

**10x GENOMICS 里程碑式的突破!**  
10x Genomics FFPE样本的单细胞+空间解决方案

点击下载

首页 今日动态 人才市场 新技术专栏 中国科学人 云展台 BioHot 云讲堂直播 会展中心 特价专栏 技术快讯 免费试用

关注  
生物通人才市场  
微信公众号  
每天获得最新的  
招聘信息

生物通首页 > 今日动态 > 正文

## Cell Death and Differentiation: 细胞程序性坏死及免疫稳态调控新机制

【字体: 大 中 小】 时间: 2022年01月25日 来源: 中国科学院上海营养与健康研究所

编辑推荐:

Agilent 赛伦暑期细胞代谢分析有奖问卷调研

随机抽出50位 (中奖机会超16%)

点击立即参与

Cyagen 赛业生物

C-NKG特召令 开学优惠GO

2022年1月21日, 中国科学院上海营养与健康研究所章海兵研究组在国际学术期刊 *Cell Death and Differentiation* 在线发表了题为“Caspase-8 auto-cleavage regulates programmed cell death and collaborates with RIPK3/MLKL to prevent lymphopenia”的研究成果。该研究揭示了细胞凋亡起始蛋白caspase-8的自我剪切抑制细胞程序性坏死并协同坏死关键蛋白RIPK3/MLKL抑制淋巴细胞减少的免疫缺陷性疾病的发生。

细胞程序性坏死 (Necroptosis) 是一种由激酶RIPK1/RIPK3的级联磷酸化调控的促炎细胞死亡形式。细胞程序性坏死通过MLKL蛋白聚合在膜上打孔裂解细胞膜, 执行细胞死亡并释放损伤相关分子模式 (DAMPs) 触发炎症反应。已知细胞程序性坏死参与调控系统性炎症反应综合征 (SIRS)、系统性红斑狼疮及自身免疫性的淋巴增生综合征 (ALPS) 等多种疾病。因此, 对于细胞程序性坏死机制及其生物学意义的研究对于相关疾病的防治具有重要意义。

Caspase-8是天冬氨酸特异的半胱氨酸蛋白酶, 最初被鉴定为细胞凋亡途径的起始蛋白。近几年的研究表明, caspase-8通过剪切RIPK1来抑制细胞程序性坏死。除此之外, caspase-8还参与细胞免疫稳态调控。临床上Caspase-8基因突变的病人会出现免疫缺陷疾病, 并伴有免疫系统紊乱, 表现为多器官的免疫细胞浸润并出现肉芽肿。研究发现Caspase-8通过其催化活性发挥功能, 并且caspase-8的完全激活需要进行自我剪切。因此, 探究caspase-8的自我剪切在调控免疫稳态中的作用机制, 对于深入了解caspase-8的作用机制及相关临床疾病的治疗具有重要意义。

在本研究中, 研究人员首先发现在细胞程序性坏死刺激条件下, caspase-8的自我剪切出现诱导性增强, 因此推断caspase-8的自我剪切可能参与程序性坏死的调控。通过构建caspase-8自我剪切突变小鼠 (*Casp8<sup>ΔE385/ΔE385</sup>*) 发现, 该小鼠可以抵抗细胞凋亡诱导的急性肝损伤, 但高度敏感于程序性坏死诱导的全身炎症反应综合征 (SIRS), 该结果在动物水平证明caspase-8自我剪切可以促进细胞凋亡并抑制程序性坏死。同时, 研究人员进一步通过分离原代细胞实验证明caspase-8自我剪切负调控死亡复合体II的形成和稳定, 从而抑制细胞程序性坏死的发生。此外, 研究人员发现*Casp8<sup>ΔE385/ΔE385</sup>*小鼠患有轻微的脾脏肿大及CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞减少性疾病 (T cell lymphopenia)。在*Casp8<sup>ΔE385/ΔE385</sup>*小鼠中同时敲除坏死关键蛋白RIPK3/MLKL时, *Casp8<sup>ΔE385/ΔE385</sup>Ripk3<sup>-/-</sup>*和*Casp8<sup>ΔE385/ΔE385</sup>Mlkl<sup>-/-</sup>*小鼠出现更为严重的脾脏肿大及淋巴结肿大, 其脾脏、淋巴结、外周血以及骨髓中的B细胞和T细胞及其各亚群均出现明显减少, 鉴定为淋巴细胞减少的免疫缺陷性疾病 (lymphopenia)。研究人员通过减少*Casp8<sup>ΔE385/ΔE385</sup>Ripk3<sup>-/-</sup>*和*Casp8<sup>ΔE385/ΔE385</sup>Mlkl<sup>-/-</sup>*小鼠中另一坏死调控蛋白RIPK1的表达剂量可以逆转上述表型, 证明RIPK1在调控淋巴细胞减少疾病中的剂量调控效应。

综上所述, 该研究发现caspase-8通过自我剪切破坏死亡复合体II的稳定性, 进而抑制细胞程序性坏死的发生。同时证明了caspase-8通过自我剪切协同坏死调控蛋白RIPK1/RIPK3/MLKL抑制淋巴细胞减少的免疫缺陷性疾病的发生, 为免疫系统稳态调控的研究及淋巴细胞减少为特征的免疫缺陷性疾病的治疗提供新的思路。

中国科学院上海营养与健康研究所章海兵研究员为该论文的通讯作者, 博士研究生李晓明、联合培养博士后李芳为该论文共同第一作者。该项工作得到了中科院、科技部、国家自然科学基金委员会等经费资助, 同时也得到了中国科学院上海营养与健康研究所公共技术平台和动物平台的支持。

