



面向世界科技前沿、面向经济主战场、面向国家重大需求、面向人民生命健康，率先实现科学技术跨越发展，率先建成国家创新人才高地，率先建成国家高水平科技智库，率先建设国际一流科研机构。

——中国科学院办院方针

[首页](#)[组织机构](#)[科学研究](#)[成果转化](#)[人才教育](#)[学部与院士](#)[科学普及](#)[党建与科学文化](#)[信息公开](#)[首页 > 科研进展](#)

研究揭示GSDMB膜打孔介导细胞焦亡的结构基础和调控机制

2023-03-30 来源：生物物理研究所

【字体：大 中 小】



语音播报



细胞焦亡是一种裂解性的细胞程序性死亡，由gasdermin蛋白受上游信号激活后释放其N端结构域在细胞膜上打孔引发，具有高度促炎的免疫学特征。在天然免疫应答中，经典的炎症小体通路和细菌脂多糖（LPS）活化的非经典炎症小体通路激活gasdermin家族的GSDMD，介导细胞焦亡来拮抗和清除病原菌感染。2020年北京生命科学研究所邵峰团队发现，细胞毒性淋巴细胞分泌的颗粒酶A（GZMA）特异地切割和活化靶细胞内gasdermin家族的另一个成员GSDMB，通过GSDMB N端结构域的膜打孔活性引起靶细胞焦亡。这一发现揭示gasdermin蛋白介导的细胞焦亡在细胞免疫的靶细胞杀伤过程中也发挥了重要作用。最近有研究对GSDMB介导细胞焦亡提出了质疑。2021年一篇发表在*Cell*上的工作报告，痢疾杆菌感染的肠上皮细胞中GSDMB确实能被GZMA切割活化，但GSDMB没有引发细胞焦亡，而是通过其N端结构域直接在细菌细胞膜上打孔来杀菌。痢疾杆菌分泌的效应蛋白IpaH7.8能够介导GSDMB的泛素化降解，来拮抗宿主的这种免疫防御机制。而一篇发表在*Cell Host & Microbe*上的研究报告，IpaH7.8在人体肠上皮细胞中识别和降解的生理底物是焦亡蛋白GSDMD，通过阻断GSDMD介导的细胞焦亡来逃逸宿主的天然免疫防御。2022年另一篇发表在*Cell*上的工作也没有检测到GSDMB N端结构域介导细胞焦亡的活性，而认为全长的GSDMB蛋白具有调控肠上皮细胞增殖和迁移的功能，帮助肠上皮维持结构和修复损伤。这些来自不同实验室的研究留下了多个重要的科学问题：痢疾杆菌效应蛋白IpaH7.8拮抗宿主免疫防御的靶标到底是什么分子？GSDMB是否具有介导细胞焦亡的活性？为什么不同的研究得出了不同的结论？

3月29日，中国科学院生物物理研究所丁璟琦课题组和北京生命科学研究所邵峰团队，在《自然》（*Nature*）上，在线发表了题为*Structural mechanisms for regulations of GSDMB pore-forming activity*的研究论文，揭示了IpaH7.8特异性识别GSDMB和GSDMD两种焦亡蛋白的结构基础，破解了GSDMB可变剪接调控细胞焦亡活性的精确分子机理。

研究发现效应蛋白IpaH7.8通过其N端的LRR结构域以高亲和力结合焦亡蛋白GSDMB，并解析了IpaH7.8 LRR结构域与GSDMB复合物的晶体结构。这一复合物结构清晰地展示了IpaH7.8通过特异性识别GSDMB的N端膜打孔结构域、进而介导GSDMB泛素化降解的分子基础，同时首次揭示了GSDMB全长蛋白自抑制状态的结构特征。研究进一步发现，IpaH7.8同样可以结合另一种焦亡蛋白GSDMD，尽管亲和力低于GSDMB但识别二者的膜打孔结构域的位点和机制是完全保守的。因此，痢疾杆菌效应蛋白IpaH7.8能够特异性介导GSDMB和GSDMD两种焦亡蛋白泛素化降解，从而拮抗宿主的免疫防御。



