

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2012.00289

Lck 和 Fyn 对 T 细胞发育过程的影响

戴鹏¹, 刘欣^{1,2}, 李庆伟¹

1. 辽宁师范大学海洋生物功能基因及蛋白质组学研究所, 大连 116029;
2. 辽宁师范大学城市与环境学院, 大连 116029

摘要: 胸腺中 T 细胞的发育及次级淋巴组织中成熟 T 细胞的活化均需要细胞能够对环境信号分子做出适应性的反应。在共刺激分子及细胞因子受体介导的信号参与下通过 TCR(T cell receptor)及其辅助受体 CD4 和 CD8 与 MHC/抗原肽复合物相互作用, 可以诱导 TCR 信号通路激活并最终导致 T 细胞免疫反应的发生。Src 家族激酶 Lck(Lymphocyte-specific protein tyrosine kinase)和 Fyn (Proto-oncogene tyrosine-protein kinase)的激活是启动 TCR 信号通路的关键因素。在 T 细胞的发育、阳性选择、初始 T 细胞的外周存活及由淋巴细胞缺失诱导的细胞增殖中都起着关键性的作用。研究显示, 虽然这两种信号分子紧密相关, 但在某些条件下 Lck 发挥着比 Fyn 更重要的作用, 并且 Fyn 仅可以补充 Lck 的部分功能。文章针对这两个激酶在 T 细胞发育的整个过程中的作用机制进行了论述。

关键词: Lck; Fyn; TCR; 细胞发育; 信号转导

Function of the Lck and Fyn in T cell development

DAI Peng¹, LIU Xin^{1,2}, LI Qing-Wei¹

1. Institute of Marine Genomics & Proteomics, Liaoning Normal University, Dalian 116029, China;
2. College of Urban and Environmental Science, Liaoning Normal University, Dalian 116029, China

Abstract: The development of T cell in the thymus and the activation of mature T cells in the secondary lymphoid tissues require T cell to make adaptive responses to signaling molecules of environment. The activation of T cell receptor (TCR) signaling pathway could be induced by the interaction of the TCR and its co-receptor CD4 and CD8 with MHC/peptide complex. This process involves co-stimulatory molecules and signals mediated by cytokine receptors, which eventually leads to the occurrence of T cell immune response. The Src-family kinases lymphocyte-specific protein tyrosine kinase (Lck) and proto-oncogene tyrosine-protein kinase (Fyn) are expressed in T cells and serve as the signaling molecules that are activated downstream of TCR. These signaling molecules play key roles in development, positive selection, and peripheral maintenance of naive T cells and lymphopenia-induced proliferation of peripheral T cells. Both Lck and Fyn are required for each of these TCR-based signaling pathways, and Lck seems to be the major contributor, while Fyn can only

收稿日期: 2011-09-21; 修回日期: 2011-11-21

基金项目: 国家重点基础研究发展计划项目(973 计划)(编号: 2007CB815802), 国家自然科学基金项目(编号: 31071991、31170353), 大连市留学回国人员基金项目(编号: 2008J22JH010、2009J21DW002)和辽宁省博士启动基金项目(编号: 20081080)资助

作者简介: 戴鹏, 硕士研究生, 专业方向: 细胞生物学。E-mail: yoyo19860116@163.com

通讯作者: 李庆伟, 教授, 博士生导师, 研究方向: 细胞生物学。E-mail: liqw@263.net

网络出版时间: 2012-2-13 16:44:03

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20120213.1644.003.html>

supplement some functions of Lck. In this review, we discussed the mechanisms by which these two proteins perform functions in T cell development based on our current understanding.

Keywords: Lck; Fyn; TCR; cell development; signal transduction

T细胞发育的不同阶段都需要通过T细胞受体(T cell receptor, TCR) 信号通路转导信号。在胸腺中, TCR转导的信号对细胞的识别和分选起着重要的作用, 而在外周组织中TCR信号的转导对于维持外周细胞存活及成熟T细胞的激活和分化起着关键性的作用。在淋巴细胞减少的情况下, 初始T细胞不一定最终分化为效应细胞而是开始增殖分化以补充外周细胞库。相反, 当初始T细胞暴露于抗原后, 刺激也并不意味着增殖而是引发进一步分化。抗原呈递细胞(Antigen-presenting cell, APC)和环境中的细胞因子是影响抗原刺激T细胞分化为效应细胞的主要因素。暴露于抗原也可能导致T细胞分化为长时记忆细胞参与再次的免疫应答反应。与初始T细胞不同, 记忆细胞需要环境的不断刺激来维持。非受体酪氨酸激酶SRC家族的Lck (Lymphocyte-specific protein tyrosine kinase)和Fyn (Proto-oncogene tyrosine-protein kinase)是TCR下游首个被激活的信号分子^[1], 在整个T细胞发育、分化、存活及增殖的过程中发挥各自独立并且重要的生物学功能。本文结合国内外相关研究, 对这两种激酶的功能及如何参与不同T细胞反应进行了综述。

