
研究揭示肿瘤坏死因子超家族分子作用新模式

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/15942.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！

研究揭示肿瘤坏死因子超家族分子作用新模式。中国科学院微生物研究所高福院士团队近日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，研究结果发表在《细胞报告》杂志。这不仅拓展了人们对肿瘤坏死因子（TNF）超家族分子相互作用模式的认知，也为基于GITR/GITRL相互作用的药物设计提供了理论基础。

TNF超家族相关分子是天然/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药物研发的靶标。4-1BB和GITR等激活型免疫检查点分子是近年来备受关注的TNF受体（TNFR）超家族成员，全球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。

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。前期研究普遍认为，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。

作者通过对鼠源GITR/GITRL复合物晶体结构解析和一系列细胞/蛋白水平实验验证，发现两个单体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超家族分子截然不同，位于GITRL的N149和位于GITR的D93-I94-V95决定了受体/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这一现象提示，这种独特的作用模式可能是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经进化为由两个不同结构域介导结合的特异性与高亲和力。

研究还发现，小鼠GITR中的D93-I94-V95（DIV和人GITR中相应的K105-F106-S107（KFS）区域决定了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突变则导致其与人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。

微生物所助理研究员赵敏、江西科技师范大学联合培养硕士研究生付丽君为该研究的共同第一作者，微生物所高福院士和谭曙光副研究员为共同通讯作者。该研究得到了中国科学院先导项目和

科技部重大专项项目的基金支持。（来源：中国科学报冯丽妃）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109734>

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：高福等 来源：《细胞报告》

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