
上海药物所解析亲吻素受体配体识别与下游G蛋白招募机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/28037.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！

1996年，亲吻素（kisspeptin）被发现。当科学家发现kisspeptin通过与其受体KISS1R结合并激活来发挥作用时，它的生理重要性才显现出来。KISS1R信号通路被认为是下丘脑-垂体-性腺轴的重要的上游调节因素。

研究表明，持续给予kisspeptin可以恢复黄体生成素的脉冲性分泌，这提示位于上游的KISS1R可能是治疗生殖疾病更好的靶点。KP-10的给药在动物模型中已被证明可以有效治疗生殖障碍，但这种内源性配体易被代谢降解。因此，开发更有效稳定的靶向KISS1R的激动剂是当前的研究重点。为了克服kisspeptin在体内的降解和快速清除问题，药物化学家开发了TAK-448等kisspeptin-10类似物。这些化合物展现出比kisspeptin更好的生物活性和更长的作用时间。

6月26日，中国科学院上海药物研究所段佳团队联合徐华强团队，在《细胞报告》（Cell Reports）上在线发表了题为Structural Basis for Hormone Recognition and Distinctive Gq Protein Coupling by the Kisspeptin Receptor的研究论文。该研究解析了G_q偶联的KISS1R与内源性最短有效多肽KP-10和多肽类似物TAK-448的复合物结构（分辨率分别为3.06埃和3.07埃），揭示了多肽激动剂与KISS1R的相互作用机制，为未来基于结构的药物设计奠定了基础。

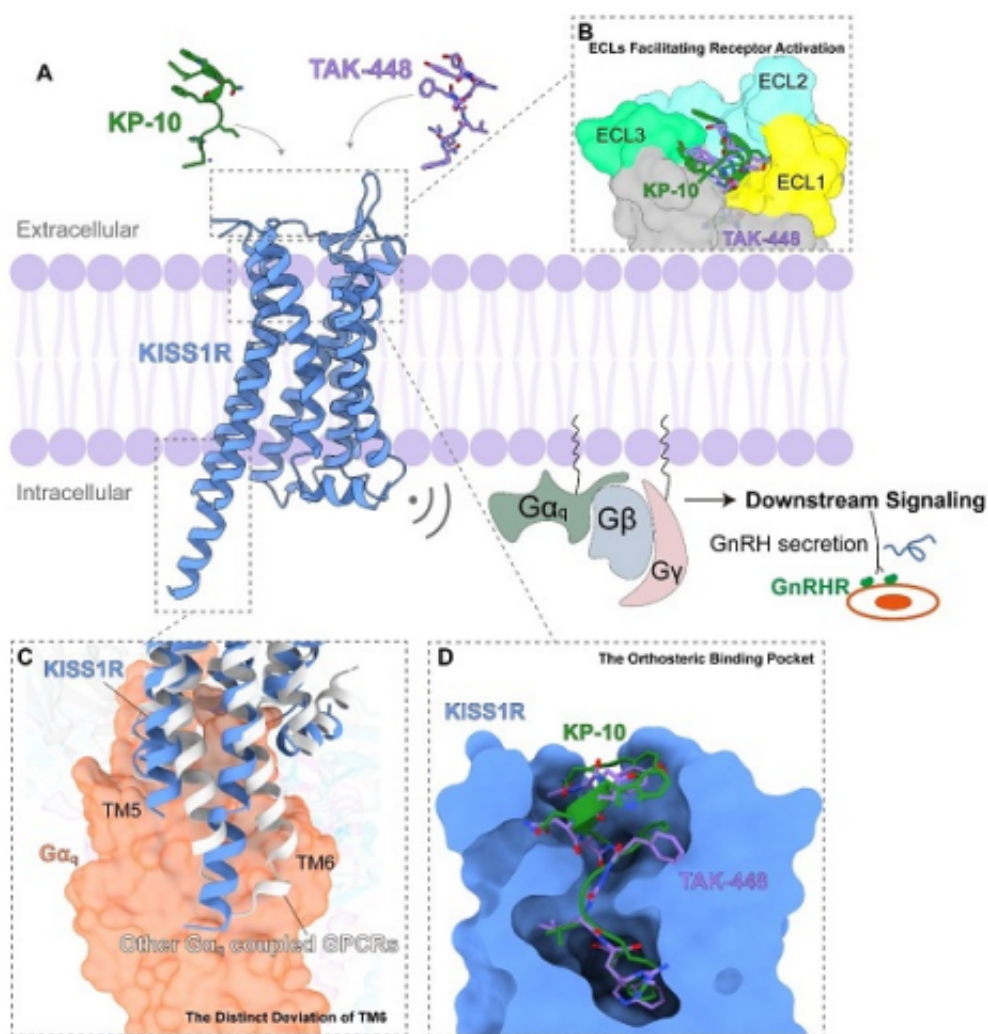
该研究发现了KISS1R的外周环在受体激活中的关键作用。这一发现得到了分子动力学模拟和功能突变研究的证实。研究揭示了TAK-448在激活效力上优于KP-10的原因，为合理优化KP-10类似物提供了依据。此外，与其他G_q偶联受体相比，KISS1R的TM6区域在受体内侧展示了独特的角度偏离。这是KISS1R与G_q蛋白偶联中的显著特征。进一步，研究提出了受体TM5-ICL3-TM6区域在下游G_q偶联中的重要性。KP-10和TAK-448在KISS1R的配体结合口袋中采用了相似的构象。它们的结合模式揭示了特定残基对于配体识别和受体激活具有重要影响。

上述结构研究为探讨KISS1R的肽配体识别、受体激活及其与G_q蛋白偶联的分子机制奠定了基础。这些结构和功能的研究成果为应对生殖和癌症治疗领域的挑战提出了见解。

研究工作得到

该研究的冷冻电镜数据收集工作得到上海市高峰电镜中心的支持。

[论文链接](#)



上海药物所解析亲吻素受体配体识别与下游G蛋白招募机制

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](http://www.iikx.com)转发