

余雯惠, 杨晨波, 丛喆, 等. PDCD2 促进 TRAIL 刺激下 T 细胞及 HIV 潜伏感染 T 细胞的凋亡 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(5): 1-6.

Yu WH, Yang CB, Cong Z, et al. PDCD2 promotes apoptosis of T cells and HIV latent-infected T cells induced by TRAIL [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(5): 1-6.

doi: 10. 3969/j.issn.1671-7856. 2022. 05. 001

# PDCD2 促进 TRAIL 刺激下 T 细胞及 HIV 潜伏感染 T 细胞的凋亡

余雯惠, 杨晨波, 丛喆\*, 薛婧\*

(北京协和医学院比较医学中心, 中国医学科学院医学实验动物研究所, 国家卫生健康委员会人类疾病比较医学重点实验室, 国家中医药管理局人类疾病动物模型三级实验室, 新发再发传染病动物模型研究北京市重点实验室, 北京 100021)

**【摘要】 目的** 研究程序性细胞死亡蛋白 2(programmed cell death protein 2, PDCD2) 过表达对 T 淋巴细胞株 Jurkat 及 HIV 潜伏感染 T 细胞株 ACH2 凋亡的影响。**方法** 用 T 淋巴细胞株 Jurkat 及 HIV 潜伏感染 T 细胞株 ACH2 作为细胞模型, 采用慢病毒转染技术分别在上述细胞株过表达 PDCD2 基因, 在未刺激和肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(tumor necrosis factor (TNF)-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL) 刺激 24 h 后, 经 PE-Annexin V、7-AAD 检测细胞凋亡的情况。**结果** 在无刺激剂的情况下, Jurkat 和 ACH2 细胞的凋亡率并未因细胞内 PDCD2 表达量的增加而改变; 在 TRAIL 刺激下, 与对照组相比, 高表达 PDCD2 基因的 Jurkat 和 ACH2 细胞凋亡率显著增高, 有统计学差异( $P < 0.05$ )。**结论** PDCD2 能促进 TRAIL 刺激下 T 细胞及 HIV 潜伏感染 T 细胞的凋亡水平。

**【关键词】** 程序性细胞死亡 2; T 细胞; HIV 潜伏感染; 凋亡

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 05-0001-06

## PDCD2 promotes apoptosis of T cells and HIV latent-infected T cells induced by TRAIL

YU Wenhui, YANG Chenbo, CONG Zhe\*, XUE Jing\*

(Comparative Medicine Center, Peking Union Medical College (PUMC) & Institute of Laboratory Animal Science, Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS); NHC Key Laboratory of Human Disease Comparative Medicine; Key Laboratory of Human Diseases Animal Models; State Administration of Traditional Chinese Medicine; Beijing Key Laboratory for Animal Models of Emerging and Remerging Infectious Diseases, Beijing 100021, China)

**【Abstract】 Objective** To investigate apoptosis after PDCD2 overexpression in Jurkat and ACH2 cell lines. **Methods** Jurkat and ACH2 cell lines were used in this study. PDCD2 was stably expressed in the cell lines by lentivirus infection. Apoptosis was determined by flow cytometry after 24 hours of TRAIL treatment. **Results** Apoptosis was not significantly increased in Jurkat or ACH2 cells stably expressing PDCD2 compared with untransfected control cells. However, compared with the control group without PDCD2 overexpression, apoptosis was significantly higher in PDCD2-Jurkat and PDCD2-ACH2 cells induced by TRAIL ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** PDCD2 promotes apoptosis of T cell and HIV latent-infected T cells induced by TRAIL.

**【Keywords】** PDCD2; T cell; HIV latent infection; apoptosis

**【基金项目】** 国家自然科学基金(81971944); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程重大协同创新项目(2021-I2M-1-037)。

**【作者简介】** 余雯惠(1995—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 实验动物病毒学研究。E-mail: 995396063@qq.com

**【通信作者】** 丛喆(1972—), 女, 副主任技师, 研究方向: 实验动物病毒学和模型研究。E-mail: congze@cnilas.org

薛婧(1983—), 女, 研究员, 博士生导师, 研究方向: 艾滋病动物模型研究。E-mail: xuejing@cnilas.org \* 共同通信作者

程序性细胞死亡蛋白 (programmed cell death protein, PDCD) 是一类与程序性细胞死亡相关的蛋白质分子, 普遍存在于各种生物体内, 是维持正常生长所必需的<sup>[1]</sup>。其中程序性细胞死亡蛋白 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 在艾滋病研究领域研究较广泛。多项研究表明 HIV-1 感染者体内 T 细胞上高表达 PD-1 分子<sup>[2-4]</sup>, 大量 PD-1 的表达能抑制 HIV-1 感染者 T 细胞的功能, 使其功能衰竭, 增殖能力降低, 从而促进了疾病进展<sup>[5]</sup>。目前 PD-1 还被认为可能是 HIV-1 潜伏库的标志物<sup>[6-7]</sup>, 在 HIV-1 潜伏库的建立和维持中起一定的作用, 因此 PD-1 也被认为是一个潜在的治疗靶点<sup>[8-9]</sup>。

