

T 细胞记忆的理论研究*

毛理凯 漆安慎**

(北京师范大学物理系, 北京 100875)

摘要 基于 $CD8^+$ T 记忆细胞的线性和逆线性分化假说分别建立了数学模型, 并研究了各种 T 细胞亚类的动力学. 发现在优化剂量抗原入侵的条件下, 两个模型均能产生记忆, 并可较好地模拟实验结果. 通过进一步模拟发现 $CD8^+$ T 细胞记忆与抗原的存在紧密相关, 再次证实了抗原在维持 T 细胞记忆中的作用. 另外还讨论了记忆细胞寿命的问题. 认为逆线性假说具有更强的反应性和记忆性.

关键词 免疫, 记忆, 数学模型, T 细胞, 抗原

学科分类号 O414.2

记忆 T 细胞的谱系关系目前尚无定论, 存在多种假说. 传统的观点 (图 1a) 认为在初次应答结束以后, 绝大多数效应细胞会发生活化诱导的细胞死亡 (activation-induced cell death, AICD), 但一小部分会存活下来成为静息的记忆细胞, 这就是经典的线性分化理论. 后来又有人提出记忆 T 细胞的平行分化理论 (图略), 该观点认为由于某种原因, 在抗原及其他刺激的作用下, 一部分原始 T 细胞分化为效应 T 细胞, 而另一部分分化为记忆 T 细胞^[1].

谱系关系难以确定, 很大原因之一是目前尚未有合适的表面分子用以区别记忆与效应 T 细胞. 最近 Hamann 等通过检验 TCR V_β 区及端粒限制片段 (telomeric restriction fragment, TRF) 长度的变化认为他们已经发现了能区分两种细胞的表面分子, 并进而研究了谱系问题, 提出了逆线性分化假说 (图 1b). 该假说认为抗原入侵后, 原始 T 细胞首先分化为具有分化潜能的记忆 T 细胞, 再由后者分化为效应 T 细胞. 因其分化路线与线性假说相反, 我们称之为“逆”线性^[2,3].

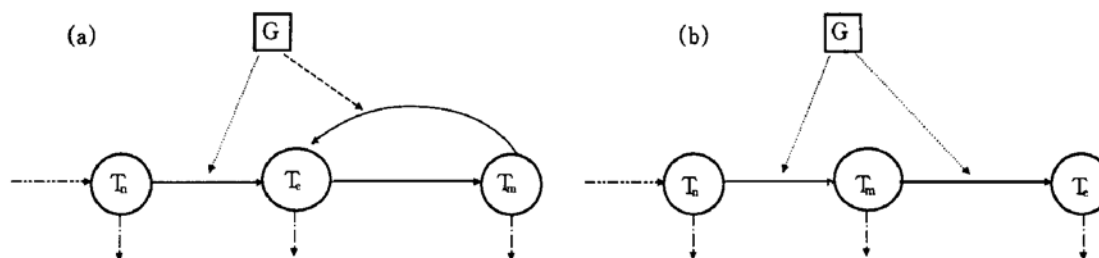


Fig. 1 Illustration of differentiation hypotheses

(a) linear differentiation hypotheses; (b) reverse linear differentiation hypotheses. G: antigen; T_n : naive T cells; T_e : effector T cells; T_m : memory T cells.

在文献 [4] 中, 我们已经讨论了平行分化模型的记忆机制. 我们在本文将进一步对线性分化模型和逆线性分化模型进行讨论, 并将对它们的异同进行分析. 本文将运用一组数学模型来研究 T 细胞应答的动力学. 模型建立在记忆是动态的基本假设上.

模型中所采用的一些假设和参数主要来源于 $CD8^+$ T 细胞的实验, 在不特别说明的情况下, 本文中的 T 细胞均指 $CD8^+$ T 细胞.

1 模型的生物学背景

1.1 T 细胞应答基本过程

抗原初次入侵后, 原始 $CD8^+$ T 细胞表面的抗原识别受体 TCR (T cell receptor) 与抗原呈递细胞 APC (antigen presenting cells) 表面的抗原多肽

* 国家自然科学基金资助项目 (30070216).

