



面向世界科技前沿，面向国家重大需求，面向国民经济主战场，率先实现科学技术跨越发展，率先建成国家创新人才高地，率先建成国家高水平科技智库，率先建设国际一流科研机构。

——中国科学院办院方针

首页 组织机构 科学研究 成果转化 人才教育 学部与院士 科学普及 党建与科学文化 信息公开

首页 > 科研进展

研究揭示糖蛋白激素作用机制

2021-09-23 来源：上海药物研究所

【字体：大 中 小】

语音播报

9月22日，中国科学院上海药物研究所研究员徐华强/蒋轶团队，联合浙江大学研究员张岩团队，在Nature上发表了题为Structures of full-length glycoprotein hormone receptor signaling complexes的研究论文，首次解析了糖蛋白激素GPCR，即全长黄体生成素/绒毛膜促性腺激素受体（luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor, LHCGR）处于失活状态和多种激活状态下的四个结构。该工作揭示出绒毛膜促性腺激素（CG）识别LHCGR的分子机制，以及1期临床实验的小分子化合物Org43553与受体LHCGR相互作用细节模式；鉴定了糖蛋白激素选择性结合LHCGR和促卵泡激素（follicle-stimulating hormone, FSH）受体的关键氨基酸残基；提出了激素配体激活受体的“Push and Pull”模型。上述工作有助于理解糖蛋白激素识别和激活GPCR的机制，并对临床开发替代激素治疗的小分子药物具有理论和现实意义。

激素是人体的化学信使，控制着各个器官的生理功能，而下丘脑和脑下垂体是内分泌激素的控制中心。传统内分泌系统由三大分支组成，即下丘脑-垂体-性腺轴（HPG）、下丘脑-垂体-甲状腺轴（HPT）和下丘脑-垂体-肾上腺轴（HPA）。其中，三种促性腺激素，包括促黄体生成素（luteinizing hormone, LH），促卵泡激素（follicle-stimulating hormone, FSH）和绒毛膜促性腺激素（chorionic gonadotropin, CG）是糖蛋白激素，调控HPG轴的关键生理功能，包括人体的性别发育，精子发生和卵子成熟，以及促进第二性特征的发育及维持。另一类糖蛋白激素促甲状腺激素（thyroid-stimulating hormone, TSH）是HPT轴调节的关键糖蛋白激素，主要通过调控机体甲状腺素的水平从而调节人体代谢。上述激素均为临床重要的治疗药物，其中FSH和LH用于辅助生殖及体外受精，以及治疗女性不孕症和男性促性腺功能减退症等；CG用来诱导女性排卵，增加男性精子数量等。TSH与¹³¹I联合应用于甲状腺癌术后患者，抑制和消融残余癌组织等。尽管糖蛋白激素的临床应用取得成功，但糖蛋白激素激活人体细胞中受体的机制仍然未知。

四种糖蛋白激素的整体三维结构高度相似，均由一条保守的α链和激素特异性的β链组成。糖蛋白激素受体为A类G蛋白偶联受体（G protein-coupled receptor, GPCR），其中，LH和CG共同作用于促黄体生成素/绒促性素受体（LHCGR），FSH作用于卵泡刺激素受体（FSHR），TSH作用于促甲状腺激素受体（TSHR）来发挥生理功能。与大多数A类GPCR不同，糖蛋白激素受体有约由340-420个氨基酸构成的巨大N端胞外区结构域（ECD），该结构域由富含亮氨酸的重复序列构成，并且存在复杂的糖基化修饰，然而，由于糖蛋白激素受体结构的特殊性，体外获得全长的该类蛋白十分困难。目前尚无全长糖蛋白激素



及其受体复合物的结构被报道，限制了人们对于该类受体的激素选择性，以及对受体激活机制的理解。此外，结构信息的缺乏也制约了靶向该类受体的小分子治疗药物的研发。

该研究中，科研人员采用单颗粒冷冻电镜技术，首次解析了3个近原子分辨率的全长LHCGR处于激活状态下的结构（图1），包括结合内源性激素CG的LHCGR（野生型）受体结构（4.3埃）、结合内源性激素CG的LHCGR（含持续性激活突变S277I）受体结构（3.8埃）以及结合内源性激素CG和小分子化合物Org43553的LHCGR（含持续性激活突变S277I）受体结构（3.2埃）。该研究首次揭示了全长LHCGR的结构，以及CG与LHCGR相互作用的细节；解析了失活状态下全长LHCGR的电镜结构，分辨率为3.8埃。通过对比激活LHCGR结构，研究发现受体的ECD发生了约45度的偏转。通过进一步结构分析和功能试验验证，研究提出了LHCGR受体“Push and Pull”的受体激活模型（图2）。这也是首个全长单独GPCR的电镜结构。此外，研究还解析了处于1期临床试验中的小分子化合物Org43553与LHCGR相互作用的分子细节，揭示了Org43553的结合口袋，为临床开发针对LHCGR，FSHR和TSHR的选择性小分子药物替代激素治疗提供了结构模板。

