
饥饿素识别和激活饥饿素受体的分子机制获揭示

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/15305.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

饥饿素识别和激活饥饿素受体的分子机制获揭示。

据统计，当前我国有超半数的成年人受超重或肥胖困扰，约1.3亿人患有糖尿病。研发肥胖和糖尿病等代谢性疾病的克星药物成为人们迫切所需。

在8月20日发表于《自然—通讯》的一项研究中，中国科学院上海药物研究所研究员蒋轶、徐华强与谢欣等合作，首次报道了饥饿素受体分别结合内源多肽激素——饥饿素和促生长激素释放肽-6（GHRP-6），以及Gq蛋白信号复合体的近原子分辨率结构，揭示了饥饿素受体独特的配体识别和激活的分子机制。

食物摄取是维持人类生命最基本的活动之一，该过程主要由两类内源性激素——瘦素和饥饿素共同调控。其中，瘦素发挥抑制食欲的作用，饥饿素发挥促进食欲的作用，两者的平衡共同调控机体的能量稳态。

重要的饥饿素

饥饿素是目前唯一已知由胃组织分泌的促食欲激素，它通过血液循环作用于脑垂体中的饥饿素受体，感知饥饿进而发挥促食欲作用。同时，饥饿素也是目前唯一被发现在生理状态下被脂肪酸修饰的内源多肽激素，其第三位丝氨酸可经酰基转移酶催化发生辛酰化修饰，该修饰对饥饿素识别和激活饥饿素受体至关重要。

因为饥饿素系统重要的生理功能，饥饿素受体也成为当前治疗肥胖和糖尿病等代谢性疾病的热门靶标之一。然而，由于饥饿素与其受体复合物等关键结构的缺失，有关饥饿素识别饥饿素受体的模式、辛酰化修饰在饥饿素识别受体中的机制，以及饥饿素受体激活机制等关键科学问题尚未解

决，这也为理解饥饿素的作用机制，以及开发靶向饥饿素受体的药物带来了巨大挑战。

蒋轶告诉《中国科学报》，饥饿素受体复合物的稳定性差，难以获得稳定的复合物样品，这是造成饥饿素与其受体复合物等关键结构难获揭示的重要原因。

揭开结构面纱

为了获得高纯度、稳定性好的复合物样品，研究团队通过引入NanoBiT活细胞蛋白相互作用检测技术用于稳定复合物，优化复合物纯化方法，改造下游Gq蛋白，并利用冷冻电镜手段进行分析，经过将近一年的探索，最终攻克了饥饿素受体结构解析的技术难题，解析了饥饿素受体分别结合饥饿素和GHRP-6，以及下游Gq蛋白两个复合物的结构，分辨率分别为2.9和3.2埃。

研究人员又结合配体结合和细胞功能分析，揭示了饥饿素和GHRP-6与饥饿素受体结合口袋的精确结合模式，证实了由受体残基I178、L181和F286组成的疏水网络在饥饿素辛酰化基团识别中的关键作用，提出了由辛酰化基团促进饥饿素在口袋的正确定位，并结合和激活受体的作用模型。

此外，研究人员还阐明了受体残基E124和R283间保守的盐桥对稳定受体的关键作用，解释了激活多肽诱导R283向受体螺旋核心摆动，进而激活饥饿素受体的新机制。该研究为理解饥饿素受体的配体识别和激活机制提供了精准的结构模型，也为靶向饥饿素受体的药物设计提供了新机遇。

接下来，我们将继续深入对饥饿素受体活性调控机制的探索，开展靶向饥饿素受体的药物发现。蒋轶表示。（来源：中国科学报田瑞颖）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41467-021-25364-2>

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。

作者：蒋轶等 来源：《自然—通讯》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://www.iikx.com)转发