



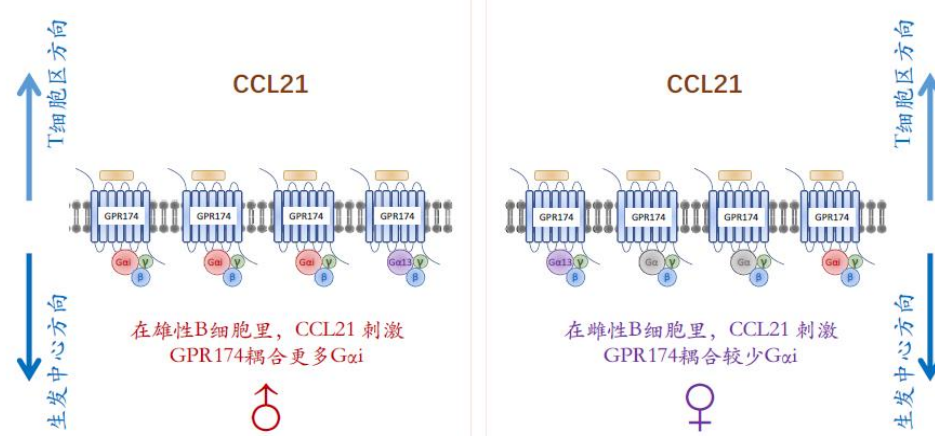
1 2 3 4 5

当前位置: [首页](#) > [科学研究](#) > [最新研究成果](#) > [清华大学医学院祁海课题组发现抗体免疫应答两性差异的新机制](#)

清华大学医学院祁海课题组发现抗体免疫应答两性差异的新机制

时间: 2019-12-27

2019年12月26日,《自然》杂志在线发表了清华大学医学院祁海教授课题组题为《A GPR174-CCL21 module imparts sexual dimorphism to humoral immunity》(“GPR174-CCL21受体模引起体液免疫应答的性别二态性”)的研究论文。该研究发现了一种导致两性之间抗体免疫应答差异的新机制,为增强疫苗接种效果、以及针对抗体介导自身免疫疾病的治疗提供了新思路 and 潜在新靶点。



由于雌雄B细胞对趋化因子CCL21响应不同而导致生发中心定位不同,以致体液应答强弱不同

人体在遭受病原侵袭时,在两性间有些有趣的差异。通常,女性比男性个体会产生更强的免疫应答,特别是能产生更多抗体来实现自我保护。相对于男性,女性面对很多需要抗体来抵抗的传染病都显示发病率更低、病程更弱的特点。比如我们熟悉的乙肝、丙肝病毒感染就是这样。另外,通过接种疫苗来产生保护性抗体进而预防传染病,往往也是在女性人群的效果比男性更好。比如普遍都要接种的乙肝三联疫苗,就是如此。大自然为什么如此眷顾女性呢?这从生物进化上可以看出原因。对所有哺乳动物而言,母亲直接承担了孕育胎儿、哺育后代的责任。胎儿和新生儿自己的免疫系统尚不健全,需要母亲以各种方式来帮助阻止病原的侵袭。其中一个极为重要的方式,是母亲在孕期通过胎盘、在哺乳期通过乳汁把自己身体里曾经产生过的抗体转移给孩子。这些来自母亲的抗体,对半岁以下的小儿尤其重要。很容易看出,母亲能够产生抗体的能力越强,她就更可能传递给孩子足够的抗体来防病。母亲需要强大的抗体免疫应答能力可以理解了,但为什么男性需要相对较弱的抗体应答呢?大自然为什么不两性都具有超强的抗体应答能力?这就不得不谈免疫的双刃性。除了针对病原,我们的免疫系统也可以对自身的细胞和组织产生抗体,潜在可能引起自身免疫炎症,只是受到机体精细的反馈调节控制而通常不导致疾病而已。然而,当整个免疫系统都要被调制到尽可能增强抗体应答的情况下,这些调节机制就很难保证每一个个体都不发生自身免疫炎症了。事实上,自身免疫病,特别是抗体介导的自身免疫病,恰恰是在女性中发病率高、病情重,比如相对常见的系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、干燥综合征等等。从生物演化角度看,这很可能是大自然为了保护母亲和孩子女性不得不付出的代价。与此相对,由于不需要直接孕、育下一代,男性可以在相对低的抗体应答水平实现抗感染保护和避免自身免疫疾病的平衡。在生物演化尺度上的大道理明白了,可到底什么具体的生物学机制在雌雄个体间引起了抗体免疫应答的强弱不同呢?这个问题还没有明确答案。研究清楚这个问题,就有可能找出新办法来改善男性的疫苗接种效果,防治尤其影响女性的抗体自身免疫病。性激素是两性间显而易见的不同,也有证据显示雌、雄激素分别对免疫系统有促进和抑制作用。但激素是不是、以及如何调控参与抗体应答的免疫细胞还不清楚。祁海课题组刚刚发表的工作,为这些问题提供了一个意料之外的有趣答案。