1 T细胞的发育过程

TCR的信号传递影响着T细胞的发育和选择过程, 而SRC家族激酶参与TCR信号转导并在其中发挥重要的作用。因此, 只有了解SRC家族激酶在T细胞发育中的功能, 才能更深刻的认识T细胞发育(图1)的信号转导过程。目前, 胸腺细胞的发育过程的各个阶段已经被详细的定义: 骨髓中的淋巴祖细胞(保持B、T、自然杀伤性及树突状细胞的分化潜能)进入胸腺时并不表达TCR/CD3复合体、CD4或CD8分子。由于这些细胞即缺乏CD4又缺乏CD8, 所以被称为双阴性[DN]细胞。

根据CD25和CD44的不同表达情况, DN亚群进一步被分为4个阶段: DN1[CD25⁻CD44⁺], DN2

[CD25⁺CD44⁺], DN3[CD25⁺CD44⁻]和DN4/preDP[CD25⁻CD44⁻]^[2,3]。最初在胸腺中, DN1细胞接收信号启动 $\alpha\beta$ T细胞发育信号通路。在从DN1向DN2和DN3阶段发展中, Notch和IL-7参与关键性的信号转导过程。Notch传递启动信号以后, 进入第一个重要的调控点DN3阶段。此段决定了TCR β 链的基因重排和功能性表达。新表达的TCR β 链与早期T淋巴细胞中替代 α 链的PT α (Pre T Cell α chain)组装成PT $\alpha:\beta$ 受体, 这个异质二聚体随后与CD3和TCR ζ 链一起被转运至质膜上产生类TCR信号(TCR-like signal)。

这个类TCR信号的传递也同样需要衔接蛋白LAT(Linker for activation of T cells)和SLP-76(SH2-domain-containing leukocyte protein of 76 kDa)分子的参与并至少具有以下功能: 使细胞免于凋亡, 促进细胞分化, 使进入细胞周期和调节TCR的等位基因排斥过程^[4]。而那些不能产生合适的类TCR信号的细胞则被阻止继续发育最终在DN3阶段凋亡。

类TCR信号传递后, 胸腺细胞从DN4阶段向下一个重要调控点DP双阳性细胞(CD4⁺ CD8⁺ T细胞)阶段发育, 并在其表面表达低水平的TCR和CD3。DP阶段是选择无自身反应性并且与限制性主要组织相容性复合体(Major histocompatibility complex, MHC)结合的胸腺细胞的选择过程。这个阶段细胞停止增殖, α 链基因开始重排并与TCR β 链组合表达有功能性的TCR $\alpha\beta$ 。通过TCR $\alpha\beta$ 与MHC分子的相互作用介导T细胞发育经历阳性和阴性选择过程。在胸腺皮质中, 如果DP细胞的TCR $\alpha\beta$ 能与胸腺皮质细胞表面的抗原肽-MHC分子复合物以适当亲和力发生特异性结合, 则此DP细胞可继续分化为SP单阳性细胞(CD4⁺或CD8⁺)。其中与MHC-I类分子结合的DP细胞, CD8表达水平升高, CD4表达水平下降直至丢失, 最终发育为CD8⁺细胞; 而与MHC-II类分子结合的DP细胞, CD4表达水平升高, CD8表达水平下降直至丢失, 最终发育为CD4⁺细胞; 不能