** 通讯联系人.

Tel: 010-62209787, E-mail: qias@bnu.edu.cn

收稿日期: 2000-11-16, 接受日期: 2001-01-20

MHC-I 复合物结合提供的第一信号及其刺激受体提供的第二信号 (对于 $CD8^+$ T 细胞来说可能还需要 $CD4^+$ T 辅助细胞分泌的细胞因子), 原始细胞发生增殖, 并分化为效应细胞, 后者分泌穿孔素或效应分子发挥效应功能. 抗原清除后, 多数活化的效应细胞发生活化诱导的细胞死亡. 一些抗原特异的 T 细胞存活下来, 成为记忆细胞. 当同种抗原再次入侵, 这些记忆细胞会更快、更强烈地增殖分化为效应细胞, 激发起比初次应答更有效的记忆应答^[5].

1.2 模型假设

- 原始 T 细胞有一个稳定的来源: 胸腺; b. 原始、记忆及效应 T 细胞都有一个稳定的死亡率; c. 我们假设抗原只能被效应细胞清除, 而且抗原的清除率与抗原和效应细胞的接触频率成正比.

根据上述的实验事实和假设, 我们研究和建立了线性系统和线性系统逆线性系统的数学模型, 模型中考虑原始、效应、记忆 T 细胞和抗原等四个免疫应答中重要组分.

2 结 果

2.1 只有优化剂量的抗原才能诱导记忆

现在考察不同剂量的抗原对记忆产生的影响. 若给线性系统注入抗原, 剂量 ($G(0)$) 分别为 10^3 、 10^4 和 10^5 (单位: particle/ml, 取值请参考文献 [4]), 经过 150 d (该取值对结果影响不大, 事实

上, 对两次抗原侵入间隔时间在大范围内扫描, 没有发现对反应模式的显著影响 (图从略)) 后再次注入同样剂量的抗原.

我们发现: 当抗原初值为 10^3 (图 2a), 抗原不被清除, 也没有呈现出记忆应答. 在初次应答中, 总特异 T 细胞数 (包括原始、效应和记忆 T 细胞) 相对初值 ($T_n(0) + T_e(0) + T_m(0) = 300$ 个/ml) 有所上升, 由于只有唯一的稳定的定态 E^* , 经无限长时间 (相对于有限生命的生物体) 后总 T 细胞数还会缓慢回到定态值, 抗原也会最终被清除, 但在生物体有限的生命内 (数月~几十年), 我们认为抗原没有被清除.

当抗原初值为 10^4 (图 2b), 抗原被部分清除, 初次应答中总特异 T 细胞数经历了快速增长然后回落的阶段, 扩增了近千倍, 最后剩下的特异 T 细胞数比开始增长了 4 倍左右. 这是实验中常见的典型的初次应答, 模拟结果都接近或符合实验数据^[1,6]. 再次注入抗原后, 系统呈现出典型的更快更强烈的记忆应答^[1].

当抗原初值为 10^5 , 抗原几乎全被清除, 没有记忆产生. 总特异 T 细胞数在经过更快速扩增到更多的量之后迅速回落并稳定为定态值. 这是一种耗竭性反应, 由于大量抗原入侵, 几乎全部特异 T 细胞进行快速增殖, 并在反应后迅速死亡, 最后 T 细胞数由源与死亡重新达到平衡^[7] (图 2c).

