

## 科学家们解析 $\alpha$ -Klotho 蛋白结构，揭秘抗衰老机制

### Scientists Have Successfully Discovered the Structure of $\alpha$ -Klotho Scaffold for FGF23 Hormone Signaling



1 月 17 日，温州医科大学药学院李校堃教授团队与美国纽约大学医学中心研究人员在《Nature》期刊发表最新研究成果，解析出一种被称作  $\alpha$ -Klotho 的蛋白的分子结构，以及如何协助传递一种延缓衰老的激素信号。

这项研究驳斥了一项存在了 20 年的猜测——以纺织生命之线的希腊女神 Klotho 的名字命名的  $\alpha$ -Klotho 蛋白是一种重要的抗衰老激素。事实证明， $\alpha$ -Klotho 蛋白作为一种非酶活蛋白，它的所谓调节衰老的功能则是与 FGF23 和 FGFR1 形成复合体并协助后两者来实现的。

由于已有的研究证明 FGF23 在体内的异常表达与肾病的发生发展有密切的关系，是慢性肾病的关键治疗靶点，因此该项研究为新型肾病诊断试剂和治疗药物的设计和开发提供了清晰的结构蓝图。

这项研究还颠覆性的指出肝素这一广泛存在于人体多种器官的多糖对内分泌 FGF 家族活性发挥同样是必须的，进而明确了肝素是庞大的生长因子家族所有成员促进受体二聚化并产生相应生物学功能的“万能钥匙”。

李校堃教授科研团队长期从事 FGF 家族蛋白的基础和新药开发研究。早在 20 多年前就基于结构分析对旁分泌型 FGF 进行遗传修饰和改造，成功解决长期制约其产业化的系列工程技术难题，十多年前就在国际上率先研制出 FGF1 和 FGF2 系列创新药物，并广泛应用于烧、创伤

和糖尿病下肢溃疡的治疗。截止 2017 年,该团队研发的三个一类新药在中国已累计用于 8000 万次创伤患者,取得了巨大的经济和社会效益,并荣获 2009 年国家技术发明二等奖,2015 年李校堃教授与团队成员肖健、张宏宇等与解放军总院付小兵院士团队联合又获得国家科技进步一等奖。



$\alpha$ -Klotho is a non-enzymatic molecular scaffold for FGF23 hormone signaling

$\alpha$ -Klotho 是一种非酶活蛋白，协助传递 FGF23 延缓衰老的激素信号

温州医科大学药学院李校堃、纽约大学 Moosa Mohammadi

2018 年 1 月 17 日

doi:10.1038/nature25451

The ageing suppressor  $\alpha$ -klotho binds to the fibroblast growth factor receptor (FGFR). This commits FGFR to respond to FGF23, a key hormone in the regulation of mineral ion and vitamin D homeostasis. The role and mechanism of this co-receptor are unknown. Here we present the atomic structure of a 1:1:1 ternary complex that consists of the shed extracellular domain of  $\alpha$ -klotho, the FGFR1c ligand-binding domain, and FGF23. In this complex,  $\alpha$ -klotho simultaneously tethers FGFR1c by its D3 domain and FGF23 by its C-terminal tail, thus implementing FGF23-FGFR1c proximity and conferring stability. Dimerization of the stabilized ternary complexes and receptor activation remain dependent on the binding of heparan sulfate, a mandatory cofactor of paracrine FGF signalling. The structure of  $\alpha$ -klotho is incompatible with its purported glycosidase activity. Thus, shed  $\alpha$ -klotho functions as an on-demand non-enzymatic scaffold protein that promotes FGF23 signalling.