

记忆性 T 细胞的形成与特点

盛 军¹, 郭养浩¹, 杜德群², 孟 春¹

(1. 福州大学 生物科学与技术学院, 中国福建 福州 350002; 2. 福建省建新医院, 中国福建 福州 350002)

摘 要: 免疫记忆是在缺乏抗原存在的条件下, 免疫系统所具有的一个特殊警觉时期。关于记忆细胞的产生和维持机理以及体内的功能调控因子如何发挥功效等方面一直以来都存在着争论。随着生物化学和基因组学的发展, 记忆性 T 细胞的形成及特点在分子水平方面已得到了良好的解释。

关键词: 免疫记忆; T 细胞; 细胞因子

中图分类号: TQ9201

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2004)S1-0117-05

The Formation and Characters of Memory T Cells

SHENG Jun¹, GUO Yang-hao¹, DU De-qun², MENG Chun¹

(1. Academy of Biology Science and Technology, Fuzhou University, Fuzhou 350002, Fujian, China)

(2. Fujian Jianxin Hospital, Fuzhou 350002, Fujian, China)

Abstract: Immunological memory is defined functionally as an antigen-induced altered state of the immune system persisting in the absence of antigen. Now there is still a discussion on regarding the mechanisms involved in the generation and persistence of memory cells and the factors that control their function in vivo. With the development of biochemistry and genomics, there is a good explanation about the formation and characters of T memory cells on molecule level.

Key words: Immune memory; T cells; cell gene

(*Life Science Research*, 2004, 8(4): 117 ~ 121)

机体受到外来生物侵袭时, 其免疫系统识别进入体内的微生物或其它外来抗原, 调动相应的细胞和细胞分子发起攻击将其消灭。其中 B、T 细胞作为主要的淋巴细胞, 遇到抗原时部分被激活, 分化成效应细胞清除抗原, 随后小部分效应细胞变为记忆细胞存留于机体中, 再次遇到同种抗原时, 迅速做出快速敏捷的特异性应答反应来保护机体。因此免疫学上的记忆是指在缺乏抗原存在的条件下, 免疫系统所具有的一个特殊警觉时

期, 此时存在的针对特异性抗原的 B、T 细胞称为记忆性 B、T 细胞^[1]。如今对记忆性 T 细胞的研究, 不论是在细胞水平上还是在分子水平上, 都已经取得了很大的进展, 这在研究记忆过程中细胞表型变化, 记忆性的维持以及疫苗设计等方面均为我们提供了一个广阔的理论空间。

1 记忆性 T 细胞的产生

记忆性 T 细胞作为二次免疫应答时期的主要

收稿日期: 2004-09-03; 修回日期: 2004-10-25

作者简介: 盛军 (1976-), 男, 山东济南人, 福州大学硕士研究生, 主要从事生物化学与分子生物学方面的研究, Tel:

+86-0591-87893046; E-mail: shengjun@fzu.edu.cn; 孟春 (1972-), 男, 山东临沂人, 福州大学副教授, 硕士生导师, 通讯作者, 主要从

淋巴细胞, 长久以来一直吸引着科学工作者的极大兴趣. 记忆性 T 细胞是由什么 (原初/效应细胞) 分化而来? 什么决定了 T 细胞的命运而改变它们的最终分化方向? 哪一种细胞因子在该过程中起了关键性的作用等一直是免疫学家近年来争论的话题. 1994 年 Susan 等人将体外产生的 *Th 1* (T helper 1), *Th 2* (T helper 2) 效应细胞转移至宿主体内, 获得了长寿的记忆细胞, 产生的记忆细胞的数目与转移至宿主体内的效应细胞的数量呈一

定比例^[2]; 1996 年, Dutton 与 Ahmed 等将 CTL (cytotoxic T lymphocyte) 转移至宿主体内, 在宿主没有接触同种抗原的情况下, 40 d 后, 当用该抗原感染宿主时, 机体表现出强烈的记忆性, 产生了显著的免疫应答, 并且其体内产生的效应 T 细胞的特异性范围与转移入宿主体内的效应细胞相同, 这也为记忆细胞是由效应细胞分化而来的提供了直接的证据^[3]. 如图 1