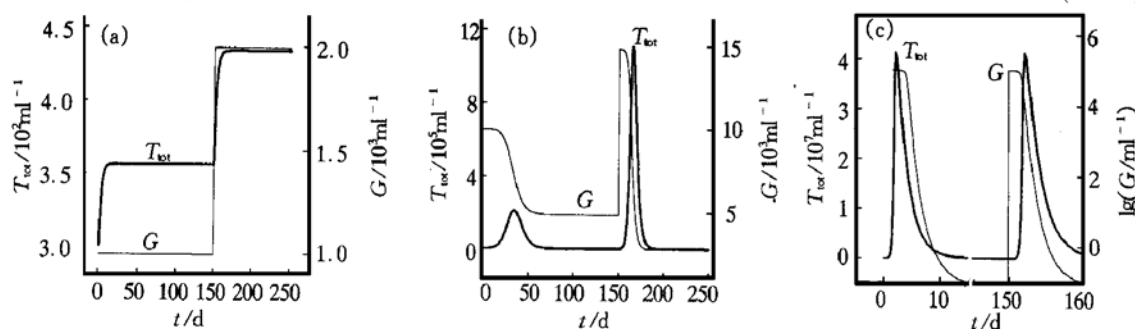


Fig. 2 Responses to different doses of antigen in linear differentiation system

The doses are (a) 10^3 , (b) 10^4 , (c) 10^5 particle/ml⁻¹, respectively. G : concentration of antigen. T_{tot} : total concentration of T cells ($= T_n + T_e + T_m$, similarly hereinbelow).

由上可见抗原剂量对记忆应答产生的影响很大. 当抗原剂量小于或大于某一阈值, 记忆应答都不会出现, 这时的抗原剂量我们分别称为“亚优化”和“超优化”剂量, 只有当抗原剂量处于中间的“优化”剂量时才会出现典型的记忆应答. 这与记忆的产生所需的抗原剂量存在下限^[8]和上限^[1]的观察相符.

对于逆线性系统我们有类似的结论 (图 3). 当抗原剂量为 10^3 , 与线性系统及平行系统几乎没有区别, 因为这时抗原量太低, 系统几乎都处于不应答状态; 当抗原剂量为 10^4 , 三种系统的图线几乎是相似图形, 即反应速度及前后两次反应的对比都几乎相同, 但仔细观察可以发现, 线性系统的峰值 (总特异 T 细胞) 比平行系统高出约 10 倍, 而

逆线性系统又比线性系统高出约 10 倍, 即逆线性系统有更强的反应性和记忆性; 当抗原剂量为 10^5 时, 线性与平行系统是可比, 但逆线性系统比它

们的反应的峰值高出约 10 倍 (以上平行系统的数据请参见文献 [4]).

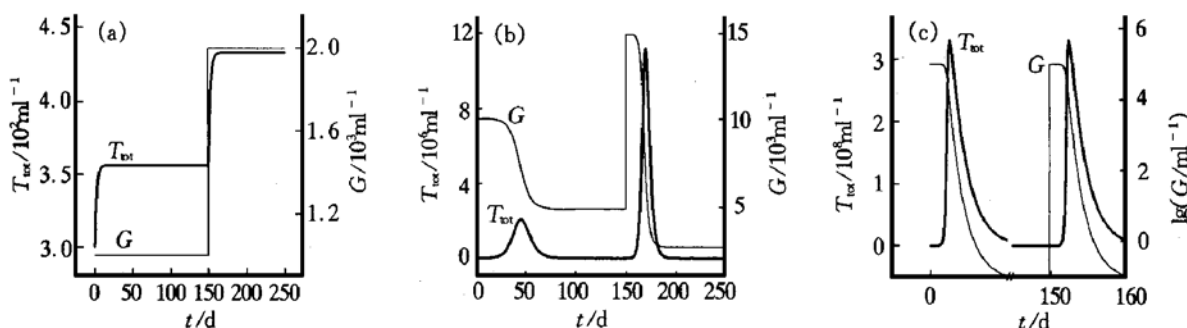


Fig. 3 Responses to different doses of antigen in reverse linear differentiation system

The doses are (a) 10^3 , (b) 10^4 and (c) 10^5 particle/ ml^{-1} , respectively.

