

研究论文

T 细胞活化的动力学模型

张伟, 杨先清, 漆安慎

(北京师范大学物理系, 北京 100875)

摘要: T 细胞表面 DIGs(detergent-insoluble glycolipid-enriched domains) 在细胞活化过程中的作用正成为研究的热点问题, 为了证实受触发的 TCR(T cell receptor) 向 DIG 中聚集的重要性, 以及 PTKs(protein tyrosin kinases) 参与 T 细胞活化信号转导的机制, 提出了一个定性的理论模型, 在 TCRs 的连续触发模型基础上, 研究了 T 细胞活化早期 TCR 与其特异性配体的相互作用机制, 及辅助受体 CD4/CD8 在细胞膜上“免疫突触”形成过程中的作用, 解释了不同配体对最终 T 细胞活化结果的影响。研究表明, TCR 与配体的结合亲和力、TCR 与配体复合物的离解率, 以及辅助受体间的相互作用是 T 细胞的活化过程中的重要参数, 对于一定的 T 细胞克隆, 其特异性配体与其 TCR-pep 复合物的离解率, 决定了这一配体究竟是显效剂抑或是拮抗剂。辅助受体 CD4/CD8 参与识别配体的同时, 又可以通过它与 TCR-pep 复合物的相互作用, 改善配体对 T 细胞刺激信号的强度, 影响最终的活化结果。通过模型, 证明了 TCR 与配体复合物在 DIG 中的聚集是细胞活化的重要事件, DIG 中的 PTKs 保证了活化信号的转导。

关键词: 亲和力; TCR; DIGs; PTKs

中图分类号: O414.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-6737(2001)03-0449-08

1 生物背景

T 细胞的活化、分化与增殖需要 TCR 与其配体-MHC/pep 复合物的特异结合。TCR、CD3 与辅助受体 CD4/CD8 共同担负起对 MHC/pep 复合物的识别作用。TCR 特异识别 MHC/pep 后, 最早期的信号转导事件就是 ITAMs(immune receptor tyrosine-based activation motif) 酪氨酸残基的磷酸化, 这一步在 T 细胞的活化过程中起着至关重要的作用, 它是 TCR 与下游深层次信号过程联系的桥梁。目前所知, 至少有两种 Src 家族的 PTKs 参与了 ITAMs 的磷酸化, Lck(在一定条件下需要 Fyn 的帮助) 介导了这一过程。磷酸化了的 ITAMs 为 ZAP-70(Syk 家族的激酶) 上的 SH2(Src homology-2) 区提供了高亲和力的结合位点, 使得 ZAP-70 向 TCR/CD3 募集, 并通过自磷酸化和依赖 Lck 的磷酸化机制得以活化。随后, ZAP-70 的底物通过其他信号分子的 SH2 区, 依次介导他们的定位和活化^[1,2]。细胞表面 DIGs 的发现以及对其中信号蛋白质含量的测定, 使我们对受体介导的信号过程中 PTKs 的补充有了新的认识^[3]。

TCR 被配体触发后可观察到的早期事件就是 PTKs 的磷酸化。实验表明, DIG 中不仅含有大量 T 细胞活化所需的 Src 家族酪氨酸激酶和 zap-70, TCR 的激发还大大增加了 DIG 区 PTKs 的含量, 而 DIG 分布的降低或者其特异结合蛋白表达的不足则会影响 T 细胞的信号转

收稿日期: 2000-11-10

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30070216)

作者简介: 张伟, 1975 年生, 硕士, 电话: (010)62204581, E-mail: zwbnu@21cn.com.

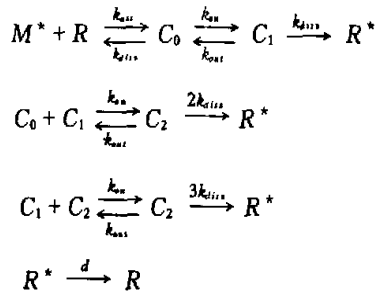
导,抑制 T 细胞的免疫应答^[4]。这表明 DIG 在受体介导的细胞活化过程中起重要作用,并提供了一种新的可能: TCR 在与配体结合后,迅速和 DIGs 相联系,因此使 DIGs 中丰富的 Src 家族 PTKs 能够接近 TCR/CD3。

