

科学家揭示生物体核心“开关”启动机制

● 本报见习记者 江庆龄

Wnt 信号通路是调控干细胞命运、胚胎发育和组织再生的核心“开关”。受精卵发育为完整个体、器官组织损伤后的再生修复、癌症等疾病的发生等,都与这条通路密切相关。然而,这个“开关”在结构上如何启动,近 30 年来一直困扰着结构生物学界。

2019 年,作为国际上最早利用结构生物学方法研究 Wnt 信号通路的科学家之一,许文青全职加盟上海科技大学,组建结构生物学与细胞信号传导研究组,并将长期关注的 Wnt 研究进一步推进到信号通路的最上游。

2020 年,岳丹加入许文青团队开展博士后研究工作,许文青将 Wnt 结构解析这一领域内公认的“硬骨头”课题交给了她。近 6 年后,岳丹和团队成员交出了一份关键答卷——首次解析了高分辨率的 Wnt 信号体胞外复合物三维结构,系统揭示了天然 Wnt 配体启动经典 Wnt 信号通路的分子机制。近日,相关研究成果发表于《细胞》。

这项工作为理解发育、再生和疾病发生奠定了关键结构基础,也为 Wnt 通路相关重大疾病治疗与再生医学工具开发提供了重要蓝图。

算清“糊涂账”

“Wnt 蛋白长得就不像地球上的蛋白!”许文青的一句话,道出了全球众多实验室在相关研究上长期受阻的原因。

在经典 Wnt/ β -catenin 信号通路中,启动信号需要 3 个关键角色——Wnt 配体、卷曲受体(Fzd)和低密度脂蛋白受体



许文青(右)和岳丹在讨论。受访者供图

相关蛋白 5/6(LRP5/6)共受体。启动的过程可以理解成一次发生在细胞膜表面的会合,只有这些分子以正确方式聚到一起,细胞内部才会收到开始工作的指令。那么,这三类分子是如何结合在一起的?学界尝试了很多方法,却始终得不到答案。

难点首先来自 Wnt 蛋白本身。由于 Wnt 蛋白形状“特别怪”,用常规方法很难制备出有活性的蛋白样品。“更棘手的是,它和受体之间的亲和力弱,形成的复合物有多种聚合状态,高度不均一,就像一笔‘糊涂账’。”许文青说。

这也意味着,即便有冷冻电镜等先进设备的帮忙,依然难以获得清晰可靠的三维图像。

2023 年,在测试了百余种复合物组装方案后,研究团队终于迎来阶段性突破——成功制备并解析了 Wnt3a/Fzd8/LRP6 胞外三元复合物的超高分辨率冷冻电镜结构。

“LRP5 和 LRP6 的同源性很高。我们通过序列比对发现,Wnt 的关键结合位点在 LRP5 和 LRP6 中高度保守,因此在实验中选择了 LRP6。”岳丹表示,“我们也分析了关键结合位点氨基酸在

LRP5 中的情况。”

有了眼见为实的结果,团队又通过大量实验继续验证结构发现。最终,研究结果指向一个清晰的答案,即经典 Wnt 信号通路的启动,并不是依靠单个受体构象变化完成,而是通过多个受体在细胞膜上的有序聚集实现。

先完成“虎符合璧”

关于经典 Wnt 信号通路如何启动,学界主要有两种假说。

其中,“变构激活模型”认为,Fzd 具有 G 蛋白偶联受体特征,Wnt 蛋白可能像“钥匙”一样插入受体“锁孔”,通过改变受体构象来传递信号。“聚集激活模型”则认为,Wnt 蛋白更像“交联剂”,能够把多个受体组织到一起,让它们在细胞膜上形成聚集,由此触发信号传导。

研究团队此次解析出的结构,为第二种模型提供了直接证据。

复合物结构显示,两个 Wnt3a 蛋白形成同源二聚体,构成整个信号体的核心骨架。这一过程很像古代虎符合璧,只有两半虎符相合,才能调兵遣将。在细胞世界里,Wnt3a 也必须先完成“合璧”,才能引发下游信号反应。