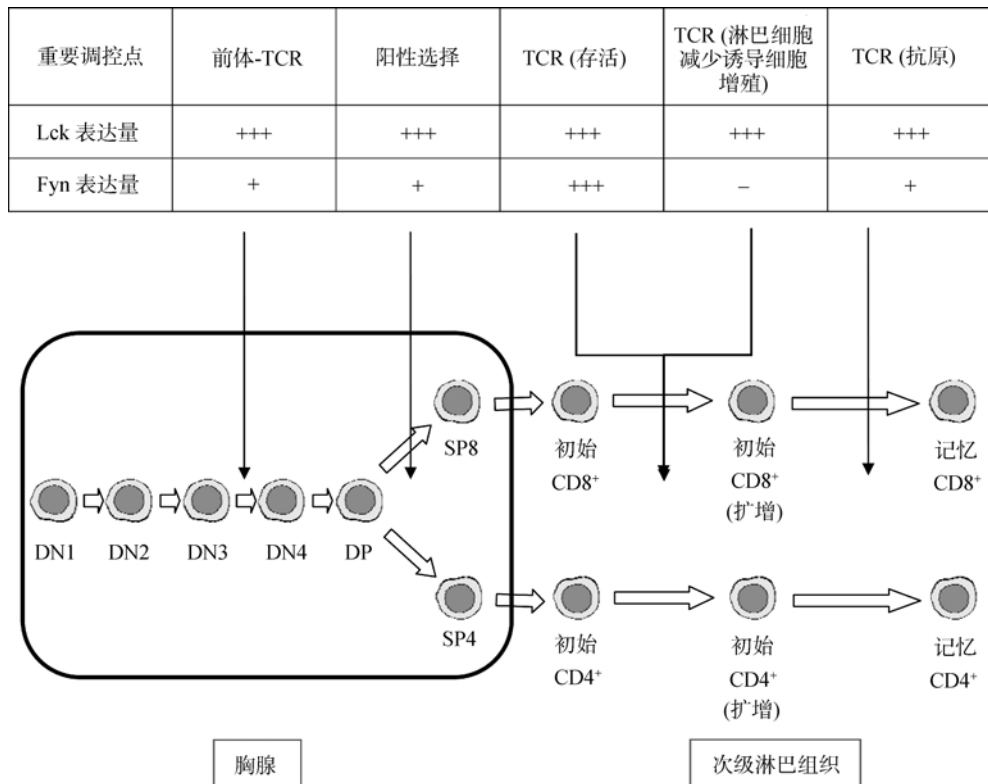


图1 T细胞发育过程中Lck和Fyn的表达情况^[4]

在DN向DP转化过程中,前体TCR信号转导是完全由Lck和Fyn激酶调控的并且Fyn能够小部分弥补Lck的作用,它们的活化程度对前体TCR信号转导也有重要影响。在DP阶段,Lck是主要传递下游阳性选择信号通路的分子并且决定了CD4和CD8的分化方向,同样Fyn可以部分补充Lck的功能,转导DP胸腺细胞的阳性选择信号。然而在外周淋巴组织中,Lck和Fyn表现相同的低水平的调节TCR ζ 链ITAM磷酸化的能力以维持初始T细胞的存活并促进淋巴细胞的扩增。

与抗原肽-MHC发生有效结合或亲和力过高的DP细胞在胸腺皮质中发生凋亡,此过程称为胸腺的阳性选择(Positive selection)^[6]。经阳性选择的DP细胞存活并分化为SP细胞,使T细胞获得了具有识别自身MHC分子复合物的能力。经历阳性选择后的T细胞还要通过阴性选择,才发育为成熟,可识别外来抗原的T细胞并表达高水平的TCR/CD3复合体。

阴性选择(Negative selection)是指SP细胞在胸腺的皮髓质交界处以及髓质区与自身肽-MHC I类或II类分子复合物发生高亲和力结合,这可能是自身反应性的标志。通过阳性选择后的胸腺细胞若能识别此自身肽-MHC分子复合物,即通过细胞凋亡而被清除,或成为无能状态,而不能识别该复合物的胸腺细胞则继续发育。由此保证进入外周淋巴器官的T细胞库中不含有针对自身成分的T细胞,也是成熟T细胞获得自身免疫耐受性的主要机制^[6]。发育成熟的胸腺细胞以CD4⁺或CD8⁺初始T细胞形态被释放

到外周并随血循环流经淋巴结,脾脏及其他次级淋巴器官,识别抗原呈递细胞上与其同源的抗原肽-MHC分子复合物并通过TCR传递信号使其快速活化,增殖并最终分化为效应细胞,部分T细胞分化为长时记忆细胞参与再次免疫应答。而Lck和Fyn激酶在整个过程中都参与并起着关键性的作用。

2 Lck和Fyn在DN分化为DP过程中的作用

研究证明Lck和Fyn对胸腺细胞发育过程的主要影响表现在DN(CD4⁺CD8⁻T细胞)向DP(CD4⁺CD8⁺T细胞)的转化和TCR重排上。在小于两周龄Lck缺失的仔鼠中,DP胸腺细胞的分化与扩增与野生型小鼠相似,这表明在幼龄阶段Fyn能够完全补充信号传递扩增^[7]。然而,对Lck缺失的成年鼠进行研究发现,小鼠的胸腺严重萎缩,T细胞的发育过程不完全的被抑制在DN3阶段,此阶段是类TCR信号转导所必经的重要调控点^[8]。其中DN3细胞的数量与野生型相

