

新聞稿

即時發放

港大生物學家揭示 MRGPRX2 為先天免疫中重要受體 確定來自螞蟥的天然豐富毒液肽可激活偽過敏反應

2021 年 7 月 12 日

螞蟥無處不在，而被螞蟥叮咬後往往會起水泡，你又知道背後的分子機制嗎？

香港大學（港大）理學院分子及細胞生物學研究部鄒國昌教授領導的研究團隊，與國際專家團隊合作，發現從螞蟥毒液中分離出的新型小肽，可以通過偽過敏受體 MRGPRX2 啟動免疫途徑。研究結果有助開發抑制一些過敏反應的新拮抗劑，和針對炎症和免疫疾病的新藥物。

研究與法國國家健康與醫學研究院（The Institut national de la santé et de la recherche médicale ; INSERM）的 Jerome LEPRINCE 博士，以及 Institut National Universitaire Champollion 的 Michel TREILHOU 教授合作進行。

研究結果已於學術期刊《過敏及臨床免疫學期刊》（*The Journal of Allergy and Clinical Immunology*）上發表。

過敏是常見的不良免疫反應，通常是由食物、花粉、藥物、蟎、毒蟲叮咬等過敏原引起。當過敏反應發生時，於身體表面的肥大細胞會通過釋放細胞激素，使免疫系統作出警覺，從而召喚免疫細胞到感染區域將過敏原清除。

過敏反應分為過敏和假性過敏兩種。當過敏原與肥大細胞上的高親和力 IgE 受體結合時，就會觸發過敏反應；另一方面，當過敏原與肥大細胞上的 MRGPRX2 結合時，則會觸發假性過敏反應。因此，應對以上兩種不同的過敏反應，應用的藥物亦有所不同。

近年，研究在肥大細胞中發現了 IgE 和 MRGPRX2 表達受體，這有助了解大多數過敏和假性過敏反應的根本原因。科學家對於 IgE 的研究已經非常深入，可是對 MRGPRX2 的了解卻仍然非常有限，

除了知道它是一個假過敏受體外，其實際功能仍有待探索。而假若能理解假性過敏反應的機制，將有助發展出能減輕 MRGPRX2 介導的過敏反應，如玫瑰痤瘡或紅人症等的拮抗劑。現時，多種 FDA 認可的藥物都會引起假性過敏反應，了解箇中機制，亦有助發展無副作用的藥物。

研究團隊在共同的努力下，發現並證明一種來自螞蟻的天然豐富毒液肽，可以激活一個前所未知的偽過敏途徑，這有助發現 MRGPRX2 的其他功能，了解其在非偽過敏方面的功能。

研究背景

昆蟲的毒液是牠們為捍護自身而開發的生化武器庫，而又以節肢動物中包含最多的物種可製造出這些對我們身體可造成生物效應的毒液。當中，螞蟻是最主要和多樣化的物種，擁有超過 14,700 個已知物種，並且在大多數陸上生態系統中擁有最大的生物量。昆蟲毒液含有生物活性化學物質、肽和蛋白質，對我們來說是非常重要的資源，例如：Purotoxin-1 (PT1)、Apamin 和 Bicarinalin，都是從各種昆蟲毒液中分離出的生物活性肽，對治療炎症性疼痛、抗菌和對抗癌細胞的細胞毒性都能發揮作用。

P17 是從一種名為 *Tetramorium bicarinatum* 的螞蟻毒液中分離出來的短宿主防禦肽。鄒教授團隊早前的研究，通過研究 P17 與未知受體的相互作用，激活了小鼠的免疫系統，並殺滅了其肺部的真菌感染，顯示 P17 在人體的防禦系統上具有影響力，是可以用於處理炎症性失調、癌症和假性過敏反應的治療性肽。在今次的研究，團隊篩選了幾乎所有人類 G 蛋白偶聯受體的所有組成成分後，成功鑑定出一種負責與 P17 進行相互作用的特定的人類受體，或可稱為 Mas-related G 蛋白偶聯受體 X2 (MRGPRX2)。

