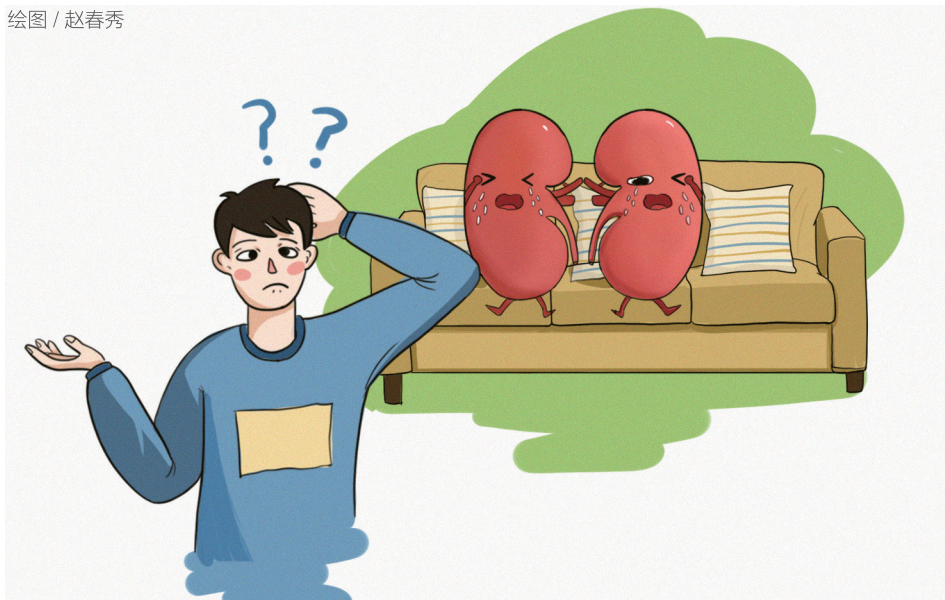


绘图 / 赵春秀



## 女神Klotho与FGF23

撰文·供图  
李校堃 马吉胜

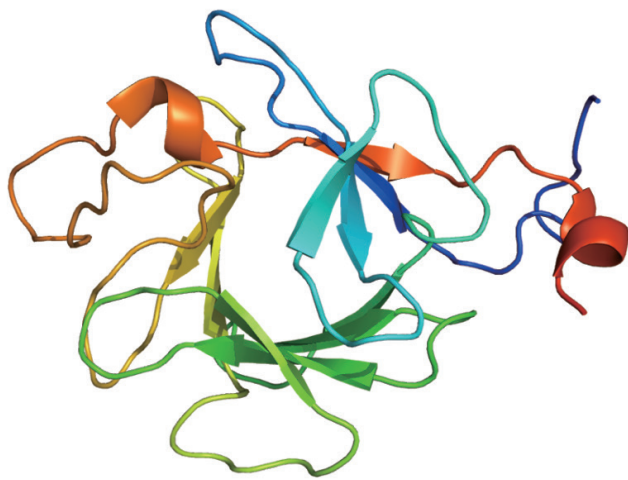
在希腊神话中，宙斯（Zeus）和正义女神忒弥斯（Themis）结合生下了命运三女神（the Fates），负责掌管万物命运，分别是克罗索托（Klotho）、拉克西斯（Lachesis）和阿特罗波斯（Atropos）。她们通过生命之线的长度决定人的寿命长短，其中，最大的克罗

索托负责纺织生命之线，老二拉克西斯负责决定生命之线的长短，最小的阿特罗波斯负责切断生命之线。

人体中有一种以女神Klotho的名字命名的 $\alpha$ Klotho蛋白，近20年以来人们都认为它是一种可以独立发挥衰老调节的因子，然而，这一认知最近被FGF一个里程碑式的新发现给彻底颠覆了。

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莫萨·默罕默迪（Moosa Mohammadi）教授团队通过数年联合攻关，在国际上率先解析了“抗衰老蛋白 $\alpha$  klotho-成纤维细胞生长因子受体1c（FGFR1c）-成纤维细胞生长因子23（FGF23）”三元复合物晶体结构，相关成果以长文形式发表在国际顶级综合性学术期刊《自然》上（ *$\alpha$  Klotho is a non-enzymatic molecular scaffold for FGF23 hormone signaling*, *Nature*, 2018）。

