

# 细胞膜外装“话筒”传递生命之音

● 本报记者 李清波

纤维细胞生长因子(FGF)是一个成员繁盛的多肽家族,它们几乎存在于所有动物身上,在细胞增殖、迁移、分化和血管生成方面发挥关键作用。瓯江实验室、温州医科大学、杭州医学院团队在国际上首次解析了内分泌型纤维细胞生长因子激活受体的分子机制。相关研究近日在线发表于《自然》。

“这项研究是该领域的全新发现,彻底推翻了近30年来科学界对FGF信号激活机制模式的固有认知。”中国工程院院士、论文通讯作者李校堃表示,“该研究补上了FGF信号激活胞外区域的‘最后一块拼图’,对治疗慢性肾病、2型糖尿病和非酒精性脂肪性肝炎等代谢性疾病的新药研发具有重要临床意义。”

## 寻找新陈代谢的“开关”

整个FGF家族都“高度保守”,从线虫到人类,每一种动物体内都有它们的身影,它们在关键功能区域点位高度相似,是维持代谢、组织稳态和发育的直接“操盘手”。作为治疗代谢性疾病的重要靶点,FGF家族被寄予厚望。

迄今,人类发现了FGF家族的18个多肽成员,可调节多种细胞的迁移、增殖、分化、存活、代谢活动和神经功能,与数十种疑难疾病密切相关。FGF通过旁分泌或内分泌方式发挥作用,18个配体与7个受体以及其他分子化合物组合,搭建起细胞对外交流的桥梁。

论文研究对象FGF23作为3个内分泌型FGF之一,由骨细胞合成分泌,参与广泛的代谢相关疾病病理生理过程,如糖代谢紊乱、肝脏应激、心血管疾病等。温州医科大学教授、论文通讯作者陈高帆表示,他们以FGF23为突破口,力图揭示其中重要的信息结构。

瓯江实验室研究员、论文通讯作者穆萨·穆罕默迪说,“如果新陈代谢是一盏灯,FGF就是开关方式之一。我们首次找到了FGF调节代谢的工作原理,为日后打开、关闭或修理这盏‘灯’提供了途径,为调控类药物研发提供工作原理和关键信息。”

## 细胞膜外装“话筒”

FGF家族中18个多肽功能各异,怀

揣着不同的信息任务,游走在细胞液和血管中,它们帮助细胞激活下游信号通路是一个极为复杂的过程。

细胞激活下游信号通路相当于在细胞膜外组装一个可供细胞内外沟通、传递信息的分子机器。配体、受体、共受体是如何组装成一个从未被人发现过的四元复合物的?谁是参与者,谁是主导者,谁不可或缺?这都是研究的核心问题。

组成这个传递信息“装置”的第一个零件是由细胞分泌出的受体。细胞膜向外释放出受体,犹如细长的“头发”,发梢朝外,发根在内。细胞外的“发梢”碰到合适的配体和共受体,就可以拉拽另一根“头发”完成二聚化,形成二聚体,在细胞膜外完成组装。紧接着,两个“发根”激酶域贴在一起,在细胞膜内相互磷酸化、完成组装。至此,一个完整的信号在细胞膜内外都完成了“装置”组装。

组装信号转换“装置”的核心在于“拉拽”这一动作。围绕这个不起眼的“动作”,科学家已经研究了几十年。

在微观尺度下,信号转换“装置”的组装过程极难察觉。陈高帆曾揭示了 $\alpha$  Klotho蛋白是如何“拉拽”一个配体与一个受体相互结合,维持三元复合物稳定性的。虽然知道另外一个“拉拽”工具是肝素,但是始终未找到实际证据。

陈高帆说,受限于当年的X射线衍射技术,蛋白复合物添加了肝素后难以结晶,直到后来使用冷冻电镜技术,才解开其中的奥秘。

新解析的四元复合物比三元复合物多出的“元”就是由肝素“拉拽”而来的。原本一个配体、一个受体、一个共受体形成了1:1:1的对称模型,因为肝素“拉拽”,呈现出1:2:1的不对称模型。

