

研究揭示神经系统自身免疫性脑炎致病机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/29212.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！

研究揭示神经系统自身免疫性脑炎致病机制。

9月3日，《自然-结构和分子生物学》（Nature Structural Molecular Biology）在线发表了题为Structural basis for antibody-mediated NMDA receptor clustering and endocytosis in autoimmune encephalitis

的研究论文。这一成果基于临床医学难题与基础科学的合作研究，由中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心主导，上海交通大学医学院附属精神卫生中心、复旦大学附属华山医院、上海交通大学医学院附属瑞金医院、中国科学院上海高等研究院国家蛋白质科学研究（上海）设施等研究机构的科学人员和临床医生共同完成。该研究聚焦并探索中枢神经系统自身免疫性脑炎的致病机制，旨在揭示抗NMDA（N-甲基-天冬氨酸

）受体自身免疫性

抗体结合的抗原表位，剖析病人来源的致病单抗使NMDA受体聚集导致其内吞的致病机制。

抗NMDA

受体脑炎是由自身抗体介导的中枢神经系统自身免疫性疾病，是常见的自身免疫性脑炎类型。NMDA

受体是在大脑中广泛分布的兴奋性谷氨酸受体，是学习和记忆等认知功能的分子开关。这一疾病的

特点是免疫系统产生致病性

自身抗体，错误地攻击大脑中的NMDA

受体，导致受体从神经元表面被内吞，

从而减弱NMDA受体在突触传递和功能中的作用。因此，抗NMDA

受体脑炎患者通常伴有精神异常、记忆和认知障碍、癫痫发作、运动障碍、自主神经功能紊乱等症状。患者脑脊液和/或血清中的抗NMDA

受体抗体是

这一疾病临床诊断的分

子标记物，但这些抗体结合的表位及导致NMDA受体功能障碍的机制尚不清楚。

该研究构建了带有GFP标签的NMDA

受体纳米盘（NMDAR_{GF}

P），将其作为结合致病抗体的荧光筛选抗原标记物，标记并分选出来自抗NMDA受体脑炎患者血液

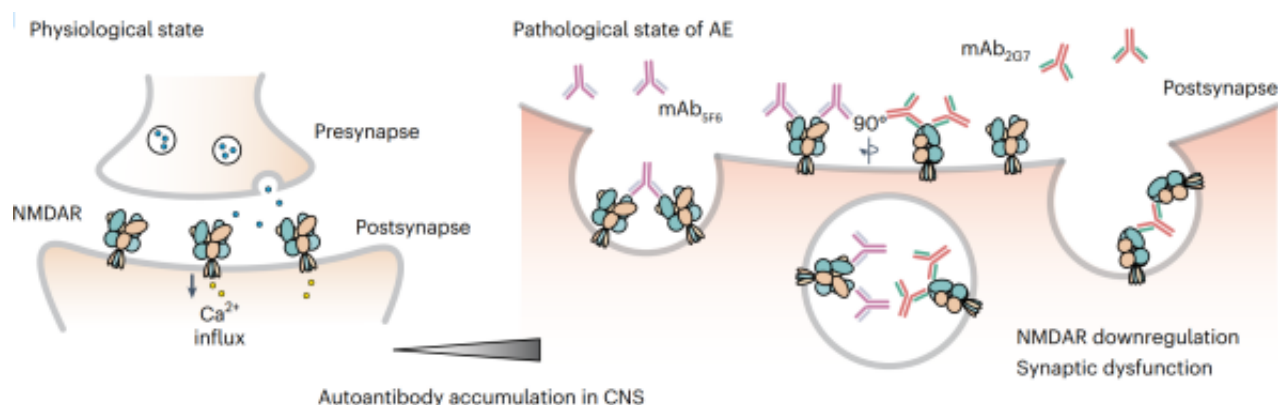
样品里的
单个B细胞。研究通
过流式分选出抗NMDA受体脑炎外周血
单个核细胞中IgD⁻CD27⁺
的B细胞，发现约0.08%的B细胞被NMDAR_{GF}
P标记。研究对这些GFP标记的细胞进行单细胞分选与收集，通过逆转录并扩增出编码轻链和重
链可变区域的致病单抗序列。基于活细胞染色及表面等离子共振，科研人员鉴定和分析这些致病
单抗与NMDA受体的结合特性。

进一步，该研究选取两个代表性单抗mAb_{5F6}和mAb_{2G7}
，通过单颗粒冷冻电镜发现这些自身抗体与GluN1必需亚基N末端结构域中的R1-lobe结合。将N
MDA受体上关键氨基酸做单点突变，便可降低致病抗体的结合。研究通过同步辐射溶液小角X射
线散射方法，在近生理溶液条件下揭示了NMDA受体和抗体复合物呈现2:1或1:2的化学计量比。
这种结合模式使得自身抗体引起NMDA受体的聚集和内存。

功能学实验发现，这些致病单抗不直接影响NMDA受体的通道活性，而是通过减少神经元表面的
NMDA受体数量和减弱NMDA受体介导的兴奋性突触电流产生致病效应。作为对照，该团队
采用杂交瘤技术制备了鼠源结合至R1-lobe表位的单抗，并发现其未导致NMDA受体功能异常。
结构和功能研究显示，设计结合针对NMDA受体R1-lobe表位的竞争性肽段或抗体是治疗抗NMD
A受体脑炎新的潜在策略。

上述成果为抗NMDA受体脑炎中自身抗体识别和攻击靶蛋白的发病机制提供了新证据，并为建
立自身免疫性脑炎靶向性治疗方法提供了理论依据。

研究工作得到科学技术部、国家自然科学基金委员会、中国科学院等的支持。



自身免疫性致病单抗导致NMDA受体内吞及突触功能障碍的示意图

研究团队单位：脑科学与智能技术卓越创新中心

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