一般认为, CD4 和 CD8 辅助受体是通过与交连着 TCR 的 MHC/pep 中的 MHC 相互作用,将 CD4 或 CD8 相连的 Lck 提供给 TCR/CD3 复合物,有助于 ITAMs 的磷酸化^[5]。然而,最近的一些研究表明, Lck 连结的辅助受体的一个重要功能可能是提高了 TCR-MHC/pep 的亲合力,以维持这一原本很短暂的相互作用^[6]。辅助受体以及和抗原提呈细胞粘附微区的附属分子的聚合作用,最近被证明是 TCR 介导的信号级连反应中的关键事件。显而易见,这一信号分子聚集的结构保证了 TCR-pep/MHC 的相互作用、第二信使和结合分子的集中,同时排斥了像 CD45 等有负调节作用的大分子。更为有趣的是, CD4 不仅定位于 DIG 内^[4],而且与 MHC 作用会发生聚集作用^[7]。Ziv 等^[8]曾经报道过 TCR-MHC/pep 的少量聚集作用,并讨论了 CD4/CD8 可能促进了这一过程。

在这些实验与理论的基础上,我们建立了自己的模型,通过讨论受体介导的 T 细胞表面分子的变构及活化信号的转导过程,为来自不同渠道的实验结果提供一个统一的解释。

2 模型与假设

在连续触发模型中,一个配体可以先后触发多个 TCR: 配体与 TCR 交连后,又迅速与其分离,去和另一个 TCR 交连^[9],但是被触发过的 TCR 由于变构作用,无论其是否活化,都无法交连第二个配体。我们进一步考虑细胞表面 TCR 的聚合作用,阐述 T 细胞活化机制及其应答反应如下所示:



在上面的模型中: 1) 首先, TCR 与 MHC/pep 以很低的亲合力 k_{a11} 特异结合, 形成 TCR-MHC/pep 复合物 C_0 。此时, CD4/CD8 的辅助受体作用尚未表现, TCR 与 MHC/pep 形成的复合物 C_0 尚孤独的处于液相的膜区, 没有与 DIGs 建立任何联系。Lck 无法对 CD3 上 ITAMs 发生作用, TCR 信号过程滞留在 TCR/CD3 部分, 未向下转导。此时 TCR-MHC/pep 中的 TCRs 没有活性, 记作 R_0 。2) 随后, CD4/CD8 与 TCR-MHC/pep 中 MHC 的不变区相联, 稳定复合物的同时, 在 T 细胞及 APC 上众多信号分子和粘附分子的共同作用下, 拖动 C_0 进入并禁锢在 DIGs 形成 C_1 —处于 DIGs 内的 TCR-MHC/pep 复合物。在此过程中, Fyn 可能起到了很重要的作用。现在, Lck 才可以接近 ITAMs 并充分发挥其 PTKs 活性。磷酸化后 ITAMs 通过 SH2 激活 ZAP-70, 并进一步激活更多的信号分子, 保证信号转导过程顺利进行。此时 TCR-MHC/pep 中的 TCRs 已经活化, 记作 R^* 。3) 接着, 又有新的 C_0 在 CD4/

CD8 的作用下进入 DIGs, 与别的 C_1 在 T 细胞表面形成 TCR - 配体的二聚物 C_2 。4) 进一步生成 TCR - 配体的三聚体复合物 C_3 。在细胞表面形成更高秩序的聚合物的可能性也是存在的, 出于模型简单的目的, 我们只考虑到三个 TCR - 配体聚合的情况。

为使模型简化, 做以下假设: 1) 一旦 TCR 与 MHC/pep 配体交联, 无论其活化与否, 都将发生形态变构, 无法第二次被配体结合。2) 在 C_0, C_1, C_2, C_3 上, MHC/pep 与 TCR 的离解率 k_{dis} 均相同; 同时, 在 C_2, C_3 中, 每个 TCR - pep/MHC 都以同等几率发生离解。因此, TCR (R 或 R^*) 从 C_0, C_1, C_2, C_3 的离解率分别为 $k_{dis}, k_{dis}, 2k_{dis}, 3k_{dis}$ 。3) 各种高价复合物都是由其次价复合物和 C_0 相互作用得到, 即不考虑 2 个 C_1 形成 C_2 和 C_1, C_2 形成 C_3 的情况。这样, 每种低价复合物同几率 k_{on} 的和 C_0 形成其相应高价复合物。同样的, 考虑到各种信号抑制分子的存在, 各种高价复合物以等几率 k_{on} 退化为其相邻低价复合物和 C_0 。4) 在细胞激活过程中, MHC/pep 的总量不发生改变。5) 在 T 细胞活化过程, CD45 对 PTKs 活性的作用是双向的^[10]: 即除了 CD45 对 PTKs 激酶活性的正作用以外, 对于负调节作用, 用速率常数 d 表示 R^* 向 R 的退化。