除 PD-1 以外, 其他程序性细胞死亡蛋白在 HIV-1 中的研究较少。程序性细胞死亡蛋白 2 (programmed cell death protein 2, PDCD2) 又称为 RP8, 该基因表达一种高度保守的真核蛋白<sup>[10-11]</sup>, 在人体的多种组织中都有表达。PDCD2 目前被认为在促进细胞凋亡中发挥着重要的调节作用<sup>[12-14]</sup>, 也有研究发现其在调控细胞增殖<sup>[15]</sup>、抑制肿瘤细胞生长<sup>[13]</sup>以及维持胚胎干细胞发育<sup>[16-17]</sup>等多种细胞功能中有一定的作用。本研究中, 我们对 PDCD2 能否调节 T 细胞及 HIV-1 潜伏感染 T 细胞的凋亡水平进行了初步探索, 以期 HIV-1 潜伏感染细胞的清除提供一个新的方向和实验基础。

## 1 材料和方法

### 1.1 细胞

人胚肾细胞系 293T (中国医学科学院医学实验动物研究所本实验室保存); T 淋巴细胞株 Jurkat (ATCC); HIV 潜伏感染 T 细胞株 ACH2 (中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心马丽英研究员馈赠)。

### 1.2 主要试剂与仪器

Anti-PDCD2 antibody [EPR7159] (Cat. ab126614) 购自 Abcam; PDCD2 Antibody (Cat. LS-C169493) 购自 LSBio;  $\beta$ -Tubulin (D2N5G) Rabbit mAb (Cat. 15115) 购自 Cell Signaling Technology; PE-Annexin V Apoptosis Detection Kit 1 (Cat. 559763) 购自 BD Pharmingen 公司; TRAIL/Apo2L Protein, Human (Cat. HY-P7306) 购自 MCE 公司; pWPXL、pMD2.G、psPAX2 慢病毒转染质粒 (由 Dr. Didier Trono 馈赠); 转染试剂-VigoFect (Cat. T001) 购自 Vigorous 公司; 聚乙烯感染/转染试剂 (Cat. TR-

1003) 购自 Sigma-Aldrich 公司; 人/猴 PDCD2 全长质粒购自金斯瑞生物科技公司; PrimeScript<sup>TM</sup> RT Reagent Kit (Cat. RR037A)、TB Green Premix EX Taq<sup>TM</sup> (Cat. RR820A) 购自 TaKaRa 公司; TaqMan<sup>TM</sup> RNA-to-CT<sup>TM</sup> 1-步法试剂盒 (Cat. 4392938) 购自 Applied Biosystems 公司; QIAamp Viral RNA Mini Kit (Cat. 52906) 购自 QIAGEN 公司。荧光定量 PCR 仪 7500 型购自 ABI 公司; 荧光倒置显微镜 Nikon ECLIPSE Ti 购自 Nikon 公司; 化学发光成像仪 ChemiDoc XRS<sup>+</sup> 购自 Bio-rad 公司; 流式细胞仪 BD Accuri C6 购自 BD 公司。

### 1.3 实验方法

#### 1.3.1 慢病毒包装及感染 Jurkat、ACH2 细胞

将慢病毒包装质粒 pWPXL、pMD2.G、psPAX2 以 2:1:2 的比例与 VigoFect 溶液配置成转染工作液。将该工作液逐滴加入 293T 培养皿中, 37℃、5% CO<sub>2</sub> 孵箱中培养 6~8 h 后更换新鲜培养基, 再继续培养 36 h。收集的上清与新鲜的完全培养基 1:1 混合后, 用于感染 Jurkat 及 ACH2 细胞, 12 h 后更换新鲜培养基, 此步骤重复两次后收集细胞用于后续实验。PDCD2(H) 及 PDCD2(RM) 表示过表达人/猴 PDCD2 的稳定细胞株。

