
上海有机所揭示细胞焦亡的时空调控机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/26729.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！

细胞焦亡（pyroptosis）是由gasdermin介导的裂解性的程序性细胞死亡方式。Gasdermin D（GSDMD）在宿主抵抗病原体免疫中发挥重要作用。在经典的细胞焦亡中，焦亡刺激诱导炎症小体激活后，GSDMD被炎性caspase剪切，释放出活性氨基末端片段（GSDMD-NT）；进而，GSDMD-NT转移到细胞质膜，发生构象变化并寡聚，形成一个插膜的孔状结构。通过该孔道，细胞分泌大量促炎细胞因子，引发强烈的炎症反应并诱导免疫细胞发生焦亡。

3月27日，中国科学院上海有机化学研究所生物与化学交叉研究中心许代超团队在《自然-细胞生物学》（Nature Cell Biology）上发表了题为A palmitoylation-depalmitoylation relay spatiotemporally controls GSDMD activation in pyroptosis的研究论文，揭示了由S-棕榈酰化-去棕榈酰化接力介导的细胞焦亡调控机制。这一接力机制以时空依赖性的方式控制GSDMD的剪切、质膜转位和寡聚。

S-棕榈酰化是通过硫酯键将棕榈酸共价连接到蛋白质半胱氨酸残基上的翻译后修饰，可增加蛋白质的疏水性，从而调控蛋白质的膜易位、膜结合、构象变化、稳定性以及与其他蛋白质的相互作用等过程。多种刺激可触发蛋白质发生棕榈酰化和去棕榈酰化，以类似蛋白质磷酸化和泛素化的方式调节蛋白质的功能。

研究发现，在细胞焦亡过程中，鼠源GSDMD在氨基末端结构域的保守Cys192残基上发生可逆性S-棕榈酰化修饰。在巨噬细胞中，多种刺激均会诱导GSDMD发生棕榈酰化。该过程由棕榈酰转移酶DHHC7介导。这种修饰增强了GSDMD与caspase的相互作用，促进了GSDMD的剪切。进一步的分析发现，棕榈酰化能够在空间上促进剪切后形成的活性GSDMD-NT从细胞质易位到细胞质膜上。

鉴于棕榈酰化修饰促进GSDMD的剪切和膜易位进而促进细胞焦亡，研究预期去棕榈酰化修饰应抑制细胞焦亡，即抑制去棕榈酰化修饰促进细胞焦亡。然而，敲除具有去棕榈酰化作用的酰基硫酯酶APT2却抑制细胞焦亡，但不影响GSDMD的剪切以及GSDMD-NT的膜易位。这引起研究人员关注到与成孔活性直接关联的GSDMD-NT的寡聚。分析发现，GSDMD-NT可由定位于细胞质膜上的APT2去除棕榈酰基团，释放出Cys192残基，促进其他修饰如活性氧ROS对Cys192位点的氧化作用，从而介导GSDMD-NT的寡聚。因此，GSDMD的棕榈酰化和去棕榈酰化有助于促进细胞焦亡。研究显示，抑制棕榈酰化或者去棕榈酰化过程均可有效保护小鼠免受脂多糖LPS诱导的脓毒性休克，并能够以GSDMD依赖的方式增加小鼠对细菌感染的敏感性。

上述研究揭示了DHHC7介导的棕榈酰化和APT2介导的去棕榈酰化以接力的方式在时间和空间上调控GSDMD的剪切、膜易位和寡聚，从而促进GSDMD的激活和细胞焦亡的分子机制。该研究

有望为以蛋白棕榈酰化动态修饰为靶点的药物开发和感染性疾病治疗的策略提供科学依据。

[论文链接](#)

“棕榈酰化-去棕榈酰化接力”时空依赖性地调控GSDMD剪切、膜转运和寡聚的分子机制模式图

研究团队单位：上海有机化学研究所

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](#)转发