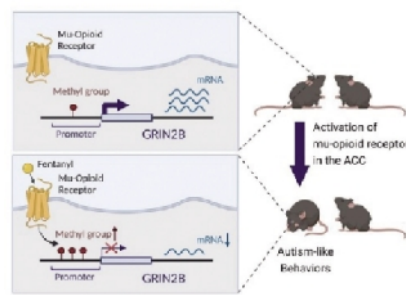


糖原代谢调控记忆性 T 细胞早期应答反应获揭示

本报讯 6月22日,华中科技大学同济医学院基础医学院、中国医学科学院基础医学研究所黄波教授课题组在 *Molecular Cell* 杂志在线发表一篇题为“TCR activation directly stimulates PYGB-dependent glycogenolysis to fuel the early recall response in CD8⁺ memory T cells”的最新研究。研究揭示了糖原代谢在记忆性 T 细胞早期应答过程中的重要作用。

记忆性 T 细胞(T_m)对于保护高等生物免受病原体再次侵害至关重要,其具有两个最本质的特征:其一,T_m细胞在病原菌被清除后能够在体内长期存活(活得长);其二,T_m细胞再次遇到抗原刺激时能够快速产生应答反应(反应快)。

“在快速的二次应答反应过程中,T_m细胞的代谢模式必须迅速切换到高效的能量生成状态,尽管有研究证明 T_m细胞早期应答反应中其代谢途



径由脂肪酸氧化快速转变为糖酵解,这一过程仍未完全阐明。”中国医学科学院基础医学研究所、北京协和医学院黄波教授表示,葡萄糖是维持糖酵解代谢最主要的分子,然而此项研究意外发现,CD8⁺T_m细胞早期激活时并不依赖摄取外源的葡萄糖,其在无葡萄糖的环境中仍能快速活化,提示其他物质参与了葡萄糖的供给。

糖原是机体最重要的能量储存物质,其分解后产生的6磷酸葡萄糖能够迅速进入糖酵解途径维持代谢需求。研究团队早期的成果已证实 CD8⁺T_m细胞中有大量的糖原储存。在此基础

上,研究进一步发现 CD8⁺T_m细胞再次受到抗原刺激时,细胞内糖原快速分解,维持糖酵解代谢的转变,以及早期免疫应答反应的完成。另一方面,糖原分解产生的 G6P 部分进入 PPP 途径产生 NADPH,NADPH 维持细胞内氧化还原稳态,保证 T_m细胞二次激活反应时的高质量和高活性。

糖原磷酸化酶(PYG)是糖原分解反应的关键酶,催化糖原裂解为1磷酸葡萄糖,具有三种亚型(PYGL,Liver; PYGM, Muscle; PYGB, Brain)。研究发现,PYGB在 T 细胞中高表达。重要的是,PYG 一直被认为通过其丝氨酸磷酸化而发挥活性功能。另外,本研究还首次发现 TCR 的下游信号分子 ZAP70/LCK 能够与 PYGB 直接结合,通过酪氨酸磷酸化激活 PYGB,这很好地解释了一旦启动二次应答反应,CD8⁺T_m细胞如何快速动员糖原分解。

基于上述发现,研究得出的结论

是,内源性糖原降解提供了碳源,在 CD8⁺T_m细胞二次应答早期反应期间提供即时能量需求。

研究人员表示,此项研究证实了 CD8⁺T_m细胞凭借其独特的代谢模式和 PYGB 的快速激活,可以动员糖原分解来促进二次应答早期快速反应。这种糖原代谢不仅提供能量,而且有利于氧化还原稳态,确保 CD8⁺T_m细胞的高质量应答反应。这些发现对于通过调节 CD8⁺T_m细胞二次应答早期反应的糖原代谢提高疫苗的效力具有重要意义。

据悉,该研究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和细胞生态海河实验室创新基金项目等项目的资助。华中科技大学同济医学院基础医学院张华锋副教授、博士研究生刘金城和杨卓顺为共同第一作者,黄波教授为通讯作者。(张思玮)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2022.06.002>