主要發現

研究團隊為鑑定鑰匙 (P17) 所能對應的鎖 (GPCR)，嘗試解鎖約 400 個，最終成功確定能與 P17 配對的 GPCR。團隊並展示了 P17-MRGPRX2 介導肥大細胞活化的分子間反應途徑。在鑑定了 P17 的孤兒受體的內源配體後，透過計算方法尋找對毒液肽與其受體結合十分重要的氨基酸（鑰匙齒痕），就像對應鎖與鑰匙的齒痕一般。

團隊發現了這受體 MRGPRX2 的嶄新反應途徑 - P17 通過激活 MRGPRX2 以誘導單核細胞（白血球的一種）滲入到注射部位，作用與人類被螞蟻叮咬時十分相似。當被螞蟻叮咬後，被叮咬的部位會出

現水泡或腫脹，表明了免疫細胞滲入叮咬部位以去除螞蟻毒液。身體透過受體（圖中的箭靶）檢測外部物質（箭頭），並與這些外部物質發生作用從而將它們清除。在這種情況下，P17 作為肥大細胞的 MRGPRX2 檢測到的箭頭，以聚集單核細胞並將其轉化為巨噬細胞以吞噬並清除病原體。這是據知首次有研究團隊證明 MRGPRX2 介導的肥大細胞活化，能夠募集單核細胞並將其轉化為巨噬細胞。研究證實了 MRGPRX2 的新型免疫調節作用，並表明它是先天免疫中的重要受體。

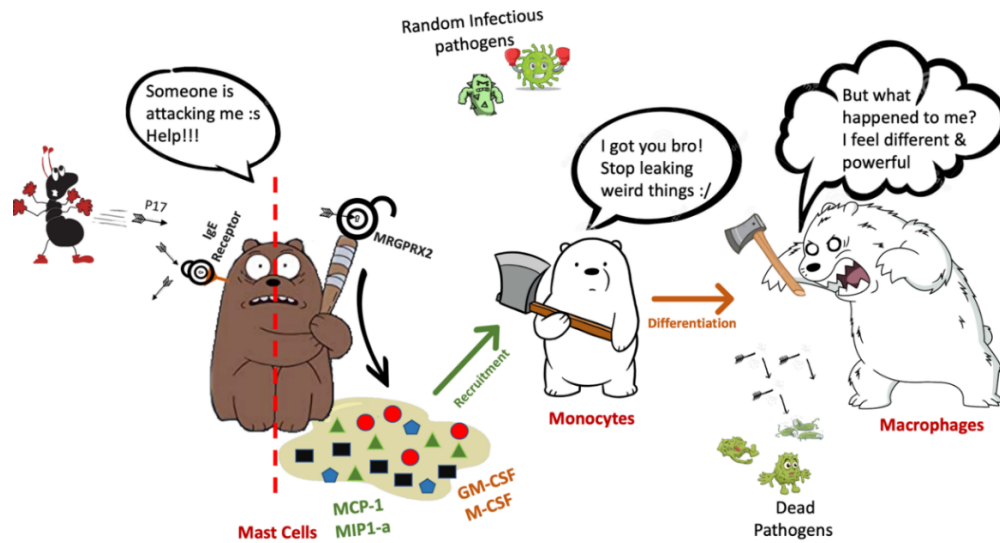
對社會的影響

首先，已被證明的 MRGPRX2 新型免疫調節途徑能增強科學界對受體功能的全面了解，加上對於巨噬細胞為一種專門檢測、吞噬和破壞細菌及其他有害生物細胞這一項嶄新的了解，有助開發新的類似物，如 MRGPRX2 激動劑或拮抗劑，以改善人體的免疫反應，應對宿主防禦、過敏或其他免疫疾病。

