



科学研究

- ▶ 科研进展 — 2023年
- ▶ 科研成果
- ▶ 科研项目
- ▶ 科研季刊

2021年

首页 > 科学研究 > 科研进展 > 2021年

徐建青团队与合作者《Nature Immunology》揭示病毒特异性CD4+ T细胞免疫记忆维持新机制

发表时间: 2021-12-25 | 阅读次数: 2613 次 | 字体大小 [小 中 大]

免疫记忆是适应性免疫的标志性特征。适应性免疫的记忆能力,使得宿主能够在面对病原微生物的再次入侵时,发动机体内更迅速、更高效的免疫应答。记忆性CD4和CD8 T淋巴细胞共同协调构建了T细胞免疫,为机体提供长久有效的免疫保护。记忆性T细胞具有静息、长生命周期,以及对再次应答的高反应性等特征。记忆性CD8 T细胞能在机体内保持稳定的数目,维持更长的时间,而记忆性CD4 T细胞则表现出缓慢的、逐步减少的数量。近年来,CD8 T细胞免疫记忆建立与维持的机制研究取得了长足的进展,而记忆性CD4 T细胞的长期维持机制知之甚少。理解并探究CD4 T细胞免疫记忆的建立及长效维持机制是一项亟待深入的重要工作。

2021年12月23日,我院徐建青教授与陆军军医大学的叶丽林教授团队以及暨南大学转化医学研究院尹芝南教授在*Nature Immunology*上发表题为*The kinase complex mTORC2 promotes the longevity of virus-specific memory CD4+ T cells by preventing ferroptosis*的研究论文,该论文报道了mTORC2信号通过抑制铁死亡发生,促进记忆性CD4 T细胞长效维持的新机制。



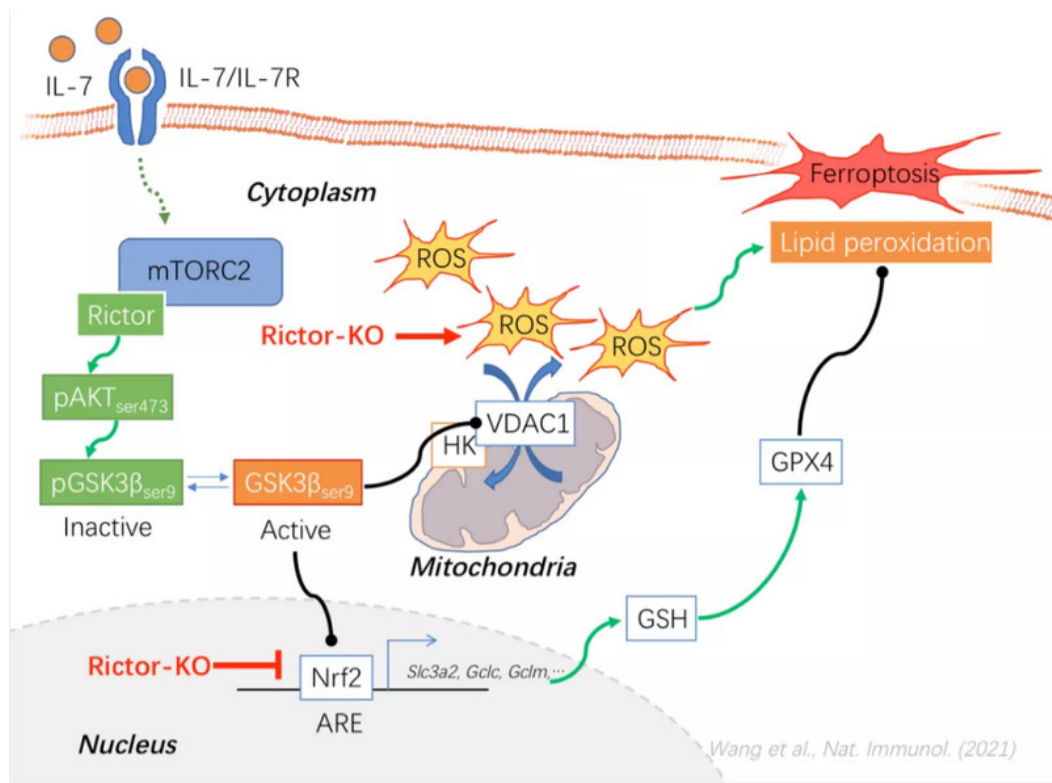
The kinase complex mTORC2 promotes the longevity of virus-specific memory CD4+ T cells by preventing ferroptosis

