

# 科学家揭秘自身免疫性甲亢甲减的分子机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/19608.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！**

近年来，甲状腺相关疾病的发病率逐年上升。甲状腺相关疾病主要包括甲状腺功能亢进（甲亢）、甲状腺功能减退（甲减）、甲状腺结节以及甲状腺癌。甲状腺的主要生理功能是分泌甲状腺素调控机体能量代谢，而这一功能的实现依赖甲状腺细胞表面的促甲状腺素受体（TSHR）感知垂体细胞分泌的促甲状腺激素（TSH）信号。临床研究发现，弥漫性毒性甲状腺肿（又称Graves' disease, GD）是甲状腺功能亢进的主要疾病表型，GD属于自身免疫性疾病，在人群中的总发病率约为1%，且女性的发病率高于男性，其发病机理是机体免疫系统产生了能够特异性识别TSHR的激活型抗体，甲状腺细胞表面的TSHR受到抗体持续激活进而引起甲状腺分泌过多的甲状腺素引发疾病。同时，激活型抗体也会激活表达在眼眶成纤维细胞膜上的TSHR，导致成纤维细胞的过度增殖和分化，致使眼睛肌肉肿胀，引发格氏眼病（Graves' orbitopathy, GO），患有GD的患者近半数会同时患上格氏眼病。此外，临床也存在部分甲减患者，其疾病类型为自身免疫性桥本病（又称Hashimoto's disease）。Hashimoto's disease的患者中，一部分是免疫系统产生靶向TSHR的抑制性抗体所致。因此，TSHR在介导甲状腺发挥正常的生理功能外，也参与甲状腺相关疾病的发生发展（图1）。TSH属于糖蛋白激素的一员，与绒毛膜促性腺激素CG、促黄体生成素LH以及促卵泡激素FSH共同构成糖蛋白激素家族。在人体内，四种糖蛋白激素可作用于三种糖蛋白激素受体，TSH可作用于TSHR，CG和LH可共同作用于LHCGR，FSH可作用于FSHR。LHCGR和FSHR主要在性腺高表达，参与调控人体性别发育、第二性征的维持及生殖等，也是目前研究治疗不孕不育与体外辅助生殖技术的主要靶点。中国科学院上海药物研究所研究员徐华强联合临港实验室研究员蒋轶、北京协和医院教授张抒扬，致力于糖蛋白激素受体家族的结构与功能研究，并在

糖蛋白激素研究领域取

得了突破性进展。2021年，合作团队在《自然》（Nature

）上首次报道了第一个全长糖蛋白激素受体LHCGR处于失活状态和多种激活状态下共四个结构，首次揭示了CG与LHCGR相互作用的细节模式，阐明了决定LHCGR和FSHR对于CG、LH及FSH选择性的关键氨基酸残基，并揭示了受体从失活状态到激活状态的结构变化，提出了激素CG激活受体的“推拉”（push and pull）模型，并进一步揭示了处于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，为临床开发靶向LHCGR的小分子药物提供了结构依据。2022年，该团队在bioRxiv上发表了第一个全长FSHR处于失活和激素激活状态下的结构，再次证实了激素FSH激活FSHR仍遵循“push and pull”模型，并通过与LHCGR、TSHR比较，进一步探究了决定FSHR选择性识别不同小分子别构激动剂的关键氨基酸位点，为靶向FSHR的选择性小分子药物设计奠定了结构基础。TSH作为糖蛋白激素的重要一员，由于结构的复杂性及不稳定性，尚无任何TSH的结构信息被报道。TSH是用于辅助治疗甲状腺癌的重要临床药物，也是包括McCune-Albright综合征、垂体促甲状腺激素腺瘤以及原发性先天性甲状腺功能减退症在内的多种重大罕见病的重要靶标和关键分子。TSH如何作用于TSHR引发甲状腺素分泌的分子机制未知