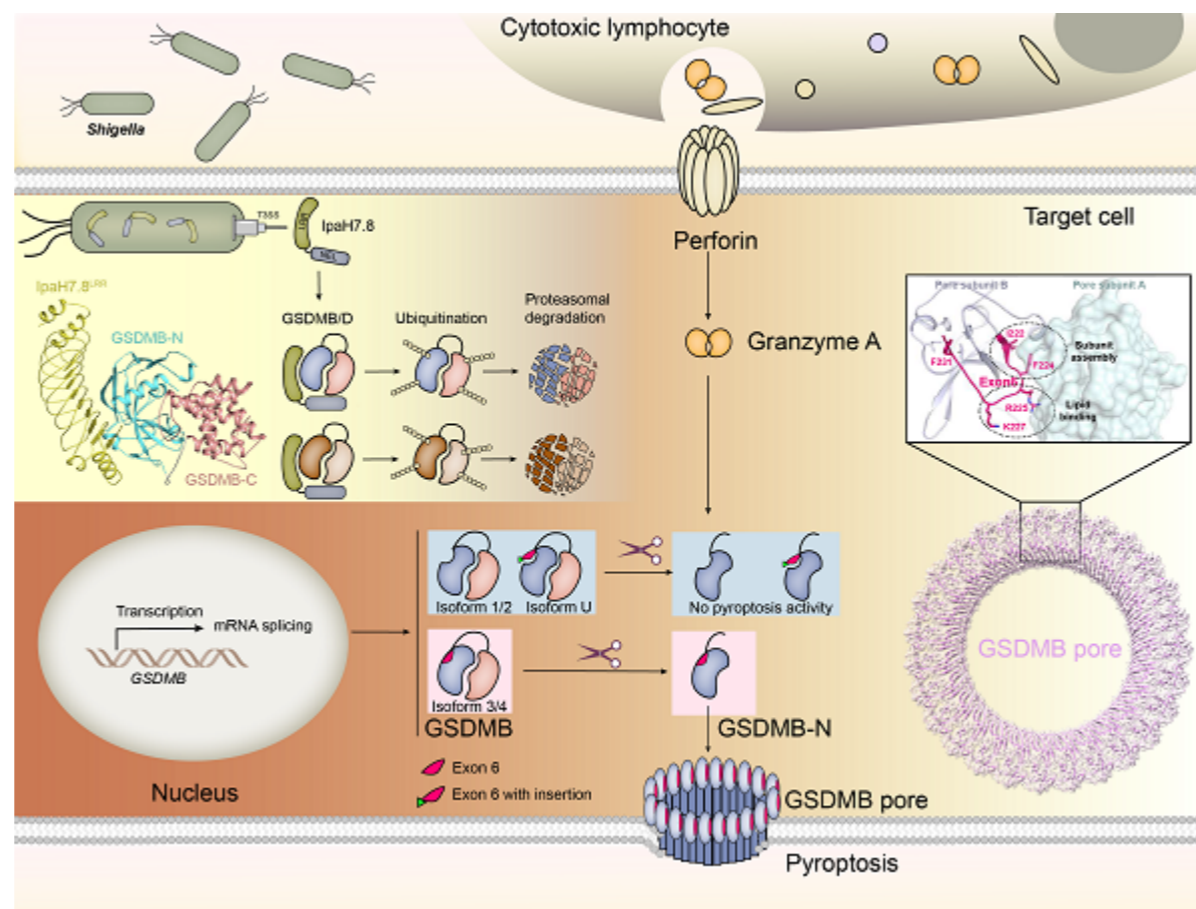
不同于gasdermin家族的其他成员，GSDMB的编码基因在转录时会通过mRNA可变剪切产生不同的蛋白亚型 (isoforms) 。这些GSDMB亚型具有几乎完全相同的N端和C端结构域，都能够被效应蛋白IpaH7.8特异识别并高效降解。GSDMB不同亚型的序列差别主要来自外显子6和7编码的两个结构域的连接区。这段差异性的序列恰好位于保守的GZMA切割位点前，导致GSDMB不同亚型被GZMA切割后产生的膜打孔结构域具有不同的C末端序列。研究发现，GSDMB不同亚型竟然具有不同的膜打孔能力和细胞焦亡活性。研究通过解析GSDMB在脂质体膜上形成的分子孔道的高分辨率冷冻电镜三维结构，揭示了GSDMB的N端结构域识别酸性磷脂、发生构象变化并寡聚成孔的结构基础，并直观地展示了6号外显子形成的结构元件对GSDMB寡聚组装形成分子孔道是不可或缺的。这阐明了GSDMB不同亚型具有不同的膜打孔和细胞焦亡活性的分子基础。之前两篇发表在 *Cell* 上的工作均采用了非经典可变剪接产生的一种GSDMB亚型 (isoformU) ，其在6号外显子前面的插入序列破坏了GSDMB的N端结构域寡聚成孔的能力，因而没有检测到GSDMB引起细胞焦亡。研究通过测定人体肠道原代上皮细胞中GSDMB不同亚型转录表达水平发现，具有细胞焦亡活性的亚型占主要比例（超过70%），而isoformU的转录水平极低（低于5%），这表明痢疾杆菌感染时，活化的GSDMB主要通过介导感染的细胞发生焦亡来实现抗细菌免疫防御的。进一步，研究检测发现GSDMB不同亚型的转录表达水平在多种人体肿瘤细胞系中存在显著差异，而这些肿瘤细胞发生GZMA激活的细胞焦亡的能力和GSDMB具有焦亡活性亚型的转录水平高度相关。

该研究揭示了痢疾杆菌效应蛋白IpaH7.8通过靶向膜打孔结构域的保守识别机制泛素化降解两种焦亡蛋白从而拮抗宿主的免疫防御，而细胞毒性淋巴细胞介导病原菌感染的靶细胞发生焦亡是重要的抗细菌免疫防御机制。该研究澄清了GSDMB没有细胞焦亡活性的错误认识，指出细胞中GSDMB不同亚型是探究GSDMB生理功能必需考虑的重要因素，首次破解了GSDMB通过转录水平的可变剪接调控细胞焦亡活性的精确分子机理。

研究工作得到中科院战略性先导科技专项、科技部、国家自然科学基金及中科院青年创新促进会等的支持。

[论文链接](#)





志贺氏菌效应蛋白靶向识别和降解焦亡蛋白的分子基础，以及GSDMB可变剪接调控细胞焦亡活性的精确分子机理

责任编辑：侯茜

打印



更多分享

» 上一篇： 青藏高原所揭示青藏高原植被冠层发育与光合作用解耦现象及其机制

» 下一篇： 原位电镜确认立方冰



扫一扫在手机打开当前页