#### 1.3.2 RT-PCR 检测细胞内 PDCD2 mRNA 的表达水平

收取  $2 \times 10^6$  个细胞并提取其 RNA。根据 NCBI 上人和猴 PDCD2 基因和 GAPDH 序列, 利用软件 DNAMAN 进行 PDCD2 和 GAPDH 引物的设计。引物序列为: PDCD2-F: 5'-ACCCTAGACTGGAGATTGGGACATA-3'; PDCD2-R: 5'-CAACCTCAGGCATAATCTCATCTTC-3'; GAPDH-F: 5'-CTGTTTCGAGAGTCAGCCGCA-3'; GAPDH-R: 5'-AGGCGCCCAATACGACCAAA-3'。数据结果通过  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法进行计算。

#### 1.3.3 Western blot 检测细胞内 PDCD2 蛋白表达情况

收集  $5 \times 10^6$  个细胞, 裂解后取上清液进行电泳、电转及封闭, 4℃ 过夜孵育一抗 (Anti-PDCD2), 室温 1 h 孵育二抗 ( $\beta$ -Tubulin), 使用 ECL 法曝光, 蛋白条带的相对密度通过 ImageJ 软件进行分析<sup>[18]</sup>。同样分析内参。

#### 1.3.4 重组蛋白 TRAIL 刺激 Jurkat、ACH2 细胞

取生长旺盛的 Jurkat 和 ACH2 细胞  $5 \times 10^5$  个, 加入终浓度为 0、25、50、100、150、300 ng/mL 的 TRAIL, 混匀后置于 37℃、5% CO<sub>2</sub> 孵箱中培养, 24 h

后取细胞进行凋亡检测,最终选择 25 ng/mL 的 TRAIL 蛋白浓度用于后续刺激实验。

### 1.3.5 细胞凋亡的检测

收集  $5 \times 10^5$  个细胞,预冷的 PBS 及  $1 \times$  Annexin V Binding Buffer 洗 3 遍后,加入 5  $\mu$ L PE-Annexin V 和 5  $\mu$ L 7-AAD,室温下避光孵育 15 min,过滤后流式检测细胞凋亡情况<sup>[19]</sup>。Annexin V 阳性率的总和表示细胞的凋亡率。

### 1.3.6 细胞上清病毒载量的检测

取细胞上清提取病毒 RNA,使用实时荧光定量 PCR 检测细胞上清病毒载量<sup>[20-21]</sup>。探针序列:FAM-5'-AAAATTCGGTTAAGGCCAGGGGAAAGAA-3'-TAMRA;引物序列:HIV gag-F:5'-GGTGCGAGAGCGTCAGTATTAAG-3';HIV gag-R:5'-AGCTCCTGCTTGCCCAT-3'。

## 1.4 统计学方法

通过 FlowJo V10 对细胞凋亡流式的数据进行分析,各项数据的统计与作图选用 GraphPad Prism8 软件,平均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )来表示实验结果, $P < 0.05$ 为界限值,表示组间数据有显著性差异。

## 2 结果

### 2.1 不同浓度 TRAIL 对 Jurkat 及 ACH2 细胞凋亡的影响

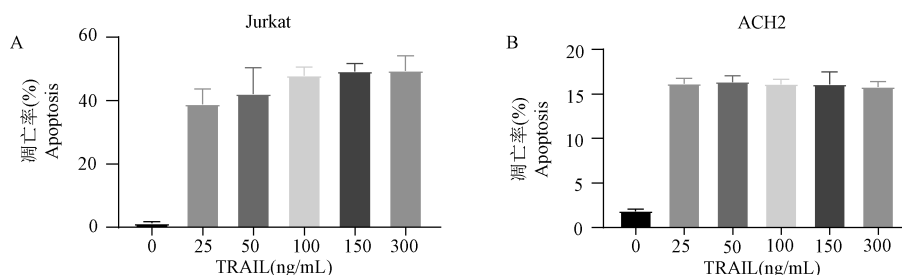
Jurkat 细胞在没有 TRAIL 刺激条件下,凋亡率为  $(1.29 \pm 0.53)\%$ ,随着 TRAIL 浓度的增加,凋亡率也逐渐增高。从 25 ng/mL 的  $(38.86 \pm 4.83)\%$  逐渐增加至 300 ng/mL 时的  $(49.44 \pm 4.79)\%$  (图 1A)。ACH2 细胞在上述不同浓度的 TRAIL 刺激下,凋亡率变化与 Jurkat 细胞一致,分别为  $(1.83 \pm 0.25)\%$ 、

$(16.14 \pm 0.69)\%$ 、 $(16.36 \pm 0.78)\%$ 、 $(16.10 \pm 0.63)\%$ 、 $(16.09 \pm 1.57)\%$ 、 $(15.79 \pm 0.67)\%$  (图 1B)。最终确定使用 25 ng/mL 的 TRAIL 用于后续实验。