考虑关于配体的守恒, 有

$$M_t = M^* + C_0 + C_1 + 2C_2 + 3C_3 \quad (M^* \text{ 为游离的配体, } M_t \text{ 为配体总量}),$$

则 $M^* = M_t - C_0 - C_1 - 2C_2 - 3C_3$

得到方程:

$$\frac{dR}{dt} = -k_{on}(M_t - C_0 - C_1 - 2C_2 - 3C_3)R + k_{dis}C_0 + dR^* + gR(1 - \frac{R}{T}) \quad (1)$$

$$\frac{dR^*}{dt} = -k_{dis}(C_1 + 2C_2 + 3C_3) - dR^* \quad (2)$$

$$\frac{dC_0}{dt} = -k_{on}(M_t - C_0 - C_1 - 2C_2 - 3C_3)R - k_{on}(C_0 + C_1C_0 + C_2C_0) + k_{on}(C_1 + C_2 + C_3) \quad (3)$$

$$\frac{dC_1}{dt} = k_{on}(C_0 - C_1C_0) + k_{on}(C_2 - C_1) + k_{dis}(2C_2 - C_1) \quad (4)$$

$$\frac{dC_2}{dt} = k_{on}(C_1C_0 - C_2C_0) + k_{on}(C_3 - C_2) + k_{dis}(3C_3 - 2C_2) \quad (5)$$

$$\frac{dC_3}{dt} = k_{on}C_2C_0 - k_{on}C_3 - 3k_{dis}C_3 \quad (6)$$

式 (1) 中 $k_{on}M^*R = -k_{on}(M_t - C_0 - C_1 - 2C_2 - 3C_3)R$ 表示游离配体与静息 TCR 的相互作用, 即形成复合物 C_0 的过程; $k_{dis}C_0$ 表示静息 TCR 与配体复合物迅速分解, 此时的 TCR 没有发生变构; dR^* 表示活化的 TCR 在 CD45 等的负调节作用下, 退化为静息受体; 在 T 细胞活化过程中, 细胞表面受体会发生降解作用^[11], 上面引用了罗杰斯规律描写 TCR 的增长, g 是自然增长率, T 是每个 T 细胞表面 TCR 的总量 (包括 R^* 和 R), 数量级大致在 10^6 ^[12], 这里我们取值为 3×10^4 。式 (2) 中第一项表示 T 细胞受体分别从 C_1, C_2, C_3 离解, 由于 C_1, C_2, C_3 都处于 DIGs 中, 此时离解出的 TCR 已被充分酪氨酸磷酸化, 是活化的 R^* ; 第二项对应式 (1) 中的第三项, 表示 R^* 向 R 的退化。式 (3) 中第一项对应于式 (1) 第一项, 表示复合物 C_0 的产生; 第二项表示了 C_0 在 CD4/CD8 及其他表面因子作用下进入 DIGs 产生 C_1 , 及分别和 C_1, C_2 作用产生 C_2, C_3 的过程, 这是 C_0 的消耗过程, k_{on} 表示了 CD4/CD8 在此过程中的影

响;第三项是第二项的逆过程,我们假设 k_{on} 和 k_{off} 在 DIGs 内外有着相同的影响。式(4)中 $k_{on}C_0$, $k_{off}C_2$, $k_{diss}2C_2$ 代表 C_1 的增量,分别表示 C_0 进入 DIGs, C_1 从 C_2 中分离退出,以及 TCR 与 C_2 解离作用对 C_1 的贡献;同样, $k_{on}C_1C_0$, $k_{off}C_1$, $k_{diss}C_1$ 表示 C_1 的消耗,分别代表了 C_0C_1 作用生成 C_2 , C_1 分离退出 DIGs, 及 TCR 与 C_1 发生解离作用。和(4)式一样,式(5)式(6)相应各项分别表示三种不同过程对 C_2 和 C_3 增减的影响。