2.2 记忆的维持与抗原的关系

我们现在进一步考察记忆的维持与抗原有什么样的关系. 我们发现, 在抗原存在的情况下 (在上述优化抗原情况), 记忆能够维持几乎无限长 (对于生物体来说) 的时间, 并且在全部时间段内, 再次注入抗原, 能观察到明显的记忆应答现象 (图从略). 而一旦中途抽去抗原, 即人为将第一次应答后抗原剩余量减为零, 然后再次注入抗原, 我们看到第二次应答与第一次应答无明显区别 (两次都采用优化抗原剂量), 即未呈现记忆应答, 或者说失去抗原的同时就失去了记忆 (图 4). 该结果对线性系统和逆线性系统都成立. 从以上结果可以看

到, 记忆的维持依赖于抗原的存在, 抗原促使特异 T 细胞不断更新以保持一定的数量, 迎接下一次抗原的到来. 从这里也可以看出, 记忆实际上就是一种低水平的免疫反应, 而不是一种静息的状态, 这与实验观察相符^[9].

从图 4 我们看到, 随着感染后时间的流逝, 剩余抗原量在下降, 记忆细胞的数目也随之下降. 为了解记忆与剩余的抗原量之间有什么关系, 我们将剩余的抗原量 (因感染后不同时间而不同) 作为横坐标, 将第二次应答总特异 T 细胞数的峰值作为纵坐标, 并称作记忆应答的强度, 结果发现, 记忆应答强度与第一次应答的剩余抗原量基本上呈正相关 (图 5). 这说明抗原维持的记忆与它本身的数

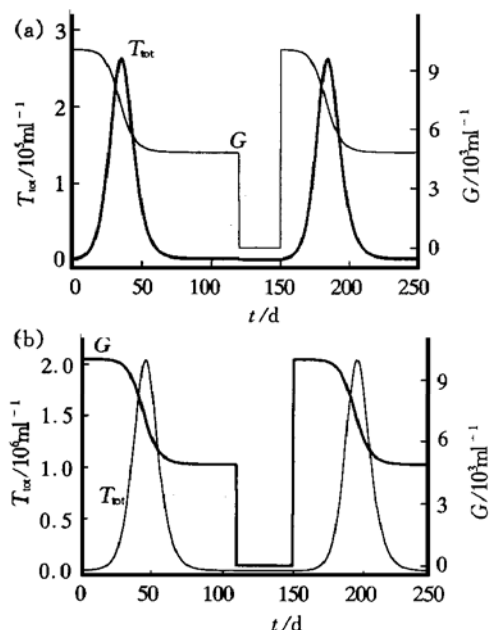


Fig. 4 Memory cannot maintain if antigen is extracted midway

(a) linear differentiation hypothesis; (b) reverse linear differentiation hypothesis.

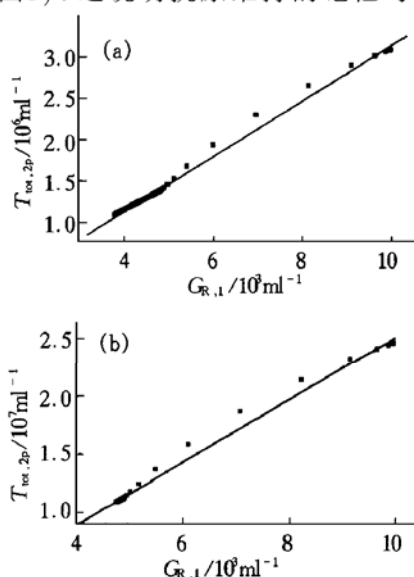


Fig. 5 The strength of memory is proportional to the concentration of residual antigen

(a) linear differentiation hypothesis; (b) reverse linear differentiation hypothesis (see text for the definition of strength of memory).

量有直接的关系, 即剩余抗原越多, “记忆力”越强. 这个结果尚无直接实验证据. 然而已有实验^[10]表明, 记忆维持时间依赖于抗原剂量, 增加抗原量可以延长短期记忆的时间 (这些结果亦可用该模型再现, 图从略), 这些观察与上述结果异曲同工. 从图 4 和图 5 我们同样可以看到逆线性系统更强的反应性.