### 2.2 过表达 PDCD2 的 Jurkat 细胞在 TRAIL 刺激下凋亡增加

本研究将人 PDCD2 和猴 PDCD2 成功克隆到 pWPXL 载体中,由于 pWPXL 载体本身带有 EGFP 标签,pWPXL 空载体与病毒包装质粒产生的病毒成功感染 Jurkat 细胞(Jurkat-mock)后,可见细胞内绿色荧光蛋白表达,其 GFP 的阳性率达 98.6% (图 2A)。在 RNA 水平上,与 Jurkat 组细胞相比,Jurkat-PDCD2 (H) 组及 Jurkat-PDCD2 (RM) 组细胞内 PDCD2 mRNA 表达量分别增加了 4.67 倍和 3.53 倍(图 2B)。在蛋白水平上,PDCD2 相对表达量在 Jurkat-PDCD2 (H) 为  $1.26 \pm 0.07$ ,在 Jurkat-PDCD2 (RM) 中为  $1.12 \pm 0.39$ 。Jurkat-PDCD2 (H) ( $P < 0.001$ ) 与 Jurkat-PDCD2 (RM) 相对表达量显著高于 Jurkat 及 Jurkat-mock,有统计学差异 ( $P < 0.05$ ,图 2C)。

在不含刺激剂的情况下,对照组凋亡率为  $(1.56 \pm 0.24)\%$ ,Jurkat-PDCD2 (H) 及 Jurkat-PDCD2 (RM) 细胞凋亡率分别为  $(1.51 \pm 0.22)\%$ 、 $(1.61 \pm 0.10)\%$ ,3 组细胞间凋亡率无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。在 TRAIL 的刺激下,对照组、Jurkat-PDCD2 (H) 及 Jurkat-PDCD2 (RM) 细胞凋亡率分别为  $(21.59 \pm 1.45)\%$ 、 $(26.59 \pm 0.57)\%$ 、 $(28.08 \pm 1.51)\%$ 。与对照组相比,Jurkat-PDCD2 (H) 组 ( $P < 0.05$ ) 及 Jurkat-PDCD2 (RM) 组 ( $P < 0.01$ ) 凋亡率明显增加,有显著性差异(图 2D)。



注:A:不同浓度的 TRAIL 刺激 24 h 后,Jurkat 细胞凋亡水平的变化;B:不同浓度的 TRAIL 刺激 24 h 后,ACH2 细胞凋亡水平的变化。

图 1 不同浓度的 TRAIL 诱导 Jurkat 及 ACH2 细胞凋亡情况

Note. A, Apoptosis rate of Jurkat cells after 24 hours of TRAIL treatment with different concentrations. B, Apoptosis rate of ACH2 cells after 24 hours of TRAIL treatment with different concentrations.

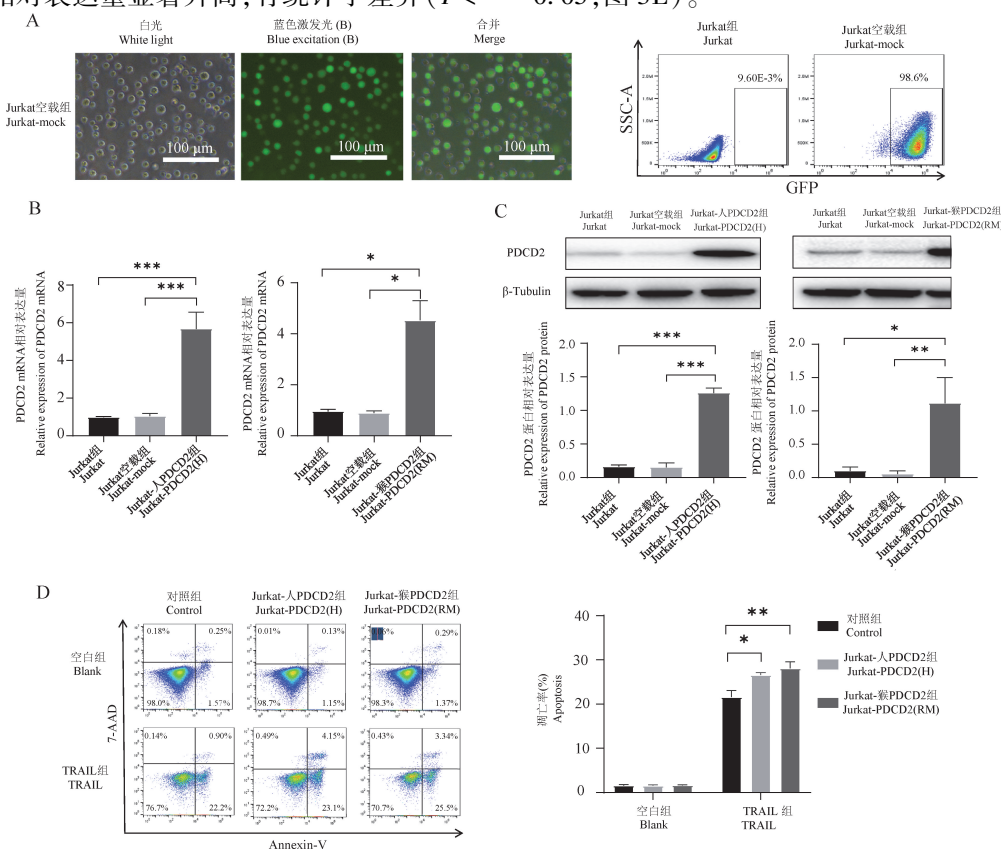
Figure 1 Apoptosis of Jurkat and ACH2 cells induced by TRAIL at different concentrations