在可溶性条件下,不考虑 CD4/CD8 的辅助作用,TCR 与显效配体有着极低的结合亲和力以及高离解率($k_{diss} = \sim 0.02s^{-1}$)^[13],因此复合物的寿命很短。低亲和力与短寿命为连续触发提供了可能,事实上,一个 MHC/pep 复合物甚至可以触发 ~ 200 个 TCRs^[9]。由于 CD4 与 DIGs 的相互作用的相关报道较少,对于 k_{on} , k_{off} 参数的选取,可依据的实验数据有限,我们采用参数扫描的方法,在满足生物条件的前提下,估计 k_{on} 的取值范围在 $10^{-1} \sim 10^2s^{-1}$, 而 k_{off} 不是模型的敏感参量,我们取值为 $0.2s^{-1}$ 。采用 Perelson 的估算方法^[14]确定 k_{diss} 取值范围 $10^{-4} \sim 10^{-7}s^{-1}$ 。考虑外周的生物背景,我们取 $g = 1 \times 10^{-7}s^{-1}$, $d = 1 \times 10^{-5}s^{-1}$ 。

3 结 果

在进行数值计算之前,我们对方程的定态进行稳定性分析,在 $M_i = 0$ 时,得到方程的稳定定态解($T, 0, 0, 0, 0$)。这表明在没有抗原刺激的情况下,T 细胞处于稳定的静息状态。

利用本文模型可以对几种实验结果作出统一的解释。为方便起见,如无特别说明,将一个 T 细胞上的 TCR 总数做归一化处理,即以下各图中的纵轴均表示有关量占 TCR 总数的百分比, MHC/pep 的单位是 $molec/\mu m^2$,即每平方微米 APC 表面上的分子数。

3.1 模型可以解释少数抗原激活 T 细胞的问题。最近的研究表明,能够激活 T 细胞的 MHC/pep 的浓度可以在很大范围内变化,很低浓度的 MHC/pep 也可以导致 TCR 的大幅下调,而达到 T 细胞活化所需的阈值(TCR 下调^[12])。从我们的模型中可以看到,TCR 下调随配体的变化,在很低配体浓度下也可以导致大量的 TCR 下调(图 1),甚至 $1.0molec/\mu m^2$ 的抗原配体就能导致大约 80% 的 TCR 下调,和 Valitutti 等人实验结果^[15]吻合。

3.2 T 细胞对抗原的识别是非常敏锐的,细胞对抗原的应答不仅和 TCR 配体的浓度相关,更取决于是什么配体和 TCR 结合。不同的离解率表示了不同配体种类,指定了抗原也就固定了他于特定 T 细胞克隆表面受体的 k_{diss} ,在同一配体浓度下,不同 k_{diss} 的配体将导致不同程度的细胞应答。 k_{diss} 是最终应答产物的决定因素之一。能够激活 T 细胞的 k_{diss} 应该有一定的范围。当 k_{diss} 太大时,TCR-MHC/pep 的半衰期 $t_{1/2}$ 相对就短,复合物迅速解体,没有机会在辅助受体的帮助下进入 DIGs,也就不能为 R^* 的上调做出贡献。当 k_{diss} 太小时,TCR-MHC/pep 的半衰期 $t_{1/2}$ 相对就长,虽然形成的复合物可以进入 DIGs 激活 TCR,但是小离解率,大

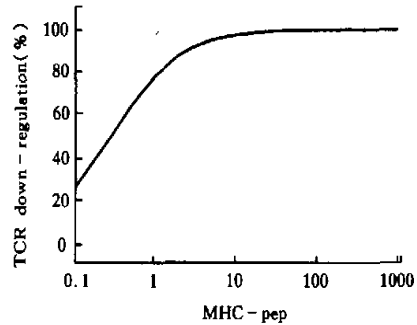


Fig.1 The number of ligands affects the immune response. A few ligands are enough to activate a T cell.

