



我国学者在T细胞命运决定的调控机制研究方面取得新进展

日期 2024-02-04 来源：生命科学部 作者：田伟 【大中小】 【打印】 【关闭】

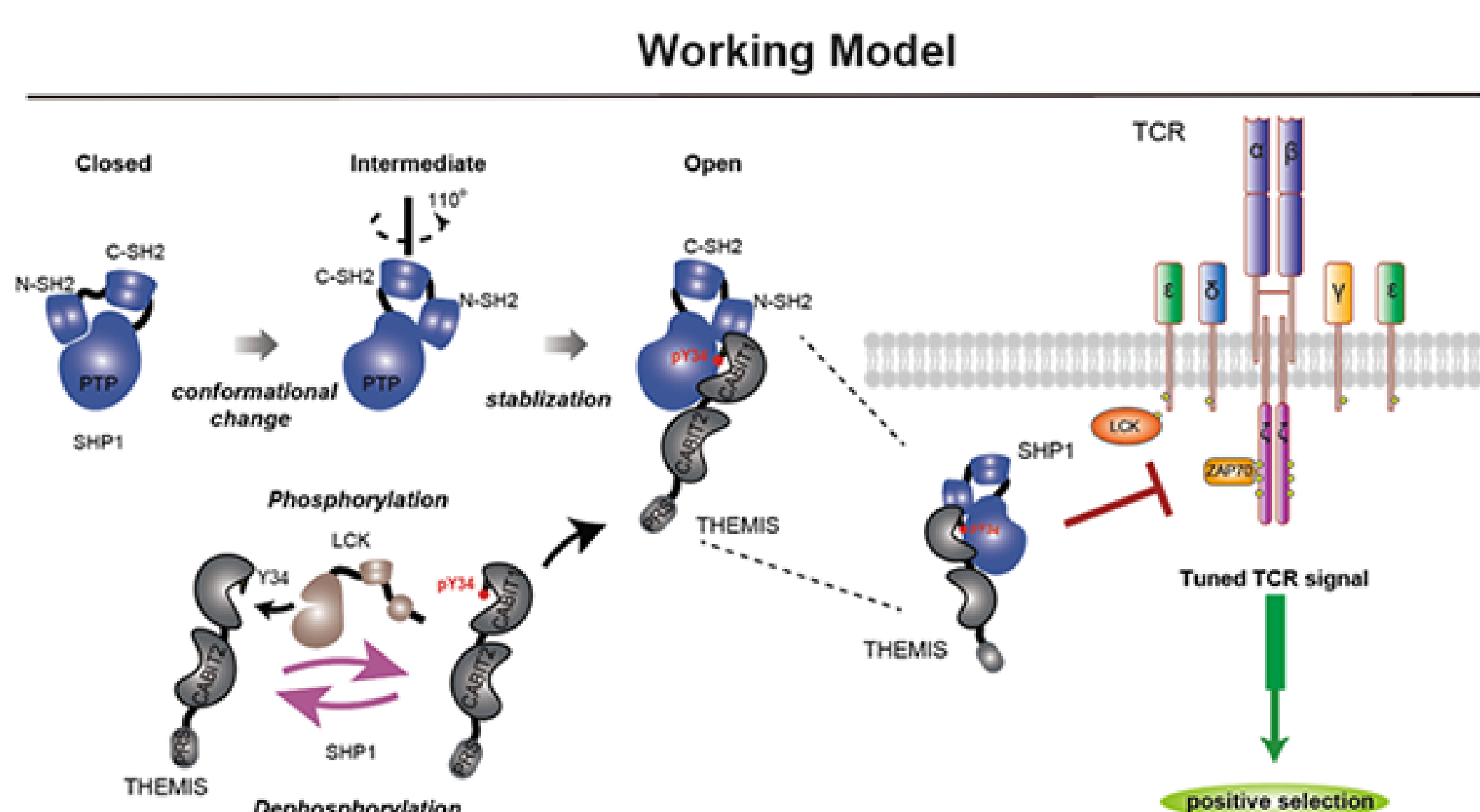


图 Y34位点磷酸化THEMIS增强SHP1活性，有效限制过强TCR信号，确保T细胞正常发育

在国家自然科学基金项目（批准号：32070776、31872831）等资助下，上海科技大学生命科学与技术学院范高峰课题组联合王崑鹏课题组在T细胞命运决定的调控机制研究方面取得新进展，解决了领域长期以来的争论。相关成果以“作为SHP1的底物和别构激活剂，THEMIS在T细胞发育过程中发挥了双重作用（THEMIS is a substrate and allosteric activator of SHP1, playing dual roles during T cell development）”为题，于2024年1月4日在《自然·结构 & 分子生物》（Nature Structural & Molecular Biology）杂志上在线发表。论文链接：<https://www.nature.com/articles/s41594-023-01131-3>。