FGF23是目前为止FGF家族发现的最新成员，是一种参与血磷代谢的细胞因子，是一种

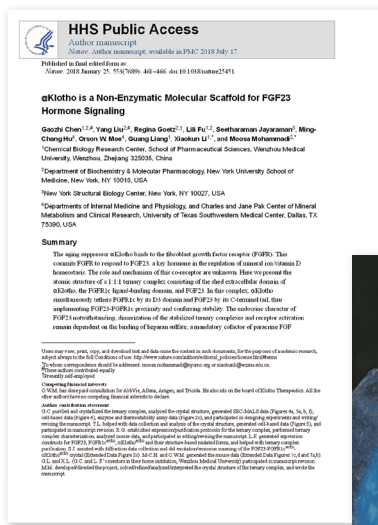


FGF23的立体结构，图片来源于维基百科

分泌性蛋白质，主要由骨细胞产生，其主要通过远距离调节肾脏对磷的重吸收而有效地保持血磷稳态。它的很多神奇的结构和功能还没有完全被发现。早前的研究表明，经过基因操纵缺乏 $\alpha$  Klotho或FGF23的小鼠过早地衰老，包括早发性心血管疾病、癌症和认知下降。通过首次研究包括FGF23、受体蛋白（FGFR）和 $\alpha$  Klotho在内的一组相关蛋白的结构，当前的这项研究推翻了 $\alpha$  Klotho独自地作为一种长寿因子发挥作用的主流观点。

从解析的三元复合物结构中可以看出， $\alpha$  Klotho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。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。这项研究还颠覆性地指出，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需的，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”。

通过结构与功能分析，终于解开FGF与受体结合的膜外启动机制，即一把神秘的钥匙如何开启细胞膜上的特殊“金锁”。钥匙开启金锁的条件是肝素与klotho形成四元复合物形式，开锁解码后活化是磷酸化方式，这一过程是了解FGF药物机制的十分重要的源头科学问题。这一发现解决了FGF细胞内第一个多米诺骨牌如何启动的重要科学问题，文章发表标志着在



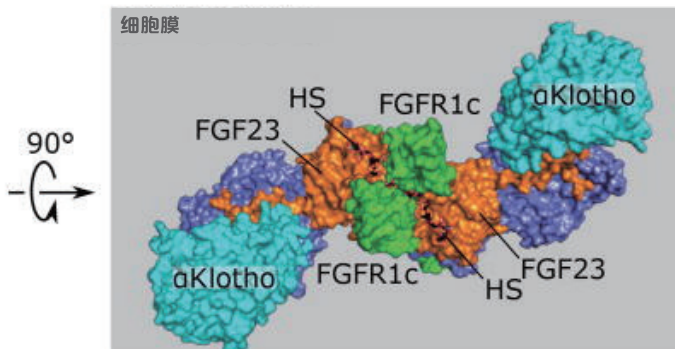
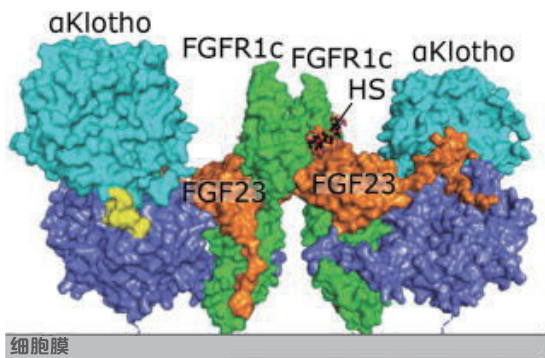
李校堃教授关于FGF23的相关成果发表在国际顶级综合性学术期刊《自然》上

国际上第一次完整揭示了FGF的信号机制，为新靶点药物设计提供了最重要的信息。

作者简介

李校堃，博士，温州医科大学教授，长江学者，主要从事成纤维细胞生长因子（FGF）的结构、功能、作用机制以及产业转化和临床应用研究。  
 马吉胜，博士，温州医科大学副研究员，主要从事成纤维细胞生长因子（FGF）的分析方法和临床药理学研究。

（责编 桑新华）



klotho-FGFR-FGF23-HS对称的四元复合物模型