似, 但DP细胞的数量却减少了 10 倍以上并且SP细胞几乎不能检测到。因此Lck对于保证细胞经过DN3阶段而正常发育及类TCR信号的正常传递都是非常必要的。

在 *Fyn* 缺失的小鼠中, 胸腺细胞发育的数量和频率都趋于正常, 由此表明 *Fyn* 的缺失并没有抑制类TCR信号的转导^[9,10]。然而在 *Lck* 和 *Fyn* 同时缺失的小鼠中, 胸腺细胞由DN3 向DN4 阶段的发育过程却被完全阻断^[11,12]。综上表明, 类TCR信号的转导是完全由SRC家族激酶Lck和Fyn调控的并且Fyn能够小部分的弥补Lck在前体TCR信号转导中的作用。有趣的是, 当用CD3 抗体刺激 *Lck* 和 *Fyn* 共同缺失的小鼠时, 胸腺细胞可以被诱导分化到DP阶段, 细胞数量也达到正常水平^[13]。而用同样抗体刺激 *Rag* 基因缺失小鼠时(其胸腺细胞发育由于不能使TCR β 链基因重排也被阻止在DN3 阶段), DP细胞也同样正常发育并达到野生型水平^[14]。因此推论CD3 抗体可以在缺失前体TCR(PT α : β 受体)的情况下交联非常低水平的CD3 分子并使其直接达到RagDN3 细胞表面, 最终使T细胞发育过程正常进行。用同样方法对 *LAT*^[15] 或 *SLP-76*^[16] 缺失的小鼠刺激后却不起作用, 说明这些衔接蛋白在类TCR信号转导和TCR β 选择上发挥着重要的传递信号的功能。由这些结果分析得出Lck和Fyn通过影响TCR β 链基因重排并随后影响与CD3分子的交联, 从而造成表达功能性TCR/CD3 胸腺细胞的缺失。

通过基因突变使小鼠Lck活性增加或降低, 均可干扰前体TCR信号转导作用。活化Lck的高量表达可以抑制正常前体TCR信号的转导并导致胸腺淋巴瘤的生成。因为在TCR β 链基因重排和功能性表达之前, Lck的高量活化可以通过阻断TCR β 链基因重排和表达以诱导等位基因排斥作用(在特殊淋巴细胞中只有一个等位基因来表达编码的免疫球蛋白)^[17,18]。同样, 与敲除 *Lck* 和 *Fyn* 基因的实验结果相似, 通过结构域的改变使Lck激酶活性下降或丧失均会导致 $\alpha\beta$ T细胞的发育过程被抑制在DN3 阶段^[19]。而且这种Lck分子(非活化激酶)在前体TCR信号传递过程中可能也抑制Fyn的功能。而非活化的Fyn分子也可以轻微抑制早期T细胞的发育^[20]。这些结果表明Lck和Fyn激酶的活化程度对前体TCR信号转导有重要影响。

3 Lck 和 Fyn 在 DP 分化为 SP 过程中的作用

早期淋巴细胞在经过前体TCR信号传递后开始大量增殖并经历重要的选择过程。在研究DP向SP阶段转化时发现, Lck参与决定CD4和CD8谱系细胞的分化选择作用^[21]。Lck的高量表达和活性增加都促进DP细胞向CD4⁺细胞方向分化, 相反在Lck激酶活性降低的小鼠外周淋巴组织中, 成熟T细胞主要分化为CD8 单阳性T细胞。相关实验显示, 在 *Lck* 缺失的小鼠中, 发育的DP胸腺细胞数量减少到大约野生型的 10%, 但是分化为CD4⁺细胞减少了超过 100 倍, CD8⁺细胞仅减少了 3 倍左右^[22,23]。而在 *Fyn* 缺失的小鼠中, 却没有发现DP胸腺细胞向CD8⁺细胞的分化过程受到损害^[24]。

对敲除SRC家族激酶抑制因子 *Csk*(C-src tyrosine kinase)的小鼠研究发现, DP细胞无论与哪类MHC分子结合, 甚至在缺失MHC分子时, 所有早期DP胸腺细胞都发育为CD4⁺细胞^[25,26]。在 *Lck* 和 *Fyn* 同时缺失的小鼠中显示T细胞的发育过程被完全阻止。以上实验表明, 虽然活化的Lck和Fyn均能转导CD8⁺细胞的分化信号, 但只有Lck才能够引起CD4⁺细胞的分化, Fyn则在调节DP胸腺细胞选择上没有独特的类似于Lck分子的作用。在T细胞发育过程中, Lck在传递下游阳性选择信号通路中是主要的调控分子并且决定了CD4 和CD8 的分化方向, 而Fyn仅可以部分补充Lck的功能, 转导DP胸腺细胞的阳性选择信号但不能影响细胞的分化方向^[27]。