2.3 记忆细胞寿命的影响

对记忆细胞寿命一直存在着争论^[1]. 这里我们考察了不同寿命的记忆细胞对应答的影响. 通过设置记忆 T 细胞的死亡率 $\delta_m = 0.5, 0.1, 0.01$ 和 0.001 (这对生物体来说已经是很宽的范围), 我们发现对应答的影响是很小的 (对线性系统和逆线性系统都成立. 事实上, 对线性模型几乎没有影响 (图 6)). 所以记忆 T 细胞的寿命至少没有必要是长的, 虽然我们尚不能排除长寿记忆细胞的可能性. 事实上, 现在普遍的观点是记忆由长寿命的克隆而不是单个长寿命细胞维持^[11].

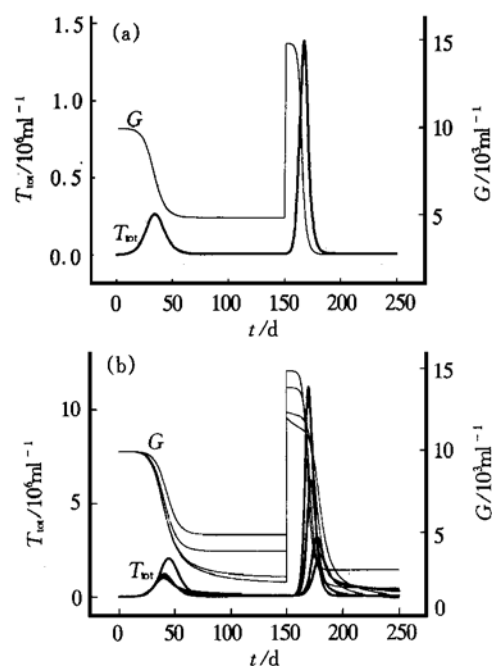


Fig. 6 Lifespan of memory cells has no apparent impact to responses

(a) linear differentiation hypothesis; (b) reverse linear differentiation hypothesis.

3 讨 论

特异性和记忆性是免疫应答的两大特征, 特异性的问题现已基本清楚, 而记忆性尤其是 T 细胞记忆如何产生、如何维持等许多问题目前仍存在很大争论^[7]. 本文运用理论模型的方法就这一问题

作了一定的考察.

基于记忆由长寿命细胞维持的观点已逐渐被摒弃^[11], 本文的模型建立在记忆需要刺激的基本假设之上. 依据实验事实及合理的假设, 我们建立了一组非线性数学模型, 它包含了应答中出现的主要因素. 利用这一模型我们发现, 只有优化剂量的抗原才能有效地诱导记忆的产生. 进一步我们发现中途抽去抗原会中断记忆, 并且记忆的强度与剩余抗原的量有直接的关系. 这些都暗示了抗原在维持记忆中的作用. 《Science》杂志上有两篇实验文章表明从体内^[12]或体外^[13]产生的效应细胞传输到 MHC 缺陷 (表明没有抗原与传输细胞作用) 小鼠体内能长期维持, 于是认为 T 细胞记忆不需抗原维持. 与文献 [13] 的结论不同, 文献 [12] 认为没有 MHC 的作用并不意味着记忆细胞就是静息的, 不需任何信号维持, 事实上, 他们发现, 记忆 T 细胞在以缓慢的速度更新. 另外对于 Tanchot 等^[14]发现的记忆细胞的维持与 MHC 有关的结论, 文献 [12] 解释为可能是因为使用了不同的抗原种类. 由此可见, 正如该期杂志的评论^[15]中所说的, “实验仍然存在着许多缺陷, 其结论并不是最终性的.” 结论到底如何, 仍需实验和理论免疫学家的进一步努力.

对于区分记忆与效应 T 细胞表面分子的无知一直是研究记忆 T 细胞谱系关系的障碍, 最近 Hamann 等用最新的精确的方法考察了这个问题, 指出对于人的 $CD8^+$ T 细胞 $CD45RA$ 和 $CD27$ 是有效的识别分子, 效应 $CD8^+$ T 细胞具有 $CD45RA^+ CD27^-$ 表型而记忆 $CD8^+$ T 细胞具有 $CD45RA^- CD27^+$ 表型^[3]. 并根据进一步的实验事实提出逆线性分化模型^[2]. 根据理论模拟我们发现, 虽然该模型与其他分化模型在定性上类似, 逆线性分化模型确实具有更强的反应性和记忆性.