### 2.3 过表达 PDCD2 的 ACH2 细胞在 TRAIL 刺激下调亡增加

本研究再次将克隆有人 PDCD2 和猴 PDCD2 的 pWPXL 空载体与包装质粒产生的病毒成功感染 ACH2 细胞 (ACH2-mock), 该细胞内表达有绿色荧光蛋白, 其 GFP 的阳性率为 73.5% (图 3A)。在 RNA 水平上, ACH2-PDCD2 (H) 组细胞及 ACH2-PDCD2(RM) 组细胞内 PDCD2 mRNA 表达量分别比 ACH2 组细胞多 5.49 倍和 4.02 倍 (图 3B)。在蛋白水平上, ACH2-PDCD2 (H) 及 ACH2-PDCD2 (RM) 细胞 PDCD2 相对表达量为  $0.68 \pm 0.19$ 、 $0.63 \pm 0.16$ 。与 ACH2 及 ACH2-mock 细胞相比, ACH2-PDCD2(H) 细胞 ( $P < 0.01$ ) 和 ACH2-PDCD2(RM) 细胞 PDCD2 相对表达量显著升高, 有统计学差异 ( $P <$

0.01, 图 3C)。

在不含 TRAIL 的情况下, 对照组、ACH2-PDCD2 (H) 及 ACH2-PDCD2 (RM) 细胞凋亡率分别为  $(1.22 \pm 0.27)\%$ 、 $(1.41 \pm 0.16)\%$ 、 $(1.47 \pm 0.25)\%$ , 3 组细胞间的凋亡率无显著性差异 ( $P > 0.05$ ); 在 TRAIL 的刺激下, 对照组凋亡率为  $(11.5 \pm 0.93)\%$ , ACH2-PDCD2(H) 及 ACH2-PDCD2(RM) 细胞凋亡率为  $(15.87 \pm 1.39)\%$ 、 $(17.81 \pm 1.40)\%$ 。与对照组相比, ACH2-PDCD2(H) 组 ( $P < 0.01$ )、ACH2-PDCD2 (RM) 组凋亡率显著高于对照组, 有统计学差异 ( $P < 0.01$ , 图 3D)。TRAIL 刺激下, ACH2-PDCD2(H) 组 ( $P < 0.01$ ) 与 ACH2-PDCD2 (RM) 组细胞上清 HIV 病毒载量明显高于 ACH2 组, 有统计学差异 ( $P < 0.05$ , 图 3E)。