4 由 Lck 或 Fyn 调节的 TCR 及细胞因子 IL-7R 协同介导的信号转导调节初始 T 细胞的存活和恒定增殖

初始 T 细胞以相对静止的状态在次级淋巴组织中循环, 识别特异性抗原后即增殖分化为具有新的迁移能力的效应 T 细胞和记忆 T 细胞。其中, 初始 T 细胞离开胸腺后, 需要接受存活信号以维持其在外周组织中的长时存活。依赖于由 Lck 或 Fyn 调节的 TCR 与 MHC 分子相互作用及细胞因子协同介导的信号转导对存活信号的产生是必要的。

Zamoyska 等^[28]应用反式因子 rtTA(Reverse tetracycline transactivator)与强力霉素结合后激活操纵子表达的方法制作强力霉素诱导表达Lck的转基因鼠模型, 以此来检测是否Lck和Fyn调节的TCR转

鼠模型, 以此来检测是否Lck和Fyn调节的TCR转导信号对于初始T细胞的存活是至关重要的。当停止在小鼠饮食中加入强力霉素喂养7天后显示, Lck已不再表达并且胸腺细胞的分化已停止。然而观察发现, 外周T细胞的存活期在数月中并没有受到影响, 组织中初始T淋巴细胞的数量几乎没变并且TCR ζ 链的磷酸化作用也没有减弱。以上结果说明TCR仍然接受MHC复合体传递的信号。相关实验已经证明, T细胞中诱导缺失MHC分子或阻止TCR ζ 链的磷酸化作用可导致细胞半衰期明显缩短至3周左右并且TCR ζ 链的磷酸化也很快消失^[29]。由此推测, Lck不是唯一调节TCR ζ 链磷酸化作用及初始T细胞长时存活的分子。在Lck和Fyn共同缺失的小鼠中同样使用可诱导的Lck缺失模型, 当诱导Lck存在时会产生几乎正常数量的外周T细胞, 而在缺失Lck时会导致外周初始T细胞的产生被快速阻断, 细胞半衰期测定显示生存时间也只有大约3周^[30]。这与在体内T细胞中完全缺失MHC分子或阻止TCR ζ 链的磷酸化作用时结果相一致^[31]。这些数据表明Lck或Fyn介导TCR ζ 链发生磷酸化作用以维持T细胞的长期存活。

此外, 在缺少Lck和Fyn的情况下, 初始T细胞相对长的半衰期是通过IL-7受体(IL-7R)转导的信号来维持的。如果在Lck和Fyn都缺失的Lck-1^{ind}小鼠中同

样取消喂养强力霉素并且进一步用封闭IL-7R抗体处理后, 分化的初始T细胞会在2周内全部死亡^[31]。这些数据表明初始T细胞的存活是由Lck或Fyn介导的TCR/MHC相互作用及IL-7受体共同介导的信号转导作用所调节的(图2)。

然而, 在淋巴细胞大量减少的情况下, 进入外周的初始T细胞维持存活和初始休眠表型的反应会发生改变。例如在急性病毒感染、大量失血、或淋巴细胞减少症的患者体内, 由于淋巴细胞的数量过低, 初始T细胞开始增殖以补充外周细胞库^[32], 而不是分化为具有效应功能的T细胞。在此过程中, 介导初始T细胞增殖的信号也可能不同。由此, Seddon等^[30]同样用强力霉素调控系统研究Lck和Fyn激酶在细胞增殖中的作用。在淋巴细胞适度减少的宿主中显示, Lck的缺失作用显著阻止初始T细胞的恒定增殖, 然而Fyn的缺失却对初始T细胞的增殖作用没有影响。值得注意的是, 如果使淋巴细胞减少的程度继续增加, 如在完全缺失淋巴细胞的小鼠中, 即使在缺失Lck的情况下, 初始T细胞仍然可以增殖。研究显示, 这种不依赖Lck的增殖作用并不是通过介导TCR转导信号所调节的。进一步研究证明, 在这种情况下同样阻止IL-7R信号传递后, 非依赖TCR

