



## Nature子刊：发现Tcf1转录因子在T细胞免疫记忆和二次免疫应答中的重要调控作用

发布时间：2022-03-10 10:43:40 分享到：

美国哈肯萨克大学医学中心 (Hackensack University Medical Center) 薛海晖教授团队和弗吉尼亚大学 (University of Virginia) 臧充之教授团队合作在《自然—免疫学》(Nature Immunology) 上发表了题为“Tcf1 preprograms the mobilization of glycolysis in central memory CD8+ T cells during recall responses”的研究论文，揭示了转录因子Tcf1在一种记忆免疫细胞的二次免疫应答过程中调控基因转录的机制，特别是发现Tcf1通过调控三维基因组，来预编程糖酵解等功能基因的转录增强子，动员二次应答后激活基因表达的能力。

免疫系统对入侵到身体内的细菌或病毒发生免疫反应后，下次遇到同一种细菌或病毒时，仍会识别出来并再次激发免疫反应，这一过程称为免疫记忆和二次免疫应答。深入理解免疫记忆和二次免疫应答的分子机理，有助于未来开发更高保护水平的疫苗和更先进的肿瘤免疫疗法。记忆免疫细胞是免疫记忆和二次应答的基础，转录因子和表观遗传因子在各种免疫细胞的分化和激活过程中如何调控基因表达，是免疫学家和分子生物学家一直关心的问题。

CD8+ T细胞是一类重要的免疫细胞，在抗感染、抗肿瘤的细胞免疫反应中起重要作用。病原体急性侵染后，一部分具有抗原特异性的 CD8+ T 细胞会分化成CD8+ 记忆T细胞。CD8+记忆T细胞由多个亚群组成，在循环系统中主要包括CD8+ 效应记忆T细胞 (TEM) 和CD8+中央记忆T细胞 (TCM) 两个亚群。其中，TCM具有更强的自我更新能力，并且在受到重新刺激时更迅速增殖，是长效免疫保护的主要亚群。Tcf1属于HMG (high mobility group) 转录因子，之前的研究发现Tcf1决定了CD8+ 记忆T细胞的长久性和二次应答能力。本次发表的工作主要为了解答Tcf1调控二次应答的机理问题。

研究者首先明确了Tcf1缺失会影响TCM亚群的二次免疫应答能力，而对TEM亚群影响不大。在二次免疫应答过程中，通过比较Tcf1基因敲除前后小鼠的TCM细胞转录组学和表观遗传组学数据，研究者发现，静息状态时，Tcf1缺失对TCM的基因表达影响较小；而活化之后，包括与糖酵解过程、细胞增殖等功能相关的基因的表达水平提升不足，染色质开放程度较低，功能上也表现为不能有效清除感染的病原体。



C分析, 研究者进一步发现, Tcf1在功能基因周围介导了特殊的染色质相互作用, 拉近了包括糖酵解功能基因在内的二次应答关键基因的启动子和增强子之间的距离。当二次应答发生时, NFAT、AP1等转录因子都结合在由Tcf1介导的功能基因周围, 有效地促进了二次应答相关基因的表达效率。因此, Tcf1在TCM中预编程了一个影响糖酵解以及细胞增殖的基因转录活化程序, 并且可以在TCR活化后得以激发。这一发现丰富了Tcf1调节基因表达的认识, 揭示了Tcf1在促进TCM二次免疫应答过程中的分子机理。

薛海晖教授和臧充之教授为这篇文章的共同通讯作者。薛海晖课题组的单强博士和臧充之课题组的胡圣恩博士为本文共同第一作者。这项工作由美国NIH多项基金资助。

来源: 科学网

联系我们 | 人才招聘

© 版权所有 中国实验动物学会 京ICP备14047746号 京公网安备11010502026480

地址: 北京市朝阳区潘家园南里5号 (100021) 电话: 010 - 67776816 传真: 010 - 67781534 E-mail: calas@cast.org.cn

技术支持: 山东瘦课网教育科技有限公司

| 站长统计