T细胞发育受到胸腺微环境和信号转导控制，这些过程在多个水平上受到精确的时空调控，其中酪氨酸磷酸化在T细胞信号级联中的调控尤为重要。酪氨酸的磷酸化修饰受到激酶和磷酸酶的精细调控。为了揭示磷酸酶在T细胞中的底物图谱，研究团队结合邻近标记技术PUP-IT（pupylation-based interaction tagging）和酪氨酸磷酸酶底物捕获突变体机制（trapping mutant），开发了新技术PEPSI（PUP-IT Enhanced PTP Substrate Identification），用于高通量鉴定磷酸酶作用底物。磷酸酶SHP1在T细胞信号转导中起着重要的作用，通过去磷酸化信号通路中酪氨酸从而下调TCR（T细胞抗原受体，Tcell receptor）信号，但是作用底物没有完全解析。利用PEPSI技术，研究团队在T淋巴细胞体系中筛选磷酸酶SHP1的新型作用底物，鉴定到THEMIS蛋白，并且通过一系列生化实验证实THEMIS Y34位点的磷酸化修饰由LCK和SHP1进行正反调控。THEMIS的成功鉴定证实了PEPSI技术的可行性，该方法可推广运用到酪氨酸磷酸酶家族的其他所有成员。THEMIS特异性表达在T细胞中，在T细胞的双阳性阶段到单阳性阶段的发育过程中起到非常重要的作用，在之前的报道中THEMIS发挥调控SHP1活性的功能，但对于激活还是抑制SHP1活性极具争议。

为了进一步揭示THEMIS Y34位点磷酸化的生物学意义，研究团队构建了THEMIS敲除小鼠和THEMIS Y34F敲入小鼠，利用流式细胞术分析了小鼠T细胞发育和增殖情况，发现了THEMIS Y34F敲入小鼠的胸腺T细胞从双阳性阶段发育到单阳性阶段发生明显的阻滞，并且脾脏中的CD4单阳性T细胞明显减少，这与THEMIS敲除小鼠的表型类似。通过测定体外纯化的SHP1蛋白和从小鼠胸腺细胞中免疫沉淀的SHP1蛋白的酶活性，发现Y34磷酸化的THEMIS可以激活SHP1，这说明THEMIS可能是SHP1的一个变构底物。进一步利用氘交换质谱、表面等离子共振等技术，发现磷酸化的THEMIS肽段结合SHP1的PTP结构域K520位点从而稳定SHP1的激活构象。

基于此，研究团队提出新的THEMIS作用模型（图）：在TCR激活后，激酶LCK磷酸化THEMIS的Y34位点，磷酸化的THEMIS将SHP1稳定在开放的构象，激活的SHP1有效限制由于过强TCR信号导致的细胞凋亡，从而确保T细胞发育的正常进行。该研究成果揭示了在T细胞发育过程中起重要作用的THEMIS蛋白所发挥的生物学功能，在研究中所发现的THEMIS-SHP1调控组件也为CAR-T等细胞治疗的设计优化提供新思路。

机构概况：概况 职能 领导介绍 机构设置 规章制度 专家咨询 评审程序 资助格局 监督工作

政策法规：国家科学技术相关法律 国家自然科学基金条例 国家自然科学基金规章制度 国家自然科学基金发展规划

项目指南：项目指南

申请资助：申请受理 项目检索与查询 下载中心 代码查询 常见问题解答 科学基金资助体系

共享传播：年度报告 中国科学基金 大数据知识管理服务 优秀成果选编

国际合作：通知公告 管理办法 协议介绍 进程简表

信息公开：信息公开制度 信息公开管理办法 信息公开指南 信息公开工作年度报告 信息公开目录 依申请公开

相关链接 政府 新闻 科普