



新闻动态

科技新闻

通知公告

支部活动

学习园地

信息公开

科技新闻

当前位置: 首页 | 新闻动态 | 科技新闻

中国科大揭示HPT内分泌轴中内源肽和口服肽类药物激活促甲状腺激素释放受体的结构基础

来源: 科研部 发布时间: 2022-04-01 浏览次数: 122

2022年3月29日, 中国科技大学生命科学与医学部、安徽省多肽药物工程实验室田长麟教授团队, 与清华大学化学系、有机磷化学及化学生物学教育部重点实验室刘磊教授团队合作在国际知名期刊《Cell Research》上发表了题为“Structural insights into thyrotropin releasing hormone receptor activation by an endogenous peptide agonist or its orally administered analogue”的研究论文。

促甲状腺激素释放激素 (Thyrotropin Releasing Hormone, TRH) 是下丘脑分泌的一种三肽激素, 刺激垂体前叶释放促甲状腺激素 (Thyroid Stimulating Hormone, TSH), TSH刺激甲状腺分泌甲状腺激素, 甲状腺激素显著促进婴儿期生长发育, 促进骨、骨骼肌、肝脏代谢合成, 及增加成年人基础代谢率。因此, 称为**下丘脑-垂体-甲状腺HPT内分泌轴**。

TRH已经被开发成为注射三肽药物 (**普罗瑞林**), 在内分泌科用于治疗下丘脑性甲状腺机能低下, 中枢性甲状腺功能亢进; 在精神科用于治疗抑郁症及精神分裂症; 在神经科用于治疗脑和脊髓损伤及昏迷、肌萎缩性侧索硬化、脊髓小脑退化、老年性痴呆、癫痫等疾病。针对TRH在体内快速代谢降解, 作用时间较短, 而且内分泌副作用大等缺点, 日本田边三菱公司开发了世界上第一个批准的口服促甲状腺素释放激素, **他替瑞林 (Taltirelin, TAL)**, 是TRH的结构修饰改造药物。TAL主要应用于改善脊髓小脑变性病人的共济失调、拮抗利舍平诱导的体温降低、以及拮抗戊巴比妥诱导的睡眠等。TAL对CNS的兴奋作用比TRH强10~100倍, 在体内比TRH稳定而作用持续时间比TRH长约8倍。TAL对TRH受体的亲和力约为TRH的1/11, 而TAL内分泌作用弱于TRH。有关TRH和TAL对TRHR受体的差异化激活机制研究将对于靶向TRHR的多肽药物改造和优化, 具有重要意义。

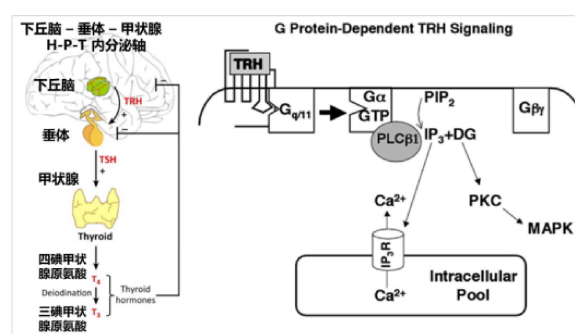


图1. 促甲状腺激素释放激素受体(TRHR)是下丘脑-垂体-甲状腺HPT内分泌轴中的重要神经多肽受体。TRH激活TRHR后以Gq/11信号传导通路启动细胞应激效应。

通过解析TRHR/Gq复合物在结合内源三肽激动剂TRH (普罗瑞林) 或口服肽类激动剂TAL (他替瑞林) 的三维结构, 并结合功能分析, 该研究揭示了TRH(pyroGlu-His-Pro-NH₂)与TRHR的相互作用, 以及TAL(1-methyl-(S)-4,5-dihydroorotyl)-His-Pro-NH₂)与TRHR的相互作用。和其他A类GPCR类似, 激动剂结合TRHR之后, 促进了TRHR与G蛋白复合物的相互作用, 并启动细胞内下游信号传导系统。

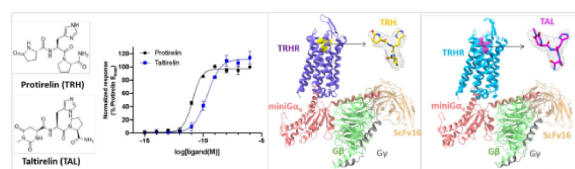


图2: TRHR/miniGq复合物结合激动剂TRH (普罗瑞林) 或TAL (他替瑞林) 电镜结构

TAL具有比TRH较低的TRHR亲和力, 但作用效能强于TRH

与TRH中亲水的第一个残基pyro-Glu相比, TAL的第一个残基换成了具有高度疏水特性的含氮杂环, 是TAL具有较强疏水特性并具有口服特性的主要原因。

TRH或TAL分别通过多个氢键相互作用与TRHR的配体结合口袋周围的氨基酸形成特异性相互作用。结构比对表明, TAL的六元杂环与N289^{6,58}的作用距离要比TRH的pyroGlu要远, 同时TAL与TRH的第二个残基L-His在TRHR配体结合口袋中的取向差异, 导致了TAL与TRHR的相互作用要弱于TRH与TRHR的相互作用, 表现为TRH更契合与TRHR相互结合, 这也许是TAL比TRH表现为较弱的TRHR亲和力的结构基础。同时, 在TRH或TAL结合TRHR之后, 在Toggle switch与NPxxY区域的多个氨基酸侧链 (W279, Y282, Y310) 发生了不同程度的偏转, 使得TRHR-Gq/TAL表现为比TRHR-Gq/TRH更为往外侧移动的TM5, TM6, 将导致在TAL作用下, TRHR与Gq的结合更为紧密, 这也许是TAL比TRH表现更强激活TRHR信号传导能力的结构基础。

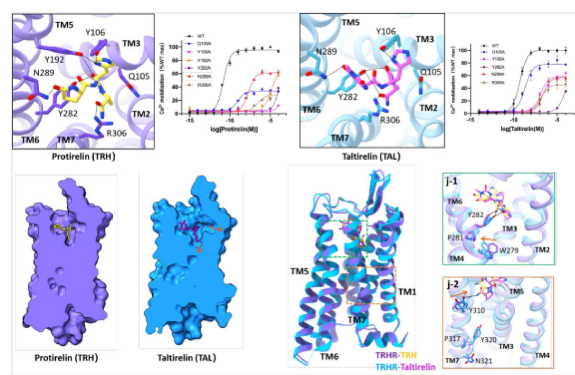


图3: TRH和TAL与TRHR相互作用的细节差异, 及TRH或TAL结合TRHR之后引起跨膜区构象变化差异, 可能是导致胞内Gq蛋白结合差异的结构基础

本研究论文的第一作者是中国科学技术大学博士后杨帆, 硕士研究生张欢欢, 博士研究生孟宪禹。中国科技大学田长麟教授和石攀副教授, 清华大学刘磊教授为共同通讯作者。该研究工作得到了科技部国家重点研发计划、国家自然科学基金委员会、中科院战略先导B、中科院依托国家重大科技基础设施的建制化研究等项目的经费支持。

文章链接: <https://www.nature.com/articles/s41422-022-00646-6>

(生命科学与医学部、安徽省多肽药物工程实验室、科研部)