($k_{on} = 50s^{-1}$, $k_{off} = 5 \times 10^{-4}s^{-1}$, $k_{diss} = 20s^{-1}$)

大降低了每个配体可以触发的 TCR 数目, 不利于细胞活化。因此, 只有少数配体才可以在低浓度下激活 T 细胞 (图 2), 这是与实验相符的^[9,16]。由于相同抗原配体对不同 TCR 受体有着不同的 k_{dis} , 相应形成的 TCR-MHC/pep 有着不同的半衰期, 也就产生不同的应答结果 - 这也许是相同抗原对不同 T 细胞系, 分别表现为拮抗剂、半显效剂和显效剂的可能机制。

3.3 k_{dis} 对细胞应答有着的重要影响。当配体与 TCR 的结合亲和力很强时, 他们有着很高的结合几率, 在相同的配体浓度下, 有更多的配体同时与细胞表面的 TCR 结合, 可以传导给 T 细胞更强大的信号, 相反则只能以微弱的信号刺激细胞。 k_{dis} 的增加, 使可以激活细胞的最低配体浓度大幅下降 (图 3), 但并不影响细胞应答对 k_{dis} 的依赖 (数据未给出), 并不能把拮抗剂变成显效剂。

3.4 辅助受体 CD4/CD8 在细胞应答中起着重要作用,没有 CD4/CD8 的参与, 即便对于显效剂细胞应答也只处于极低的水平, 无法保证细胞的正常激活。 k_{on} 的增加可以大大降低细胞激活的最低配体浓度 (数据未列出), 与 k_{dis} 的影响不同的是, 它同时也改变了应答对 k_{dis} 的依赖作用。从图 4 中我们可以看到, 对于特定的 T 细胞克隆及指定抗原配体 (k_{dis}), 增大 k_{on} 明显增加了活化 TCR (R^*) 的百分含量。同时, 随着 k_{on} 的增加, 每个配体触发激活 T 细胞受体的数目也大大增加了, 这不仅表现在同浓度抗原能够获得的最大活化 TCR 浓度的增加, 也反映在 TCR-MHC/pep 复合物的结合时间的降低 (k_{dis} 的增加)。更为有趣的是, 伴随着 k_{on} 的增加, 对于同一细胞系, 能够激活 T 细胞的配体种类大大增加了, 这反映在相同抗原浓度下, 能

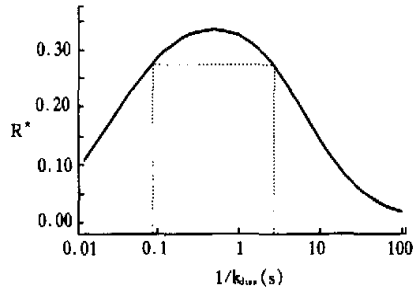


Fig.2 Only a few ligands with specific k_{dis} in a range can be recognized by specific TCRs. No ligands whose k_{dis} with the TCRs is out of the range can activate the T cell, even the number of ligands is enough ($k_{on} = 20.8s^{-1}$, $k_{dis} = 1 \times 10^{-5}s^{-1}$, $M_i = 0.6molec/\mu m^2$)

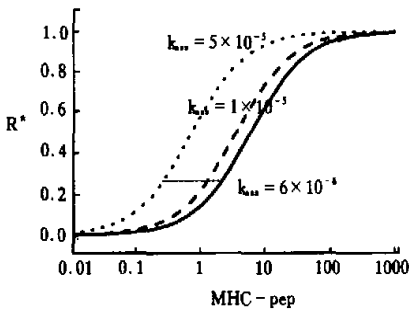


Fig.3 The affinity between TCR and ligand affects the immune response. The limit ligand number that can activate the T cell reduces while k_{on} increases ($k_{on} = 8s^{-1}$, $k_{dis} = 20.0s^{-1}$)

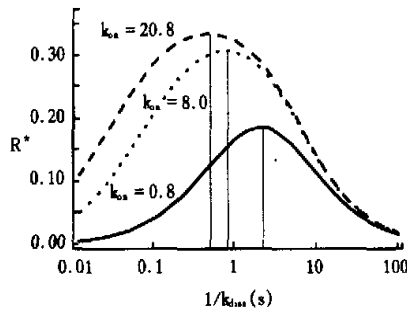


Fig.4 Co-receptors affect the immune response. For given TCRs, the k_{dis} between ligand and TCR changes obviously when k_{on} , the affinity between ligand and CD4/CD8, alters ($k_{dis} = 1 \times 10^{-5}s^{-1}$, $M_i = 0.6molec/\mu m^2$)