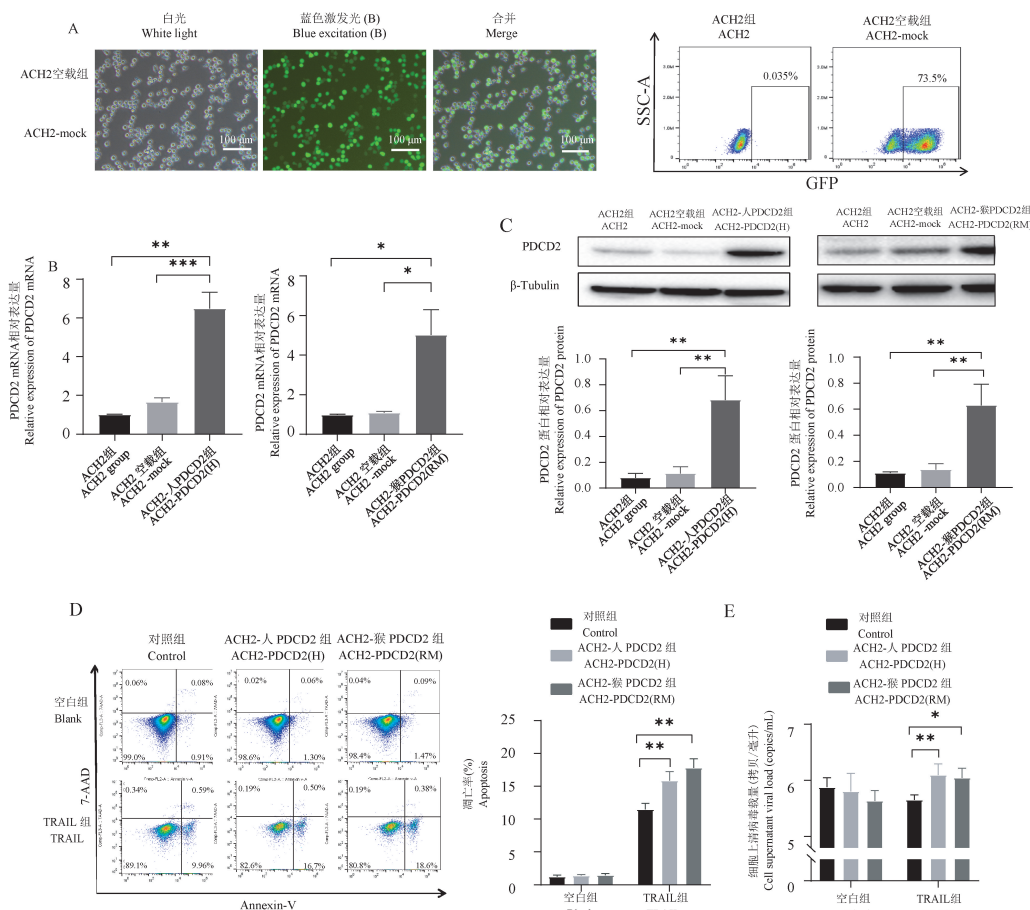


注: A: Jurkat-mock 细胞 GFP 表达情况; B: 荧光定量 PCR 检测 Jurkat、Jurkat-mock、Jurkat-PDCD2 (H)、Jurkat-PDCD2 (RM) 细胞株内人/猴 PDCD2 mRNA 的表达水平; C: Western blot 检测 Jurkat、Jurkat-mock、Jurkat-PDCD2 (H)、Jurkat-PDCD2 (RM) 细胞株内人/猴 PDCD2 蛋白表达水平; D: 对照组、Jurkat-PDCD2 (H) 及 Jurkat-PDCD2 (RM) 在有 TRAIL 刺激下的凋亡水平。与对照组相比, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ 。

图 2 Jurkat、Jurkat-mock、Jurkat-PDCD2 (H)、Jurkat-PDCD2 (RM) 细胞株内 PDCD2 的表达情况及细胞凋亡水平

Note. A, Levels of GFP in Jurkat-mock cells. B, Levels of human / macaque PDCD2 mRNA in Jurkat, Jurkat-mock, Jurkat-PDCD2 (H) and Jurkat-PDCD2 (RM) cells were detected by qPCR. C, Expression levels of human / macaque PDCD2 protein in Jurkat, Jurkat-mock, Jurkat-PDCD2 (H) and Jurkat-PDCD2 (RM) cells were detected by Western blot. D, Apoptosis rate of Jurkat-PDCD2 (H), Jurkat-PDCD2 (RM) and the control cells with or without TRAIL treatment. Compared with the control group, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ .

**Figure 2** Expression levels of PDCD2 and apoptosis rate in Jurkat, Jurkat-mock, Jurkat-PDCD2 (H) and Jurkat-PDCD2 (RM) cells



注:A:ACH2-mock 细胞 GFP 表达情况;B:荧光定量 PCR 检测 ACH2、ACH2-mock、ACH2-PDCD2(H)、ACH2-PDCD2(RM) 细胞内人/猴 PDCD2 mRNA 的表达水平;C:Western blot 检测 ACH2、ACH2-mock、ACH2-PDCD2(H)、ACH2-PDCD2(RM) 细胞内人/猴 PDCD2 蛋白表达水平;D:ACH2-PDCD2(H)、ACH2-PDCD2(RM) 及对照组在未刺激及 TRAIL 刺激下的凋亡水平;E:荧光定量 PCR 检测未刺激及 TRAIL 刺激下 ACH2、ACH2-PDCD2(H)、ACH2-PDCD2(RM) 细胞上清 HIV 病毒载量。与对照组相比, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ 。

