

黄波教授团队研究揭示 T 细胞记忆形成与维持之谜

## 解开记忆性 T 细胞记忆之谜的另一把“钥匙”

● 本报记者 张思玮

近日,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 (T<sub>m</sub>) 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,T<sub>m</sub> 细胞在遇到同种抗原时,凭借其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 T<sub>m</sub> 细胞成为抗肿瘤免疫的主力军,对于防止肿瘤复发具有重要意义。

但遗憾的是,国内外科学家尚未从根源上解析 T<sub>m</sub> 细胞维持长寿命的原因。

“T<sub>m</sub> 细胞属于一类典型的长寿命细胞,其能在机体内存活数月、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 T<sub>m</sub> 细胞维持长寿命的关键代谢特征。

2018 年,该课题组发现 T<sub>m</sub> 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,T<sub>m</sub> 细胞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 T<sub>m</sub> 细胞的长期存活。

T<sub>m</sub> 细胞由效应性 T 细胞衍生而来,但二者 PCK1 的表达为何发生差异?

为了回答这一科学问题,黄波课题组继续深入研究,发现 T<sub>m</sub> 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,T<sub>m</sub> 细胞中酮体代谢通过 β-羟基丁酸促进组蛋白的表观遗传修饰介导 PCK1 的高表达,在 T<sub>m</sub> 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》。

黄波告诉记者,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,作为副产物的活性氧 (ROS) 和氨 (NH<sub>3</sub>) 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 T<sub>m</sub> 细胞如何清除 ROS,但是 CD8<sup>+</sup> T<sub>m</sub> 细胞是否能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

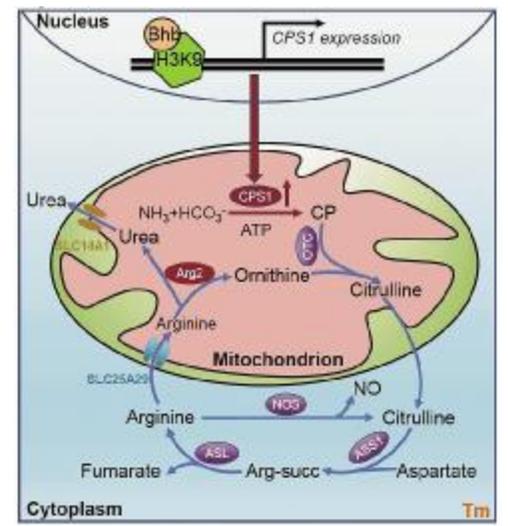
(CPS1) 催化氨和碳酸氢盐 (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>),在线粒体中形成氨基甲酰磷酸 (CP)。然后,CP 与鸟氨酸反应,通过鸟氨酸氨基甲酰磷酸转移酶 (OTC) 生成瓜氨酸。瓜氨酸进入胞浆,通过精氨酸琥珀酸合成酶 1 (ASS1) 与天冬氨酸结合生成精氨酸,之后精氨酸裂解酶 (ASL) 将其代谢为精氨酸和延胡索酸,精氨酸酶 1 (ARG1) 将精氨酸水解为鸟氨酸和尿素,最终鸟氨酸进入线粒体形成循环。

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 T<sub>m</sub> 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 T<sub>m</sub> 细胞中并发挥重要功能,还通过一系列动物模型和体外机制分析验证了尿素循环对 T<sub>m</sub> 细胞记忆维持是必需的。

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 ARG1 产生尿素不同的是,CD8<sup>+</sup> T<sub>m</sub> 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<sup>+</sup> T<sub>m</sub> 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,研究人员利用多种动物模型验证了尿素循环关键酶 CPS1 的基



研究成果示意图

课题组供图

因表达对 T<sub>m</sub> 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 β-羟基丁酰化是诱发 CPS1 表达的关键。在体内肿瘤治疗模型中,CPS1 高表达的 T<sub>m</sub> 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,具有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 T<sub>m</sub> 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、中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目的支持。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。

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

中国科学技术大学等

## 半合成生物传感器揭示辅酶 A 代谢平衡

本报讯 中国科学技术大学生命科学与医学部特聘教授薛林课题组与德国马克斯·普朗克医学研究所教授 Kai Johnsson 合作,构建并利用半合成生物传感器揭示辅酶 A (CoA) 细胞内的代谢平衡。近日,相关研究成果在线发表于《自然-化学生物学》。

CoA 由维生素 B<sub>5</sub> 在体内合成,是

人体内最重要的代谢物(辅酶)之一,其参与体内众多代谢通路,如三羧酸循环、氨基酸代谢、蛋白翻译后修饰及基因表达调控等。“已有研究证明,神经退行性疾病、肥胖以及肿瘤等代谢性疾病的发生发展都与 CoA 的代谢失调密切相关。”薛林介绍。

此次工作中,研究人员采用蛋白质

标记技术构建了针对 CoA 的半合成生物传感器。这种传感器是由自标记蛋白、荧光蛋白及 CoA 受体蛋白构成的复合物,具有荧光,与 CoA 结合后颜色会发生改变。研究人员通过检测荧光颜色变化实现 CoA 的定量检测。

研究人员进一步利用该传感器首次实现了活细胞的细胞质和线粒体内

CoA 的原位分析,揭示了 CoA 在亚细胞内的平衡与代谢调控机制。利用荧光寿命成像技术,研究人员还首次实现了对不同细胞系的细胞质及线粒体内游离 CoA 浓度的准确测定。

薛林表示,该研究为开发与 CoA 代谢相关的神经及代谢疾病的抑制剂或药物提供了高效的分子工具,有助于实现对肿瘤等疾病的治疗。(王敏)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1038/s41589-022-01172-7>