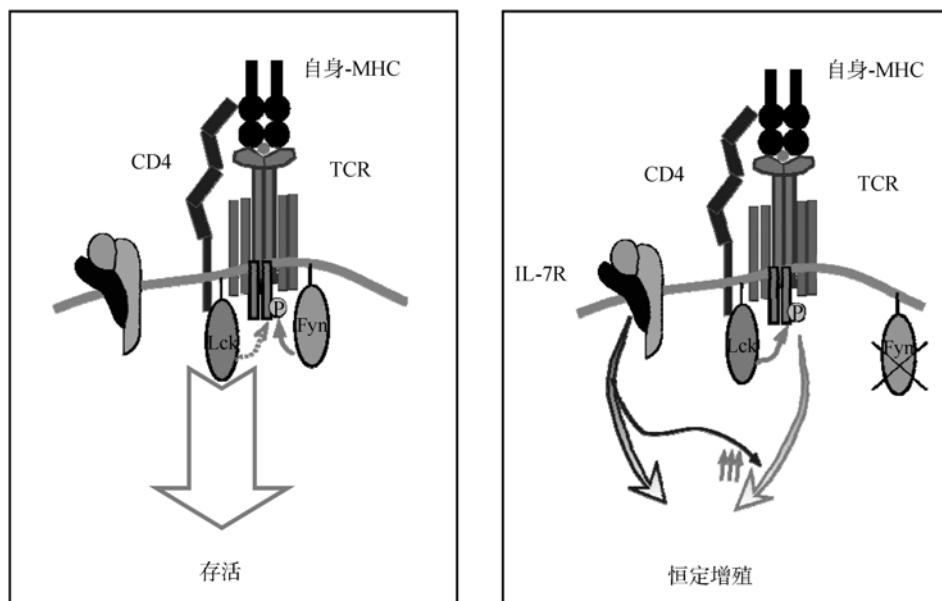


图2 Lck、Fyn及IL-7R共同介导初始T细胞的存活和恒定增殖^[28]

初始T细胞的长时存活依赖于由Lck或Fyn调节的TCR/MHC相互作用和IL-7协同介导的信号转导。当缺失这两种信号之一时, 初始T细胞的半衰期缩短至2~3周, 而当两种信号均被除去后, 初始T细胞的存活严重受到影响。

信号转导的淋巴细胞增殖作用才会被完全阻断^[30]。以上这些实验表明了由淋巴细胞减少所引起的细胞增殖作用是由TCR和细胞因子共同介导的,并且在初始T细胞中Lck和Fyn的功能具有不一致性,其都能维持初始T细胞的存活,但只有Lck可以维持的初始T细胞恒定增殖^[4](图 2)。

5 展望

作为调节TCR信号通路启动的激酶,Lck和Fyn在介导T细胞免疫反应中起着关键性的作用。研究表明,在T淋巴细胞发育和功能分化的所有阶段几乎都有这两种激酶的参与。在缺失Lck的小鼠细胞中发现,TCR信号传递效率很低,因此需要相对高剂量的抗原刺激才能使其超过临界值,从而调节细胞分化^[27,33]。而在缺失Fyn的小鼠中,TCR信号的转导并没有受到明显的影响。只有在同时缺乏Lck和Fyn的情况下,TCR信号的传递才会被完全阻断^[33]。此外,免疫学研究者通过构建体内可诱导的转基因小鼠模型证明,Lck和Fyn激酶的表达水平和产生时间能够决定成熟T细胞分化的命运^[34,35]。这种构建转基因鼠的技术也为在体内研究信号转导分子的作用机制开辟了新方法,实现了在不对T细胞进行明显操作的前提下,检测这些分子对细胞免疫反应的影响。

近些年来,很多相关报道已经证明Lck和Fyn介导的TCR信号通路与机体许多疾病相关。如脑癌经电离辐射法治疗后会频繁复发,医学辐射法用于定位神经胶质瘤但同时也会引起恶性肿瘤干细胞数量的扩增并增强肿瘤的攻击性。研究显示Lck是参与神经胶质瘤恶性扩增并减少抗癌治疗细胞敏感性的关键性分子。此发现为电离辐射治疗脑癌方法的更新提供了可能性^[36]。此外,Lck和Fyn通过介导Tau蛋白发生磷酸化作用会引起老年痴呆疾病的发生^[37]。

为阻止过量的T细胞活化,针对两种激酶的抑制剂也逐渐引起人们的关注。伊马替尼(Imatinib)和达沙替尼(Dasatinib)均是T细胞活化的抑制剂,靶定在酪氨酸激酶上行使抑制作用,可减少肿瘤的聚集和癌细胞的扩散,对治疗黑色素瘤、慢性骨髓白血病及肠基质癌非常有效^[38]。CAV(Coronary artery vasculopathy)是心脏移植手术后一种严重的并发症。研究发现,预防CAV的发生需要通过抑制抗原受体信号转导来进行。基于对Lck和Fyn作用机理的认识,研

究者发现了抑制免疫力治疗的新方法^[39]。因此,相关实验已从多方面证明Lck和Fyn在介导信号转导方面的重要作用,为了使其在理论研究和疾病治疗方面做出更大的贡献,针对这些激酶调节不同反应的机制还有待于进一步研究。

参考文献(References):

