



首页

分院概况

研发机构

科教融合

院士之窗

科研服务平台

党建与创新文化

请输入关键字



要闻

科研进展

通知公告

工作动态

媒体聚焦

科技动态

专家视野

区域新政

首页 &gt; 科研进展

## Cell Res | 上海药物所揭示促甲状腺激素释放激素识别和激活其受体的分子机制

文章来源：上海药物研究所 | 发布时间：2022-04-03 | 【打印】 【关闭】

甲状腺激素是人体内最重要的调节代谢激素之一，其体内合成受到多重调控。而下丘脑合成的促甲状腺激素释放激素（thyrotropin-releasing hormone, TRH）能作用于垂体，最终影响着甲状腺激素的合成和释放。

激素与相应的受体结合形成复合物，能将激素信号转化为细胞内的信号，从而实现其调控功能。这类调控是多层次的，下丘脑是内分泌系统的最高中枢，垂体是第二级，而第三级靶腺包含甲状腺、肾上腺皮质、性腺等。其中下丘脑分泌的促甲状腺激素释放激素TRH是一种由焦谷氨酸-组氨酸-脯氨酸组成的三肽，可以促进垂体前叶细胞分泌促甲状腺激素（thyroid stimulating hormone, TSH），调节甲状腺功能（图1a）。当血液中甲状腺激素浓度升高到一定水平时，甲状腺激素也可反馈抑制TRH和TSH的分泌。TRHR主要表达在垂体，通过PKC-MAPK通路发挥作用。而TRHR的多个关键基因的突变会影响其与TRH结合，从而造成中枢性甲状腺功能减退以及家族性甲状腺功能疾病。临床上，作为TRH类似物的他替瑞林（Taltirelin）在日本已经获准用于治疗脊髓小脑变性疾病（SCD），这类疾病的症状包括共济失调（运动失调）、帕金森病症状、自律神经症状以及小脑萎缩症状等。然而，由于TRH与其受体复合物等关键结构的缺失，有关TRH识别TRHR的模式，以及TRHR激活机制等关键科学问题尚未解决，这也为理解TRH的作用机制，以及开发靶向TRHR的药物带来了巨大挑战。

2022年4月1日，中科院上海药物研究所徐华强/徐有伟团队在Cell Research上发表了题为“Structural insights into ligand binding and activation of the human thyrotropin releasing hormone receptor”的研究成果。该成果报道了促甲状腺激素释放激素受体（thyrotropin-releasing hormone receptor, TRHR）结合内源TRH，以及Gq蛋白信号复合体的近原子分辨率结构，揭示了其独特的配体识别和激活的分子机制。

团队成员利用冷冻电镜解析了TRHR结合TRH，以及下游Gq蛋白复合物的结构，分辨率为3.1埃（图1b, c）。结合配体结合和细胞功能分析，科研人员揭示了TRH和TRHR结合口袋的精确结合模式（图1d-f），并分析了受体关键残基在TRH基团识别中的关键作用，并阐明了TRH激活受体的作用机制（图1g）。同时，研究团队还从结构的角解释了TRHR的突变导致疾病的原因。该工作为理解TRH识别和激活TRHR机制提供了精准的结构模型，也为靶向TRHR的药物设计提供了新机遇。

本研究中的冷冻电镜数据在上海市高峰电镜中心收集。上海药物所徐有伟博士和蔡洪敬博士为该论文的共同第一作者，徐有伟博士以及徐华强研究员为共同通讯作者。上海药物所为本研究的第一完成单位。该工作获得了包括国家自然科学基金委、科技部重大专项，以及上海市市级科技重大专项等项目的资助。

原文链接：<https://www.nature.com/articles/s41422-022-00641-x>

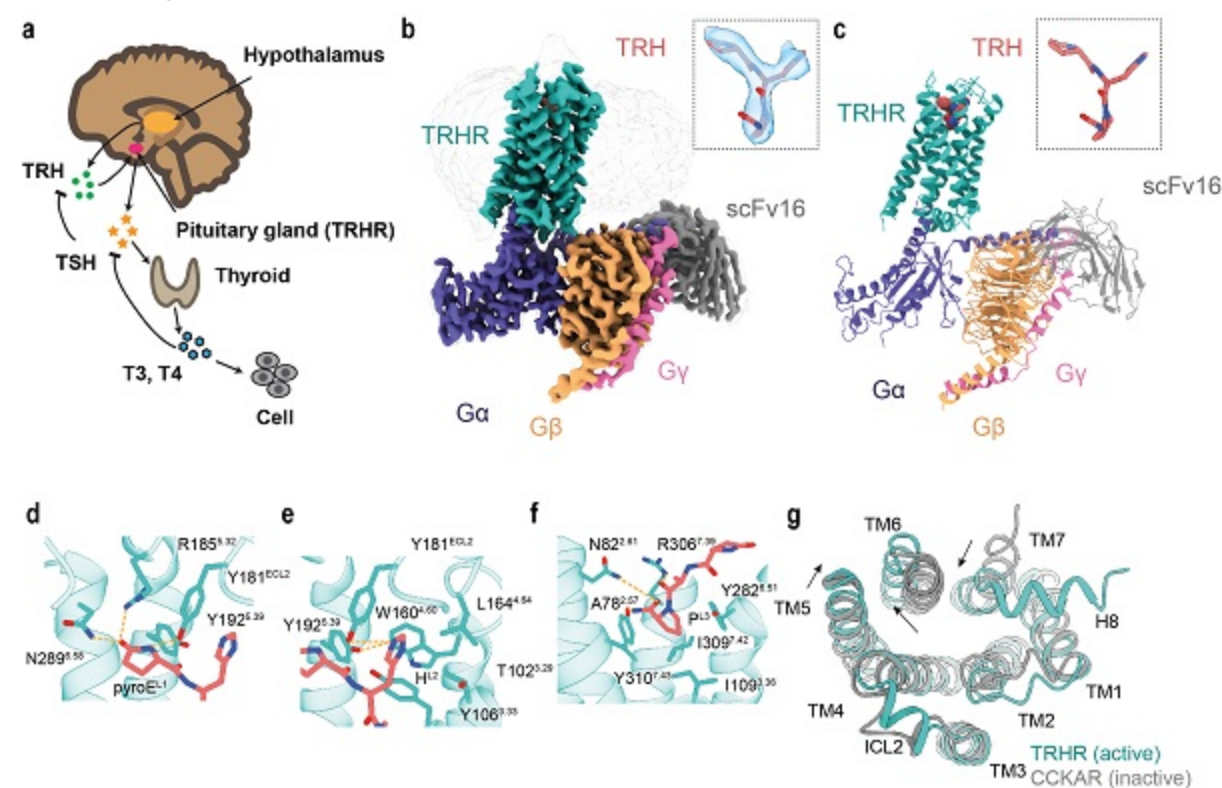


图1. TRH与TRHR复合物的冷冻电镜结构。a. 下丘脑-垂体-甲状腺轴示意图；b-c. TRH-TRHR-Gq复合物的结构；d-f. TRH各残基与TRHR口袋残基的相互作用分析；g. TRH激活TRHR的机制分析。

