
打开糖蛋白激素作用机制“黑匣子”

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/15876.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

打开糖蛋白激素作用机制“黑匣子”。在我国，每8对夫妇中就有1对有不孕不育问题，而甲状腺癌的发病率也以每年12.4%的速度增长。糖蛋白激素是辅助生殖、治疗甲状腺等疾病的关键药物。虽然近几十年来，糖蛋白激素的临床应用已经取得很大成功，但它如何激活人体细胞中的受体机制，是长期以来科研人员难以打开的黑匣子。

在9月22日发表于《自然》的一项研究中，中国科学院上海药物研究所（以下简称中科院上海药物所）研究员徐华强、蒋轶、蒋华良等联合浙江大学教授张岩团队和北京协和医院院长张抒扬团队打开了这个黑匣子，首次解析了糖蛋白激素受体，即全长促黄体生成素/绒毛膜促性腺激素受体（LHCGR）处于失活状态和多种激活状态下的四个结构，为糖蛋白激素如何识别与激活其受体提供了详细的分子机制，有助于临床开发替代激素治疗的小分子药物。

起底激活状态下的受体结构

激素作为人体的化学信使，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）三大分支组成。

糖蛋白激素主要分为两类，均为重要的临床治疗药物。一类是促性腺激素，包括促黄体生成素（LH）、促卵泡激素（FSH）和绒毛膜促性腺激素（CG），它们对调控HPG轴的关键生理功能具有重要意义。其中，FSH和LH可以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可以用来诱导女性排卵，增加男性精子数量等。

而另一类糖蛋白激素是促甲状腺激素（TSH），它是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来调节人体代谢。TSH与¹³¹I联合可应用于甲状腺癌术后患者，抑制和消融残余癌组织等。

虽然糖蛋白激素在临床应用取得了成功，但它如何激活人体细胞中的受体机制始终未解，这极大地限制了人们对该类受体的激素选择性，以及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。

实际上，糖蛋白激素受体结构的难解，与其结构的特殊性有密切关系。糖蛋白激素受体为A类G蛋白偶联受体（GPCR），但与大多数A类GPCR不同，它包含由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，且存在复杂的糖基化修饰。

徐华强告诉《中国科学报》，因为特殊结构，糖蛋白激素受体很难重组表达。此外，糖蛋白激素受体除了传统的跨膜区，还有一个较大的胞外区，这也造成它的表达非常不稳定。

体外获得全长的激素受体可谓困难重重。该论文的第一作者，中科院上海药物所博士研究生段佳，在刚入学时，就钻了这项研究。由于此前没有糖蛋白激素及其全长受体复合物结构的相关报道，他们只能摸着石头过河。

摆在我们面前的第一个难题就是CG配体。一般情况下，我们都是自己表达纯化配体，但‘折腾’了2个月后，发现效果并不理想。段佳告诉《中国科学报》。

在一次上网查资料时，她惊喜地发现医院有现成的CG处方药，如果使用处方药，可能效果会不错。果然，后续的实验证明了这一猜想。为了获得更多的CG配体，他们又多方联系买到了药物的原料药，进而解决了CG配体的难题。

后续的困难接踵而至。段佳发现，常规方法制备出的蛋白量不仅很少，而且结果也不稳定。通过查阅大量文献，她发现，糖蛋白激素受体存在很多点突变，而这些突变会引起一系列疾病。为此，她对文献中涉及的所有突变进行了筛选，最后锁定了能够使受体持续性激活的突变S277I。通过引入这一突变，不仅让受体更加稳定，还提高了受体的表达量。

在单颗粒冷冻电镜技术的加持下，研究团队最终解析了3个近原子分辨率的全长LHCGR处于激活状态下的结构，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）。

不能缺位的失活状态

解开激活状态下的全长LHCGR结构谜团，对于研发团队而言只是第一步。很多现象，仅靠解析激活状态下的结构是不够的。段佳说，以往解析GPCR时，都是配体与受体的跨膜区相互作用后，引起跨膜区的构象变化，进而激活受体。但对于糖蛋白激素受体的激活，配体仅仅与受体胞外域相互作用，在没有接触到受体跨膜区的情况下，仍然能够引起跨膜区构象的变化。

这意味着，只有继续解析失活状态下的糖蛋白激素受体结构，才能完整地揭示该类受体的激活机制。虽然激活状态下的解析工作为后续研究奠定了重要基础，但仍然遇到了很多困难。

在开展这项研究之前，没有任何单独GPCR的冷冻电镜结构报道。而糖蛋白激素受体非常不稳定，可能纯化过程中就降解了。段佳说。

通过查阅文献，研究团队又尝试了很多办法，例如在蛋白上加上融合标签等，但效果并不明显。他们想，也许在纯化蛋白的过程中加入小分子抑制剂能使蛋白更加稳定。

通过这种方式，研究团队克服了全长失活受体构象高度不稳定的技术难题，并通过扩大数据量，最终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，研究人员发现受体的ECD发生了大约45度的偏转。进一步通过结构分析和功能试验验证，他们最终提出了LHCGR受体Push and Pull的受体激活模型，也就是糖蛋白激素受体激活的推拉模型。这是第一个全长单独GPCR的电镜结构。徐华强说。

助攻小分子药物研发

近年来，小分子药物研发逐渐表现出巨大优势，也越来越受到患者和市场的青睐。

徐华强表示，一方面，小分子药物可以口服，相对于打针等治疗方式，可以减少患者身体痛苦和心理负担；另一方面，小分子药物可控性和依从性更强，可以做到定时定量。

为此，研究人员还解析了处于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重要的结构模板。

实际上，国内外对糖蛋白激素的关注由来已久。十年前，徐华强团队就开始研究糖蛋白激素受体的结构，但受限于当时的结构解析技术，研究仅开展两年便被迫搁置。

随着冷冻电镜技术的革命，两年前，徐华强团队联合合作者再次重启该项目。在他看来，除了技术的进步，研究之所以成功，还得益于中科院上海药物所的技术和平台支撑，不同方向团队的精诚合作，以及学生们善于发现问题并解决问题的主观能动性。

糖蛋白激素受体结构的解析只是第一步，也是最关键的一步。虽然糖蛋白激素的作用机制在整个家族是通用的，但与受体之间也存在特异性，仍然需要结构生物学来解答。此外，我们还希望进一步解析促卵泡激素和促甲状腺激素等受体的结构，揭示不孕不育、甲亢或甲减等疾病的分子机制，为治疗相关疾病药物的研发提供结构基础。徐华强表示。（来源：中国科学报田瑞颖）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03924-2>

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。

作者：徐华强等 来源：《自然》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发