



面向世界科技前沿, 面向国家重大需求, 面向国民经济主战场, 率先实现科学技术跨越发展, 率先建成国家创新人才高地, 率先建成国家高水平科技智库, 率先建设国际一流科研机构。

——中国科学院办院方针



首页 组织机构 科学研究 人才教育 学部与院士 资源条件 科学普及 党建与创新文化 信息公开 专题

搜索

首页 > 科研进展

T细胞受体抗原识别机制研究取得进展

文章来源: 生物物理研究所 发布时间: 2019-01-31 【字号: 小 中 大】

我要分享

1月30日, 中国科学院生物物理研究所姜继忠课题组与浙江大学基础医学院陈伟课题组合作在《分子细胞》(Molecular Cell) 在线发表了题为Mechano-regulation of peptide-MHC class I conformations determines TCR antigen recognition 的研究成果。该论文联合运用分子动力学模拟、单分子力学操纵、分子生物学及免疫学等方法, 从原子水平到细胞水平跨尺度揭示了生物力如何通过动态调控抗原呈递分子pMHC-I的构象变化来决定TCR的非我抗原识别过程, 阐明了T细胞受体(T cell receptor, TCR)精准特异识别非我抗原的分子机制, 为未来寻找肿瘤新生抗原(neoantigen)以及基于新抗原的T细胞免疫治疗提供了基础理论和技术支持。

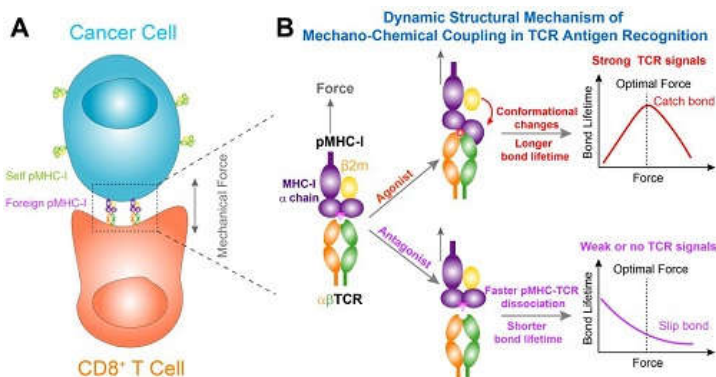
如何准确快速找到并清除受病原感染的细胞或者基因突变的肿瘤细胞是维护生命体健康的重要保障, 人体免疫系统中的CD8+T淋巴细胞(T细胞)在此过程中发挥着至关重要的作用。T细胞主要通过其表面受体TCR特异性识别靶细胞表面MHC-I分子呈递的“非我”或肿瘤新生抗原多肽(激动型), 快速触发T细胞杀伤靶细胞的免疫功能。然而, 人们体内抗原数目巨大(>10¹⁸), 种类繁多, 而且“非我”抗原和“自我”抗原的差别极小(往往仅相差几个氨基酸)。TCR如何迅速、精准地在浩如烟海的“自我”抗原中找到“非我”抗原是免疫学领域中最核心也是最本质的问题之一, 也是未来临床基于T细胞的免疫治疗(特别是TCR-T)的核心之一, 但是这种特异性识别的分子机制和结构基础仍不清楚。

近年来的研究发现TCR作为一种生物力的感受器(force sensor)行使其功能, 生物力会延长TCR与激动型抗原pMHC-I间的结合时间, 形成“逆锁键”(catch bond), 而对于非激动型抗原pMHC-I, TCR/pMHC-I结合时间则将被缩短, 形成“滑移键”(slip bond), 而快速累积“逆锁键”是激活TCR的抗原识别的决定性因素。

该研究中, 合作研究团队发现生物力首先通过增强激动型抗原热点残基(hotspot)和TCR的互作, 引起TCR-MHC-I分子接触面上若干残基的构象变化, 来增强TCR/pMHC的结合强度, 进而进一步触发MHC分子的β2m子链与α子链发生部分解离, 引起α子链明显的转动构象变化, 从而TCR和MHC表面产生了新的互作残基, 最终延长了TCR-pMHC-I之间的结合时间, 产生“逆锁键”以激活TCR; 而对于非激动型抗原, 缺少了关键热点残基诱发的生物力增强效果, 进而无法产生“逆锁键”, 也无法激活TCR。因此, 生物力通过引发pMHC-I的构象变化, 多部级联放大激动型和非激动型抗原肽的差别, 帮助TCR实现精准的抗原识别。进一步研究发现, 人MHC-I分子HLA-A2的肿瘤相关突变通过在α子链与β2m子链接触面上引起额外的氢键抑制HLA-A2的构象变化, 从而减弱TCR/pMHC的逆锁键, 潜在性地减弱或者破坏了TCR的抗原识别以及T细胞的活化。该研究结果不仅为T细胞精确区分不同抗原提供了重要的理论依据, 同时也为新生抗原的精确预测、新型肿瘤抗原特异性的TCR-T细胞免疫治疗方案的研发提供了关键信息。

浙江大学基础医学院博士研究生武鹏、张同同和机械工程学院博士研究生费攀宇, 美国犹他大学博士刘宝玉以及中科院生物物理所研究助理崔蕾为该论文的共同第一作者, 陈伟和姜继忠为该论文的共同通讯作者。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、浙江大学和中科院的基金支持。

文章链接



热点新闻

中科院党组学习贯彻《中国共产...

- 中科院举办第三轮巡视动员暨2019年巡视...
- 中科院与江苏省举行科技合作座谈会
- 中科院与江西省举行科技合作座谈会
- 中科院与四川省举行工作会谈
- 中科院2019年科技扶贫领导小组会议在京召开

视频推荐



【新闻联播】“率先行动”计划 领跑科技体制改革



【东方时空】两会面对面: 专访全国人大代表 白春礼

专题推荐



图：生物力通过诱导MHC构象变化区分“非我”和“自我”抗原

（责任编辑：叶瑞优）



© 1996 - 2019 中国科学院 版权所有 京ICP备05002857号 京公网安备110402500047号 联系我们

地址：北京市三里河路52号 邮编：100864