**图 3** ACH2、ACH2-mock、ACH2-PDCD2(H)、ACH2-PDCD2(RM) 细胞内 PDCD2 的表达情况及细胞凋亡水平

Note. A, GFP expression in ACH2-mock cells. B, Expression levels of human/macaque PDCD2 mRNA in ACH2, ACH2-mock, ACH2-PDCD2(H) and ACH2-PDCD2(RM) cells were detected by qPCR. C, Expression levels of human/macaque PDCD2 protein in ACH2, ACH2-mock, ACH2-PDCD2(H) and ACH2-PDCD2(RM) cells were detected by Western blot. D, Apoptosis rate of ACH2-PDCD2(H), ACH2-PDCD2(RM) and the control cells with or without TRAIL treatment. E, RT-PCR was used to detect viral load in the supernatant of ACH2, ACH2-PDCD2(H) and ACH2-PDCD2(RM) cells stimulated by TRAIL. Compared with the control group, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ .

**Figure 3** Expression levels of PDCD2 and apoptosis rate in ACH2, ACH2-mock, ACH2-PDCD2(H) and ACH2-PDCD2(RM) cells

### 3 讨论

据目前文献报道,PDCD2 在调节细胞凋亡中起重要作用,有研究者认为 PDCD2 可以通过激活 caspase 通路来促进人髓系白血病细胞的凋亡<sup>[12]</sup>,也有研究者发现 PDCD2 可通过 p53 途径诱导胃癌细胞的凋亡<sup>[22]</sup>。本研究中我们发现,在不含刺激剂的情况下,PDCD2 的表达水平不能影响 T 细胞的凋亡,但在 TRAIL 介导下,PDCD2 的高表达可以有效调节 T 细胞的凋亡,说明 PDCD2 需要在一定的刺激条件下才能充分发挥其促进 T 细胞凋亡的功能。

T 细胞是人体重要的免疫细胞,CD4<sup>+</sup>T 细胞则是艾滋病病毒难以根除的重要潜伏库细胞之一。为了探讨 PDCD2 在 HIV-1 潜伏感染 T 细胞中的作用,我们利用 ACH2 细胞株,构建了稳定转染 PDCD2 的 HIV-1 潜伏感染 T 细胞株,证实了 PDCD2 可以促进 TRAIL 刺激下 HIV-1 潜伏感染细胞的凋亡以及 HIV 病毒的释放,提示 PDCD2 在诱导 HIV-1 潜伏感染细胞的凋亡及 HIV 病毒活化的过程中扮演重要角色。对 PDCD2 促进 TRAIL 诱导细胞凋亡的作用通路及其调控分子进行深入研究,有助于了解 HIV-1 潜伏感染细胞凋亡的作用机制,为寻找清除病毒潜伏库

的方法和策略提供理论依据。

人和恒河猴的 PDCD2 在 CDS 序列上有 21 个碱基的差异,共引起 12 个氨基酸的改变。本研究还比较了人和猴这两种生物 PDCD2 在 T 细胞株中的表达和诱导凋亡情况。本研究中分别构建了人 PDCD2-Jurkat/ACH2 和猴 PDCD2-Jurkat/ACH2 稳定细胞株,qPCR 和 Western blot 结果显示人和猴 PDCD2 的表达量基本相同,在人和猴 PDCD2 表达量基本一致的情况下,它们的表达增高均可以促进 TRAIL 刺激下 T 细胞的凋亡,且两者介导的凋亡无显著差异。这些结果说明,尽管人和猴的 PDCD2 在氨基酸序列上存在一定差异,但这些差异不影响 PDCD2 的表达和其介导的 T 细胞凋亡。综上,人和猴 PDCD2 对 T 细胞及 HIV-1 潜伏感染 T 细胞的凋亡均具有促进作用。