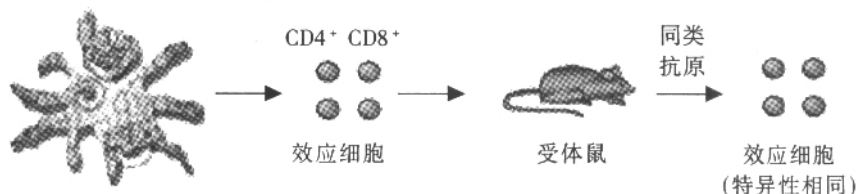


图 1 记忆性 T 细胞由效应细胞分化而来

原初反应时, T 细胞直接附着于 IDCs, 针对特异性抗原的原初 T 细胞数量很少 (10^5 个原初 T 细胞里只有一个与抗原发生特异性反应). 为了清除病原体, 赶上某些抗原 (如病毒) 的复制, 特异性 T 细胞以惊人的速度 (每 6h 分裂一次) 增殖^[4]. 在原初反应结束时, 大量抗原特异性的效应细胞将变得冗余, 为了防止自身免疫的发生同时维持体内淋巴细胞数目平衡 (正常生理状态下动物体内 T 淋巴细胞的总数不变), 大批效应细胞将要死亡. 这是因为与抗原接触的丢失导致了 TCR (T-cell receptor) 刺激的停止, 造成了产生的维持细胞寿命的细胞因子的水平也随之降低, 此时效应细胞激活了许多胞间死亡路径. 死亡路径的激活反应出胞间蛋白的交换: 如 FLIP (FLICE-inhibitory protein) 从 FAS 上解离下来, 使 FAS 转变为死亡诱导的分子等^[5,6], 效应细胞的死亡 (程序性凋亡或 AICD - 激活诱导的凋亡) 是由肽-MHC (major histocompatibility complex) 上和 CD95, TNFR (tumor necrosis factor) 上的信号进一步控制的.

效应细胞要作为长期记忆细胞存活下来, 必须逃脱死亡机制的束缚, 这不仅要抑制前凋亡分子如 *Bad*, *Bax* 和 *Fas* 的功能进行抑制还需要抗凋亡家族成员 (*Bcl-2*, *Bcl-xl*) 尤其是 *Bcl-xl* (与介导细胞死亡的 *Fas* 的作用相反) 的连续表达^[7]. 不管是在原初细胞还是效应与记忆细胞中抗凋亡家族成员 *Bcl* 均有存在, 但表达的水平有所不同, T

细胞是在何时对其命运作出了选择呢? 有报道指出, 对 CD8⁺ 细胞来说, 记忆细胞是那些 PLAP (胎盘碱性磷酸酶) 表达呈阳性的效应细胞的后代, 这是因为在效应 CD8⁺ 细胞中, PLAP⁺ 只占细胞总数的 10%, 而在记忆细胞中它们有着绝对的统治地位^[8]. 但是作者却不能解释为什么在未免疫过的小鼠中察觉不到 PLAP 的存在 (因为环境中的抗原总会使一定数目的记忆细胞存在). 问题虽然没有解决, 但由此却使越来越多的人相信记忆细胞的命运在 T 细胞被激活时就决定了. Sangwon 在 2004 年 4 月的《科学》杂志上更明确地提出, 只有那些在原初反应中表达 CD8 $\alpha\alpha$ 的效应 CD8⁺ 细胞才能最终分化为记忆细胞^[9]. 图 2

CD8 $\alpha\alpha$ 是否表达与原初反应时 APC (antigen presenting cell) 所递呈的抗原强度有关. 小剂量的抗原增强 CD8 $\alpha\alpha$ 的表达, 此时 T 细胞将上调它们 IL-2/IL-15 受体 (IL-15 对记忆 CD8⁺ 的维持至关重要) 表达水平, 并直接通过 *Bcl-2* 与 *Bcl-xl* 作用于效应 T 细胞, 增强他们的抗凋亡能力, 使它们迅速转入静止期来逃脱细胞的死亡机制. 而那些在原初反应中加入时间较短, 同时 APCs 上的许多共刺激分子, 如 *B7*, *41BBL*, *OX40L* (CD134) 等阻碍了 T 细胞与某些配基的反应从而减少其克隆扩增, 使某些凋亡信号来不及产生的效应细胞也能逃过死亡机制, 成为记忆细胞的一部分^[10]. 总之, 记忆细胞的形成是细胞凋亡与抗凋亡之间作用平衡后的结果. 记忆细胞的存活与抗凋亡分

