
研究揭示TCR信号激活的分子机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/15750.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

9月7日，中国科学院生物物理所研究员朱明昭课题组与中科院院士、生物物理所研究员阎锡蕴课题组在Journal of clinical investigation上，合作发表了题为CD146 bound to LCK promotes TCR signaling and anti-tumor immune response in mice

的研究论文，首次报道了CD146分子在T细胞TCR信号激活中的作用，为基于T细胞的免疫治疗提供了新策略。

T淋巴细胞作为免疫系统中的重要组分和效应细胞，在抵抗细菌、病毒等外来病原体感染以及杀伤肿瘤细胞等方面扮演重要角色。T细胞功能的发挥依赖于T细胞受体（TCR）介导的信号通路的激活。TCR信号具有三大特点：灵敏、特异和快速反应，对T细胞的发育和活化十分重要。有关TCR胞内传递的信号已较明确，然而关于TCR信号的起始尚缺乏全面认识，限制了T细胞免疫疗法的临床应用。

TCR信号的起始是TCR特异性识别抗原肽并将胞外识别转化为可向胞内传递的信号的过程。目前存在关于TCR信号起始机制的争论，但一致认为非受体酪氨酸激酶LCK的激活是TCR信号起始的关键一环，阐明LCK激活的机制有利于深入了解TCR信号的起始。研究认为，LCK Y394的反式自磷酸化是LCK激活的关键。共受体分子如CD4/CD8被报道可以结合LCK (coreceptor-associated LCK)，促进LCK激活。然而，CD4/CD8的缺失并不阻碍T细胞的发育活化，只影响MHC特异性的T细胞识别，提示LCK的激活还存在其它调控形式。现已证明，LCK存在coreceptor-free的形式，并且coreceptor-free的LCK活性强于coreceptor-associated LCK活性。另外，在静息状态下的T细胞中已存在部分LCK的激活形式，而此时的LCK和CD4被分隔在独立的微簇中。上述证据提示存在coreceptor-free的LCK激活。

已有研究发现，CD146+T细胞代表了一类促炎性的T细胞，与自身免疫性疾病的发展相关，但关于CD146是否直接参与T细胞的活化仍有待探究。该研究中，研究人员通过利用多种条件性敲除小鼠，发现CD146直接参与胸腺T细胞的发育和外周T细胞的活化，两者均涉及TCR信号的激活。进一步的机制实验发现，膜上CD146分子同时存在单体和二聚体形式；在静息T细胞中，一小部分二聚化形式的CD146与一小部分coreceptor-free的LCK结合，维持基础的LCK活化。TCR在激活过程中会促进CD146的进一步二聚化，从而募集更多的LCK，促进LCK的自磷酸化。此外，coreceptor-associated LCK可能进一步加强并稳定TCR信号的激活（图1）。研究揭示的CD146与LCK的相互作用机制将有助于设计新型嵌合抗原受体T细胞用于肿瘤免疫治疗。

研究工作得到科技部、国家自然科学基金委员会和中科院青年创新促进会的支持。

[论文链接](#)

CD146促进T细胞激活的机制图

研究团队单位：生物物理研究所

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](#)转发