



生化细胞所和强磁场中心研究揭示人体免疫系统工作新机制 首次提出钙离子调控蛋白与膜相互作用新机理

文章来源：上海生命科学研究院 合肥物质科学研究院

发布时间：2012-12-04

【字号：小 中 大】

12月3日，国际权威学术期刊*Nature*（《自然》）在线发表了中科院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所/国家蛋白质科学中心（上海）许琛琦研究员领导的研究组和中科院强磁场科学中心王俊峰研究员课题组的最新成果。该研究首次证明：钙离子能够改变脂分子功能来帮助T淋巴细胞活化，提高T淋巴细胞对外来抗原的敏感性，从而帮助机体清除病原体。

提高免疫力，预防疾病是人们的迫切需要。人体的免疫系统复杂而精确，其中T淋巴细胞（简称T细胞）是一种关键的功能细胞，是保证机体健康的基础，与多种疾病直接相关（如肿瘤、艾滋病、免疫缺陷症、自身免疫病等）。艾滋病毒正是通过感染T细胞从而破坏人的免疫系统并使人致病。

T细胞发挥功能的基础是识别外来的抗原，这项功能由T细胞抗原受体（TCR）来行使。每一个T细胞表面都有几千个TCR，像哨兵一样担任警戒任务；TCR的周围是脂质分子，它们通过静电力将TCR的活化位点屏蔽起来，保证它们在没有抗原的时候不会活化，接受抗原刺激后则快速活化，由此调控着“哨兵”的战斗力。抗原激活TCR是T细胞免疫反应关键性的一步。经过长期的进化，TCR能够监测到非常微量的抗原信号，从而保证机体能高效以及快速地清除入侵的病原体。TCR如何被抗原活化以及T细胞如何获得这么高的抗原敏感性还是悬而未决的问题。

钙离子是人体内必需金属离子，除了组成骨骼和牙齿外，还在细胞内担任非常重要的“信号使者”的角色。T细胞被抗原活化后，细胞外的钙离子会通过钙离子通道流入细胞内，细胞内钙离子浓度会在数秒之内提高10倍，并维持几个小时。这些钙离子能够直接结合TCR周围的脂质分子，中和它们的负电荷，从而解除脂质分子对TCR活化位点的屏蔽，帮助TCR活化，将比较弱的抗原刺激信号放大，使得T细胞获得完全的效应功能。这种机制大大提高了T细胞对抗原的敏感性。

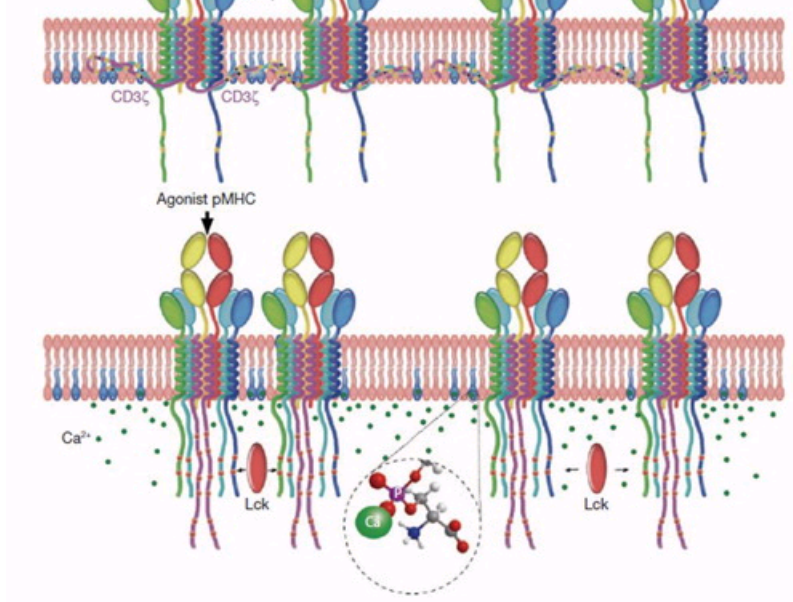
该项研究充分利用了中科院强磁场科学中心的国家大科学工程实验装置，结合纳米碟（Nanodiscs）技术，建立了一种研究蛋白与膜相互作用的新方法。膜蛋白是生物膜功能的主要执行者，其与生物膜的相互作用一直以来是相关研究的热点问题；但局限于相关结构生物学检测手段较为单一，以及体外模拟真实磷脂双分子层的类脂环境等困难，也是长期以来的研究难题。核磁共振技术是能够提供水溶液中大分子原子分辨率结构信息的唯一手段，在研究大分子间的弱相互作用及其动力学性质方面具有独特的优势。