Yifei Wang^{1,2,8}, Qin Tian^{3,8}, Yaxing Hao^{3,8}, Wei Yao³, Jinjin Lu^{1,3}, Cheng Chen³, Xiangyu Chen¹, Yao Lin³, Qizhao Huang^{1,4}, Lifan Xu³, Jianjun Hu³, Shun Lei³, Zhengping Wei³, Yuan Luo³, Zhirong Li³, Li Hu³, Jianfang Tang³, Qing Wu³, Xinyuan Zhou³, Yuzhang Wu³, Zhinan Yin^{5,6}, Jianqing Xu⁷ and Lilin Ye³

研究人员首先通过淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒 (LCMV) 建立急性病毒感染,结合骨髓嵌合模型 (BMC),在记忆性CD4 T细胞建立阶段 (Day21) 以及维持阶段 (Day 41),通过敲除Rictor基因来阻断mTORC2信号,发现mTORC2信号受阻会导致病毒特异性记忆性CD4 T细胞显著减少。同时,LCMV病毒特异性CD4 T细胞SMARTA细胞的过继转移模型结合mTOR抑制剂 (Torin1&Rapamycin) 的应用,进一步验证了mTORC2信号为记忆性CD4 T细胞维持所必须。接下来,研究人员通过实验发现,mTORC2信号受阻并未改变记忆性CD4 T细胞的增殖能力,却导致死亡的记忆性CD4 T细胞显著增多。这种死亡方式并非凋亡 (apoptosis)、坏死(necroptosis)、焦亡 (pyroptosis) 等方式,而是近年来愈加受到关注的铁死亡 (ferroptosis)。

铁死亡于2012年,由哥伦比亚大学的Brent Stockwell教授团队首次定义。铁死亡是一种因细胞生物膜上铁依赖性过氧化脂质过度积累导致的细胞死亡。铁死亡的发生是由多聚非饱和脂肪酸 (PUFA) 过度氧化成为毒性的过氧化脂质 (PL-PUFA-OOH),这一过程依赖于芬顿反应 (Fenton reaction) 提供的自由基 (hydroxyl radicals),而细胞内芬顿反应的底物则主要来自于线粒体代谢产生活性氧 (ROS)。本论文的研究者通过流式细胞术检测过氧化脂质 (Bodipy C11)、GSEA分析铁死亡通路的富集,以及透射电镜检测铁死亡形态学特征等多种手段,验证了铁死亡这一表型。同时,亲脂性过氧化羟自由基清除剂 (α-Tocopherol) 或铁死亡特异性抑制剂 (Liproxstatin-1) 能够拯救mTORC2信号受阻导致的病毒特异性记忆性CD4 T细胞减少。并且,研究者通过对铁死亡通路关键酶GPX4的敲除和过表达实验,进一步证明了mTORC2缺陷情况下,记忆性CD4 T细胞死亡的主要形式为铁死亡。

机制上,研究人员发现记忆性CD4 T细胞在IL-7/IL-7R信号通路的影响下,维持着相对低但持续 (tonic) 的mTORC2信号活性。而这一mTORC2-pAKTSer473-pGSK3βSer9信号轴通过两条通路抑制记忆性CD4 T细胞铁死亡的发生。如下示意图所示:一方面,mTORC2-pAKTSer473-pGSK3βSer9通过调节细胞质内调控己糖激酶 (HK2) 与线粒体膜上离子通道 (VDAC) 的结合,以维持线粒体正常功能、避免线粒体来源的ROS过度积累,进而抑制铁死亡的发生。另一方面,mTORC2-pAKTSer473-pGSK3βSer9通过调控氧化应激通路中的关键因子NRF2的入核转录功能,进而保障NRF2下游参与维持GPX4酶活性的靶基因 (slc3a2, gclc, gclm) 的表达水平。其中,Slc3a2编码的SLC3A2是胱氨酸与半胱氨酸转运的反向转运体system xc-的关键亚基,为下游还原性谷胱甘肽 (GSH) 合成提供原料,Gclc和Gclm编码的GCLC以及GCLM则为GSH合成的限速酶;而GSH与氧化型谷胱甘肽 (GSSG) 的互相转化为GPX4清除过度积累的过氧化脂质提供动力,是GPX4发挥其抗氧化脂质酶活性的必要条件。



综上，这一研究首次揭示了mTORC2通路在记忆性CD4 T细胞长效维持中的作用及机制，为研发长效疫苗，及针对机体内持续性存在的致病性CD4 T细胞制定治疗自身免疫疾病新策略，提供了全新的研究基础和思路。

通讯作者为陆军军医大学全军免疫学研究所叶丽林教授、暨南大学转化医学研究院尹芝南教授和复旦大学生物医学研究院徐建青教授。

原文链接: <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01090-1>

友情链接

[复旦常用站点](#)

[复旦院系链接](#)

[其他高校链接](#)

Copyright©2022复旦大学生物医学研究院版权所有
地址：上海市徐汇区医学院路138号科研二号楼

邮编：200032
电话：021-54237325

邮箱：biomed-nl@fudan.edu.cn