---

；TSHR能够引发自身免疫性甲亢或甲减的发生，但人源激活型抗体和抑制性抗体如何作用于TSHR继而引发受体激活或抑制的机制仍然未知，而激活型抗体与激素TSH激活TSHR的方式有何区别有待进一步探索；此外，靶向TSHR的小分子别构激动剂是如何激活受体的分子机制也是研究重点。8月8日，该科研团队在《自然》（Nature）上，发表了题为Hormone-and antibody-mediated activation of the thyrotropin receptor

的最新研究成果，首次解析了全长TSHR分别处于激素TSH与人源激活型抗体M22结合的激活状态结构以及人源抑制型抗体K1-70结合下的抑制态结构。该研究首次揭示了TSH与TSHR相互作用的细节模式，阐明了决定TSH和TSHR特异性识别的关键氨基酸残基，解析了TSH激活TSHR的分子机制，阐释了抗体激活或抑制受体从而引发GD和Hashimoto's disease的分子机制，进一步剖析了小分子别构激动剂ML-109与受体TSHR相互作用细节模式，为临床开发用于治疗甲状腺相关疾病的抗体或小分子药物提供了结构依据。科研团队采用单颗粒冷冻电镜技术，分别对TSH激活TSHR形成的Gs复合物、人源激活型抗体M22激活TSHR形成的Gs复合物以及人源抑制型抗体结合的TSHR进行结构重塑，其中TSH-TSHR-Gs复合物结构的整体分辨率为2.96埃，胞外局部分辨率为2.67埃，M22-TSHR-Gs复合物结构的整体分辨率为2.78埃，胞外局部分辨率为2.39埃，K1-70-TSHR复合物的分辨率为5.46埃。研究通过结构分析首次确定了激素TSH与TSHR特异性识别的关键氨基酸残基。研究通过对比K1-70结合的抑制状态和TSH激活下的激活状态TSHR结构发现，K1-70可以稳定地结合处于失活状态的受体胞外结构域（ECD）表面，而TSH与失活受体ECD结合时会与细胞膜产生空间位阻，从而推动受体ECD向上偏转，即“pull”的作用；研究进一步证实了从受体铰链区延伸的loop与激素TSH也存在相互作用，该loop会进一步拉动受体ECD和TSH整体向上偏转，即“pull”的作用。结合两种作用，研究再次证实了TSH激活TSHR仍遵循“push and pull”激活模型，即糖蛋白激素激活受体均遵循“push and pull”这一保守的激活机制。同时，结构比较发现，抑制型抗体主要通过竞争性地结合TSHR从而抑制受体的激活。而与抑制型抗体K1-70相比，抗体M22与处于失活态的受体ECD结合时，会与细胞膜存在空间位阻，从而推动受体ECD向上偏转，产生“push”的作用，进一步研究表明抗体与铰链区loop不存在相互作用，即抗体激活受体只存在“push”这一种作用方式。最后，研究分析了小分子激动剂ML-109与受体TSHR相互作用的分子细节，并通过进一步的突变实验确定了决定ML-109特异性识别并激活TSHR而不激活LHCGR的关键氨基酸残基（图2）。本研究系统性地探索了TSHR与内源性激素TSH和小分子激动剂ML-109的结构，首次揭示了激素TSH和别构激动剂ML-109诱导受体激活的机制；通过解析激活型抗体M22和抑制型抗体K1-70与TSHR的结构，揭示了TSHR如何被自身免疫性抗体激活或抑制的结构基础，从而为针对TSHR功能异常从而引发的自身免疫性疾病的抗体药物和小分子药物发现提供了更加清晰地模板和思路。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、国家重点研发计划、中科院战略性先导科技专项、国家自然科学基金、中国医学科学院创新工程等的支持，并获得上海药物所蒋华良院士、郑杰研究员的协助。

[原文链接](#)