美国科学院院士，斯坦福大学医学院免疫、移植与感染研究所所长，著名免疫学家Mark Davis教授指出，这项工作“非常漂亮并令人激动”，揭示了钙离子对TCR活化及其T细胞生理功能的重要作用，解决了T细胞活化的一个关键性问题。

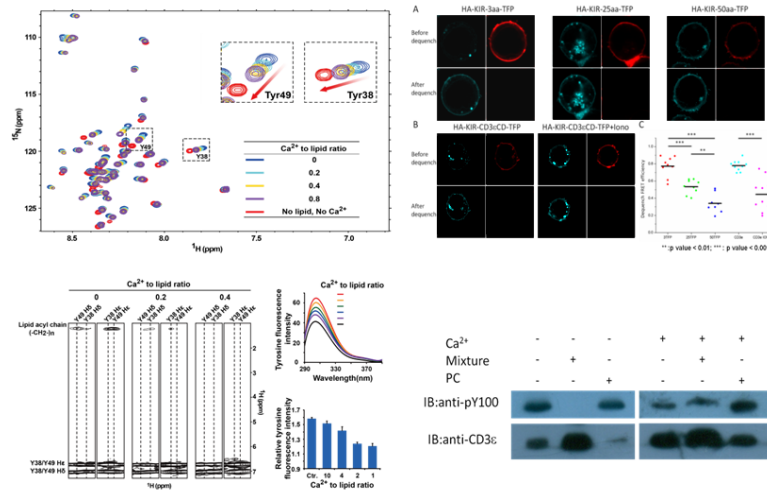
中科院上海巴斯德研究所所长孙兵教授指出，钙信号通路是多种疾病的药物靶点。这项新的成果对治疗多种T细胞相关的疾病（如自身免疫病，慢性病毒感染，肿瘤等）有很好的指导意义。

中科院上海生科院生物化学与细胞生物学研究所和中科院强磁场科学中心是文章的共同通讯单位，清华大学刘万里研究组也参与了合作研究。研究得到了中国科学院百人计划、科技部、国家自然科学基金委及上海市科委的经费支持。

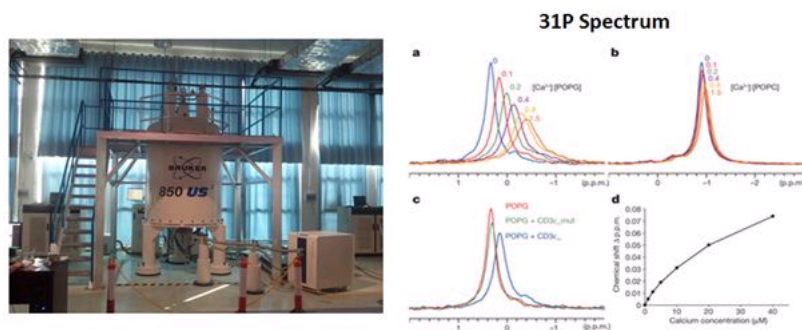
[文章链接](#)



钙离子能够改变脂分子功能来帮助T淋巴细胞活化，提高T淋巴细胞对外来抗原的敏感性，从而帮助机体清除病原体。



钙离子导致酪氨酸信号模体从细胞质膜上解离下来，促进其磷酸化位点磷酸化



强磁场科学中心850MHz核磁共振谱仪及磷谱实验

打印本页

关闭本页