- [1] Parsons SJ, Parsons JT. Src family kinases, key regulators of signal transduction. *Oncogene*, 2004, 23(48): 7906–7909. DOI
- [2] Shortman K, Wu L. Early T lymphocyte progenitors. *Annu Rev Immunol*, 1996, 14(1): 29–47. DOI
- [3] Sebзда E, Mariathasan S, Ohteki T, Jones R, Bachmann MF, Ohashi PS. Selection of the T cell repertoire. *Annu Rev Immunol*, 1999, 17(1): 829–874. DOI
- [4] Palacios EH, Weiss A. Function of the Src-family kinases, Lck and Fyn, in T-cell development and activation. *Oncogene*, 2004, 23(48): 7990–8000. DOI
- [5] Kruisbeek AM, Haks MC, Carleton M, Wiest DL, Michie AM, Zúñiga-Pflücker JC. Branching out to gain control: how the pre-TCR is linked to multiple functions. *Immunol Today*, 2000, 21(12): 637–644. DOI
- [6] Wallace VA, Penninger J, Mak TW. CD4, CD8 and tyrosine kinases in thymic selection. *Curr Opin Immunol*, 1993, 5(2): 235–240. DOI
- [7] Molina TJ, Perrot JY, Penninger J, Ramos A, Audouin J, Briand P, Mak TW, Diebold J. Differential requirement for p56^{lck} in fetal and adult thymopoiesis. *J Immunol*, 1998, 160(8): 3828–3834. DOI
- [8] Molina TJ, Kishihara K, Siderovski DP, van Ewijk W, Narendran A, Timms E, Wakeham A, Paige CJ, Hartmann KU, Veillette A, Davidson D, Mak TW. Profound block in thymocyte development in mice lacking p56^{lck}. *Nature*, 1992, 357(6374): 161–164. DOI
- [9] Appleby MW, Gross JA, Cooke MP, Levin SD, Qian X, Perlmutter RM. Defective T cell receptor signaling in mice lacking the thymic isoform of p59^{fyn}. *Cell*, 1992, 70(5): 751–763. DOI
- [10] Stein PL, Lee HM, Rich S, Soriano P. pp59^{fyn} mutant mice display differential signaling in thymocytes and peripheral T cells. *Cell*, 1992, 70(5): 741–750. DOI
- [11] Groves T, Smiley P, Cooke MP, Forbush K, Perlmutter RM, Guidos CJ. Fyn can partially substitute for Lck in T lymphocyte development. *Immunity*, 1996, 5(5): 417–428. DOI
- [12] van Oers NSC, Lowin-Kropf B, Finlay D, Connolly K, Weiss A. $\alpha\beta$ T cell development is abolished in mice lacking both Lck and Fyn protein tyrosine kinases. *Immunity*,