够达到 TCR 下调 8000 的 k_{diss} 范围的增加。它甚至可以把拮抗剂转变成显效剂, Vignali^[17] 等人的实验证明了这一点。

4 讨 论

由于配体与 TCR 的结合亲和力 k_{on} 、复合物的离解率 k_{diss} 和辅助受体的作用 k_m 都决定于特定的配体与特定 TCR 相互作用,在细胞应答的早期过程中, k_{on} , k_{diss} , k_m 共同作用,决定了细胞对不同种类配体的应答。从我们的模型可以看到, k_{diss} 是一个重要的参量,它不仅决定了 TCR 识别配体的特异性,也为配体的连续触发提供了条件,决定了 TCR 与配体的最终作用结果。

CD4/CD8 在 T 细胞活化过程中的作用应当引起我们更多的注意,它不仅参与 TCR 对配体的识别,还参与了刺激信号的胞内转导。由于辅助受体与 MHC 的相互作用,抗原提呈细胞的细小变化,也将直接影响信号转导的最终结果。CD4/CD8 通过和 MHC/pep 的相互作用,巩固了原本脆弱的 TCR-配体交连,影响 T 细胞对配体识别。同时,通过对 TCR-配体复合物间离解率的影响-这可能来自于 APC 的变化,以及与直接相连的 P56^{lck} 直接参与了胞内信号转导。与 CD4/CD8 相连的 PTK 很可能在信号转导过程中起到了关键作用。另外,它还可能通过直接和 TCR 的相互作用以及 CD4/CD8 跨膜分子间的作用,并在其它表面因子的协助下,保证了 TCR-pep/MHC 复合物在 DIGs 中的聚集。CD4/CD8 分子间的相互作用机制,还尚待讨论。

模型还解决了 T 细胞活化过程中,PTKs 的补充问题。T 细胞表面的 DIGs 中含有大量的蛋白酪氨酸激酶,包括在信号转导早期起重要作用的 Src、Syk 家族 PTKs。TCR-配体复合物向 DIGs 中的集聚,为刺激信号与向下转导所需的大量 PTK 建立了联系,同时,这种集聚作用还把 CD45 等对信号转导有负调节作用^[18]的大分子排斥在了 DIG 之外,保证了信号的正常下传。在 DIGs 内,刺激信号首先激活了与 TCR-CD3 及 CD4/CD8 直接相连的酪氨酸激酶,并通过 CD3 分子上的 ITAMs 与更多的 PTKs 发生联系^[19],使信号级联放大,并最终实现 T 细胞的活化增殖。

TCR 触发导致的细胞活化过程是一个重要而又复杂的过程,对活化早期细胞表面 TCR 与配体相互作用的正确认识,将有助于对整个活化进程的全面理解。我们的工作还只做到 DIG 中形成三个 TCR-MHC/pep 复合物的状况,得到一些初步的结果。事实上,在 T 细胞活化过程中,在 APC 与 TCR 的相互作用中,在膜上一个“免疫突触”中可能包含了上百个 TCR-MHC/pep 复合物,它们在特定膜区域移动聚集,以加强信号转导。对于确定这个免疫突触形成的完整机制,以及这个免疫突触是否是以一个整体参与免疫应答,一个免疫突触中所包含的 TCR-ligand 数目等等问题,还需要大量研究工作来回答。

参考文献:

