

共信号受体调控T细胞活化机制研究取得进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/42779.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！

共信号受体调控T细胞活化机制研究取得进展

。T细胞是适应性免疫系统的核心效应细胞，T细胞受体复合体作为T细胞膜表面关键的抗原识别受体，能够特异性识别由MHC分子呈递的外源抗原，进而介导T细胞激活与靶细胞清除。此前研究发现，在响应抗原刺激后，T细胞受体可通过与Lck激酶发生相分离介导T细胞快速活化，但共信号受体在此过程中的调控机制尚不明晰。

日前，中国科学院生物物理研究所等在共信号受体调控T细胞活化机制研究方面取得进展，系统解析了共刺激受体CD28与共抑制受体PD-1通过相分离调控T细胞活化的分子机制。

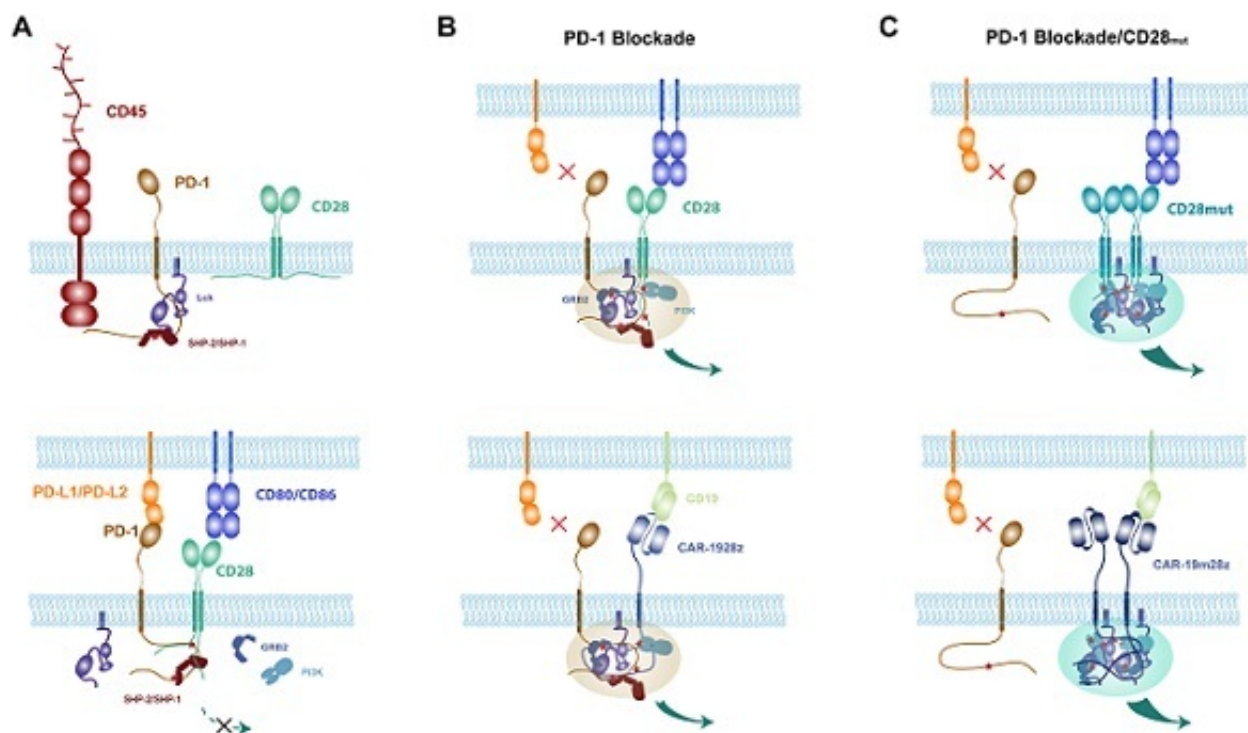
团队通过检测多种共信号受体与Lck激酶的相分离能力发现，共刺激受体CD28可与Lck激酶发生相分离，该过程促进了CD28膜上聚集与磷酸化，并推动肌动蛋白极化，从而增强T细胞IL-2分泌。研究揭示，磷酸化修饰的PD-1也可通过竞争性相分离，阻断CD28与Lck激酶之间的相互作用，但该抑制作用高度依赖PD-1的磷酸化程度，即单磷酸化PD-1仅被招募至CD28/Lck相分离液滴中，只有双磷酸化PD-1具备抑制CD28/Lck相分离的能力。上述结果证实CD28在信号通路中的双重调控模式。

基于分子动力学模拟鉴定关键结合位点，团队设计了相应突变体。二维膜体系实验证实，这些突变体与PD-1相分离受到抑制，但与Lck激酶相分离能力不受影响。团队进一步将CD28突变体应用于第二代CAR-T细胞设计中。体外实验显示，在不表达PD-L1条件下，突变型CD28 CAR-T与野生型CD28 CAR-T功能相当；当靶细胞表达PD-L1时，野生型CD28 CAR-T受到强烈抑制，基于4-1BB及突变型CD28的CAR-T受影响较小。为验证突变型CAR-T性能优势，团队在NSG小鼠中构建了基于Raji细胞的肿瘤模型，并进行CAR-T细胞治疗。结果表明，突变型CD28 CAR-T展现出与4-1BB CAR-T相近的治疗效果，而携带野生型CD28胞内域的CAR-T治疗效果较弱。

该研究深化了学界对复杂共信号调控网络的理解，为CAR-T细胞的理性设计与优化提供了重要指导。

相关研究成果发表在《美国国家科学院院刊》（*PNAS*）上。研究工作得到国家自然科学基金委员会、中国科学院等的支持。

[论文链接](#)



相分离介导CD28与PD-1对T细胞活化的双重调控及突变体解耦策略

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](https://www.iikx.com)转发