#### 参考文献:

- [ 1 ] Nagata S, Tanaka M. Programmed cell death and the immune system [J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(5): 333-340.
- [ 2 ] Trautmann L, Janbazian L, Chomont N, et al. Upregulation of PD-1 expression on HIV-specific CD8<sup>+</sup> T cells leads to reversible immune dysfunction [J]. *Nat Med*, 2006, 12(10): 1198-1202.
- [ 3 ] Petrovas C, Casazza JP, Brenchley JM, et al. PD-1 is a regulator of virus-specific CD8<sup>+</sup> T cell survival in HIV infection [J]. *J Exp Med*, 2006, 203(10): 2281-2292.
- [ 4 ] Porichis F, Kwon DS, Zupkosky J, et al. Responsiveness of HIV-specific CD4 T cells to PD-1 blockade [J]. *Blood*, 2011, 118(4): 965-974.
- [ 5 ] Zajac AJ, Blattman JN, Murali-Krishna K, et al. Viral immune evasion due to persistence of activated T cells without effector function [J]. *J Exp Med*, 1998, 188(12): 2205-2213.
- [ 6 ] Llewellyn GN, Seclén E, Wietgreffe S, et al. Humanized mouse model of HIV-1 latency with enrichment of latent virus in PD-1<sup>+</sup> and TIGIT<sup>+</sup> CD4 T cells [J]. *J Virol*, 2019, 93(10): e02086-e02104.
- [ 7 ] Evans VA, van der Sluis RM, Solomon A, et al. Programmed cell death-1 contributes to the establishment and maintenance of HIV-1 latency [J]. *AIDS*, 2018, 32(11): 1491-1497.
- [ 8 ] Fromentin R, Bakeman W, Lawani MB, et al. CD4<sup>+</sup> T cells expressing PD-1, TIGIT and LAG-3 contribute to HIV persistence during ART [J]. *PLoS Pathog*, 2016, 12(7): e1005761.
- [ 9 ] D'Souza M, Fontenot AP, Mack DG, et al. Programmed death 1 expression on HIV-specific CD4<sup>+</sup> T cells is driven by viral replication and associated with T cell dysfunction [J]. *J Immunol*, 2007, 179(3): 1979-1987.
- [ 10 ] Kawakami T, Furukawa Y, Sudo K, et al. Isolation and mapping of a human gene (PDCD2) that is highly homologous to Rp8, a rat gene associated with programmed cell death [J]. *Cytogenet Cell Genet*, 1995, 71(1): 41-43.
- [ 11 ] Baron BW, Anastasi J, Thirman MJ, et al. The human programmed cell death-2 (PDCD2) gene is a target of BCL6 repression: implications for a role of BCL6 in the down-regulation of apoptosis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(5): 2860-2865.
- [ 12 ] Baron BW, Hyjek E, Gladstone B, et al. PDCD2, a protein whose expression is repressed by BCL6, induces apoptosis in human cells by activation of the caspase cascade [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2010, 45(2): 169-175.
- [ 13 ] Wang W, Song XW, Bu XM, et al. PDCD2 and NCoR1 as putative tumor suppressors in gastric gastrointestinal stromal tumors [J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2016, 39(2): 129-137.
- [ 14 ] Vaux DL, Häcker G. Cloning of mouse RP-8 cDNA and its expression during apoptosis of lymphoid and myeloid cells [J]. *DNA Cell Biol*, 1995, 14(3): 189-193.
- [ 15 ] Kokorina NA, Granier CJ, Zakharkin SO, et al. PDCD2 knockdown inhibits erythroid but not megakaryocytic lineage differentiation of human hematopoietic stem/progenitor cells [J]. *Exp Hematol*, 2012, 40(12): 1028-1042.
- [ 16 ] Kramer J, Granier CJ, Davis S, et al. PDCD2 controls hematopoietic stem cell differentiation during development [J]. *Stem Cells Dev*, 2013, 22(1): 58-72.
- [ 17 ] Mu W, Munroe RJ, Barker AK, et al. PDCD2 is essential for inner cell mass development and embryonic stem cell maintenance [J]. *Dev Biol*, 2010, 347(2): 279-288.
- [ 18 ] 傅春燕, 蒋虹, 薛婧, 等. 90K/Mac-2BP 基因沉默增强 HIV-1 感染的单核巨噬细胞凋亡 [J]. *中国比较医学杂志*, 2014, 24(5): 10-14.
- [ 19 ] 王永芳, 彭卓颖, 李想, 等. Galectin 家族成员对 HIV-1 感染巨噬细胞凋亡的影响 [J]. *中国比较医学杂志*, 2018, 28(6): 65-71.
- [ 20 ] Douek DC, Brenchley JM, Betts MR, et al. HIV preferentially infects HIV-specific CD4<sup>+</sup> T cells [J]. *Nature*, 2002, 417(6884): 95-98.
- [ 21 ] 张京京, 童玲, 陆佳涵, 等. CD32 在艾滋病潜伏感染恒河猴模型的表达特征 [J]. *中国比较医学杂志*, 2021, 31(5): 15-21.
- [ 22 ] Zhang J, Wei W, Jin HC, et al. Programmed cell death 2 protein induces gastric cancer cell growth arrest at the early S phase of the cell cycle and apoptosis in a p53-dependent manner [J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(1): 103-110.

(收稿日期)2022-01-14