抗体是B淋巴细胞接受抗原刺激、分化成浆细胞后产生的。为了能更好地分化成浆细胞、产生更多更好的抗体,B淋巴细胞需要从被称为“滤泡”区的聚居地转移到被称为“生发中心”的组织结构里经历一个所谓“亲和力成熟”的过程。从滤泡到生发中心,B淋巴细胞在接受抗原刺激后会经历一系列迁移运动。这些迁移运动由一系列GPCR家族受体通过感知淋巴组织里不同趋化因子的分布来调控。每一个趋化因子对应至少一个GPCR受体,每一个GPCR受体可能通过耦合不同Gα蛋白而产生不同的趋化作用。因此,趋化因子在淋巴组织里的不同分布就会导致表达对应受体的免疫细胞朝不同方向、以不同强度迁移运动,并最终达成不同的组织分布。比如,B细胞表达被称为CCR7的GPCR,是趋化因子CCL21和CCL19的受体。在这两个因子刺激下CCR7会耦合Gai,促进细胞向趋化因子浓度高的方向移动。CCL21和CCL19通常分布在被称为T细胞区的地方,远离生发中心。所以,进入生发中心前,B细胞需要下调CCR7的表达。再比如,还有一种GPCR叫S1PR2,它被脂分子配体S1P刺激时耦合Gα12/13,产生排斥作用,让B细胞向远离配体的方向移动。S1P在生发中心浓度最低,所以表达S1PR2就可以促进B细胞进入生发中心,而B细胞激活后恰恰会上调S1PR2,以准备进入生发中心。祁海组的研究者发现,虽然雌、雄B细胞在表达已知可以影响生发中心定位的GPCR(包括CCR7和S1PR2)并无不同,它们到达生发中心的效率却不一样。雌性B细胞比雄性B细胞更快、更多地向生发中心聚集,更多参与生发中心里的亲和力成熟过程,产生更多的浆细胞和抗体。对于那些已知影响B细胞趋化的GPCR,也没有任何一个在趋化作用上显示出性别差异。这些研究者在寻找其它可以影响B细胞生发中心定位的GPCR时,发现了B细胞还表达一个X染色体连锁的GPR174。虽然过去没有关于GPR174趋化作用的报导,他们却发现GPR174可以影响B细胞的迁移,使这些细胞更易于远离生发中心而向T细胞区定位。令他们惊讶的是,GPR174这一作用居然主要发生在雄性B细胞,而对雌性B细胞几乎无效,尽管两性间GPR174的表达量并没有区别。这一发现可以解释为什么雌雄B细胞到达和持续参与生发中心的能力有所不同。进一步,他们通过蛋白层分离纯化、质谱鉴定等方法鉴定出作用于GPR174的趋化因子竟然是CCL21。已如前述,CCL21是CCR7的趋化因子配体,二十多年来还从未发现它有其它受体。这些研究者通过体外趋化实验证明GPR174-CCL21确实以受体-配体的作用方式显著促进雄性而非雌性B细胞趋化运动。CCL21在远离生发中心的T细胞区分布,从而可以解释为什么GPR174能减少雄性B细胞定位到生发中心。那么,为什么同一个GPR174受体在雄细胞和雌细胞能作用不同呢?祁海组研究者发现,雄激素起了决定性作用。受CCL21刺激时,雄细胞里GPR174可以耦合大量Gai蛋白,促使雄细胞向CCL21趋化。雌性细胞上的GPR174并不耦合很多Gai,而来自去除睾丸的雄性小鼠的雄细胞也变得如此;如果人为给雌性动物注射雄激素,则雌性B细胞就会变得象雄性B细胞一样开始耦