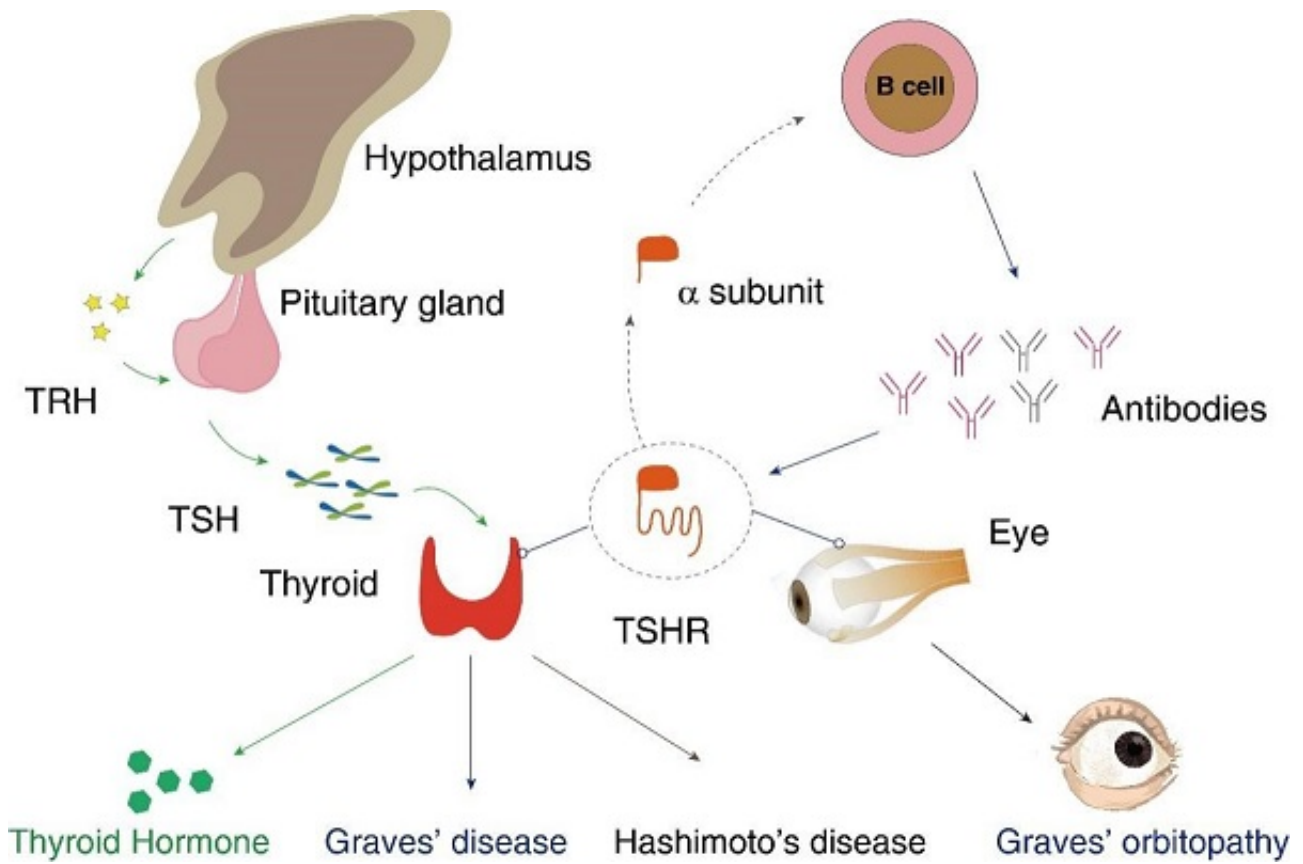
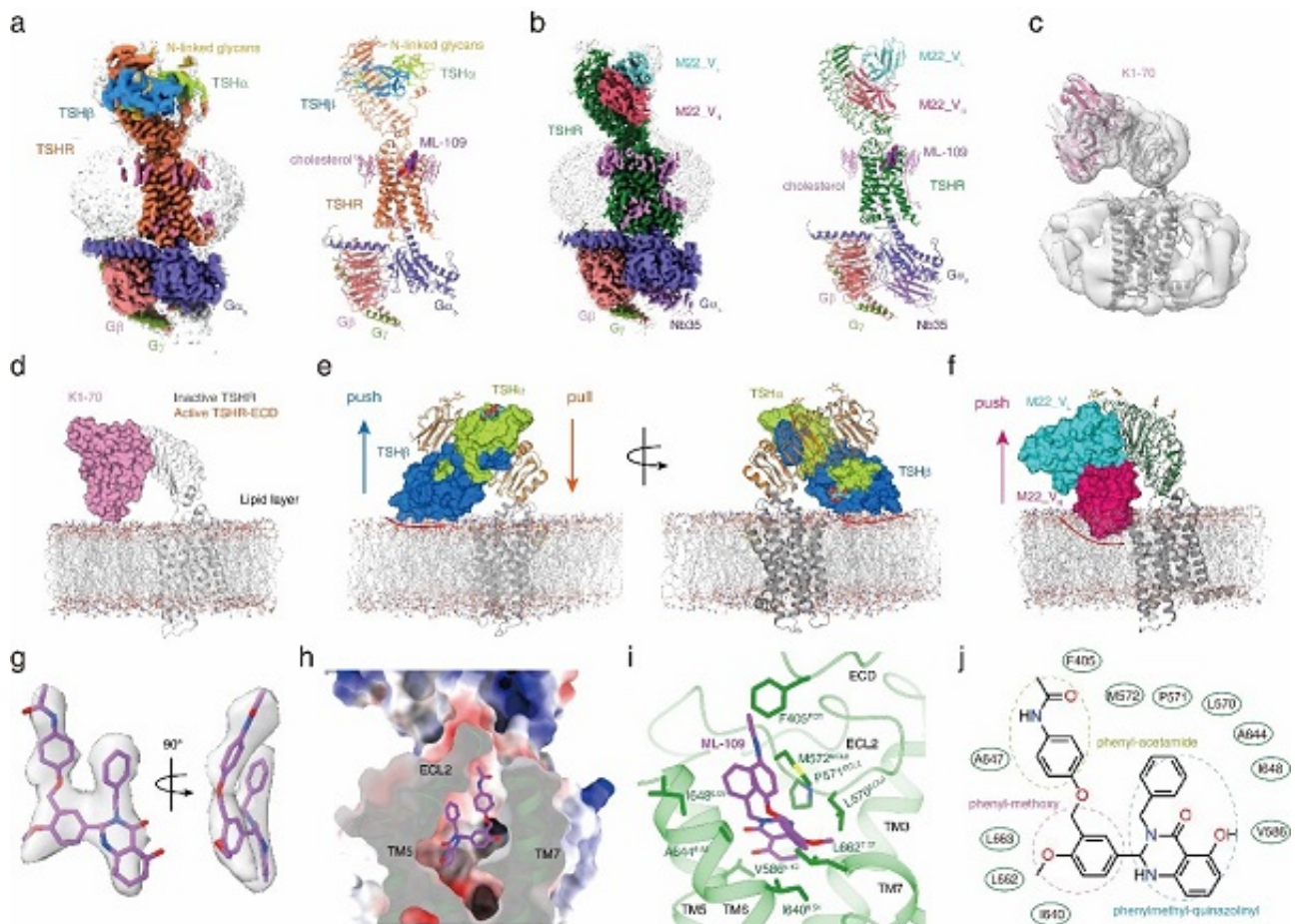


图1. TSHR在体内介导的生理及病理过程



---

图2.TSH、M22及K1-70与TSHR和Gs蛋白的复合物结构比较  
研究团队单位：上海药物研究所

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](http://www.iikx.com)转发