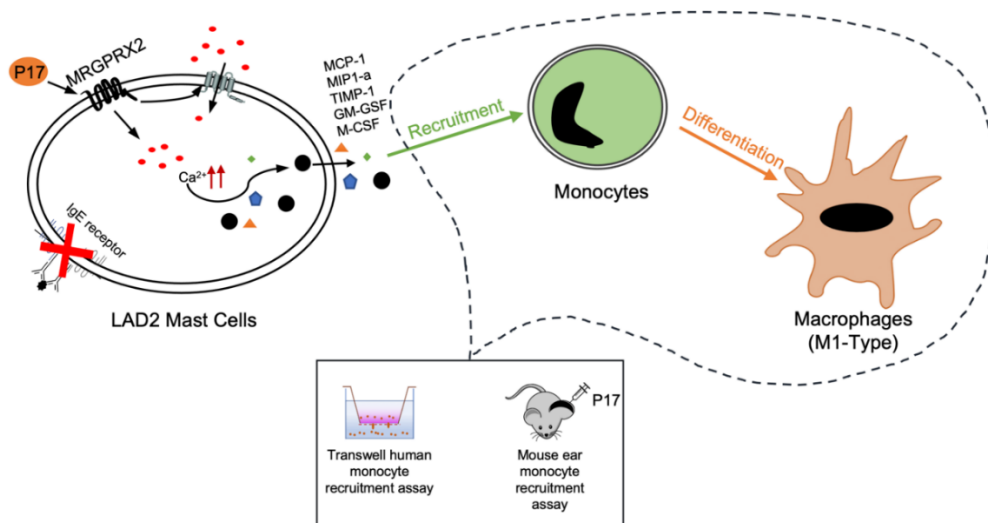
鄒國昌教授表示：「我們證明了從毒液中分離出的肽可用於調節免疫反應，這些肽在自然界中非常豐富，我們應從這一發現中獲得一個重要的啟發，那就是生物多樣性是我們擁有最寶貴的珍寶之一，而我們只要明智地使用它們就可以了。」

Duraisamy 博士亦說：「顯然易見，我們的發現說明科學創新來自對自然的觀察。螞蟻叮咬會導致免疫細胞浸潤，而我們只是分離出會募集有益免疫細胞的肽而已。」

研究團隊的實驗室已建立了將基礎生物學轉化為新藥物發現的平台，亦已申請了一組高效設計和合成藥物的專利。藉着使用這種嶄新的途徑，相信只要對這些肽作出微調，便可用以在感染過程中殺死病原體，對社會帶來影響。



圖一：漫畫描繪了參與 MRGPRX2 介導的單核細胞募集和轉化的反應過程。P17 使肥大細胞中的 MRGPRX2 活化，而不是 IgE 受體的活化，令細胞激素（MCP-1、MIP1- α 、GM-CSF 和 M-CSF）釋放，從而使單核細胞募集和分化。



圖二：描述了參與MRGPRX2介導的單核細胞募集和轉化的反應過程。



圖三：鄒國昌教授（右） and Karthi Duraisamy 博士（左）。

研究團隊：研究由港大理學院分子及細胞生物學研究部鄒國昌教授領導的研究團隊進行。鄒國昌教授團隊中的 Karthi DURAISAMY 博士為該論文的第一作者，而 Jérôme LEPRINCE 博士是該論文共同通訊作者。Michel TREILOU 教授、Elsa BONNAFÉ 博士、Kalash SINGH 博士、Benjamin LEFRANC 先生和 Mukesh KUMAR 先生也為這項研究做出了貢獻。

本次研究獲香港研究資助局與歐洲區域發展基金（European Regional Development Fund）撥款。

關於鄒國昌教授

致力於研究用於治療涉及GPCR的重大危疾的新型治療分子。他利用多年的基礎研究經驗，創立了一家初創公司PharmaSec Ltd，旨在通過基礎研究作出重大的社會影響。他的研究專長為GPCR與GPCR的生理功能，以及目標受體的識別及其新型生物活性劑的分子機制。

有關鄒國昌教授及其研究小組的更多資訊，可參看以下網頁：
<https://www.scifac.hku.hk/people/chow-billy-kwok-chong>

相關論文連結：<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.04.040>

圖片下載及說明：<https://www.scifac.hku.hk/press>

傳媒如有查詢，請聯絡港大理學院外務主任杜之樺（電話: 3917 4948；電郵: caseyto@hku.hk）或助理傳訊總監陳詩迪（電話: 3917 5286；電郵: cindycst@hku.hk）