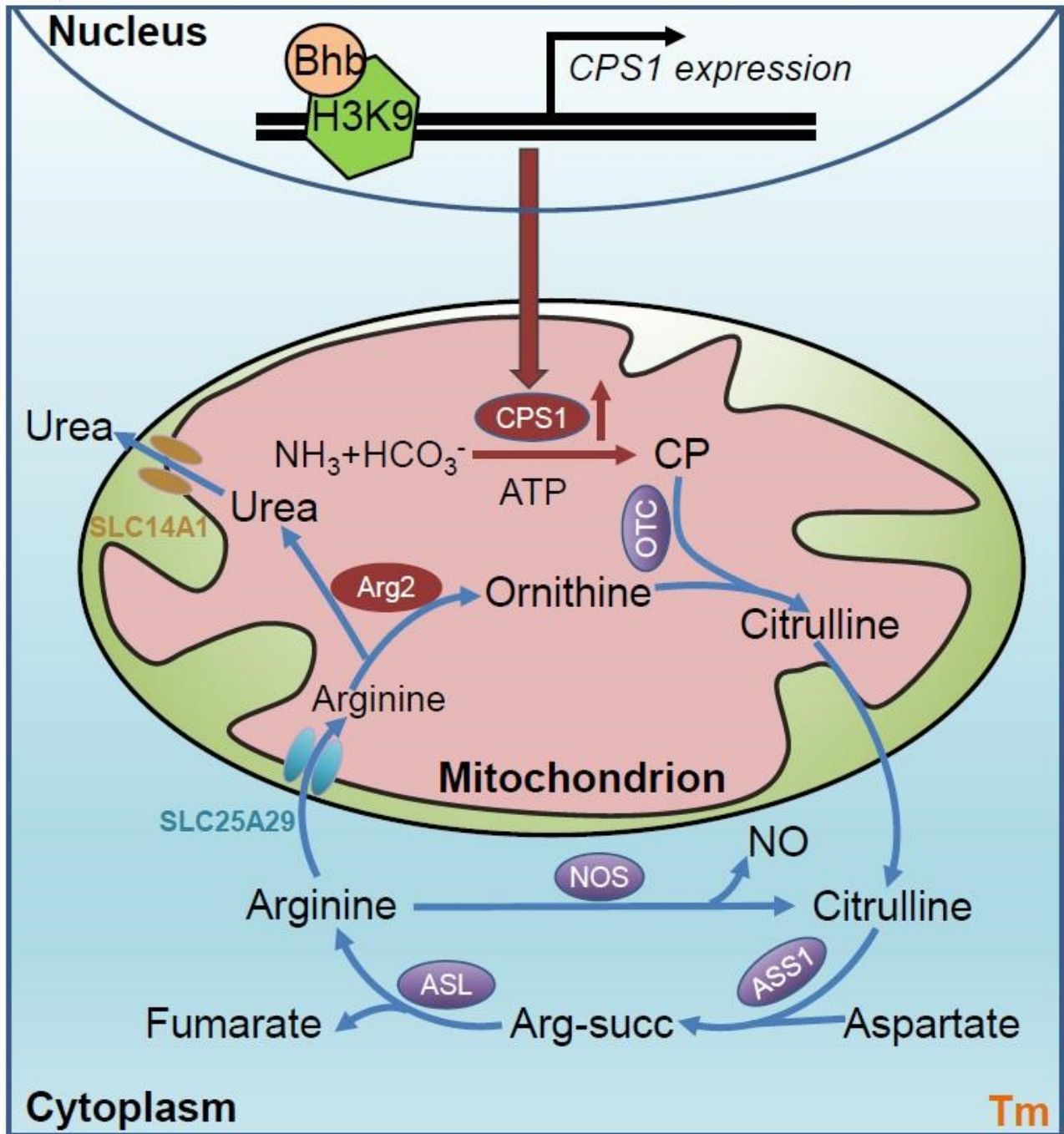

解开记忆性T细胞记忆之谜的另一把“钥匙”

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/21135.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！

解开记忆性T细胞记忆之谜的另一把“钥匙”。



研究成果示意图(课题组供图)

12月6日，国际顶尖免疫学杂志《自然·免疫学》(Nature Immunology)在线发表了中国医学科学院基础医学研究所、华中科技大学基础医学院黄波教授课题组的一项最新研究。该研究揭示尿素循环代谢对于维持记忆性T细胞的发育和长期存活具有重要意义，从全新的代谢途径解释了T细胞记忆形成这一基本的免疫学问题。

众所周知，机体通过多种机制抵御外源物的入侵，记忆性T细胞在遇到同种抗原时，凭借其能快速增殖和活化的特点，能够迅速清除病原体或者肿瘤，从而限制疾病的进一步发展。这一特点使得记忆T细胞也成为抗肿瘤免疫的主力军，对于防止肿瘤复发也具有重要的意义。

