谁懂啊！癌细胞的“内心”

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/24270.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！

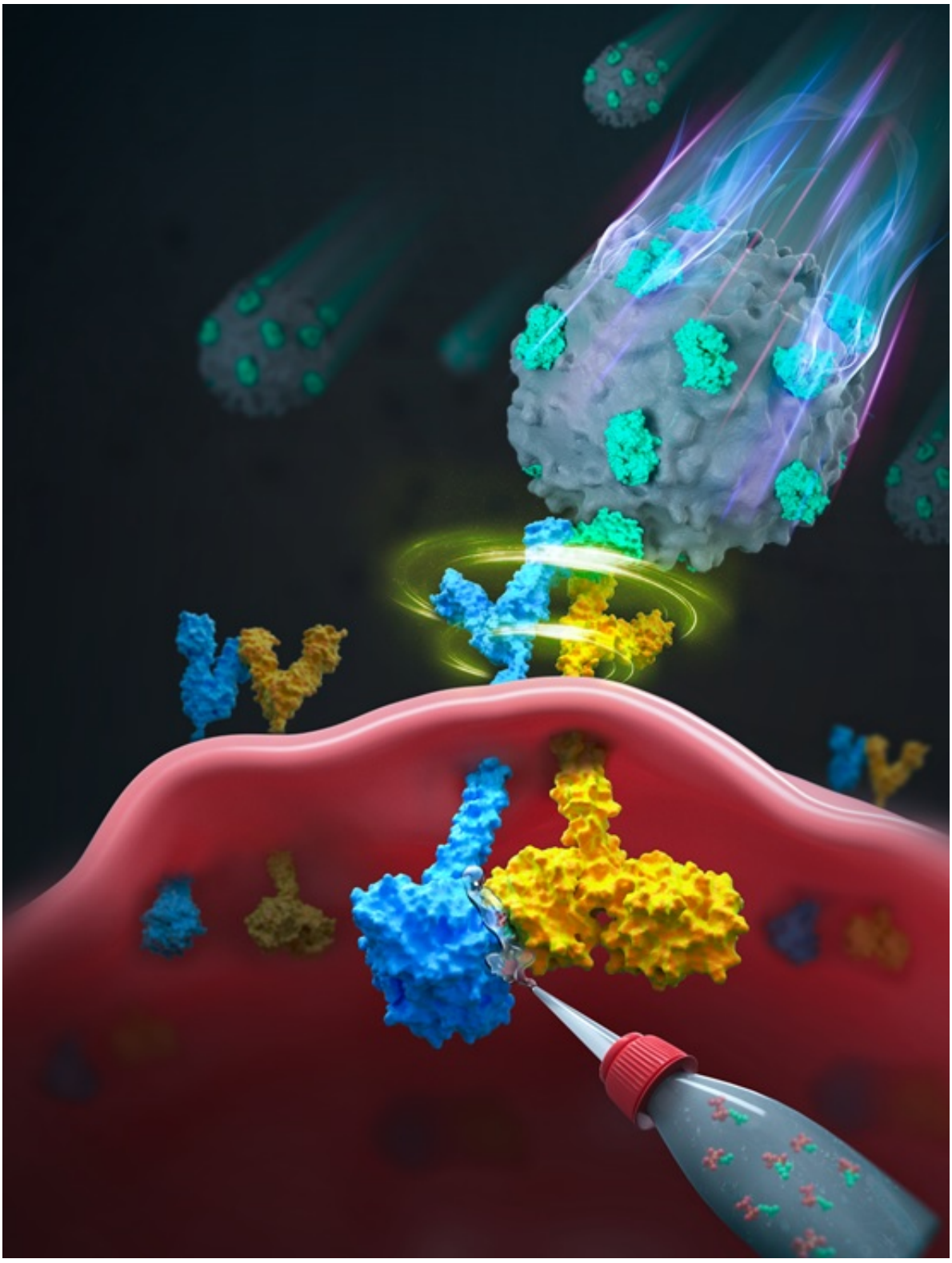
谁懂啊！癌细胞的“内心”。 自T细胞被发现以来，其识别机制一直是免疫学研究的核心问题。

T细胞如何探知癌细胞的内心变化？9月6日，《自然》杂志在线发表了清华大学教授张永辉团队和湖北大学生命科学院教授郭瑞庭团队完成的免疫学重要突破。他们揭示了γδT细胞的免疫识别机制，为免疫治疗和疫苗研发等带来了新的前景。