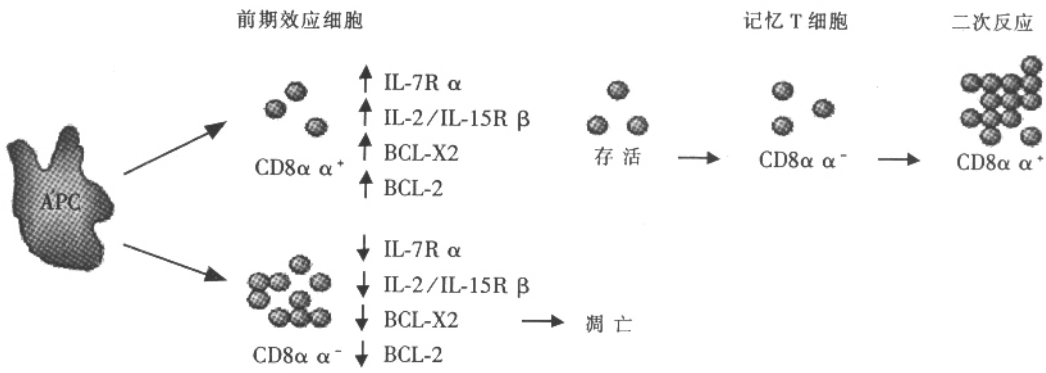


图 2 表达不同 CD8αα 水平的 CD8 细胞的分化途径

子表达的上调而不是凋亡分子表达的下调有关, 它们是一群特殊效应细胞的后代。

值得注意的是, 当机体中有大量抗原存在时, TCR 信号强度大为增强, T 细胞将会产生一个消耗性的增殖, 几乎所有效应细胞都因长时间参与清除抗原的活动而凋亡, 但最后记忆却很少发生。

2 记忆性 T 细胞与效应 T 细胞的区别

记忆细胞虽然是由效应细胞分化而来, 但由于在分化过程中染色体结构的改变将导致某些基因发生重排, 使它们与原初, 效应细胞相比在功能及细胞表型等方面还存在着细微的差异。近年

来, 随着基因组学, 生物化学以及免疫学的发展, 以及 MHC-I, MHC-II 四聚体技术和酶联斑点 (ELISPOT) 技术的应用, 使免疫学工作者能更容易的区分不同时期的 T 细胞。其中记忆细胞按它们的激活状态不同又分为两大类。一类是典型记忆细胞 (Tem), 它们在表达效应功能之前要重新被激活; 另一类是静止记忆细胞, 也被称为中心记忆细胞 (Tcm)。它们与原初, 效应细胞之间的区别主要集中在 3 个方面: 图 3

2.1 记忆细胞表达有区别的胞间蛋白 (如淋巴结归巢受体 CD62L 和趋化因子受体 CCR7 等)

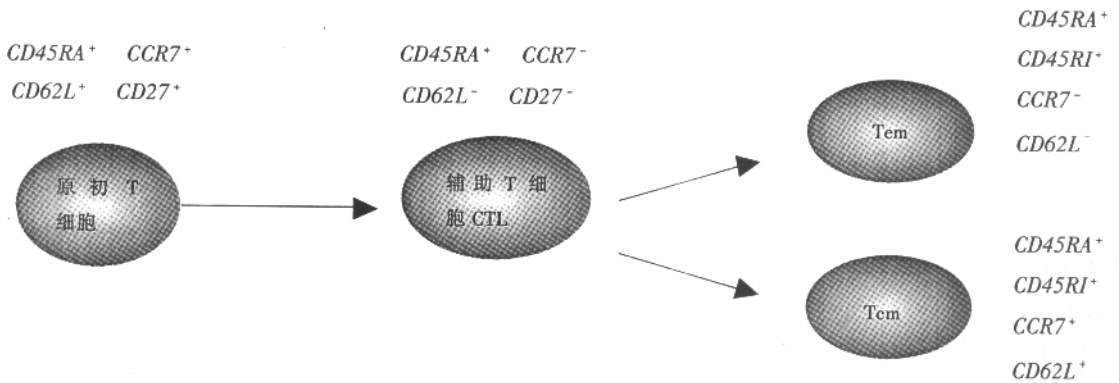


图 3 不同 T 细胞表达有区别的胞间蛋白

抗原进入体内后, DC (dendritic cells) 将其转运至淋巴结, 在那里 DC 递呈加工过的抗原并与其他细胞共同刺激原初 (CD45RA+, CCR7+, CD62L+ 和 CD27+) T 淋巴细胞, 抗原特异性 T 细胞被激活, T 效应 (CD45RA+, CCR7-, CD62L-, CD27-) 细胞迅速分裂, 获得杀伤能力, 开始分泌 IL-2 (interlukin-2) 和抗微生物的因子 IFN-γ (interferon-γ) 及 TNF-α, 并迅速到达感染位置。

入侵微生物被清除后, 部分效应细胞继续表达高水平的 Bcl-2 变为长期存活的 CCR7- T 效应记忆细胞 (Tem) 或 CCR7+ 的中心记忆细胞 (Tcm), Tem 在二级淋巴组织中扩增并分泌 IL-2 和 IL-10, Tem 则在感染位置中通过穿孔素机制分泌 IFN-γ 和 TNF-α 来直接消灭病原微生物。不同反应时期的不同表面标记蛋白对它们的区分提供了一个很好的依据。

但我们必须清楚, 当我们通过表面标记来区分记忆细胞时, 表面标记蛋白并不是唯一的区分标准, 因为很多蛋白依赖于抗原的种类和寿命而不停的循环出现.