综上，该研究解析了首个糖蛋白激素受体——LHCGR的全长结构，揭示出LHCGR与其内源性激素配体CG的相互作用模式，解决了LHCGR和FSHR对于三种激素LH，CG，FSH的选择性问题；率先提出LHCGR的“Push and Pull”激活模型，并证实该激活模型在糖蛋白GPCR中的普遍性；阐明了小分子化合物Org43553识别LHCGR的分子基础，为靶向糖蛋白激素受体的小分子药物开发奠定了结构基础。

研究工作得到国家重点研发计划、上海市市级科技重大专项、中科院战略性先导科技专项、国家自然科学基金委员会及浙江省自然科学基金委员会等的资助。

[论文链接](#)

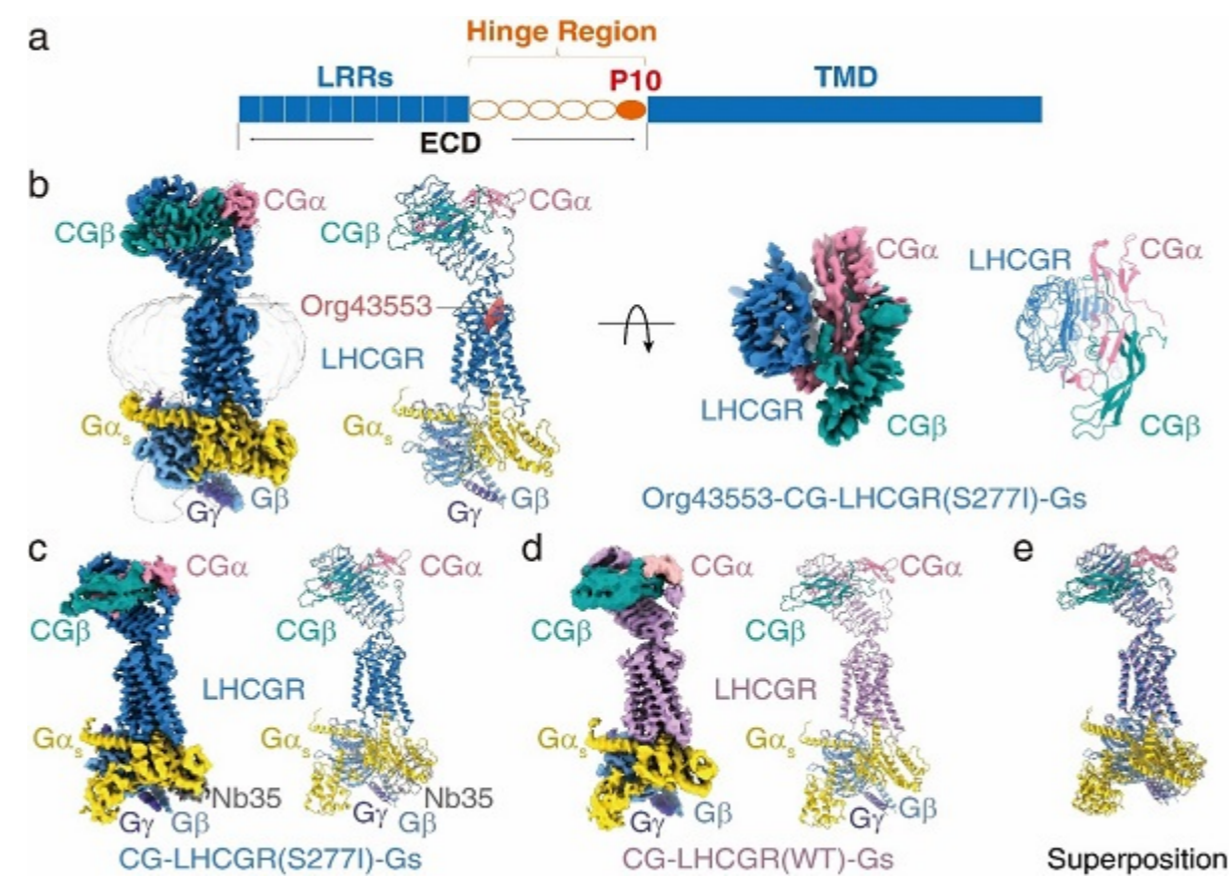


图1.糖蛋白激素受体结构模式图及LHCGR受体与CG和Gs蛋白复合物的冷冻电镜结构

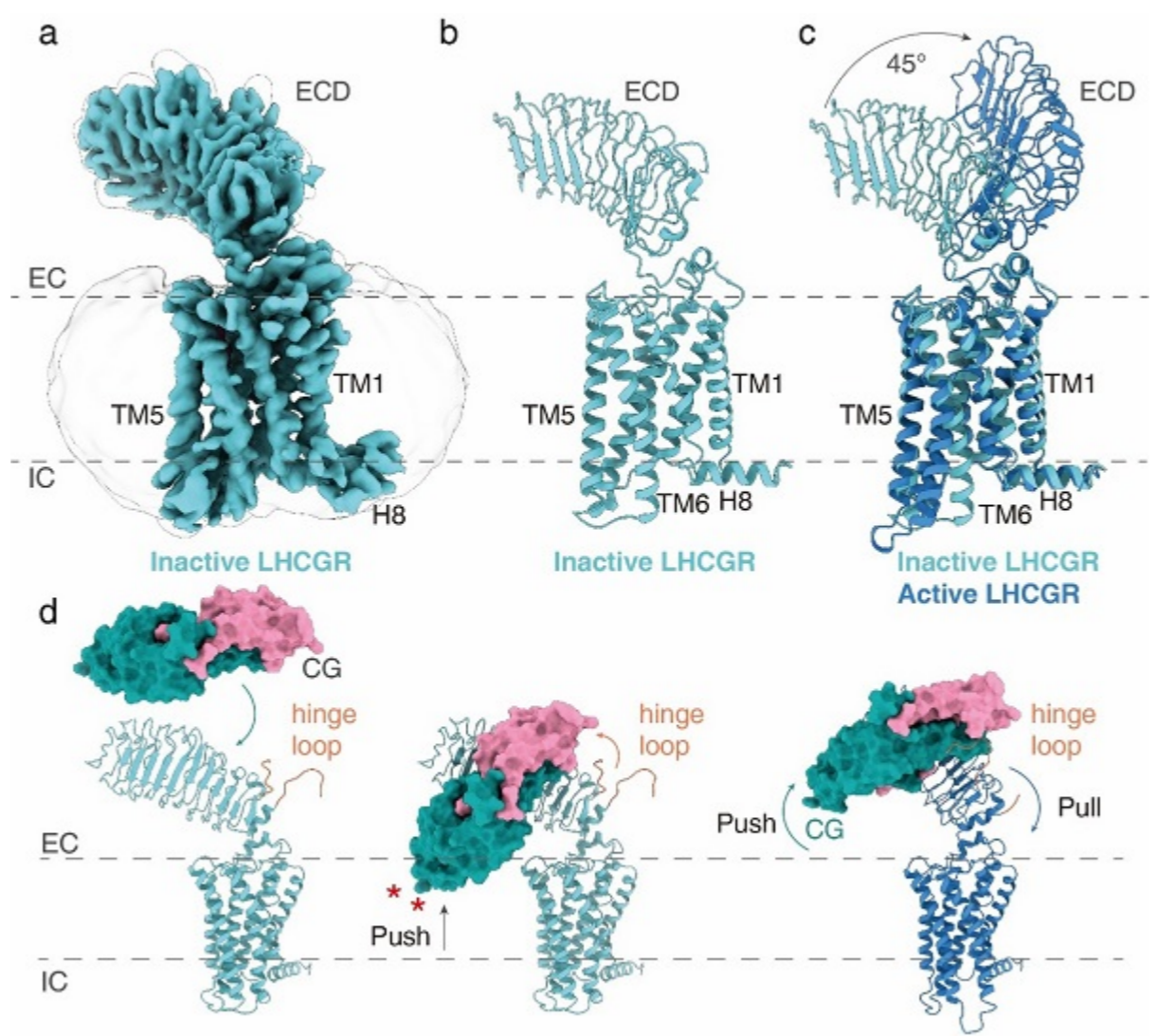


图2.LHCGR失活状态电镜结构与激活状态结构比较以及受体激活模型

责任编辑：阎芳 打印  更多分享

上一篇： 深圳先进院等在肿瘤影像-基因智能诊疗领域取得进展
下一篇： 生物物理所等揭示谷氨酸受体GluK2的调控机制



扫一扫在手机打开当前页