- [1] Cardenas ME, Heitman J. Role of Calcium in T-Lymphocyte Activation, *Advances in Second Messenger and Phosphoprotein Research*[M]. New York: *Raven Press Ltd*, 1995.
- [2] Davis MM, Boniface JJ, Reich Z, et al. Ligand recognition by $\alpha\beta$ T Cell Receptors[J]. *Annu Rev Immunol*, 1998,16:523-544.
- [3] Horejsi V, Drbal K, Cebecauer M, et al. GPI-microdomains: a role in signalling via immunoreceptors[J]. *Immunol Today*, 1999,20:356-361.
- [4] Ramnik X, Todd B, Qingqi L, et al. Membrane compartmentation is required for efficient T cell activation[J]. *Immunity*, 1998,8:723-732.
- [5] Rudd CE, Janssen O, Cai YC, et al. Two-step TCR/CD3-CD4 and CD28 signaling in T cells: SH2/SH3 domains, protein-tyrosine and lipid kinases[J]. *Immunol Today*, 1994,15:225-233.
- [6] Leitenberg D, Boutin Y, Constant S, et al. CD4 regulation of TCR signaling and T cell differentiation following stimulation with peptides of different affinities for the TCR[J]. *J Immunol*, 1998,161:1194-1203.
- [7] Toshiko S, Alex S, Ellis LR. Molecular recognition of antigen involves lattice formation between CD4, MHC class II and TCR molecules[J]. *Immunol Today*, 1995,16:581-587.
- [8] Ziv RJ, Jay B, Daniel SL, et al. Ligand-specific oligomerization of T-cell receptor molecules[J]. *Nature*, 1997,387:617-620.
- [9] Valitutti S, Lanzavecchia A. Serial triggering of TCRs: a basis for the sensitivity and specificity of antigen recognition[J]. *Immunol Today*, 1997,18:299-306.
- [10] Koretzky GA. Role of the CD45 tyrosine phosphatase in signal transduction in the immune system[J]. *FASEB J*, 1993, 7:420-426.
- [11] Valitutti S, Muller S, Salio M, et al. Degradation of T cell receptor(TCR)-CD3- complexes after antigenic stimulation[J]. *J Exp Med*, 1997,185:1859-1864.
- [12] Viola A, Lanzavecchia A. T cell activation determined by T cell receptor number and tunable thresholds[J]. *Science*, 1996,273:104-106.
- [13] Lord GM, Lechler RI, George AJT. A kinetic differentiation model for the action of altered TCR ligands[J]. *Immunol Today*, 1999,20:33-39.
- [14] De Boer RJ, Perelson AS. Towards a general function describing T cell proliferation[J]. *J Theor Biol*, 1995,175:567-576.
- [15] Valitutti S, Muller S, Cella M, et al. Serial triggering of many T-cell receptors by a few peptide-MHC complexes[J]. *Nature*, 1995,375:148-151.
- [16] Graloui A, Bromley SK, Sumen C, et al. The Immunological Synapse: A Molecular Machine Controlling T Cell Activation[J]. *Science*, 1999,285:221-226.
- [17] Vignali DA, Strominger JL. Mino acid residues that flank core peptide epitopes and the extracellular domains of CD4 modulate differential signaling through the T cell receptor[J]. *J Exp Med*, 1994,179:1945-1956.
- [18] 张伟,邓友金,漆安慎. CD45在T细胞活化中的作用[J]. 北京师范大学学报(自然科学版), 2001,37:166-169.
- [19] 杨先清,张伟,漆安慎. T细胞对不同配体的鉴别模型[J]. 北京师范大学学报(自然科学版),2001,37(3):317-320.

A DYNAMICAL MODEL DESCRIBING T CELL ACTIVATION

ZHANG Wei, YANG Xian-qing, QI An-shen

(Physics Department of Beijing Normal University, Beijing 100875, China)

Abstract: The function of DIGs (detergent-insoluble glycolipid-enriched domains) in the immune response has become a focus of discussion in immunology. A theoretical model is proposed in this paper which accounts for the interaction of TCR with its ligand to confirm the importance of the immunological synapse and the mechanism of sufficient PTKs recruitment in T cell activation. This model relies on a serial triggering model. The mechanism of interactions between the antigen-specific TCRs and their antigenic ligands is explored. The function of the co-receptors during the formation of the immunological synapse and the recognition of the antigen by the TCR is investigated. It is theoretically studied that subtle changes of ligands would influence the outcomes of T cell receptor ligation. Using this model, it is shown that the access affinity of TCR with ligand, the ligand dissociation rate from TCR-pep complex and the co-receptors play important roles in determining the outcomes of T cell activation. With respect to the certain ligand and certain T cell clone, the dissociation rate determines the ligand agonist or antagonist. In addition, through the interaction of CD4/CD8 with TCR-MHC/pep, the co-receptors change the dissociation rate of the complexes and consequently affect the outcomes of the immune response. The model proved that the oligomer of TCR-pep/MHC complexes in the DIGs is important while the sufficient PTKs within DIGs assure the signal transduction.

Key Words: Affinity; TCR; DIGs; PTKs