广告  
Ella 全自动微流控高灵敏ELISA术应用介绍

文章链接: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35064213/>

生物通微信公众号

我要投稿

搜索 国际 国内 人物 产业 热点 科普

热搜: 细胞程序性坏死|免疫稳态调控

急聘职位 高薪职位

销售主管(生命科学领域)-北京盘古创新生物科技有限公司

知名企业招聘

MACROGEN, Buenobel, Roche, XCBP, 生科源

热点排行

- 1 CRISPR核酸检测新应用: MPXV...
- 2 人类棕色脂肪细胞体外生成新模型
- 3 Nature子刊: 肾细胞中发现了一个...
- 4 Nature出乎意料的新发现: 破坏T...
- 5 Nature首发性成果: 为什么婴儿哭...
- 6 《Cell Metabolism》运动和肌肉通...
- 7 Nature发布新的AAV CRISPR筛选...

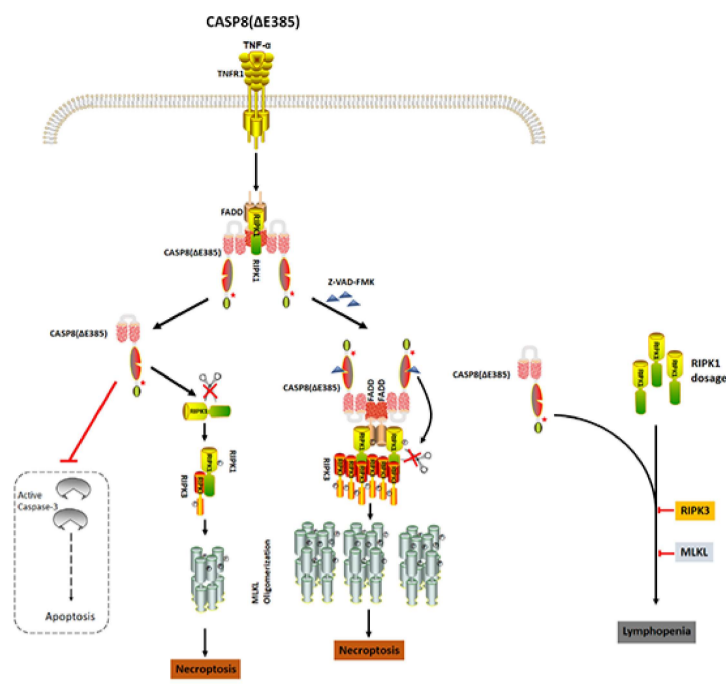
新闻专题

丁思远教授  
通过利用轮状病毒来制造针对诺如病毒的疫苗

中美学者Nature最新发文  
按重置键开始一个新的胚胎!

李红杰Science最新发文  
163种不同类型的细胞如何以不同的速度衰老

何彬研究组  
在危及生命的真菌疾病中追踪遗传因子



图：Caspase-8蛋白通过自我剪切调控细胞死亡及促进免疫缺陷疾病的作用模式图

**王少萌**

利用细胞垃圾处理功能，直击“无药可救”的靶标

关注  
生物通人才市场  
微信公众号  
每天获得最新的  
招聘信息

**甘波谊**

一种全新的、以前无法解释的细胞死亡类型

[下载安捷伦电子书《通过细胞代谢揭示新的药物靶点》探索如何通过代谢分析促进您的药物发现研究](#)

[下载10XGenomics对同一细胞中的转录组和表观基因组进行同时分析的工作流程资料！](#)

[欢迎下载Twist《不断变化的CRISPR筛选格局》电子书](#)

[揭秘单细胞测序-深入了解这项正在改变我们开展科学研究的技术](#)

[下载《细胞内蛋白质相互作用分析方法电子书》](#)

<p>引领行业   聚焦麦特绘谱代谢组学整体解决方案&gt;&gt;</p>	<p>遗传性眼病小鼠模型，点击查看&gt;&gt;</p>	<p>揭秘单细胞测序-深入了解这项正在改变我们开展科学研究的技术&gt;&gt;</p>	<p>世界著名Thermo Fisher赛默飞世尔科技招聘Field Application Scientist, Marketing Develop等职位，详情请查看生物通人才市场栏目！&gt;&gt;</p>	<p>听说过吗？超过14天实验窗口的肝脏细胞！&gt;&gt;</p>
--	-------------------------------	--	--	-------------------------------------

相关新闻

**NIBS王晓东发表Science子刊封面文章：两条哺乳动物细胞负调控细胞程序性坏死的通路**

2019-06-11 细胞程序性坏死阿尔兹海默症负调节

---

**Cell Reports：细胞程序性坏死与炎症的新关联**

2017-04-27 RIPK3细胞程序性坏死炎症

---

**北大蒋争凡教授连发Immunity等两篇文章：抗病毒天然免疫稳态调控**

2017-03-16 天然免疫稳态调控cGAS

今日动态 | 人才市场 | 新技术专栏 | 中国科学人 | 云展台 | BioHot | 云讲堂直播 | 会展中心 | 特价专栏 | 技术快讯 | 免费试用

版权所有 生物通  
Copyright© eBiotrade.com, All Rights Reserved  
联系信箱: [ebtservice@sina.com](mailto:ebtservice@sina.com)  
粤ICP备09063491号