- 1996, 5(5): 429–436. [DOI](#)
- [13] Chu DH, van Oers NSC, Malissen M, Harris J, Elder M, Weiss A. Pre-T cell receptor signals are responsible for the down-regulation of Syk protein tyrosine kinase expression. *J Immunol*, 1999, 163(5): 2610–2620. [DOI](#)
- [14] Levelt CN, Eichmann K. Receptors and signals in early thymic selection. *Immunity*, 1995, 3(6): 667–672. [DOI](#)
- [15] Zhang WG, Sommers CL, Burshtyn DN, Stebbins CC, DeJarnette JB, Tribble RP, Grinberg A, Tsay HC, Jacobs HM, Kessler CM, Long EO, Love PE, Samelson LE. Essential role of LAT in T cell development. *Immunity*, 1999, 10(3): 323–332. [DOI](#)
- [16] Pivniouk V, Tsitsikov E, Swinton P, Rathbun G, Alt FW, Geha RS. Impaired viability and profound block in thymocyte development in mice lacking the adaptor protein SLP-76. *Cell*, 1998, 94(2): 229–238. [DOI](#)
- [17] Abraham KM, Levin SD, Marth JD, Forbush KA, Perlmutter RM. Delayed thymocyte development induced by augmented expression of p56^{lck}. *J Exp Med*, 1991, 173(6): 1421–1432. [DOI](#)
- [18] Anderson SJ, Abraham KM, Nakayama T, Singer A, Perlmutter RM. Inhibition of T-cell receptor β -chain gene rearrangement by overexpression of the non-receptor protein tyrosine kinase p56^{lck}. *EMBO J*, 1992, 11(13): 4877–4886. [DOI](#)
- [19] Levin SD, Anderson SJ, Forbush KA, Perlmutter RM. A dominant-negative transgene defines a role for p56^{lck} in thymopoiesis. *EMBO J*, 1993, 12(4): 1671–1680. [DOI](#)
- [20] Cooke MP, Abraham KM, Forbush KA, Perlmutter RM. Regulation of T cell receptor signaling by a *src* family protein-tyrosine kinase (p59^{fyn}). *Cell*, 1991, 65(2): 281–291. [DOI](#)
- [21] Salmond RJ, Filby A, Qureshi I, Caserta S, Zamoyska R. T-cell receptor proximal signaling via the Src-family kinases, Lck and Fyn, influences T-cell activation, differentiation, and tolerance. *Immunol Rev*, 2009, 228(1): 9–22. [DOI](#)
- [22] Hernández-Hoyos G, Sohn SJ, Rothenberg EV, Alberola-Ila J. Lck activity controls CD4/CD8 T cell lineage commitment. *Immunity*, 2000, 12(3): 313–322. [DOI](#)
- [23] Legname G, Seddon B, Lovatt M, Tomlinson P, Sarner N, Tolaini M, Williams K, Norton T, Kioussis D, Zamoyska R. Inducible expression of a p56^{lck} transgene reveals a central role for Lck in the differentiation of CD4 SP thymocytes. *Immunity*, 2000, 12(5): 537–546. [DOI](#)
- [24] Olszowy MW, Leuchtman PL, Veillette A, Shaw AS. Comparison of p56^{lck} and p59^{fyn} protein expression in thymocyte subsets, peripheral T cells, NK cells, and lymphoid cell lines. *J Immunol*, 1995, 155(9): 4236–4240. [DOI](#)
- [25] Schmedt C, Saijo K, Niidome T, Kühn R, Aizawa S, Tarakhovsky A. Csk controls antigen receptor-mediated development and selection of T-lineage cells. *Nature*, 1998, 394(6696): 901–904. [DOI](#)
- [26] Schmedt C, Tarakhovsky A. Autonomous maturation of α/β T lineage cells in the absence of COOH-terminal Src kinase (Csk). *J Exp Med*, 2001, 193(7): 815–826. [DOI](#)
- [27] Lovatt M, Filby A, Parravicini V, Werlen G, Palmer E, Zamoyska R. Lck regulates the threshold of activation in primary T cells, while both Lck and Fyn contribute to the magnitude of the extracellular signal-related kinase response. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(22): 8655–8665. [DOI](#)
- [28] Zamoyska R, Basson A, Filby A, Legname G, Lovatt M, Seddon B. The influence of the src-family kinases, Lck and Fyn, on T cell differentiation, survival and activation. *Immunol Rev*, 2003, 191(1): 107–118. [DOI](#)
- [29] Seddon B, Legname G, Tomlinson P, Zamoyska R. Long-term survival but impaired homeostatic proliferation of Naïve T cells in the absence of p56^{lck}. *Science*, 2000, 290(5489): 127–131. [DOI](#)
- [30] Seddon B, Zamoyska R. TCR and IL-7 receptor signals can operate independently or synergize to promote lymphopenia-induced expansion of naive T cells. *J Immunol*, 2002, 169(7): 3752–3759. [DOI](#)
- [31] Seddon B, Zamoyska R. TCR signals mediated by Src family kinases are essential for the survival of naive T cells. *J Immunol*, 2002, 169(6): 2997–3005. [DOI](#)
- [32] Jameson SC. Maintaining the norm: T-cell homeostasis. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2(8): 547–556. [DOI](#)
- [33] Filby A, Seddon B, Kleczkowska J, Salmond R, Tomlinson P, Smida M, Lindquist JA, Schraven B, Zamoyska R. Fyn regulates the duration of TCR engagement needed for commitment to effector function. *J Immunol*, 2007, 179(7): 4635–4644. [DOI](#)
- [34] Gett AV, Sallusto F, Lanzavecchia A, Geginat J. T cell fitness determined by signal strength. *Nat Immunol*, 2003, 4(4): 355–360. [DOI](#)
- [35] Lanzavecchia A, Sallusto F. Progressive differentiation and selection of the fittest in the immune response. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2(12): 982–987. [DOI](#)
- [36] Kim RK, Yoon CH, Hyun KH, Lee H, An S, Park MJ, Kim MJ, Lee SJ. Role of lymphocyte-specific protein tyrosine kinase (LCK) in the expansion of glioma-initiating cells by fractionated radiation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 402(4): 631–636. [DOI](#)
- [37] Scales TM, Derkinderen P, Leung KY, Byers HL, Ward MA, Price C, Bird IN, Perera T, Kellie S, Williamson R, Anderton BH, Reynolds CH. Tyrosine phosphorylation of tau by the SRC family kinases lck and fyn. *Mol Neurodegener*, 2011, 6(1): 12. [DOI](#)
- [38] Lee KC, Ouwehand I, Giannini AL, Thomas NS, Dibb NJ, Bijlmakers MJ. Lck is a key target of imatinib and

- dasatinib in T-cell activation. *Leukemia*, 2010, 24(4): 896–900. [DOI](#)
- [39] Schade AE, Gonzalez-Stawinski G. Immunomodulation via targeted inhibition of antigen receptor signal transduction. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2008, 8(1): 1–6. [DOI](#)