

微型述评

编者的话:近年来,新发现的基因以 1000/天的数量增长,新测定的蛋白质三维结构以 1000/年的速率增加,被 SCI 收录的生命科学期刊(农、医、环境除外)已达 1370 种。生命科学中的新信息真如潮水涌流。本刊作为传播这些信息的载体,必须努力提高容量,加快传播速度。为此,自本期起,本刊特设“微型述评”栏目,发表那些选题新、文字短(不超过 3000 字)、信息密度大的综述性文章。我们鼓励作者撰写微型述评,并对这类稿件从速审定,快速发表,稿酬从优。希望作者、读者与我们共同努力,办好这个栏目。

抗原呈递分子三维结构与功能研究进展

曾宗浩

(中国科学院生物物理研究所,北京 100101)

抗原呈递分子是分布在抗原呈递细胞表面的糖蛋白,它们在细胞免疫过程中,担任抗原搜集和转运的任务,并通过与 T 细胞受体(TCR)的结合,使免疫系统能够区分自身和外来抗原而产生正常的免疫反应。40 年代,通过对器官移植的研究发现称为主要的组织相容性复合物(MHC)的基因是异体排斥的主要决定因素。到 70 年代发现 T 细胞并不能识别自由状态下的抗原而只能识别与 MHC 的表达产物非共价结合的多肽抗原,从而确认了 MHC 在免疫应答中的中心地位。MHC 有两类表达产物: I 型和 II 型 MHC 分子(又称 MHC 抗原,也简称为 MHC)。人的 MHC 又称为人白细胞抗原(HLA)。

I 型 MHC 由一条长的 α 链和 β_2 微球蛋白非共价连接而成, II 型 MHC 则包含两条长度相当的多肽链。分别在 1987 年和 1993 年首次测定了 I 型 MHC (HLA-A2) 和 II 型 MHC (HLA-DR1) 的晶体结构,其间和随后陆续测定了约 20 种 MHC 及其与多肽抗原结合的晶体结构。这些研究确定了抗原结合部位的基本折叠模式: 在 8 条肽段组成的反平行 β 片之上安放着两条 α 螺旋。多肽结合在两螺旋之间的凹槽中,在典型的情况下,多肽顺着凹槽成伸

展状,或成弓形安放,肽链两端象锚一样插入凹槽两端(I 型),或伸出于凹槽之外(II 型), I 型和 II 型 MHC 分别能结合约 8~10 或 10~20 个残基组成的多肽。1995 年非经典的 I 型 MHC (H2-M3) 的晶体结构则展示了 MHC 与甲酰化的多肽抗原结合的情形。其甲酰化的 N 端插入凹槽中, C 端则伸出凹槽之外。相信作为抗原的多肽的结合构象也会呈现一定的多样性。

MHC 与多肽的结合具有广谱性,即 MHC 的某个变种可与符合某种模式的一类多肽结合。通过与 TCR 的结合可以提高对抗原的选择性。1996 年相继发表了两种 TCR 与 MHC 以及多肽抗原复合物的晶体结构^[1,2]。这些结构证实, TCR 的两个多变结构域的互补决定区从凹槽的上方与 MHC 的两条 α 螺旋及夹在中间的作为抗原的多肽结合(图 1)。通过这种方式, TCR 既能区分不同抗原,也能区分不同的抗原呈递分子。I 型或 II 型 MHC 还分别与 CD8 或 CD4 结合。CD8 与 MHC 复合物的晶体结构也已得到^[3]。

收稿日期: 1997-12-10, 修回日期: 1997-12-25

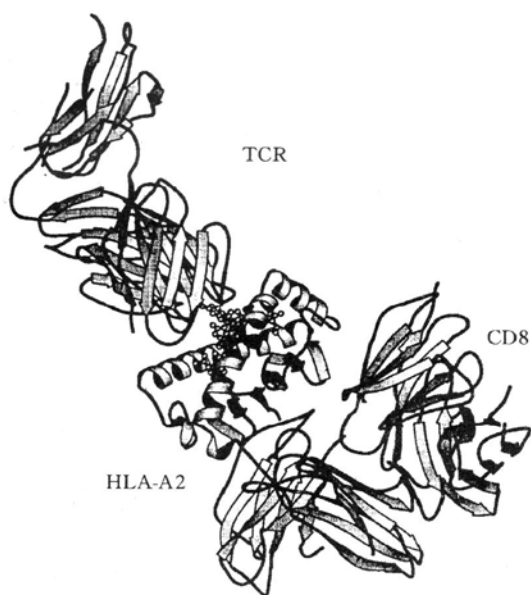


图1 I型MHC分子HLA-A2与来自人T淋巴细胞病毒的多肽抗原, T细胞受体和辅助受体CD8相互作用图
原子坐标由两个晶体结构(PDB库, 1akj和1ao7)拟合HLA部分得到, 图形用程序MOLSCRIPT画出.
多肽抗原用球棍模型, 其余用条带模型表示.