镇痛药物芬太尼可能导致自闭症样行为

本报讯 近日,同济大学医学院麻醉与脑功能研究所常务副所长申远教授团队和国内外研究团队合作,通过动物实验模拟,发现阿片类镇痛药芬太尼能通过激活 mu 阿片受体,引起幼年小鼠大脑前扣带皮层(ACC)中 N-甲基-D-天门冬氨酸受体(NMDAR)的亚基 Grin2b 基因启动子区高甲基化,导致其 mRNA 和蛋白表达下调,最终造成新生小鼠出现自闭症样行为。相关研究已在《英国麻醉学杂志》在线发表。

自闭症谱系障碍(ASD)是一种神经系统发育性疾病,其发病机制和诱发因素尚未完全厘清。

申远团队与哈佛大学医学院教授谢仲涓团队以及同济大学附属上海市第一妇婴保健院等研究人员合作,针对儿童麻醉手术过程中常用镇痛药物芬太尼,通过对出生第6天(P6)的雌性和雄性新生幼鼠进行3次隔天注射,以模拟幼儿进行多次麻醉手术的镇

痛过程,发现经过上述处理的小鼠在出生第30天出现明显的自闭症样行为表现;而在注射芬太尼1小时后给予芬太尼拮抗剂纳洛酮注射的小鼠并未出现自闭症样行为。

“芬太尼可能造成幼年小鼠出现远期自闭症样行为表现,该效应可被拮抗剂纳洛酮所逆转。”申远解释说。

近年来有研究发现,大脑前扣带皮层(ACC)功能障碍参与了 ASD 的发病机制,同时,临床中也观察到 ACC 受损的病人会出现社交行为异常,提示 ACC 在个体的社交行为中起着重要的作用。

以此为切入点,研究团队对幼年鼠 ACC 脑区的 NMDAR 进行了观察,发现作为阿片类镇痛药的芬太尼能通过激活 ACC 脑区的 mu 阿片受体,导致小鼠该区域 NMDAR 的亚基 Grin2b 基因启动子区高甲基化,从而导致

其编码蛋白 Grin2b 表达下调。研究人员在小鼠出生后第6/8/10天在 ACC 立体定位注射一种阿片受体激动剂,同样可在第30天诱导出自闭症样行为,同时出现 ACC 脑区 Grin2b 基因表达的降低。研究者进而于芬太尼处理后(P10)在 ACC 中注射慢病毒以过表达 Grin2b,发现小鼠的自闭症样行为中的焦虑和社交障碍得到显著缓解。

“该研究揭示了多次芬太尼暴露通过激活 ACC 中 mu 阿片受体,导致该区域 NMDA 受体 Grin2b 基因超甲基化及蛋白表达降低,造成幼年小鼠远期出现自闭症样行为。”申远说,“该研究结果均是在实验动物上的发现,现阶段尚无证据表明临床使用芬太尼可导致婴幼儿出现同样的远期自闭症样行为。”

(张双虎 黄辛)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1016/j.bja.2022.04.027>

本报讯 近日,《国际放射肿瘤学、生物学、物理学杂志》在线刊载了河北大学附属医院放射治疗科主任史鸿云教授论文《术后辅助放疗对肝癌切除术后窄切缘患者总生存及无复发生存的影响:一项多中心的倾向性匹配分析》。研究表明术后辅助放疗是窄切缘肝切除肝癌患者术后总生存期和无复发生存期的独立保护因素,可以降低该类患者术后的死亡和复发风险。

原发性肝癌是我国目前第4位常见恶性肿瘤及第2位肿瘤致死病因。肝切除术是肝癌患者获得长期生存的重要手段,术后5年生存率为40%~65%。然而,肝癌切除术后5年复发率高达50%~70%,严重阻碍了外科手术的长期疗效。如何降低肝癌术后高复发率是提高肝癌切除术长期预后的关键。

该篇研究论文回顾性收集全国多中心683名窄切缘肝切除的肝癌患者,使用倾向匹配分析方法,探讨了术后辅助放疗对窄切缘肝癌患者的长期预后的影响,以期对该类临床肝癌手术患者的诊治提供借鉴和参考,对于推动现有临床治疗指南更新有着积极意义。(陈锦绘)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.05.020>

术后辅助放疗有助提升窄切缘肝切除肝癌患者预后