参 考 文 献

- 1 Ahmed R, Gray D. Immunological memory and protective immunity: understanding their relation. *Science*, 1996, **272** (5258): 54~60
- 2 Hamann D, Roos M T L, van Lier R A W. Faces and phases of human $CD8^+$ T-cell development. *Immunol Today*, 1999, **20** (4): 177~180
- 3 Hamann D, Kostense S, Wolthers K C, *et al.* Evidence that human $CD8^+ CD45RA^+ CD27^-$ cells are induced by antigen and evolve through extensive rounds of division. *Int Immunol*, 1999, **11** (7): 1027~1033
- 4 毛理凯, 漆安慎. 记忆 T 细胞平行分化模型的理论研究. *生物物理学报*, 2001, **17** (1): 149~156

- Mao L K, Qi A S. *Acta Biophysica Sinica*, 2001, **17** (1): 149~156
- 5 Opferman J T, Ober B T, Ashtor-Rickardt P G. Linear differentiation of cytotoxic effectors into memory T lymphocytes. *Science*, 1999, **283** (5408): 1745~1748
 - 6 Bocharov G A. Modelling the dynamics of LCMV infection in mice: conventional and exhaustive CTL responses. *J Theor Biol*, 1998, **192** (3): 283~308
 - 7 Dutton R W, Bradley L M, Swain S L. T cell memory. *Annu Rev Immunol*, 1998, **16**: 201~203
 - 8 McLean A R. Modelling T cell memory. *J Theor Biol*, 1994, **170** (1): 63
 - 9 Zinkernagel R M. Immunology taught by viruses. *Science*, 1996, **271** (5246): 173~178
 - 10 Kundig T M, Bachmann M F, Ohashi P S, *et al.* On T cell memory: arguments for antigen dependence. *Immunol Rev*, 1996, **150**: 63~90
 - 11 Michie C A, McLean A, Alcock C, *et al.* Lifespan of human lymphocyte subsets defined by CD45 isoforms. *Nature*, 1992, **360** (6401): 264~265
 - 12 Murali Krishna K, Lau L L, Sambhara S, *et al.* Persistence of memory CD8 T cells in MHC class I-deficient mice. *Science*, 1999, **286** (5443): 1377~1381
 - 13 Swain S L, Hu H, Huston G. Class II-Independent generation of CD4 memory T cells from effectors. *Science*, 1999, **286** (5443): 1381~1383
 - 14 Tanchot C, Lemonnier F A, Pérarnau B, *et al.* Differential requirements for survival and proliferation of CD8 naïve or memory T cells. *Science*, 1997, **276** (5321): 2057~2062
 - 15 Haggmann M. Memory T cells don't need practice. *Science*, 1999, **286** (5443): 1267

Theoretical Study of T Cell Memory^{*}

MAO Li Kai, QI An Shen^{**}

(Department of Physics, Beijing Normal University, Beijing 100875, China)

Abstract Based on the linear and reverse linear differentiation models of CD8⁺ memory T cells, mathematical models were set up respectively and the dynamics of different T subpopulations was studied. It was found that when invading antigen with optimal dose of, both models can generate memory and fit well with experimental data. Further study found that CD8⁺ T cell memory relates strongly to the persistence of antigen. Thus the contribution of antigen to maintenance of T cell memory is reconfirmed. The effect of the life-span of memory cells on immune memory was also investigated. Reverse linear differentiation model is deemed to have advantage in generation of immune response and memory.

Key words immunity, memory, mathematical model, T cell, antigen

^{*} This work was supported by a grant from the National Natural Sciences Foundation of China (30070216).

^{**} Corresponding author. Tel: 86-10-62209787, E-mail: qias@bnu.edu.cn

Received: November 16, 2000 Accepted: January 20, 2001