

上海药物所揭示催乳素释放肽受体信号转导机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/29187.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！

9月3日，中国科学院上海药物研究所徐华强与赵丽华团队在《细胞发现》（*Cell Discovery*）上发表了题为 *Molecular mechanism of prolactin-releasing peptide recognition and signaling via its G protein coupled receptor* 的研究论文。该研究报道了PrRPR在内源性多肽PrRP20激活下，分别偶联下游G_q和G_i蛋白的冷冻电镜复合物结构（分辨率分别为2.96和2.97埃），揭示了催乳素释放肽受体信号转导机制。

RF-酰胺肽是一种神经肽，以羧基末端的精氨酸-苯丙氨酸-NH₂基序为共同特点，发挥神经递质和神经调质的作用，参与代谢、生殖和痛觉感受等生理过程。哺乳动物中，RF-酰胺肽受体家族包括催乳素释放肽受体、神经肽FF受体1/2、kisspeptin受体和焦谷氨酰化RF-酰胺肽受体。其中，催乳素释放肽可结合并激活催乳素释放肽受体。PrRP和PrRPR在哺乳动物中高度保守，参与调节食欲和能量代谢、应激反应、疼痛感受以及心血管和生殖系统功能，是肥胖相关代谢性疾病治疗的潜在靶点。

催乳素释放肽PrRP前体经剪切形成两种不同长度的内源性多肽即PrRP20和PrRP31。PrRP20是由20个氨基酸组成的内源性神经肽，可通过G_{q/11}和G_{i/o}信号通路激活表达在丘脑网状核、下丘脑核、极后区、孤束核等区域的PrRPR，从而调节食物摄入、能量代谢、痛觉感受、应激反应、睡眠和节律等生理过程。目前，多项针对PrRP类似物的构效关系研究聚焦于其C端RF-酰胺基序。上述研究发现，位于C端的关键氨基酸的改变影响配体活性，对PrRP-PrRPR的相互作用至关重要。而PrRP与受体相互作用并激活G蛋白的详细过程尚不清楚。因此，研究催乳素释放肽受体信号转导机制对开发针对肥胖、2型糖尿病、睡眠障碍和癫痫的药物具有重要意义。

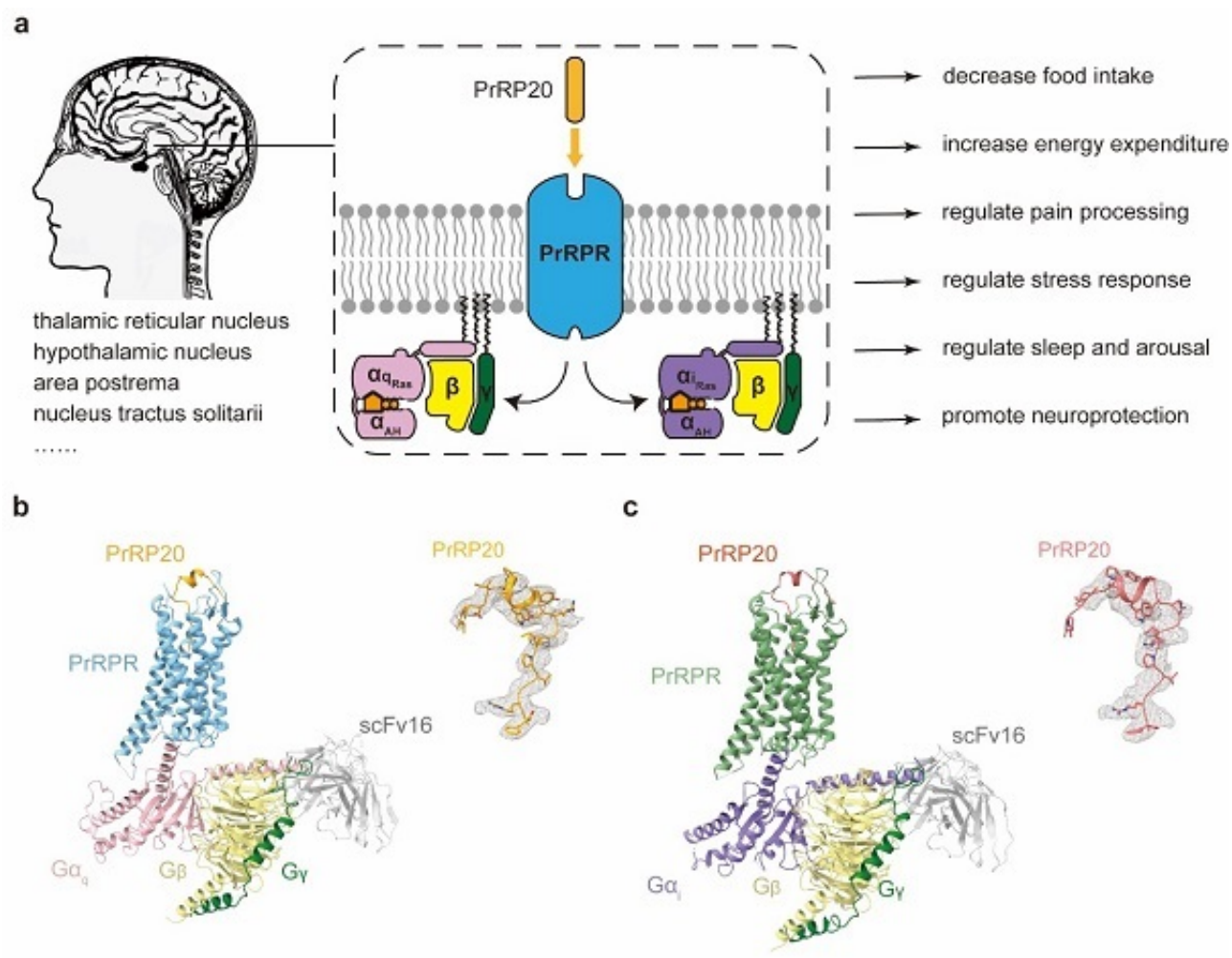
该研究阐明了PrRPR包括RF-酰胺基序识别口袋在内的配体结合口袋。结构和功能分析显示，RF-酰胺基序中的酰胺基团和精氨酸侧链与受体形成了极性相互作用。序列比对结果显示，PrRPR与PrRP20的RF-酰胺基序形成的极性网络及疏水口袋氨基酸残基高度保守，表明RF-酰胺肽受体家族识别其配体的保守性特征。同时，PrRP20-PrRPR复合物结构相较于NPY1R的抑制态结构展现出经典的A类GPCR激活特征，并伴有TM3胞外端的外移和TM6胞外端朝向TM5的位移。进一步，该研究揭示了由Y^{3.37}介导的不同于RF-酰胺肽受体和NPY受体家族的特殊激活机制。

研究PrRP-PrRPR的配体识别和激活机制，为合理设计靶向肽-受体系统的选择性药物奠定了基础

，为探讨RF-酰胺肽受体亚家族的配体识别和调控机制的保守性和差异性提供了参考，丰富了科研人员对GPCR激活机制的认知。

研究工作得到国家重点研发计划、国家自然科学基金、中国科学院战略性先导科技专项（B类）、中国科学院青年创新促进会会员项目以及上海市等的支持。

[论文链接](#)



上海药物所揭示催乳素释放肽受体信号转导机制

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/>

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