

中国科大揭示食物抗原诱导免疫耐受机制

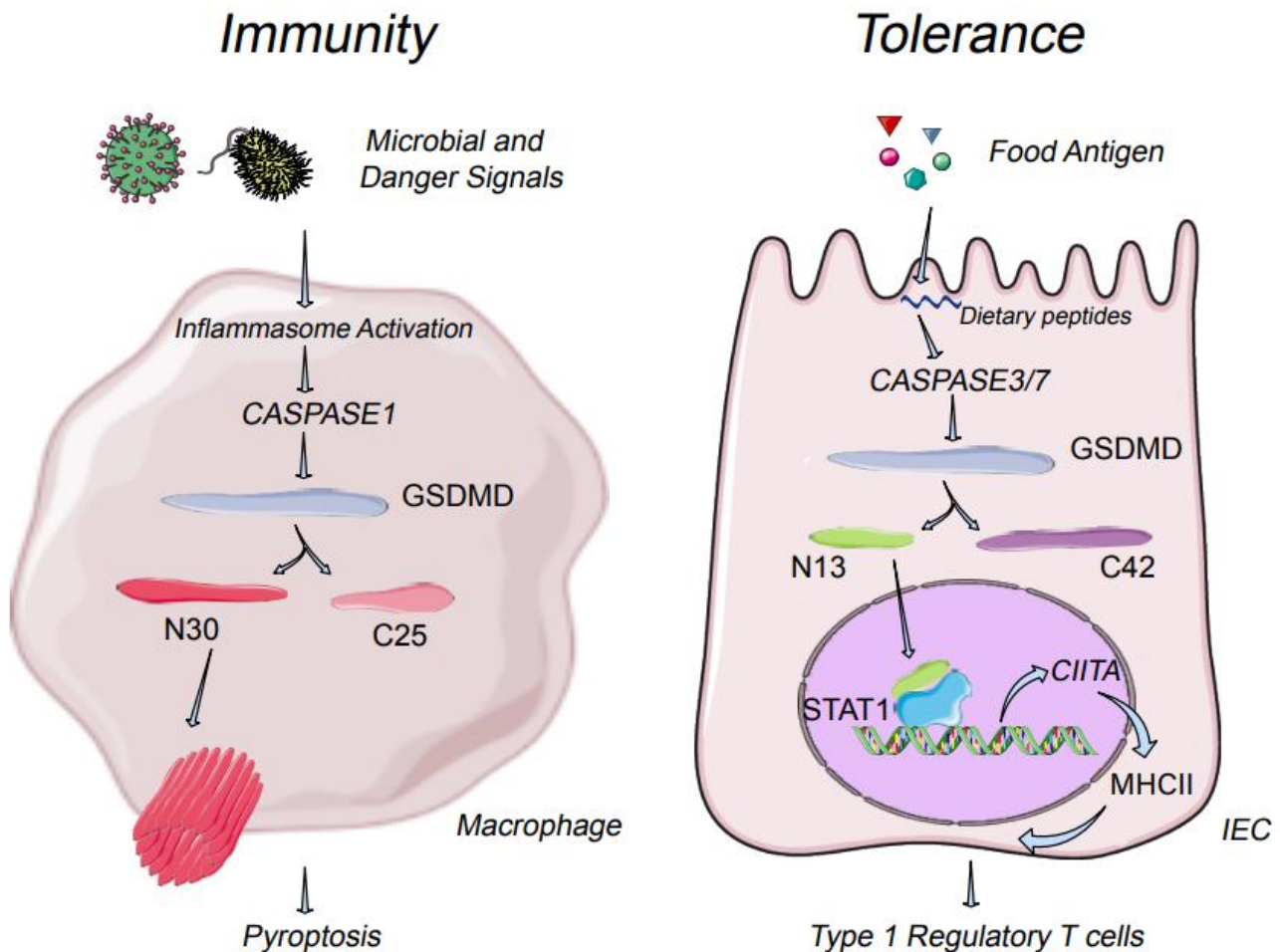
作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/23474.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

中国科大揭示食物抗原诱导免疫耐受机制。

近日，中国科学技术大学教授朱书团队在肠道免疫研究中取得新进展，对Gasdermin-D(GSDMD)蛋白在食物耐受中的功能进行了新的解读，为食物过敏治疗提供了新方向。6月15日，相关研究成果发表在《细胞》上。



GSDMD分子在不同细胞中应对病原以及食物抗原示意图。中国科大供图

机体免疫系统如何识别自我、非我的抗原一直是免疫学的核心问题。机体已经发展了针对自我抗原的中枢耐受机制避免免疫系统攻击自身抗原(1960年诺贝尔生理或医学奖)。针对非我抗原，免疫系统已经发展出感知病原信号，并启动免疫激活和清除机制的系统(2011年诺贝尔生理或医学奖)，但是一些对人体无害的抗原，比如肠道中来自共生微生物或食物的抗原，免疫系统会选择诱导外周耐受机制，避免产生强烈的免疫反应危及自身。其中，食物抗原如何被识别并启动免疫耐受的机制一直不清晰。

GSDMD蛋白作为介导细胞焦亡的关键执行蛋白，近些年来受到了领域内学者们的广泛关注。当细胞受到病原相关分子模式和损伤相关分子模式的刺激时，细胞内的信号感受器会以炎症小体依赖或非依赖的方式，激活天冬氨酸激酶家族成员1/4/5/8/11，对GSDMD的N端切割产生p30片段，进而上细胞膜成孔引发细胞焦亡和炎症因子释放。这些功能主要是在髓系细胞中进行探索时被发现，而在生理状态下，GSDMD在多种组织器官中都有着广泛表达，并且作为Gasdermin家族的成员，GSDMD在肠道尤其是小肠也有着极高的表达量。因此，GSDMD的非焦亡功能以及在肠道发挥哪些具体的生理作用，也成为亟待探索的科学问题。

在此次工作中，研究人员首先针对生理状态下各个组织细胞的GSDMD进行了蛋白印迹检测，发现检测的各组织样品中，只有在前端小肠的上皮细胞中能检测到一条大约13千道尔顿大小的剪切带。

进一步探索发现，这条剪切带来自GSDMD的N端，并且是由食物抗原激活十二指肠上皮细胞中的CASPASE-3/7，从而切割GSDMD的88位天冬氨酸产生的。通过免疫荧光染色以及RNA测序等实验手段，研究人员发现，N13片段会入核诱导前端小肠上皮细胞的二类分子表达水平。通过单细胞RNA测序等手段，研究人员发现N13片段缺失造成上皮细胞二类分子下降，会进一步导致Tr1(1型调控性T细胞)细胞减少。由于Tr1细胞也被认为是诱导食物耐受的关键细胞之一，研究人员猜测N13片段最终会参与诱导食物耐受。为此，研究人员针对多种基因表达背景小鼠，构建了两组食物耐受模型：花生提取物诱导的花生过敏模型、鸡卵清蛋白诱导的迟发型超敏反应模型，最终证实GSDMD在肠道的生理功能之一是参与构建宿主食物耐受。

研究人员介绍，该工作详细阐述了GSDMD在前端小肠中，会在食物诱导下形成一个N13片段，该片段在核孔复合物帮助下入核，并辅助增强了STAT1对Ciita A(II类主要组织相容性复合物反式激活因子)的转录调节，使小肠上皮细胞的主要组织相容性复合物二类分子表达增加，从而诱导Tr1的上调，最终促进食物耐受形成，为食物过敏的治疗手段提供新思路。(来源：中国科学报王敏)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.05.027>

作者：朱书等 来源：《细胞》

更多科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发