

---

# 分子细胞卓越中心等揭示过敏原通过Stress granules和GSDMD促进IL-33释放的分子机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/19136.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！

7月6日，《自然-免疫学》（Nature Immunology

）在线发表了中国科学院分子细胞科学卓越创新中心孙兵研究组与广东医科大学附属第一医院合作完成的研究成果（Allergen proteases-activated stress granules assembly and Gsdmd fragmentation control IL-33 secretion

）。该研究揭示了过敏原蛋白酶诱导的二型免疫反应过程中上皮细胞释放IL-33的分子机制。研究表明，蛋白酶暴露激活了上皮细胞独立于eIF2（真核生物起始因子2）磷酸化的应激颗粒（SGs）组装，从而促进IL-33的核质转运；蛋白酶刺激诱导细胞产生新的Gasdermin D（Gsdmd）N端剪切形式p40功能片段，可在细胞膜上形成孔道直接促进细胞质的IL-33释放到细胞外。这两种机制共同高效地调控细胞核内IL-33的分泌，为干预IL-33依赖的气道过敏性疾病提出新的治疗策略。

呼吸道过敏性疾病如哮喘、花粉热（过敏性鼻炎）等是困扰人类的常见疾病。当患者暴露于尘螨、霉菌、细菌、植物花粉和动物皮屑等过敏原时，这些疾病通常加剧并恶化。过敏原中的蛋白酶活性成分是关键致病因子，多种源自尘螨（HDM）、烟曲霉菌真菌（*Aspergillus fumigatus*）及地衣芽孢杆菌（*Bacillus licheniformis*）中的丝氨酸蛋白酶和半胱氨酸蛋白酶，被报道可高效地在体内外诱导白细胞介素33（Interleukin 33: IL-33）的释放。IL-33是一种组成性表达，并定位于细胞核的二型炎症因子，可快速响应环境损伤刺激从而释放到细胞外，进而引发过敏性炎症反应，在引发哮喘等呼吸道炎症性疾病中起到关键作用。尽管IL-33的胞外功能已被广泛报道，但其如何响应外界损伤信号（包括蛋白酶）刺激进而从细胞核释放到细胞外的过程，知之甚少。

该研究建立了过敏原蛋白酶诱导的小鼠肺部过敏模型和人肺上皮细胞释放IL-33的细胞模型。体外研究发现IL-33可以在30min内快速相应多种的过敏原蛋白酶的刺激释放到细胞外，此过程伴随着具有细胞焦亡功能的Gsdmd蛋白的活化，即N-端剪切新形式p40的产生，但不伴随明显的细胞死亡。这一现象也存在于免疫细胞如巨噬细胞（骨髓来源的巨噬细胞）中。敲除巨噬细胞中的Gsdmd可以显著抑制IL-33在过敏原蛋白酶刺激下的释放，且Gsdmd p40的剪切以及IL-33的释放这一过程不依赖于经典的炎性caspase家族的蛋白酶，因而这是一种新发现的Gsdmd剪切活化的途径。进一步的机制研究表明，过敏原蛋白酶可以快速诱导细胞的应激颗粒（Stress granules）组装活化，进而促进IL-33的核质转移，进入细胞质的IL-33不能直接释放，而需要过敏原蛋白酶诱导的Gsdmd p40的帮助，才能释放到细胞外。多种过敏原蛋白酶都可以诱导应激颗粒的组装，但不同于经

---

典的eIF2 $\beta$ -p依赖的应激颗粒组装，过敏原蛋白酶促进eIF2 $\beta$ 的降解，从而促进应激颗粒组装。使用eIF2 $\beta$ 的抑制因子抑制剂Actinomycin D，可以有效抑制过敏原蛋白酶诱导的IL-33释放。在小鼠体内，研究发现Gsdmd蛋白在HDM诱导的二型免疫反应的小鼠肺部呈现升高表达趋势，敲除小鼠的Gsdmd，可以有效抑制包括HDM和木瓜蛋白酶（Papain）诱导的气道免疫反应。在哮喘病人中，研究也观察到Gsdmd肺部表达与肺灌洗液中的IL-33以及血液中的IgE呈现正相关趋势，提示通过抑制Gsdmd蛋白剪切可能作为治疗二型免疫反应的新策略。

研究工作得到国家自然科学基金、科技部、上海市科技创新行动计划，以及分子细胞卓越中心公共技术服务中心动物实验技术平台/化学生物学平台/细胞生物学平台/分子生物学平台的支持。

[论文链接](#)

### GSDMD调控IL-1家族蛋白释放机制图

研究团队单位：分子细胞科学卓越创新中心

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