课题组推测,这种不对称模型可以推广到FGF旁分泌亚家族。

杭州医学院副研究员、论文共同第一作者陈凌峰说,四元复合物的结构解析、异源不对称受体模型的发现、肝素的独特作用等都可以该模型进行研究。

## 肝素展现“月老”绝活

旁分泌亚家族的多肽作为配体,从细胞中分离出来,非常轻易地与“邻居”细胞的受体结合,没法“出远门”。而内



穆萨·穆罕默迪(右二)和陈高帆(右一)指导学生做实验。

受访者供图

分泌亚家族的多肽要活跃得多,FGF23主要来源于骨头,而发挥作用主要在肾脏;FGF21诞生于肝脏,却在脂肪中大显身手;FGF19诞生于肠道,但活跃在肝脏。

内分泌亚家族的多肽通过细胞液、血液进入体内循环,深入各个器官,寻寻觅觅,艰难地完成作为配体的使命,其中的关键就是肝素的“撮合”。

以往的研究中,科学家认为只有相同受体才能结合形成同源二聚体,“头发”拉拽的都是同一类受体,新发现却证明了不同受体也可以被“拉拽”,正是靠肝素展现出了“月老”绝活,摆脱受体和配体结合力非常弱的限制。

肝素体积小,在细胞膜外很常见,容易被忽视。团队用冷冻电镜揭秘了肝素这个不起眼的“小个子”其实是共受体,它在帮一个三元复合物“拉拽”一个不同的受体时发挥了重要作用。原来的同源二聚体激活模型之外,又出现了异源二聚体激活模型。

希腊神话中有命运三女神,她们掌管着人类的命运,其中克洛托负责纺织生命线。李校堃把二聚体模型中的Klotho蛋白比作命运女神,把肝素比作黑夜中的烛光,女神手持两根受体“纺针”,四者协同作用,传递生命的信号,编织着生命的神奇。

## 发顶刊成果遭遇一波N折

这项成果的完成过程波折不断。2018年3月,博士在读的陈凌峰来到穆萨实验室,准备攻克四元复合物这个难关。前半年,陈凌峰忙着表达 $\alpha$  Klotho蛋白和FGF23,进展缓慢。“大概半年时间,一直没有好的结果,穆萨教授都已经快放弃了。”讨论一番后,穆萨和陈凌峰决定停下脚步,把目光从细胞膜外转到

细胞膜内,完成了FGF23受体胞内信号激活装置机制的研究。

在接下来的预投稿阶段,他们却迎头当头一棒——论文被拒稿了。穆萨认为编辑很可能仅看到FGF23这个关键词,没有深入了解,就给予否定。没有图表数据、信息量太少、预投稿的内容篇幅太短,导致论文重要性没有完全体现出来。课题组大胆尝试直接投全文。最终编辑重新审视了成果,收回了拒稿决定。由于成果扎实、创新点多,论文匿名评审进展得非常顺利,甚至有审稿人提前向课题组道喜。

但收到审稿人第三轮意见后,本以为十拿九稳的事情,忽然又生事端。

“有一位审稿人‘威胁’说:你们要是不把旁分泌家族的验证工作加进来,我就不同意发表。”陈高帆说,这一要求打乱了课题组原来的计划。

课题组原计划把内分泌亚家族的工作做扎实了,配合四元复合物的结构解析发表一篇论文,然后再慢慢研究旁分泌家族,发表两篇高水平论文。这样一来,原计划不得不搁浅,只能增加海量的实验,补充论文数据。

距离发表上一个有分量的成果已经有近5年的时间了,连续多年没有科研产出,陈高帆面临不小的压力,又遭遇各种突发情况,这让他感到筋疲力尽。不过一想到该领域仍然是一片空白,他的斗志又回来了。

在结构生物学领域,团队更偏向于药理方面的研究。接下来,陈高帆的任务是沿着开辟出来的道路继续前进,“已经把这台机器剖剖析研究透了,后面就是研究它如何开慢点或者开快点,开发合适的药物来影响细胞信号激活的路径”。

相关论文信息:<https://doi.org/10.1038/s41586-023-06155-9>