第三类抗原呈递分子是与I型MHC有远缘关系的分子CD1^[4]. CD的意思是分化簇(cluster of differentiation). 在70年代末, 作为第一种用单克隆抗体技术发现和定义的人白细胞分化抗原, 而有CD1的名称. 人的CD1

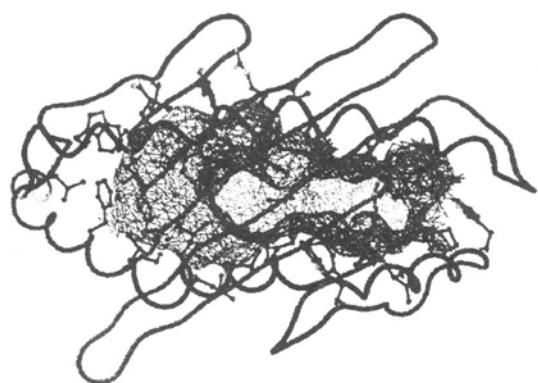


图2 推测的CD1与抗原的结合部位图
网格显示出分子的内表面. 整个内表面像个大口袋, 开口偏右, 呈狭长形. 左侧底部呈圆盘状. 右侧底部较小. 这种形状不适合结合呈分支状的伸展肽链. 如果结合脂类, 疏水的尾巴可以某种恰当的方式放在底部, 而亲水部分放在开口处.

基因位于不同于MHC的染色体上, 共有5种(CD1a, b, c, d, e). 小鼠有两种(CD1d1, d2). 1997年7月, 《Science》报道了第一个CD1(小鼠CD1d1)的晶体结构^[5], 证实CD1与I型MHC有极为相似的三维结构. 结构的变化主要表现在两个方面, 一是各结构域之间的相互关系, 二是推测的与抗原结合部位的几何和化学环境. 前者可能有助于T细胞区别MHC和CD1, 后者则强烈地提示CD1可能是结合非多肽类的抗原呈递分子(图2).

在推测的抗原结合部位, 与MHC相比较, 凹槽的开口变短变窄, 底部变深变宽. 在凹槽的一端形成一个大口袋, 其形状象中央凹陷的圆盘, 直径约为1.5~1.8 nm. 在凹槽的另一端, 则有一个小口袋. 整个结合部位的表面积较MHC增加了约一倍. 其上分布的原子, 以疏水的为主(90%). 个别极性原子分布在凹槽一侧和开口处. 在两个口袋内部, 没有适合于形成氢键和稳定带电原子的侧链. 凹槽的这种几何和化学性质的改变, 极大地降低了其与多肽结合的可能性, 相反却适合于结合脂类. 象脂类转运蛋白一样, 可以把疏水的尾巴放在口袋内, 而极性的部分放在凹槽入口处或伸出于凹槽之外. 最近的实验证实了这些基于结构的推测^[6]: 可以与CD1b结合的抗原是从分枝杆菌(如结核杆菌, 麻风杆菌)细胞壁上找到的分枝杆菌酸, 磷酸酯类和葡萄糖单霉菌酸脂类等化学物质. 这些脂类的共同特点是有一个亲水的头部和两条疏水的尾巴. 实验还显示, 能被T细胞识别的是亲水的头部, 而不是疏水的尾巴. 这些结果尚待进一步的实验证实和弄清如结合部位, TCR识别, 免疫应答等诸多问题.

