Adgrg6 contributes to the terminal Schwann cell response at the neuromuscular junction following peripheral nerve injury. *Glia*, 2020, **68**(6): 1182-1200
- [46] 潘月. MMP3 在子宫螺旋动脉重塑的作用机制研究[D]. 广州: 广州医科大学, 2022
- Pan Y. Mechanism of MMP3 in Uterine Spiral Artery Remodeling [D]. Guangzhou: Guangzhou Medical University, 2022

- [47] Bogias K J, Pederson S M, Leemaqz S, *et al.* Placental transcription profiling in 6-23 weeks' gestation reveals differential transcript usage in early development. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(9): 4506
- [48] Waller-Evans H, Prömel S, Langenhan T, *et al.* The orphan adhesion-GPCR GPR126 is required for embryonic development in the mouse. *PLoS One*, 2010, **5**(11): e14047
- [49] Torregrosa-Carrión R, Piñeiro-Sabaris R, Siguero-Álvarez M, *et al.* Adhesion G protein-coupled receptor Gpr126/Adgrg6 is essential for placental development. *Sci Adv*, 2021, **7**(46): eabj5445
- [50] Majewska M, Lipka A, Pauksztó L, *et al.* Placenta transcriptome profiling in intrauterine growth restriction (IUGR). *Int J Mol Sci*, 2019, **20**(6): 1510
- [51] Cui H, Wang Y, Huang H, *et al.* GPR126 protein regulates developmental and pathological angiogenesis through modulation of VEGFR2 receptor signaling. *J Biol Chem*, 2014, **289**(50): 34871-34885
- [52] Bjarnadóttir T K, Fredriksson R, Höglund P J, *et al.* The human and mouse repertoire of the adhesion family of G-protein-coupled receptors. *Genomics*, 2004, **84**(1): 23-33
- [53] Cui H, Yu W, Yu M, *et al.* GPR126 regulates colorectal cancer cell proliferation by mediating HDAC2 and GLI2 expression. *Cancer Sci*, 2021, **112**(5): 1798-1810
- [54] Vacher S, Suybeng V, Girard E, *et al.* Genomic instability signature of palindromic non-coding somatic mutations in bladder cancer. *Cancers*, 2020, **12**(10): 2882
- [55] Xing X, Yuan X, Liu T, *et al.* Regulatory region mutations of *TERT*, *PLEKHS1* and *GPR126* genes as urinary biomarkers in upper tract urothelial carcinomas. *J Cancer*, 2021, **12**(13): 3853-3861
- [56] Werder R B, Berthiaume K A, Merritt C, *et al.* The COPD GWAS gene *ADGRG6* instructs function and injury response in human iPSC-derived type II alveolar epithelial cells. *Am J Hum Genet*, 2023, **110**(10): 1735-1749
- [57] 齐梦竹, 耿好, 张月, 等. 布鲁氏菌病的研究进展及防控思路. *山东畜牧兽医*. 2022, **43**(9): 82-85
Qi M Z, Geng H, Zhang Y, *et al.* *Shandong Journal of Animal Science and Veterinary Medicine*. 2022, **43**(9): 82-85
- [58] 陈至柔. 弓形虫及弓形虫病研究进展. *现代畜牧科技*, 2023(7): 128-131
Chen Z R. *Mod Anim Husb Sci Technol*, 2023(7): 128-131
- [59] 胡哲, 郭奎, 王金慧, 等. 我国马、驴流产沙门氏菌病的研究进展. *中国畜牧业*, 2022(12): 49-50
Hu Z, Guo K, Wang J H, *et al.* *China Anim Ind*, 2022(12): 49-50

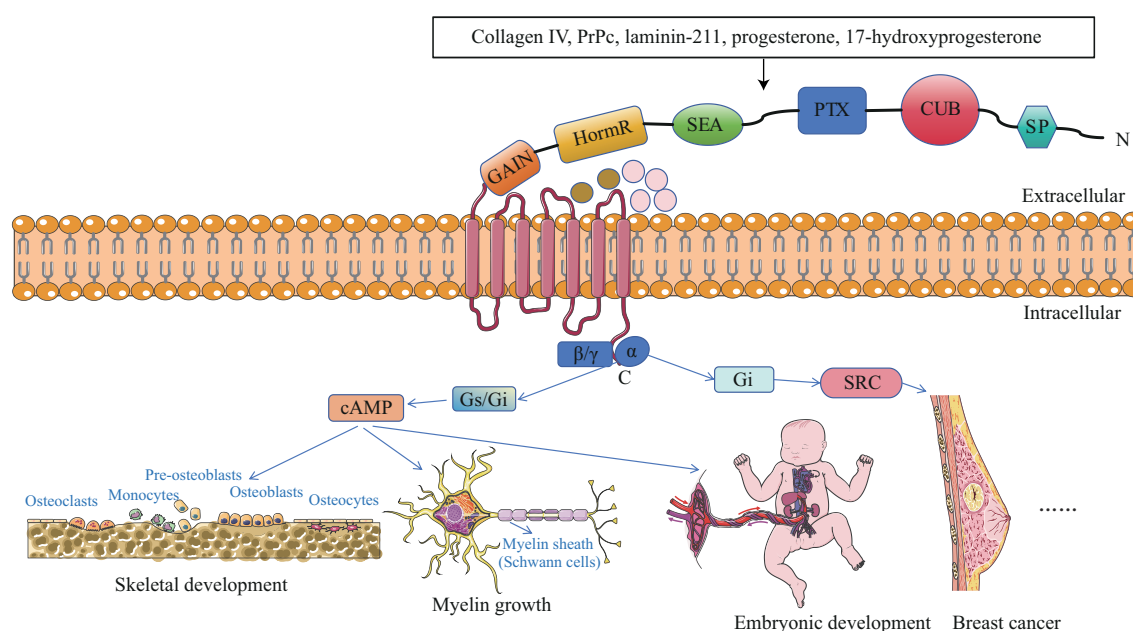
Structure and Function of GPR126/ADGRG6*