但遗憾的是，国内外科学家尚未从根源上解析记忆性T细胞维持长寿命的原因。

记忆性T(Tm)细胞属于一类典型的长寿命细胞，其能在机体内存活数月甚至数年乃至终生，是疫苗保护、肿瘤免疫治疗、机体抗病毒感染的基础。为此，黄波课题组长期致力于揭示记忆性T细胞维持长寿命的关键代谢特征。

2018年，该课题组发现记忆性T细胞的长期存活与糖异生—糖原代谢这种独特的代谢模式有关，Tm通过高表达糖异生途径的关键限速酶磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶PCK1而促进糖原的合成，又通过磷酸戊糖途径产生还原型NADPH，维持高水平的还原性谷胱甘肽，及时清除胞内的氧自由基，从而维持记忆性T细胞的长期存活。

Tm由效应性T细胞衍生而来，二者为何PCK1的表达发生差异？

为了回答这一科学问题，黄波课题组继续深入研究，发现记忆性T细胞中存在酮体代谢，与常规认为酮体的能量供应不同的是，Tm中酮体代谢通过 α -羟基丁酸促进组蛋白的表观遗传修饰介导PCK1的高表达，在记忆性T细胞的功能维持和长期存活中发挥重要作用，相关研究成果于2018年和2020年相继发表于《自然·细胞生物学》。

黄波告诉《中国科学报》，细胞需要利用能量分子ATP维持生命活动。葡萄糖和脂肪酸氧化是生成ATP的主要来源。此外，氨基酸在脱氨基后也可以被氧化以提供或调节能量生成。然而，在细胞产生ATP的过程中，作为副产物的活性氧(ROS)和氨(NH₃)也不可避免地产生，且这两种物质都具有细胞毒性，损害细胞寿命。因此，长寿细胞必须利用高效的机制来清除ROS和氨以延长存活时间。

在此前的研究中，课题组已经揭示了记忆T细胞如何清除ROS，但是CD8⁺Tm细胞是否能够通过代谢清除有毒的氨仍然是未解之谜。

黄波表示，氨基酸的脱氨基是细胞内氨的主要来源，主要通过两个步骤：第一步是转氨基作用介导的谷氨酸或谷氨酰胺的生成，第二步则是谷氨酸或谷氨酰胺的脱氨基作用生成。一般认为，氨在肝脏中通过尿素循环进行处理，肝细胞从外周循环中吸收氨，并使用氨基甲酰磷酸合成酶-1(CPS1)催化氨和碳酸氢盐(HCO₃⁻)，在线粒体中形成氨基甲酰磷酸(CP)。然后，CP与鸟氨酸反应，通过鸟氨酸氨基甲酰磷酸转移酶(OTC)生成瓜氨酸。瓜氨酸之后进入胞浆，通过精氨酸琥珀酸合成酶1(ASS1)与天冬氨酸结合生成精氨酸，然后精氨酸裂解酶(ASL)将其代谢为精氨酸和延胡索酸，最终精氨酸酶1(ARG1)将精氨酸水解为鸟氨酸和尿素，最后鸟氨酸进入线粒体形成循环。

不过，传统观念认为尿素循环只发生在肝脏，但研究人员另辟蹊径，通过构建特异性抗原记忆性T细胞体内过继模型、同位素示踪技术和超高分辨液相质谱联用等方法首次证明了尿素循环存在于记忆T细胞中并发挥重要功能，并通过一系列动物模型和体外机制分析验证了尿素循环对Tm细胞记忆维持是必须的。

在随后的研究中，研究人员进一步发现与传统的尿素循环通过精氨酸酶1产生尿素不同的是，CD8⁺Tm细胞利用定位于线粒体的精氨酸酶2催化精氨酸生成尿素，并进一步研究了精氨酸和尿素分别通过SLC25A29和SLC14A1两种溶质蛋白转运体进出线粒体；深入的机制研究还发现，除了尿素循环，CD8⁺Tm细胞还利用瓜氨酸循环进行解氨作用，与尿素循环联合发挥作用。

此外，研究人员还利用多种动物模型验证了尿素循环关键酶Cps1的基因表达对Tm细胞氨处理和

记忆维持至关重要并利用表观遗传学手段发现Cps1转录启动子区域 3-羟基丁酰化是诱发Cps1表达的关键。最后在体内肿瘤治疗模型中，Cps1高表达的Tm细胞也显示出更高效的抗肿瘤功能，为T细胞回输的免疫治疗提供了全新的代谢调控思路，有着明确的临床转化意义。

此项研究将使我们从全新的代谢角度阐明Tm细胞长期存活的机制，并将提供一种全新的T细胞抗肿瘤思路和转化手段。黄波说。

据悉，此项研究工作得到了国家自然科学基金(81788101，82071864，82150103)、中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2021-I2M-1-021)的支持。华中科技大学基础医学院副教授唐科、张华峰和博士研究生邓经辉为论文的共同第一作者，黄波为论文通讯作者。(来源：中国科学报张思玮)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41590-022-01365-1>

作者：黄波等 来源：《自然—免疫学》

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