随后,两个 Wnt3a 蛋白伸出“双手”,分别“牵住”两个 Fzd8 受体和一个 LRP6 共受体,最终形成一个稳定的“2:4:2”复合物“工作群”。如果阻碍 Wnt3a 蛋白之间“牵手”,整个复合物便无法组装,下游信号也随之消失。

这一发现证实,Wnt 信号通路的启动需通过 Wnt3a 二聚体“牵线搭桥”,诱

导受体在细胞膜上发生功能性聚集。“这完美诠释了聚集激活模型,为理解生命发育与修复的初始一刻提供了最直接的分子图像。”岳丹告诉记者。

分子“作战地图”

这项工作不仅首次从结构层面回答了经典 Wnt/ β -catenin 信号通路“如何被打开”的核心问题,也是团队系统研究 Wnt 信号通路的关键一步。

“我们从细胞内信号传导机制进一步拓展到细胞膜外信号起始机制,形成了从信号如何被关闭、如何被读取一直到信号如何被启动的完整研究链条。”许文青表示。

从更长远看,这项工作为后续转化研究打开了新空间。

Wnt 信号通路的正常工作是组织再生修复的重要基础,而其异常激活则与结肠癌、肝癌等多种癌症密切相关。此次研究绘制出一张精确的分子“作战地图”,清晰标注了 Wnt、Fzd、LRP 三者相互作用的关键“布局”和“界面”。

有了这张“地图”,科学家未来可以有针对性地设计小分子药物或抗体,精准抑制异常活跃的 Wnt 信号,为相关癌症治疗提供新思路。同时,该结构也有助于指导设计更高效的“Wnt 替代蛋白”,用于促进肺、肝、肾等器官和心肌的损伤修复与再生,以及多种类器官的构建,为再生医学和精准医疗提供新工具。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2026.05.006>

研究揭示由关键“第二信使”介导的全新膜损伤机制

本报讯 中国科学院生物物理研究所研究员高璞团队与北京理工大学教授高昂团队合作,系统解析了 23-cGAMP 在原核生物中的生成方式、特异性激活下游跨膜效应蛋白的过程,以及这一信号最终如何导致新型生物膜损伤和细胞死亡。这项工作不仅拓展了人们对天然免疫进化多样性及其普适设计原则的认识,也为理解膜蛋白如何重塑并破坏生物膜提供了新视角。相关论文近日发表于

《细胞》。

cGAS-cGAMP-STING 通路是动物天然免疫中的经典 DNA 识别通路,在感染、炎症和肿瘤免疫等过程中发挥了重要作用。其中,23-cGAMP 作为关键第二信使,负责把上游 DNA 识别信号传递给下游膜蛋白 STING。23-cGAMP 备受关注,不仅因为它是在动物中首次发现的内源性环二核苷酸,还因为其独特的 2-5 和 3-5 混合磷酸键结构赋予了 STING 更强的激

活能力,并影响了相关激动剂的设计。

那么,这种具有混合键型的信号分子,究竟是动物免疫系统中的特化,还是早已在更古老的生命体系中出现?如果 23-cGAMP 并非动物所独有,那么它在自然界中的作用对象是否也不应局限于 STING?除 STING 这一经典下游膜蛋白外,是否还存在其他膜蛋白类受体能够特异性识别 23-cGAMP,并将其转化为不同类型的生物学输出?

这项研究从信号分子、受体机制和效应执行 3 个层面拓展了人们对天然免疫进化多样性的理解,揭示了 23-cGAMP 在原核生物中的保守生成机制,阐明了其特异性驱动跨膜效应蛋白变构与高阶装配的过程,并发现了一种此前未被认识的全新膜损伤模式——纵向膜剪切。(孟凌霄)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2026.03.043>