2.2 记忆细胞有低的激活下限

不管是原初细胞还是记忆细胞, 为了完成其效应功能, 除了抗原提供的刺激信号外还需要附加的共刺激信号. 但是原初细胞和记忆细胞所需要的信号特征和数量并不一样, 与原初细胞相比, 记忆细胞在遇到抗原刺激时有一个较短的滞后期, 却有较高的增殖与分化速度, 在遇到同种抗原时, 原初细胞需要一个连续 TCR 信号 (15 ~ 20 h) 才能激活^[11], 记忆细胞需要的时间却短的多. 这是由于细胞间的信号组成改变引起的, 记忆细胞对抗原递呈细胞 APC 的要求远没那么强烈^[12], 其它 APC 如静息 B 细胞上的信号同样可以对它们提供刺激作用^[13]. 因此在二次应答中, 记忆细胞表现出快速高效的特点. 它与激活的原初细胞相比, 能更迅速的到达感染位置.

3.3 记忆细胞表达特殊的细胞因子和黏附受体

与原初细胞相比, 小鼠记忆 T 细胞表达低水平的淋巴结归巢受体 CD62L 和 CCR7^[14, 15]; CD62L 与内皮小静脉的外周淋巴结相互作用, 从而使它们更容易迁移, CCR7 与淋巴结上上皮细胞表面的化学运动因子 CCL19 和 CCL21 相结合, 增加它们的附着功能^[16]. 因此记忆细胞不象原初细胞那样在全身的血液和淋巴结中循环, 而总是在那些易受感染的外周组织中出现. 如在绵羊的皮肤中获得的 T 细胞基本上都是记忆细胞, 而在与传入淋巴结中的 T 细胞大多是原初细胞^[17]. 这是由于不同的黏附分子与白介子受体所导致的. 因此小鼠流感模型中, 记忆细胞出现在感染的肺部的时间要远远早于与原初细胞.

3 记忆性 T 细胞记忆性的维持

关于记忆细胞存活现今有两种理论. 一种是这些细胞本身就是长寿的, 它们可以在一个静止时期存活数月或数年之久, 它们的存在并不需要任何刺激^[18]. 第二种理论是记忆细胞是短寿命的, 它们存在需要一个周期性的刺激^[19]. 第二种理论似乎更令人信服. 只是在刺激性抗原的属性上还有些争论. 有人认为这些刺激性抗原局限于一些限制性的和交叉反应的短肽, 短肽与特异性抗原相类似, 引起的交叉反应足够来起 MHC 和

TCR 的活动从而产生 TCR 信号. 但是该理论它有两处明显的不足: 第一, 记忆 T 细胞的克隆不是依赖于特异性抗原反应的能力而仅仅依赖于与自身抗原或环境抗原连接上的特异性, 这就很难保证以后二次反应时的高效性; 第二, 既然依靠某些自身的短肽可以诱导 TCR 的识别, 机体又是如何避免不出现自身免疫呢? 近来这样一种观点逐渐得到了大家的认同, 维持 T 细胞记忆性的是由 MHC 所递呈的一个广范围的肽, 在 T 细胞被激活时对这些肽的特异性识别就不再改变了, 这不仅可以保证二次反应时抗原高度特异性的 T 细胞的存在, 还能避免自身免疫的出现. 这些肽部分来自于原初反应时机体遗留下来的抗原 (逃脱了机体的清除, 但在不至于引发机体病变且在机体控制范围之内)^[20], 另一部分则由滤状树突细胞 (FDC) 上残存的抗原-抗体复合物提供^[21]. 与记忆细胞产生相类似, 刺激的水平决定记忆反应的持久性, 如果原初反应后留下的未被清除的抗原太多, 大部分记忆细胞又将分化为效应细胞而重新进行反应, 从而更易受 AICD 的影响而凋亡; 假如原初反应中留下的抗原太少, 又不足以引起其信号刺激, 而大多数细胞又不呈现记忆性. 总而言之, 小数量的特异性抗原的周期性刺激可以引起一个长效的记忆反应.

