上海药物所揭示饥饿素识别和激活饥饿素受体的分子机制

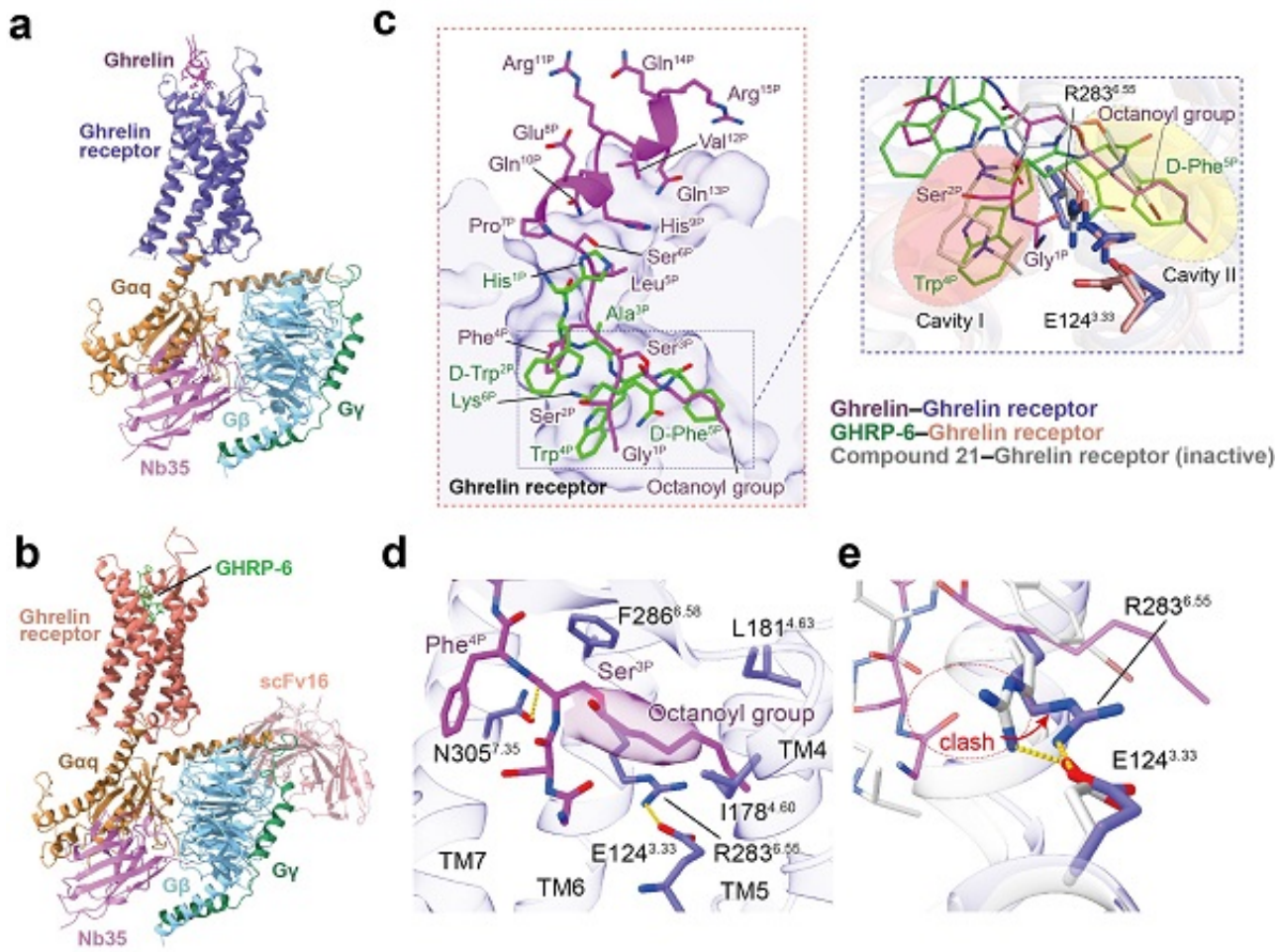
作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/15325.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！

8月20日，中国科学院上海药物研究所研究员蒋轶/徐华强团队联合谢欣团队，在*Nature Communications*上，发表了研究论文*Molecular recognition of an acyl-peptide hormone and activation of ghrelin receptor*。该成果首次报道了饥饿素受体（ghrelin receptor）分别结合内源多肽激素——饥饿素（ghrelin）和促生长激素释
放肽-6（GHRP-6），以及G_q
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。两类激素分别发挥抑制和促进食欲的作用，两者的平衡共同调控机体的能量稳态。饥饿素是目前唯一已知由胃组织分泌的促食欲激素。该激素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。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产生辛酰化修饰，该修饰对饥饿素识别和激活饥饿素受体至关重要。由于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，这对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挑战。

q
蛋白两个复合物的结构，分辨率分别为2.9和3.2埃（图1a、b）。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（图1c）；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，并结合激活受体的作用模型（图1d）。研究阐明了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（图1e）。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，并为靶向饥饿素受体的药物设计提供了新机遇。 研究中的冷冻电镜数据在上海药物所冷冻电镜平台收集。研究工作得到国家自然科学基金、国家科技重大专项、上海市市级科技重大专项等的资助。 论文链接



Ghrelin受体分别与Ghrelin和GHRP-6复合物的冷冻电镜结构。a、Ghrelin-ghrelin receptor-G_q复合物的结构；b、Ghrelin-ghrelin receptor-G_q复合物的结构；c、Ghrelin和GHRP-6与ghrelin受体的结合模式图；d、Ghrelin的辛酰化修饰基团与受体口袋残基的相互作用图；e、Ghrelin受体的激活机制

研究团队单位：上海药物研究所

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转发