合更多Gai, 从而更有效地向CCL21趋化移动。最后, 这些研究者探究了GPR174-CCL21对抗体依赖的自身免疫脑脊髓炎模型的作用。他们发现, 雄性小鼠对这种自身免疫疾病不易感、病情轻的状态会因为在B细胞里敲除Gpr174基因而扭转: 敲除小鼠会变得更象雌鼠, 产生更多自身抗体、病情加重。与此相反, 同样在B细胞特异敲除GPR174不影响雌性小鼠的病程。这些结果, 与GPR174-CCL21差异性调节雌雄B细胞向生发中心定位的能力完全吻合。综合起来, 祁海组的这一研究给雌雄个体间抗体免疫应答的强弱不同找到了一个明确的细胞免疫学机制, 为理解哺乳动物免疫系统共同拥有的雌雄有别这一特点开辟了一条始料未及的新路。这些研究者认为, GPR174控制B细胞生发中心定位不应该是唯一导致雌雄差异的机制。但是, 雄性个体居然能够依赖激素在免疫应答的特定阶段、在特定细胞上调控特定GPCR与Ga蛋白耦合效率, 从而实现微调抗体免疫应答以达到一种与雌性不同的平衡, 令人不得不感叹大自然的巧妙。据祁海介绍, 他们下一步将深入探索激素如何调控GPCR-Ga蛋白耦合, GPR174与CCR7在CCL21配体刺激下如何协同或拮抗, 这些过程如何在人体内影响B细胞的功能和自身免疫疾病。他们也希望针对GPR174和其相关的过程机制开发药物, 以期增强疫苗接种的效果。

祁海教授课题组长期致力于研究抗体免疫应答与生发中心反应的调控机制, 就该领域的前沿科学问题在《自然》、《科学》等期刊发表过一系列原著论文。清华-北大生命科学联合中心2013级博士生赵若竹是本文的第一作者, 承担了主要的实验工作。清华大学医学院博士研究生陈欣博士和硕士研究生马伟伟, 在课题的初始阶段做了大量探索和准备工作。清华大学医学院博士后张晋渝博士在课题后期参与了重要实验工作。该课题得到了多方不可或缺的合作支持, 包括中国科学院微生物研究所周旭宇研究组、清华大学生命科学学院王建斌研究组和军事医学科学院李涛研究组。清华大学实验动物中心、生物医学测试中心蛋白制备与鉴定平台、蛋白质组学与代谢组学平台提供了技术支持。该课题的资助来自于国家自然科学基金委(项目81621002, 31830023, 81761128019 和 81425011)、清华-北大生命科学联合中心、北京市科学技术委员会、北京生物结构前沿研究中心、以及美国霍华德休斯医学研究所国际研究者项目。

原文链接: <https://www.nature.com/articles/s41586-019-1873-0>

上一篇: [清华大学医学院沈晓骅研究组发现rDNA表观遗传状态的建...](#)

下一篇: [清华大学医学院纪家葵课题组在《eLife》发文报道首次...](#)

[招聘信息](#)

[办事指南](#)

[论坛活动](#)

[友情链接](#)

[清华大学新闻网站](#)

Copyright © 2015 清华大学医学院 技术支持: 诺滨科技有限公司



用微信扫一扫添加关注