WU Ting-Ting¹⁾, JIA Si-Qi¹⁾, CAO Shu-Zhu¹⁾, ZHU De-Xin¹⁾, TANG Guo-Chao²⁾, SUN Zhi-Hua¹⁾,
DENG Xing-Mei^{1)**}, ZHANG Hui^{1)**}

¹⁾College of Animal Science and Technology, Shihezi University, Shihezi 832003, China;

²⁾Shawan Tianrun Biological Limited Liability Company, Shawan 832100, China)

Graphical abstract



Abstract GPR126, also known as ADGRG6, is one of the most deeply studied aGPCRs. Initially, GPR126 was thought to be a receptor associated with muscle development and was primarily expressed in the muscular and skeletal systems. With the deepening of research, it was found that GPR126 is expressed in multiple mammalian tissues and organs, and is involved in many biological processes such as embryonic development, nervous system development, and extracellular matrix interactions. Compared with other aGPCRs proteins, GPR126 has a longer N-terminal domain, which can bind to ligands one-to-one and one-to-many. Its N-terminus contains five domains, a CUB (complement C1r/C1s, Uegf, Bmp1) domain, a PTX (Pentraxin) domain, a SEA (Sperm protein, Enterokinase, and Agrin) domain, a hormone binding (HormR) domain, and a conserved GAIN domain. The GAIN domain has a self-shearing function, which is essential for the maturation, stability, transport and function

* This work was supported by grants from 2023 Shihezi University High-level Scientific Research Initiation Project(RCZK202358), The National Natural Science Foundation of China (32372973), and Xinjiang Uygur Autonomous Region "Tianchi Talents" Introduction Plan.

** Corresponding author.

DENG Xing-Mei. Tel: 86-18119240016, E-mail: deng_0216@163.com

ZHANG Hui. Tel: 86-993-2057970, E-mail: prof.zhang@foxmail.com。

Received: June 21, 2024 Accepted: September 19, 2024

of aGPCRs. Different SEA domains constitute different GPR126 isomers, which can regulate the activation and closure of downstream signaling pathways through conformational changes. GPR126 has a typical aGPCRs seven-transmembrane helical structure, which can be coupled to Gs and Gi, causing cAMP to up- or down-regulation, mediating transmembrane signaling and participating in the regulation of cell proliferation, differentiation and migration. GPR126 is activated in a tethered-stalk peptide agonism or orthosteric agonism, which is mainly manifested by self-proteolysis or conformational changes in the GAIN domain, which mediates the rapid activation or closure of downstream pathways by tethered agonists. In addition to the tethered short stem peptide activation mode, GPR126 also has another allosteric agonism or tunable agonism mode, which is specifically expressed as the GAIN domain does not have self-shearing function in the physiological state, NTF and CTF always maintain the binding state, and the NTF binds to the ligand to cause conformational changes of the receptor, which somehow transmits signals to the GAIN domain in a spatial structure. The GAIN domain can cause the 7TM domain to produce an activated or inhibited signal for signal transduction, For example, type IV collagen interacts with the CUB and PTX domains of GPR126 to activate GPR126 downstream signal transduction. GPR126 has homology of 51.6%–86.9% among different species, with 10 conserved regions between different species, which can be traced back to the oldest metazoans as well as unicellular animals. In terms of diseases, GPR126 dysfunction involves the pathological process of bone, myelin, embryo and other related diseases, and is also closely related to the occurrence and development of malignant tumors such as breast cancer and colon cancer. However, the biological function of GPR126 in various diseases and its potential as a therapeutic target still needs further research. This paper focuses on the structure, interspecies differences and conservatism, signal transduction and biological functions of GPR126, which provides ideas and references for future research on GPR126.

Key words adhesion G protein-coupled receptors, structure and function, GPR126/ADGRG6, species distribution

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0262

CSTR: 32369.14.pibb.20240262