
研究揭示焦亡细胞线粒体损伤新机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/24978.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！

11月14日，中国科学院上海免疫与感染研究所研究员刘星，联合美国哈佛大学教授Judy Lieberman、同济大学教授张鹏团队，在《免疫》（*Immunity*）上，发表了题为*Gasdermin D permeabilization of mitochondrial inner and outer membranes accelerates and enhances pyroptosis*

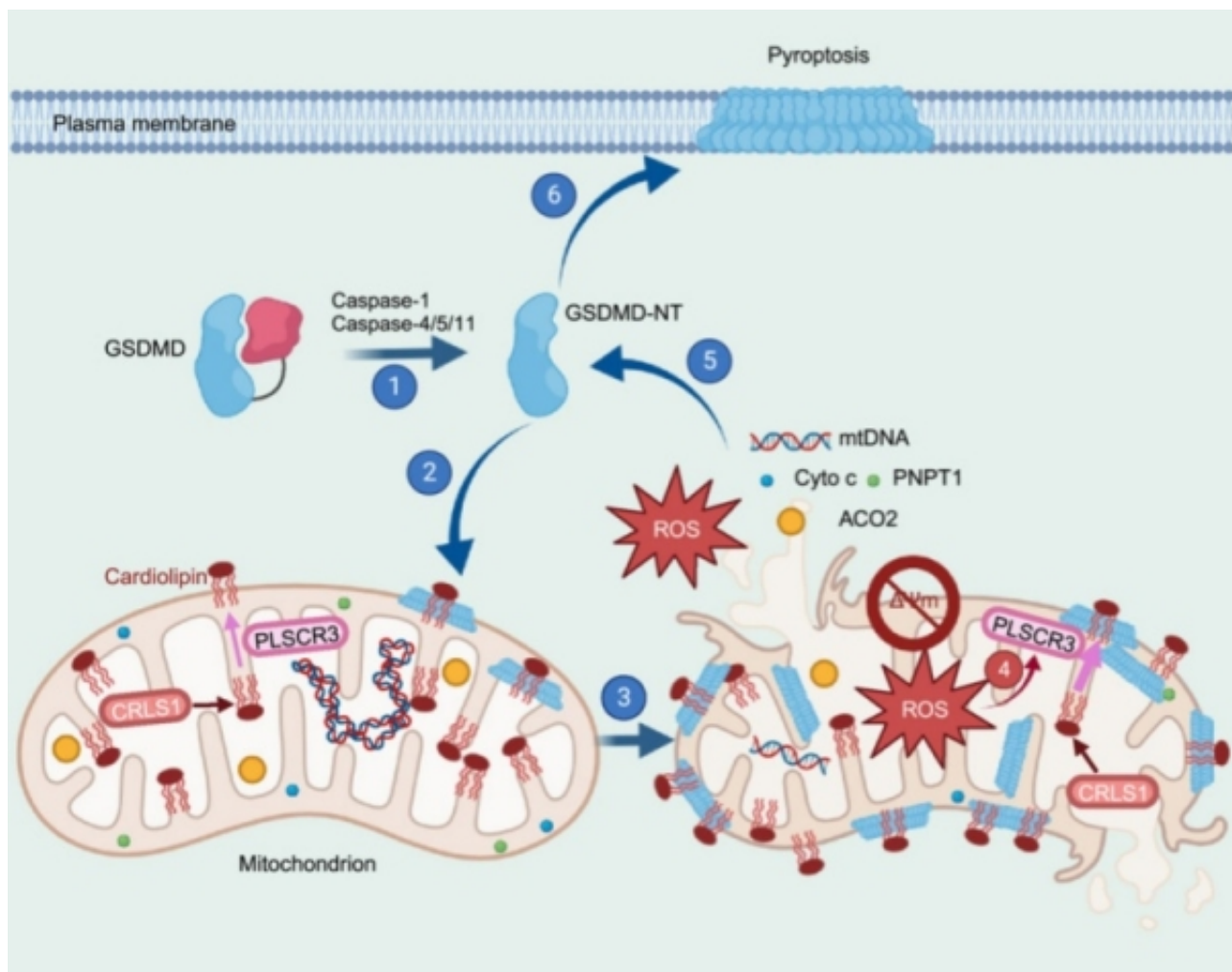
的封面文章。该研究首次揭示并报道了GSDMD介导线粒体损伤的分子机制，并进一步阐明了其在细胞焦亡信号放大及增强机体抗感染/抗肿瘤免疫应答过程中的关键作用。

细胞焦亡（pyroptosis）是依赖Gasdermin蛋白家族质膜打孔引发的新型细胞炎性程序性死亡，是机体免疫系统对抗外源病原菌入侵的主要手段之一，亦是近几年肿瘤免疫治疗领域的新热点。线粒体是细胞死亡、分化、增殖及免疫反应的中心枢纽。既往研究报道GSDMD/E介导的细胞焦亡早期伴随线粒体损伤发生，但其具体分子机理和作用机制尚未可知。

为探究线粒体在细胞焦亡中的作用，研究人员用脂多糖（LPS）+尼日利亚菌素（Nigericin）处理单核巨噬细胞发现，在焦亡发生早期，线粒体会发生去极化，同时，活化的GSDMD-NT会转位至线粒体并在其膜上成孔，导致线粒体膜通透；进一步通过对线粒体膜电位变化、ROS产生及细胞死亡统计分析发现，GSDMD导致的线粒体功能障碍发生于细胞死亡之前，且线粒体缺陷会显著降低细胞焦亡诱导。对于相关机制的进一步研究表明：细胞焦亡早期，GSDMD-NT会首先转位至线粒体，且在细胞膜成孔之前，造成线粒体损伤；该过程依赖心磷脂从线粒体内膜（IMM）翻转至外膜（OMM），且不依赖介导细胞凋亡的BAX、BAK蛋白和线粒体通透性转换孔等。体外实验揭示：GSDMD-NT可直接损伤线粒体，且GSDMD介导的线粒体损伤诱导3'端-5'端的核酸外切酶PNPT1释放入胞质，引发广泛的mRNA降解以加重细胞焦亡发生、放大下游炎性反应。此外，该研究还揭示了线粒体损伤增强细胞焦亡诱导的机体抗肿瘤免疫应答。

综上，该研究首次阐释了细胞焦亡早期GSDMD诱导线粒体损伤的关键分子机制及其在细胞焦亡过程中的关键“不可逆转性”与“信号放大”功能。该研究揭示了一种新型由Gasdermin成孔蛋白介导的线粒体细胞死亡通路，为病原体感染及肿瘤等相关疾病的预防/治疗提供了新的思路与靶点。

[原文链接](#)



细胞焦亡发生早期，GSDMD-NT介导线粒体损伤并放大下游炎症反应及细胞焦亡。

研究团队单位：上海免疫与感染研究所

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