营养与健康所发现调节性T细胞外周分化命运决定新机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/25983.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！

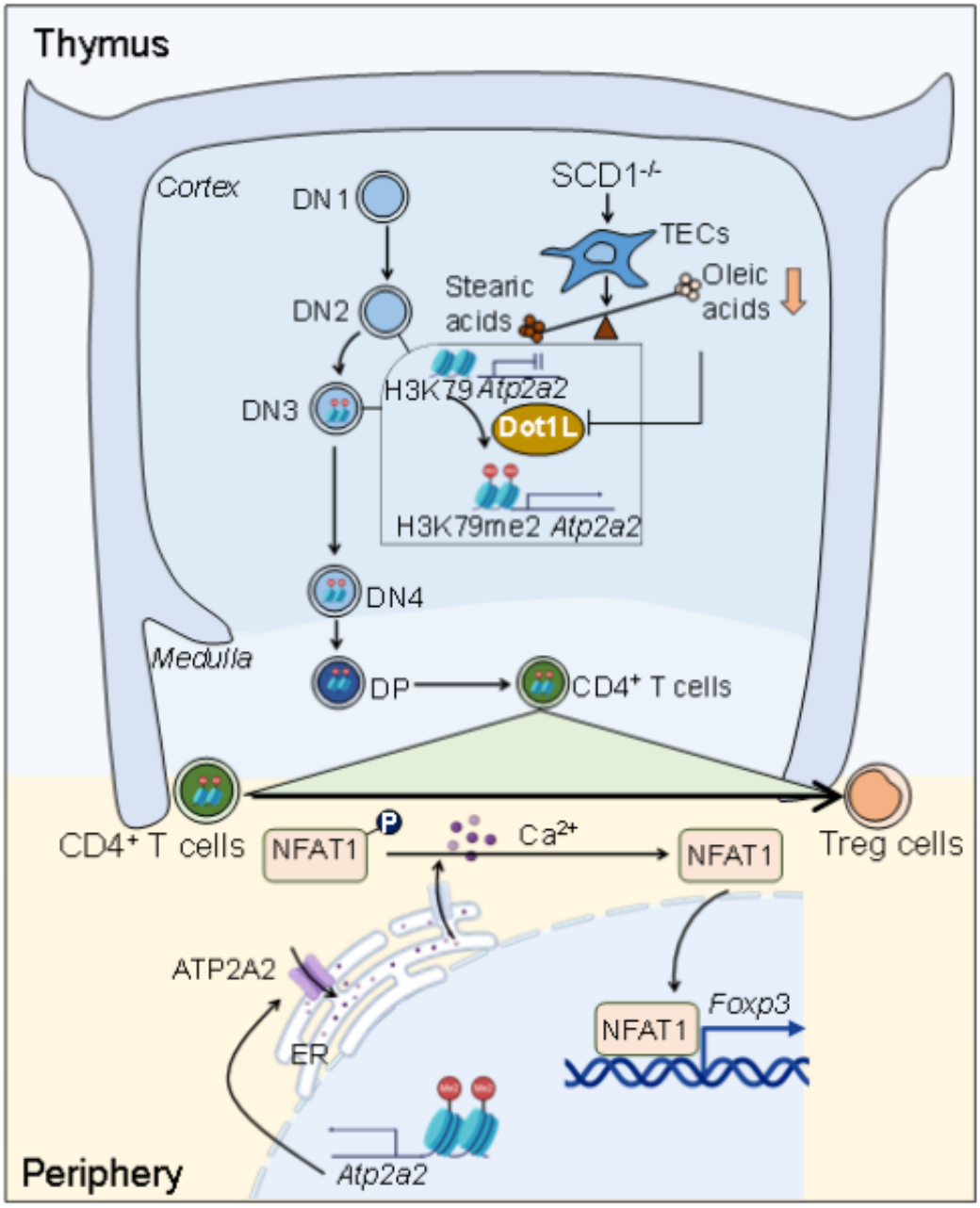
近期，中国科学院
上海营养与健康研究所研究员王莹研究组与研究员时玉舫，在《自然-免疫学》（*Nature Immunology*）上，在线发表了题为*Oleic Acid Availability Impacts Thymocyte Preprogramming and Subsequent Peripheral Treg Cell Differentiation*
的研究成果。该研究发现了胸腺基质微环境中油酸可利用性影响并赋予发育中T细胞的表观遗传学印记，决定其成熟后向调节性T细胞（Treg）分化的潜能，揭示了T细胞分化命运调控的新窗口与新机制。

外周初始$CD4^+$ T细胞识别抗原并在特定因素刺激下被活化。外周初始$CD4^+$ T细胞分化为具有不同功能的T细胞亚群如Th1、Th17、Th2、Treg，这是机体免疫应答与免疫调控的核心。以往研究从抗原浓度与亲和力、共刺激与共抑制分子信号、炎症因子类型和代谢调控等角度，揭示了初始$CD4^+$ T细胞分化为不同亚群的调控特征与机制。然而，是否外周初始$CD4^+$ T细胞向不同亚群分化的能力可以被其在胸腺发育过程中接触的微环境信号所决定，尚不清楚。研究发现，胸腺细胞的双阴性（DN）阶段是决定外周Treg分化命运的重要调控窗口，易于受到胸腺基质微环境中油酸可利用性的影响，为探讨$CD4^+$ T细胞的免疫调节提供了新视角。

硬脂酰辅酶A去饱和酶（SCD）是催化来源于食物或者从头合成的饱和脂肪酸转变为单不饱和脂肪酸（油酸与棕榈油酸）的限速酶。其中，人类基因组中的2个SCD基因均与小鼠SCD1基因高度同源。研究发现，SCD1缺失显著促进小鼠外周血、淋巴结以及主要组织器官中$Foxp3^+$ Treg的数量与比例，并赋予其抵抗自身免疫性疾病的能力，这与SCD1缺失促进初始$CD4^+$ T细胞向Treg分化密切相关。研究利用条件性敲除小鼠、骨髓移植、胸腺移植和T细胞体外发育等体系发现，SCD1在胸腺上皮细胞中的缺失是导致初始$CD4^+$ T细胞向Treg的分化倾向性增加的主要原因，而非SCD1在T细胞中缺失所致。更重要的是，胸腺上皮细胞油酸的可利用性影响初始$CD4^+$ T细胞向Treg分化潜能的关键窗口期是胸腺细胞DN2向DN3的发育阶段。在油酸缺乏的胸腺微环境中，胸腺细胞内表观遗传修饰酶DOT1L活性上调，借以H3K79me2修饰促进DN3胸腺细胞中Atp2a2基因座的染色质开放水平。这一表观遗传学印记从DN3阶段一直保留至初始$CD4^+$ T细胞，使其在接受T细胞受体激活信号时，通过ATP2A2-calcium-NFAT-Foxp3信号轴促进其向Treg分化。
该研究揭示了胸腺基质微环境中的油酸信号影响和预编程外周T细胞亚群分化偏好性的细胞与分子机制。这为探究不同生理病理环境中T细胞免疫调控机制提供了新视角，并为Treg的定向高效诱导及其在器官移植、自身免疫性疾病等治疗中的应用提供了新策略与新方向。

研究工作得到国家重点研发计划、国家自然科学基金的资助，并获得营养与健康所所级公共技术中心的支持。

论文链接



胸腺基质微环境中油酸的可利用性影响发育中T细胞，预编程其成熟后向Treg分化的细胞与分子机制

研究团队单位：上海营养与健康研究所

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转发