记忆的产生主要依赖于刺激性抗原的种类及数量, 长周期多次免疫可以有效的提高机体的免疫应答水平. 这就为我们的疫苗设计提供了一个良好的启示: 既然疫苗并不能预防微生物的侵袭, 而只能在病原生物侵染机体后快速将其消灭, 那好的疫苗就不再仅仅是为了获得大量的效应细胞, 而是如何使在原初反应时产生的大量特异性的记忆细胞在机体内能够长期存在.

参考文献 (References):

- [1] PETER C L BEVERLE Y. Generation of T-cell memory[J]. *Current Opinion in immunology*, 1996, B: 327-330.
- [2] SWAIN S L. Generation and in vivo persistence of polarized Th1 and Th2 memory cells[J]. *Immunity* 1, 1994: 543-552.
- [3] OPFERMAN J T, OBER B T, ASHTO-RICKARDT P G. Linear differentiation of cytotoxic effectors into memory T lymphocytes [J]. *Science*, 1999, 283: 1745-1748.
- [4] GARSIDE P, INGULLI E, MERICIA R R, *et al.* Visualization of specific B and T lymphocyte interactions in the lymph node[J]. *Science*, 1998, 281: 96-99.
- [5] IRMLER M, THOME M, HAHNE M, *et al.* Inhibition of death

- receptor signals by cellular FLIP[J]. *Nature*, 1997, 388: 190-195.
- [6] REFAELI Y, PARIJS L V, LONDON C A, *et al.* Biochemical mechanisms of IL-2-regulated Fas-mediated T cell apoptosis [J]. *Immunity*, 1998, 8: 615-623.
- [7] ZHANG X. Unequal death in Th1 and Th2 effectors: Th1 but not Th2 effectors undergo rapid Fas/FasL-mediated apoptosis [J]. *Exp Med*, 1997, 185: 1837-1849.
- [8] JACOB J, BALTIMORE D. Modeling T-cell memory by genetic marking of memory T cells *in vivo* [J]. *Nature*, 1999, 399: 593-597.
- [9] SANGWON V K, RICHARD A, FLAVEL L. CD8 $\alpha\alpha$ and T cell Memory [J]. *Science*, 2004, 304: 529-531.
- [10] WHITMIRE J K, AHMED R. Costimulation in antiviral immunity: differential requirements for CD4⁺ and CD8⁺ T cell responses [J]. *Curr Opin Immunol*, 2000, 12: 448-455.
- [11] RICHARD W, DUTTON D D, SUSAN L. The generation and maintenance of memory T and B cells [J]. *Immunology Today*, 1999, 20: 291-293.
- [12] CROFT M, DUNCAN D D, SWAIN S L. Response of naive antigen specific CD4 T cells *in vitro*: characteristics and antigen-presenting cell requirements [J]. *Exp Med*, 1992, 176: 1431-1437.
- [13] RONCHESE F, HAUSMANN B. B lymphocytes *in vivo* fail to prime naive T cells but can stimulate antigen-experienced T lymphocytes [J]. *Exp Med*, 1993, 177: 679-690.
- [14] BRADLEY L M, HARBERTSON J, WATSON S R. Memory CD4 cells do not migrate into peripheral lymph nodes in the absence of antigen [J]. *Eur J Immunol*, 1999, 29: 3273-3284.
- [15] SALLUSTO F, LENIG D, FORSTER R, *et al.* Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions [J]. *Nature*, 1999, 401: 708-712.
- [16] KAECH S M, WHERRY E J, AHMED R. Effector and memory T-cell differentiation: implications for vaccine development [J]. *Nat Rev Immunol*, 2002 2: 251-262.
- [17] CHIN W, HAY J B. A comparison of lymphocyte migration through intestinal lymph nodes, subcutaneous lymph nodes and chronic inflammatory sites of sheep [J]. *Gastroenterology*, 1980, 79: 1231-1242.
- [18] DIRSOA F, MATZINGER P. Long-lasting CD8 T cell memory in the absence of CD4 T cell or B cells [J]. *Exp Medicine*, 1996, 183: 2153-2163.
- [19] KUDING T M, ACHMANN M F, OHASHI P S. On T cell memory arguments for antigen dependence [J]. *Immunological Reviews*, 1996, 150: 63-90.
- [20] SWAIN S L. CD4 T-cell memory can persist in the absence of class II [J]. *Biol Sci* 2000, 355 (1395): 407-411.
- [21] FEARON D T, MANDERS P, WAGNER S D. Arrested differentiation, the self-renewing memory lymphocyte and vaccination [J]. *Science*, 2001, 293(5528): 248-250.