

微生物所在GITR/GITRL识别机制研究中获进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/15934.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！

肿瘤坏死因子超家族（tumor necrosis factor superfamily, TNF superfamily）相关分子是天然/获得性免疫调节和功能发挥的关键，该家族许多成员都是肿瘤免疫治疗和抗炎症药物研发的靶标。近年来，4-1BB和GITR等激活型免疫检查点分子是备受关注的TNF受体（TNFR）超家族成员，有多款抗体药物处在临床验证阶段，其配体结合机制和抗体药物作用机制研究对于新型免疫治疗策略的开发具有重要参考价值。前期研究中，中国科学院微生物研究所研究员高福团队阐明了4-1BB与其配体和激活型抗体作用的分子基础，对于理解4-1BB活化的分子基础及抗体药物开发具有重要意义（Li Y., et al., 2018. *Cell*

Reports

）。近日，该团队报道了共刺激受体糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体家族相关蛋白（GITR）与其配体GITRL的“非典型”相互作用机制，相关研究成果发表在*Cell Reports*上。

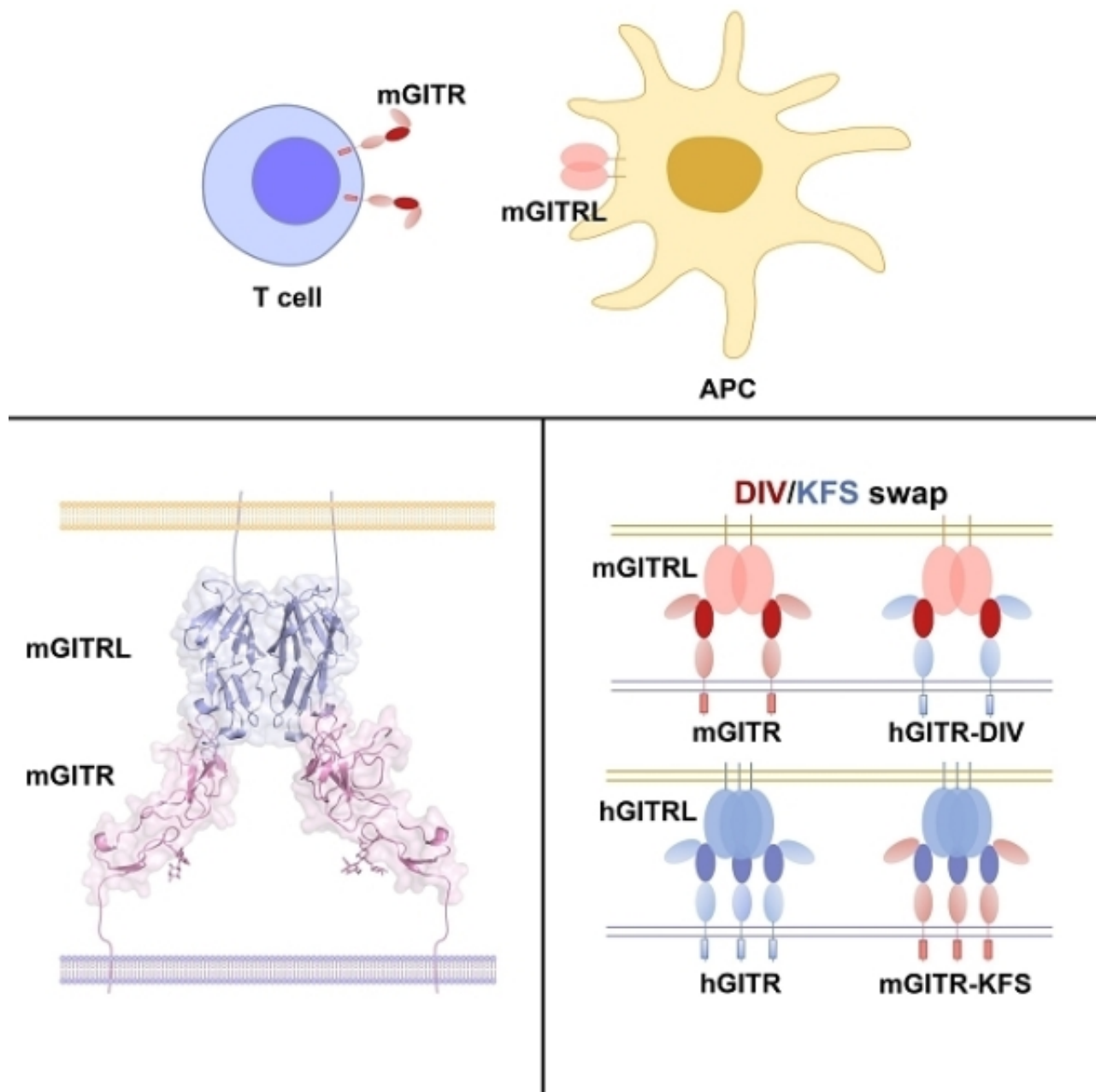
GITR是参与T细胞应答调节的免疫检查点分子，靶向GITR的激活型单克隆抗体在临床研究中显示出良好的药物耐受性和显著的肿瘤抑制活性。GITR及其配体GITRL是TNF/TNFR超家族的重要成员。前期研究显示，TNF/TNFR超家族中受体-配体结合模式高度保守，受体分子与三聚体配体按照1:1的比例结合形成“3+3”的复合物，TNFR分子一般与由两个相邻TNF分子形成的侧裂区域结合，三聚体配体介导的受体交联被认为是受体信号激活的基本模式。鼠源GITR/GITRL复合物晶体结构解析与一系列细胞/蛋白水平实验验证显示，两个单体GITR分子与二体GITRL形成“2+2”复合物，GITR通过其CRD2结构域结合GITRL，二者之间的结合面与经典的TNF/TNFR超家族分子不同，位于GITRL的N149和位于GITR的D93-I94-V95决定受体/配体间主要的相互作用，表明GITR/GITRL不同于经典TNF/TNFR超家族的“非典型”相互作用模式。GITR单个结构域介导其与配体的结合现象提示，这种独特的作用模式或是TNF/TNFR超家族进化过程中的较为古老的结合模式，而其他TNFR超家族成员分子与配体结合往往已进化为由两个不同结构域介导结合的特异性与高亲和力。研究发现，小鼠GITR中的D93-I94-V95（DIV）与人GITR中相应的K105-F106-S107（KFS）区域决定受体与其配体结合的种属特异性。尽管鼠源与人源GITR/GITRL不能交叉识别，小鼠GITR配体结合关键位点“DIV”至“KFS”突变导致其与人GITRL交叉识别，并在NFAT-Luc-Jurkat T细胞信号模型中诱导T细胞激活信号。

该研究发现的GITR/GITRL不同于经典TNF/TNFR超家族的“非典型”相互作用模式，拓展了关于TNF/TNFR超家族分子相互作用模式的认知，并为基于GITR/GITRL相互作用的药物设计提供了理论基础。研究工作得到中科院战略性先导科技专项、国家重大科技专项的支持。

近年来，该团队在免疫检查点受体分子的配体识别机制及抗体药物作用机制研究方面开展了系列工作，相关成果发表在*Cell Research*、*PNAS*、*Nature Communications*、*Cell Reports*、*EMBO Reports*

等上，这为理解T细胞免疫调节机制以及免疫检查点分子为基础的药物开发提供了重要的理论依据。

[论文链接](#)



GITR/GITRL的复合物结构和决定GITR结合特异性的“DIV/KFS”基序

研究团队单位：微生物研究所

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

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