



- 要闻 >
- 科研进展 >
- 通知公告 >
- 工作动态 >
- 媒体聚焦 >
- 科技动态 >
- 专家视野 >
- 区域新政 >

首页 > 科研进展

Sci Adv | 抗肥胖药物靶点神经肽Y受体研究新进展

文章来源：上海药物研究所 | 发布时间：2022-05-06 | 【打印】 【关闭】

据世界卫生组织统计，全球超过22亿人超重或肥胖，肥胖是全球面临的严重公共健康问题。然而，由于药效低和安全性差等问题，目前仅有极少数减肥药物能达到手术治疗的减肥效果。因此，开发药效高、安全性好的新型减肥药物成为肥胖治疗领域的热点和难点。

神经肽Y (Neuropeptide Y, NPY) 受体属于 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptor, GPCR) 家族，人体中包含四种 NPY 受体 (Y1R、Y2R、Y4R 和 Y5R)。这些 NPY 受体通过与三种 NPY 类多肽配体 (NPY、PYY 和 PP) 结合，在食物摄取和能量消耗等生命活动中发挥重要调控作用，是备受关注的抗肥胖药物靶点。然而，NPY 受体-NPY 系统的调控机制十分复杂，使靶向该类受体的药物研发极具挑战性，迄今尚无药物成功上市。

近日，中国科学院上海药物研究所吴蓓丽研究组、赵强研究组与德国莱比锡大学 Annette G. Beck-Sickinger 研究组、Anette Kaiser 研究组合作，在 NPY 受体结构和功能研究中取得突破性进展。团队成功解析 Y1R、Y2R 和 Y4R 分别与 NPY 类多肽及 G 蛋白结合的复合物结构，阐明该类受体的配体识别模式和信号转导机制，对于全面理解 NPY 受体发挥生理、病理功能的分子机制及推动抗肥胖药物研发具有重要意义。相关研究于北京时间 2022 年 5 月 5 日以“Receptor-specific recognition of NPY peptides revealed by structures of NPY receptors”为题在国际知名学术期刊 Science Advances 发表。

2018 年以来，该研究团队在 NPY 受体研究中取得一系列重要进展，先后解析 Y1R 和 Y2R 分别与多种小分子抑制剂的复合物结构，极大地促进了对于 NPY 受体的配体特异性识别机制和亚型选择性机制的深入理解，研究论文分别发表于 Nature (2018) 和 Nature Communications (2021)。此次，研究人员进一步深入，首次系统地阐释了不同 NPY 受体与天然多肽激动剂的精细结合模式及配体选择性机制，并揭示受体的激活机制，为全面认识该类受体的细胞信号转导机理提供重要依据，将助力抗肥胖药物研发。

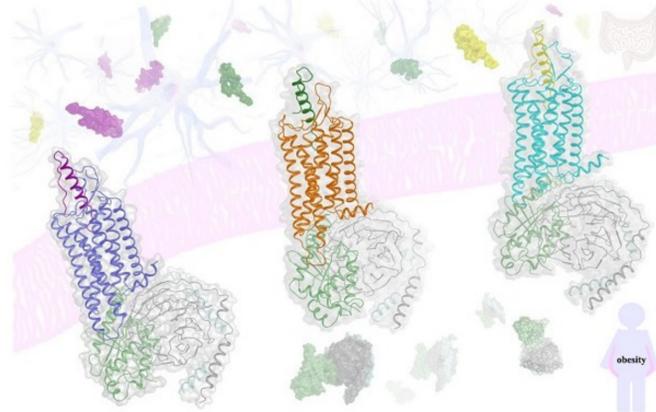
不同 NPY 受体的氨基酸序列相似性较低，但这些受体都能够识别并结合 NPY 类多肽配体，说明这类受体对细胞信号的识别机制具有特异性和多样性。研究人员基于结构信息，并利用氨基酸突变、受体-配体结合、细胞信号转导等多种研究手段，阐明不同 NPY 受体与 NPY 类多肽配体的精细结合模式，发现 NPY 多肽通过调节自身的构象实现与不同受体的特异性结合。

以往研究表明，NPY 类多肽的 N 端区域对于识别不同 NPY 受体发挥不同作用，但相关分子机制不清楚。Y1R、Y2R 和 Y4R 与 NPY 类多肽的复合物结构显示，NPY 的 N 端与 Y1R 形成紧密的相互作用，但与 Y2R 和 Y4R 的作用力则不强，这些差异是由结合位点氨基酸的不保守性造成的。

此外，受体的胞外侧环区对于特异性识别 NPY 类多肽也发挥重要作用，不同 NPY 受体通过不同胞外环与 NPY 类多肽的中部区段作用。同时，该区域还在受体与多肽配体识别的初始阶段发挥作用，确保受体与配体的高效识别和结合。

NPY 类多肽 C 末端的五个氨基酸是与 NPY 受体结合的关键区域，该区段伸入到受体跨膜结构域中的配体结合口袋内，引发跨膜螺旋发生构象变化，最终导致受体激活。虽然，该区段在 Y1R、Y2R 和 Y4R 中的结合位点一致，但与不同受体间的作用模式差异较大，通过与不同氨基酸形成作用力激活受体。这些精细作用模式为设计高特异性配体分子提供了重要的结构基础，将有助于开发药效好、副作用小的新型抗肥胖药物。

研究论文的共同第一作者是中国科学院大学杭州高等研究院博士后唐婷婷，上海药物研究所副研究员谭秋香和韩硕，以及莱比锡大学博士生 Anne Diemar。本研究的通讯作者为中国科学院上海药物研究所吴蓓丽研究员、赵强研究员和德国莱比锡大学 Annette G. Beck-Sickinger 教授、Anette Kaiser 教授。该研究获得了来自国家自然科学基金委员会、国家科技部、上海市科学技术委员会、中国科学院、德意志研究联合会等部门的资助。



神经肽Y受体结构示意图。神经肽Y受体参与调控食物摄取和能量消耗，是肥胖治疗药物的重要靶点。图中从左至右依次为Y1R、Y2R和Y4R分别与NPY类多肽及G蛋白结合的复合物结构。Y1R、Y2R和Y4R受体分别用深蓝色、橙色和浅蓝色表示，与Y1R和Y2R结合的天然配体NPY分别用紫色和绿色表示，与Y4R结合的天然配体PP用黄色表示。

全文链接：<https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.abm1232>

