

收藏本站 设为首页

English 联系我们 网站地图 邮箱 旧版回顾



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



官方微博



官方微信

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

上海生科院揭示静电作用介导Src家族激酶底物选择性的分子机制

文章来源: 上海生命科学研究院 发布时间: 2017-07-13 【字号: 小 中 大】

我要分享

6月28日, 国际学术期刊*PNAS Plus* 在线发表了中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所许琛琦研究组的最新研究成果*Ionic CD3-Lck interaction regulates the initiation of T-cell receptor signaling*。该研究揭示了Src家族酪氨酸激酶Lck识别不同底物的新型分子机制, 及其对T细胞信号起始的直接调控作用。

T细胞活化依赖于细胞表面的T细胞抗原受体(T-cell receptor, TCR)。TCR可以识别“自我”和“非我”抗原, 并根据抗原的特质引发特异性的下游信号通路, 从而使得T细胞产生特异性分化并获得不同的效应功能。TCR复合体有4种CD3信号链(CD3 $\gamma/\delta/\epsilon/\zeta$), 共携带了20个酪氨酸磷酸化位点。不同的抗原刺激会引起不同的TCR磷酸化模式, 从而引发特异性的免疫应答反应。因此, 阐明TCR的磷酸化机制是理解获得性免疫为什么具有特异性的关键所在。

为了探究这一科学问题, 在许琛琦的指导下, 硕士研究生李伦一、博士后郭兴东、博士研究生施小山、硕士研究生李昌庭等人运用多种技术手段分析了Lck磷酸化四种CD3信号链的过程。他们发现Lck具有明显的底物选择性, 即更倾向于携带正电荷的CD3 ϵ 链。生物化学与生物物理的实验发现Lck的Unique domain (UD) 与CD3 ϵ 胞内区的碱性氨基酸富集区(BRS)发生静电相互作用, 从而高效地介导了磷酸化过程。将BRS区替换到其他的CD3链后, Lck对它们的磷酸化水平明显提高。接着, 他们在293FT细胞中重构了整个TCR复合体及其磷酸化调控蛋白, 该系统可以使得他们能够排除下游信号反馈调控来独立地研究TCR磷酸化事件。他们发现利用突变削弱CD3 ϵ -BRS/Lck-UD相互作用后, TCR复合体的整体磷酸化水平会明显降低, 说明了CD3 ϵ 招募Lck对TCR磷酸化的起始非常关键(如图)。

许琛琦的前期工作发现了CD3 ϵ 的BRS区可以与细胞质膜的酸性磷脂相互作用, 从而使得整个CD3 ϵ 的胞内区被屏蔽在膜脂双层中(*Cell* 2008)。基于以上发现, 这种膜屏蔽机制既屏蔽了CD3 ϵ 的酪氨酸位点, 同时也阻止其BRS与Lck的相互作用, 达到抑制TCR整体磷酸化的效果。在T细胞被抗原活化后, 抗原结合引起TCR形变可能使得CD3 ϵ 胞内区从膜上解离; 或者钙离子通过中和酸性磷脂负电荷的方式使得未直接接触抗原的TCR中的CD3 ϵ 胞内区从膜上解离(*Nature* 2013)。不同亲和力的抗原会引发不同程度的CD3 ϵ 膜解离(*Cell Res* 2017), 因此会带来不同的Lck招募程度和TCR的磷酸化程度。

该项研究工作阐明了TCR磷酸化起始的关键机制, 同时揭示了Src家族酪氨酸激酶具有高度底物选择性这一现象。由于Src家族在多种细胞类型中都发挥重要作用, 该项工作的发现为理解其它细胞的信号转导提供了新的线索。

该项工作得到了上海科技大学教授王峰鹏的大力帮助, 并得到国家自然科学基金委、中科院先导B专项以及科技部的经费支持。该研究工作还得到国家蛋白质科学设施(上海)核磁共振系统、生化与细胞所细胞分析技术平台、分子生物学技术平台的大力支持。

[文章链接](#)

热点新闻

中科院党组重温习近平总书记重...

中科院党组学习贯彻习近平总书记对中央...
中科院召开巡视整改“回头看”工作部署会
中科院2018年第二季度两类亮点工作筛选结...
白春礼会见香港特别行政区行政长官林郑...
中科院党组2018年夏季扩大会议召开

视频推荐



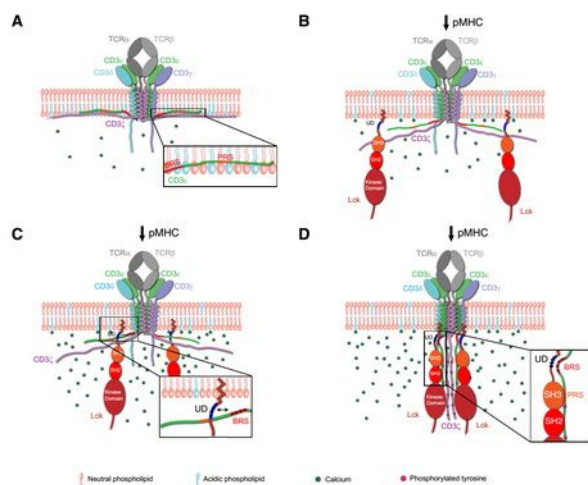
【新闻联播】“率先行动”计划 领跑科技体制改革



【山东卫视】山东——打造中国海洋科技“新蓝谷”

专题推荐





图：TCR磷酸化起始模型。A. 静息态的T细胞中，CD3ε和CD3ζ链的胞内区通过静电相互作用与细胞质膜内层的酸性磷脂结合，从而将这两个胞内区屏蔽在膜中，其中包括酪氨酸磷酸化位点和负者招募Lck的BRSIX。CD3d和δ的胞内区虽然暴露在细胞质中，但是由于它们不能独立招募Lck而难以被磷酸化。B. 抗原（peptide MHC complex, pMHC）结合使得TCR发生形变，引发CD3ε和CD3ζ链的胞内区从膜上解离。C. CD3ε-BRSIX区通过与Lck UDIX的静电相互作用来招募Lck。D. 被招募的Lck磷酸化四条CD3链中的酪氨酸位点，从而激活T细胞中的下游信号通路。

（责任编辑：叶瑞优）



© 1996 - 2018 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