另一类T细胞的神秘识别机制

20年前我就开始关注这个问题了。深夜11点，张永辉还没有离开清华大学药学院的办公室。这是他的工作常态。

2003年，张永辉在美国就开始研究与γδT细胞相关的代谢通路。他介绍，免疫系统是人体抵御外界细菌、病毒，保护机体正常运转的重要机制。其中，T细胞是免疫系统中最重要的成分之一，担负着识别异我，发出警示信号，启动免疫机制的重要作用。αβT细胞和γδT细胞是T细胞的两种类型。



膦抗原交联BTN3A1和BTN2A1胞内域后，诱导胞外域的表位暴露，从而有效地与TCR结合。受访者供图

其中，αβT细胞的识别机制研究分别在1980年和1996年两次获得诺贝尔奖。然而，另外一类T细胞——γδT细胞的免疫识别机制一直没有得到全面解析。

张永辉告诉《中国科学报》，αβT细胞的免疫识别机制已经成为一套经典理论。αβT细胞对异我的识别依赖于目标细胞——病原体或肿瘤细胞表面的相容性复合体蛋白（MHC）。多肽抗原能够锚定在MHC的胞外段，从而与αβT细胞受体发生相互作用，启动αβT细胞的活化。

对αβT细胞识别机制的认知，奠定了众多医疗技术的理论基础，包括疫苗接种、自身免疫疾病治疗及肿瘤细胞治疗等。张永辉说，然而，γδT细胞的识别机制非常独特，它对异我的识别既不通过MHC，也不依赖于多肽抗原。深入了解γδT细胞的生物学机制将有望拓展医学技术的应用领域，摆脱αβT细胞的传统框架。

科学的认知需要积累，不是一蹴而就的。张永辉说，γδT细胞识别机制的研究经历了很长的时间。

直到上世纪90年代，科学家才慢慢发现，γδT细胞之所以能对肿瘤或病原体发生反应，是因为这些异我细胞内部能产生磷抗原。而磷抗原能够激活人体外周血中最大类的γδT细胞。

然而，处于靶细胞外部的T细胞如何感知隐藏在其内部的磷抗原，也就是靶细胞内心的变化，终究很难于理解。

直到2010年前后，科学界开始将注意力集中在一种跨膜蛋白BTN3A1的重要作用。

这个时候，张永辉回到清华大学开始建立自己的课题组，探索代谢对免疫的调控，并提出类异戊二烯这类自然界最保守、最广泛的代谢通路对免疫的影响是深刻且久远的。

磷抗原实际上是类异戊二烯这种脂质产物的起始原料或者中间体。张永辉说，此后，科学家们渐渐发现了磷抗原激起免疫机制的一张张拼图。

曾被经典理论带偏的研究

靶细胞跨膜蛋白BTN3A1对于γδT细胞的作用，就像MHC对于αβT细胞的作用。张永辉说，然而，抗原结合在MHC的胞外段进而活化T细胞是免疫学领域内对αβT细胞识别机制的经典理解，这也误导了一些学者在γδT细胞识别模式上犯了形式上的错误。

2013年，一项发表在《自然—免疫》上的研究指出，磷抗原通过与靶细胞上跨膜蛋白BTN3A1胞外段的结合来启动T细胞。尽管这一机制类似于传统的多肽抗原通过与MHC分子的胞外段结合来激活αβT细胞的方式，但与磷抗原在靶细胞内部产生的情况不相符，引发了学界的质疑。

2019年，张永辉团队探索跨膜蛋白BTN3A1的晶体结构。当时还在张永辉团队攻读博士学位的论文第一作者杨云云通过结构生物学实验证实，BTN3A1的胞内段才是磷抗原结合的位点。这一成果在《免疫学》杂志上发表后，解决了长期存在的学术争议。

可这也带来了理解上的困难——既然结合位点在靶细胞内部，那么γδT细胞如何才能识别靶细胞内部的抗原变化呢？

我原来是学化学的，转到免疫学研究上来。所以，张永辉对分子之间的相互作用很敏感。这帮助他产生了一个重要的设想。

因为γδT细胞受体对肿瘤及病原体的感知异常灵敏，而磷抗原与BTN3A1的结合强度远不足于高效激活γδT细胞。张永辉团队因此推测，在这个过程中存在着BTN3A1的免疫伙伴——或许是一个尚未被发现的蛋白。

