研究揭示红斑狼疮疾病相关Fc γ RIIB-I232T变异体功能丧失的全新分子机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/6191.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！

研究揭示红斑狼疮疾病相关Fc γ RIIB-I232T变异体功能丧失的全新分子机制。7月25日，中国科学院生物物理研究所娄继忠课题组与浙江大学基础医学院/附属二院陈伟课题组、清华大学生命学院和免疫所刘万里课题组合作在红斑狼疮疾病发病机制研究领域取得新进展，在eLife杂志上发表了题为Fc γ RIIB-I232T polymorphic change allosterically suppresses ligand binding的论文。该论文从临床免疫科学问题出发，联合运用分子动力学模拟、单细胞生物物理学、分子原位动态检测技术、分子生物学等多学科研究手段，聚焦Fc γ RIIB-I232T变异体受体功能丧失的分子机制这一核心科学问题，提出了与红斑狼疮相关的单核苷酸多态性Fc γ RIIB-I232T跨膜域突变引起跨膜区构象变化，进而导致Fc γ RIIB-I232T胞外结构域构象状态改变，降低Fc γ RIIB-I232T与配体、IgG抗体分子(IgG1、IgG2和IgG3等)的相互作用，从而无法有效发挥其抑制功能的新机制。

系统性红斑狼疮(SLE)是一种复杂的自身免疫病，在中国人群总发病率约为70/10万。前人研究发现抑制性IgG受体Fc γ RIIB跨膜区的单核苷酸多态性I232T与系统性红斑狼疮的易感性呈正相关。在此基础上，清华大学刘万里课题组和北京大学人民医院栗占国课题组合作，对711位SLE病人临床症状与Fc γ RIIB-I232T进行了系统性的研究，发现携带Fc γ RIIB-I232T纯合基因的患者较携带杂合基因以及不携带此变异的患者具有更严重的SLE临床症状，表现为携带该SNP的SLE患者发病年龄更早，产生更多更广谱的自身抗体，发生关节炎、贫血、白细胞减少、补体减少、血尿、白细胞尿和浆膜炎等器官受累的风险增加，疾病活动指数也更高。之前主要有两个不同模型来解释Fc γ RIIB-I232T抑制功能丧失的分子机制：跨膜区与脂筏相互作用能力的降低和跨膜区拓扑构象变化导致其布朗扩散速率的减慢。这两个模型都假定Fc γ RIIB-I232T不会改变膜外区与配体的相互作用。但是，目前没有直接的实验证据来证明这个前提假定。本次发表在eLife的论文中，研究揭示单核苷酸多态性Fc γ RIIB-I232T跨膜区在细胞膜中处于倾斜状态，并引起其胞外结构域取向发生变化而更贴近细胞膜从而对配体结合产生空间抑制，导致其与配体、IgG抗体分子(IgG1、IgG2和IgG3等)相互作用的原位亲和力大大减弱，最终使得Fc γ RIIB无法有效地发挥其抑制性功能，表现出对系统性红斑性狼疮的易感性。

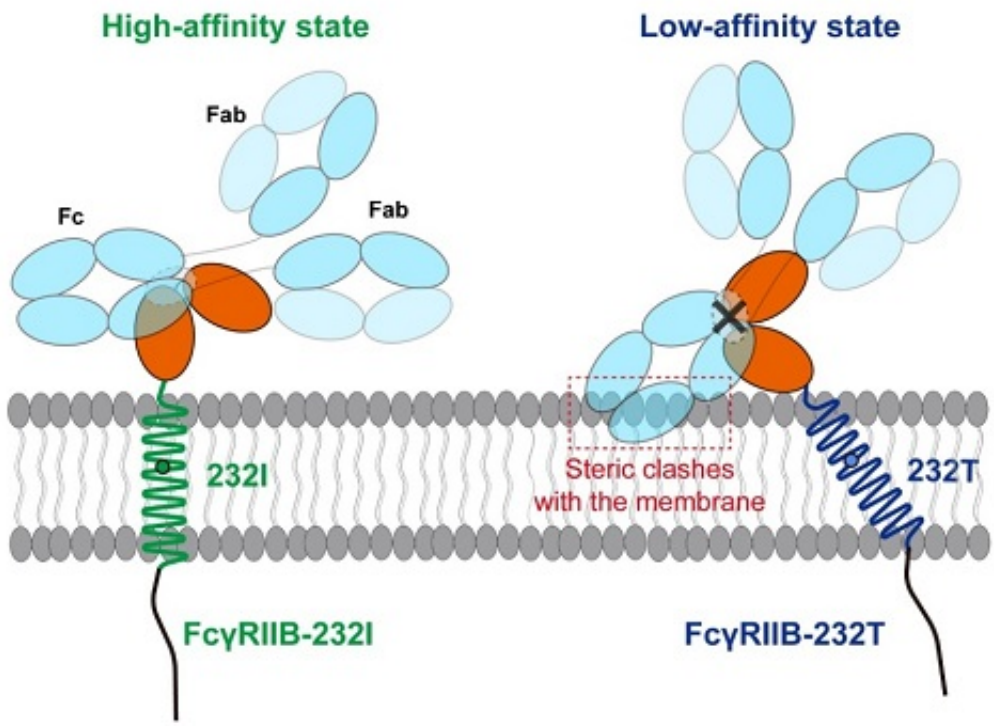
更重要的是，这一研究表明不同膜受体在细胞膜上可能倾向于选择不同的取向，而且同一膜受体的相对取向状态可能并不是单一的，且处于不同取向状态时配体结合能力存在差异。而且膜受体穿膜区的多态性变化或点突变能够影响膜受体膜外区与细胞膜的相对取向从而对膜受体的配体结合能力产生影响。这一现象可能对膜受体具有一定的普适性，提示人们可以从一个新的角度调控疾病相关膜受体的生物功能并产生相应疾病治疗的新方案。

这一研究成果为Fc γ RIIB-I232T增加系统性红斑性狼疮易感性提供了全新的理论解释，对系统性

红斑狼疮疾病药物设计提供了新的方向。另外，该发现首次阐述了膜蛋白跨膜域单核苷酸多态性通过改变胞外域构象来影响其与配体相互作用的分子机制，为膜蛋白跨膜信号转导的研究提供了崭新思路。

该研究获得国家科技部蛋白质重大研究计划项目、国家自然科学基金委等基金的大力支持。浙江大学基础医学院博士研究生胡炜、中科院生物物理所副研究员张勇和北京大学人民医院副教授孙晓麟为该论文的共同第一作者，陈伟、娄继忠及刘万里为该论文的共同通讯作者。

论文链接



A single-nucleotide I232T polymorphic change in FcγRIIB's transmembrane domain bends FcγRIIB's ectodomains toward cell membrane to allosterically hinder FcγRIIB's ligand association.

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转发