参 考 文 献

- 1 Garcia K C, Degano M, Stanfield R L *et al.* An $\alpha\beta$ T cell receptor structure at 2.5 Å and its orientation in the TCR-MHC complex. *Science*, 1996, **274** (5285): 209~219
- 2 Garboczi D N, Ghosh P, Utz U *et al.* Structure of the complex between human T-cell receptor, viral peptide and HLA-A2. *Nature*, 1996, **384** (6605): 134~141
- 3 Gao G S, Tormo J, Gerth U C *et al.* Crystal structure of the

- complex between human CD8 α and HLA-A2. *Nature*, 1997, **387** (6633): 630~ 634
- 4 Porcelli S A. The CD1 family: a third lineage of antigen presenting molecules. *Adv in immunology*, 1995, **59**: 1~ 98
- 5 Zeng Z H, Castano A R, Segelke B W *et al.* Crystal struc-

- ture of mouse CD1: an MHC-like fold with a large hydrophobic binding groove. *Science*, 1997, **277** (5324): 339~ 345
- 6 Moody D B, Reinhold B B, Guy M R *et al.* Structure requirements for glycolipid antigen recognition by CD11r restricted T cells. 1997, *Science*, **278** (5336): 283~ 286

蛋白质的豆蔻酰化

许正平

(浙江大学生物科学与技术系, 杭州 310027)

李伯良

(中国科学院上海生物化学研究所, 上海 200031)

蛋白质豆蔻酰化是指真核细胞中豆蔻酰基在豆蔻酰 CoA: 蛋白质 N 端豆蔻酰转移酶 (Myristoyl CoA: protein N-myristoyltransferase, NMT) 的催化下, 从豆蔻酰 CoA 转移至蛋白质 N 端甘氨酸残基并形成酰胺键的一种蛋白质脂酰基修饰方式, 为翻译偶联的不可逆过程^[1]. 自 1982 年发现 cAMP 依赖蛋白激酶 N 端被豆蔻酰化后, 已确定了 100 多种豆蔻酰化蛋白质. 另外, 在蛋白质的序列库中还发现很多蛋白质含有豆蔻酰化位点. 本文对蛋白质豆蔻酰化的生物学功能及调控等作一简述.

1 豆蔻酰化蛋白及其生物学功能

细胞内豆蔻酸占总脂肪酸的比例小于 1%, 那么, 在进化中为什么会选择豆蔻酸这种稀有脂肪酸作为新生肽 N 端的修饰基团呢? Peitzsch 和 McLaughlin 认为原因在于其中等程度的疏水性有利于与膜 (或蛋白质) 的可逆结合, 而其他脂肪酸如软脂酸等由于疏水性大, 结合比较牢固. 因此, 推测豆蔻酰化与蛋白质的调节控制有关.

已发现的豆蔻酰化蛋白主要可分为以下几大类: 丝氨酸/苏氨酸激酶、酪氨酸激酶、激酶底物蛋白、磷酸酯酶、参与信号传导的其他蛋白 (如 G 蛋白 α 亚基)、蛋白和囊泡运输的调控蛋白以及病毒的结构或非结构蛋白.

豆蔻酰化蛋白质参与了细胞生长发育、信号传导和肿瘤发生以及病毒复制组装等重要生

理过程^[1]. 其实, 前三者都与信号传导有关, 因为细胞的生长发育是通过信号传导来调节的, 而肿瘤发生则与信号传导的异常有关.

参与信号传导的豆蔻酰化蛋白有 cAPK Ca 亚基等丝氨酸/苏氨酸激酶, 多种酪氨酸激酶, 钙调磷酸酶 B 亚基, MARCKS, G 蛋白 α 亚基和 ADP 核糖基化因子等. G 蛋白介导的信号传导途径、酪氨酸激酶介导的信号传导途径和蛋白/囊泡运输过程中均有豆蔻酰化蛋白的参与^[2]. 最近, 发现 cGMP 依赖的蛋白激酶 II (cGK II) N 端是豆蔻酰化的, 而该蛋白在 cGMP 介导的信号传导途径中发挥重要作用^[3]. 其实, 在三类与生长因子信号传导途径有关的蛋白激酶家族中, 均含酰化蛋白质, 说明酰化的形式可能决定激酶与其他调节分子作用的方式^[2].

Src 家族酪氨酸激酶的膜结合与致癌性和细胞转化功能密切相关, 而豆蔻酰修饰是这些激酶膜结合的一个关键因素. 无豆蔻酰化的 Src 和 Lck 不能诱发细胞转化. Magnuson 等发现在结肠癌发生的早期, 细胞中 NMT 活力明显上升, 认为高水平的豆蔻酰转移酶活性可能导致蛋白质的畸形豆蔻酰化, 从而引起信号传导的紊乱, 最终导致肿瘤的发生. 这些说明 NMT 的活性/表达在正常细胞中是受调控的. 事实上, King 等在牛脑中已分离纯化了一种

收稿日期: 1997-06-23, 修回日期: 1997-10-15