跨膜蛋白千千万，筛选起来谈何易。

杨云云进入到郭瑞庭团队继续相关研究，而正在攻读博士学位的袁琳洁接过了棒。面对困难，咬着牙也要上，那就是一个一个蛋白地筛选。

经过了漫长的筛选研究，袁琳洁终于找到了那个神秘的免疫伙伴，那就是BTN2A1，它和BTN3A1长得非常相似，简直就像一对双胞胎。

这时候，他们信心倍增，准备再接再厉，搞清楚整个识别机制后再发表论文。

然而，意外发生了。2020年，澳大利亚的科学家率先在《科学》杂志上报道了类似的发现，并且明确了BTN2A1的胞外段直接与γδT细胞受体结合。

得知这个消息后，团队成员是崩溃的。

冷静之后，张永辉鼓励大家振作。因为《科学》的发现证明他们的假设和研究思路都是正确的。与此同时，《科学》杂志报道的内容还没有完全讲清楚胞内段的结合是如何发生，继而又如何导致胞外段对T细胞的激活，以及两个跨膜蛋白究竟如何团结协作……

这个问题还有未解之谜，还有空间，必须坚持下去。

免疫学里的分子胶水

胞内是磷抗原的起始，跨膜‘双胞胎’蛋白的作用，必定离不开胞内的研究。张永辉说。

9月6日深夜，论文正式在线，张永辉发了这样一条朋友圈：这项研究穷尽了实验室的力量。从CRISP—CAS9筛选开始，从人到羊驼，这篇nature文章涵盖了6个单细胞原子力显微镜测试，12个晶体结构的获取，13个磷抗原的化学合成，39个ITC研究，39个Chimeric engineering，多次MD计算，无数的免疫实验及其它生物物理测试。

通过多种技术，他们详细地展示了磷抗原如何像分子胶水一样，促进了BTN3A1与BTN2A1在靶细胞内部的紧密结合。

分子胶水这一自然现象的发现已经有30余年历史。张永辉介绍，顾名思义，胶水的功能是黏附，美国科学家Stuart L Schreiber在30年前发现环孢素能够将两个原来不相干的蛋白拉到一起。这是分子胶水概念的来源。

但此前很少有人在免疫学里应用到分子胶水这一概念。这一次，依然是早年学习的化学知识为他

们的团队找到了完美的解释。

BTN3A1与BTN2A1往往相伴相随，它们的胞外部位结合在一起，胞内部位互相分离。当磷抗原像胶水一样把二者位于细胞内的部位拉到一起后，原来挨在一起的胞外结合部分开了。

分开后自由的BTN3A1与BTN2A1同时与gdT细胞结合。个人的力量是有效的，合作的力量是强大的。张永辉说，两个蛋白共同参与了对磷抗原的捕获和对gdT细胞的激活，这一发现完美地解释了γδT细胞的超强免疫监视能力——即在两个蛋白的协同作用下，即使存在少量的磷抗原，它也能够被高效地锁定。

农历大年三十，张永辉把论文投给了《自然》杂志。大年初一的鞭炮声把他吵醒，打开电脑，他收到了论文已经送审的邮件。

一个月后，评审意见返回，其中两名评审人给出了高度的评价，另一名评审人则提出了许多修改要求。3个月后修改稿发回，他们陷入了漫长的等待中。

论文尚未确定能否发表，但张永辉还是在6月里斯本举行的γδT细胞国际会议上报告了他们的工作。详实而精彩的演讲得到了免疫学同行的认可。

或许是那次报告让同行们了解了我是如何从化学的角度看待免疫识别。张永辉说，很快论文被接受了。

T细胞对磷抗原的识别为疫苗接种和自身免疫性疾病的治疗带来了新思路。张永辉说，一种癌细胞几乎就对应一种多肽抗原。在癌症治疗和疫苗研制过程中，传统的利用αβT细胞的疗法需要针对多样化的多肽抗原定制方案。而胞内产生的磷抗原却只有一种，因而更易于识别。

不过，他强调，由于磷抗原不稳定，容易水解，成药性差，可以考虑通过一种药物分子替代磷抗原，实现分子胶水的功能，使得γδT细胞能够高效地识别和攻击肿瘤细胞和感染细胞。

希望我们的工作能打开认知尘封的大门，引来免疫治疗新的曙光。张永辉说。
（来源：中国科学报 李晨）

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41586-023-06525-3

作者：郭瑞庭等 来源：《自然》

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