
科学家揭示真核生物焦亡蛋白GSDM非酶切依赖的全新激活机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/26942.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！

细胞焦亡是由gasdermin (GSDM) 家族蛋白介导的程序性细胞死亡，在机体抵御病原感染、清除变异或有害细胞等过程中发挥作用。作为细胞焦亡的直接执行者，GSDM蛋白备受关注。哺乳动物的GSDM蛋白具有保守的自抑制双结构域特征，发挥抑制作用的C端结构域通过与N端效应结构域的分子内相互作用，将全长蛋白锁定在非激活态。GSDM蛋白的激活需要上游专门的蛋白酶特异性切割，释放N端效应结构域并在细胞膜上寡聚打孔，介导细胞焦亡。GSDM是一类在进化上保守的膜打孔蛋白，存在于多种细菌、真菌、无脊椎动物以及所有的脊椎动物。尽管在细菌和真菌等低等生物中发现的GSDM蛋白与哺乳动物的GSDM蛋白的序列差异显著，且其C端的结构元件普遍短小，但均采用典型的自抑制方式维持在非激活态，需要特定的蛋白酶切割来释放保守的膜打孔结构域，引起焦亡样的裂解性细胞死亡。因此，除蛋白酶切割激活以外，GSDM蛋白是否存在其他不依赖酶切的激活机制以及这一机制如何介导GSDM蛋白执行细胞焦亡的功能，有待进一步研究。

4月25日，中国科学院生物物理研究所丁璟璋研究组与北京生命科学研究所邵峰团队合作，在《科学》(Science) 上在线发表了题为Cleavage-independent activation of ancient eukaryotic gasdermins and structural mechanisms的合作研究论文，揭示了两种来源于低等真核生物的GSDM蛋白通过非蛋白酶切割的新颖方式激活的分子机制。

该研究通过序列同源性分析发现，最原始的多细胞生物丝盘虫的基因组编码了一个只含有膜打孔结构域的GSDM同源蛋白 (Tricho GSDM)。研究通过重组表达和纯化鉴定发现，Tricho GSDM蛋白同时存在单体和二聚体两种形式。其中，单体蛋白具有在脂质体上打孔的活性，而二聚体则不能上膜打孔。进而，研究解析Tricho GSDM二聚体高分辨率的晶体结构发现，Tricho GSDM二聚体是由两个单体蛋白通过三对分子间二硫键交联而成。研究显示，在体外利用还原剂处理Tricho GSDM二聚体或者突变参与二硫键形成的Cys，均可以获得均一的单体蛋白，并展示出强烈的膜打孔活性，这表明二硫键连接的二聚体代表Tricho GSDM蛋白的非激活状态，以及二聚体向还原态的单体转换可能是Tricho GSDM蛋白潜在的激活机制。

细胞质中的谷胱甘肽（GSH）和硫氧还蛋白（TRX）是两种抗氧化系统，可以清除胞质中有害的活性氧或者蛋白质错误氧化形成的二硫键，并维持胞质的还原环境。进一步，该研究利用胞质生理浓度的GSH或丝盘虫的TRX蛋白处理Tricho

GSDM二聚体，可

将二聚体还原、释放单体的膜打孔活

性，在细菌中诱导表达Tricho

GS

DM具

有和哺乳动

物GSDM蛋白N端结构

域相似的抑菌活性，说明细菌胞质的还原环境

利于Tricho

GSDM维

持在活化的单体状

态，通过在细菌膜上打孔抑制细菌生

长。进而，研究解析了Tricho

GSDM在脂质体膜上形成

的分子孔道高分辨率的冷冻电镜结构，发现了Tricho

GSD

M由44个

单体形成了目前已

知的真核生物最大的GSDM孔道。研

究通过结构分析揭示了Tricho

GSDM识别酸

性磷脂、发生构象变化并寡

聚组装成孔的结构基础。上述研究阐明了Tricho

GSDM从分子间二硫键介导的二聚体自抑制状态，通过还原二硫键活化成具有打孔活性的单体状态，并进一步在膜上寡聚打孔介导细胞死亡的分子机制。这种新颖的激活机制首次在GSDM蛋白中发现。

Tricho

GSDM的发现激发了科研人员继续探寻只含有膜打孔结构域的GSDM蛋白的兴趣。研究在丝状真菌粗糙脉孢菌中发现的融合致死基因rcd-1

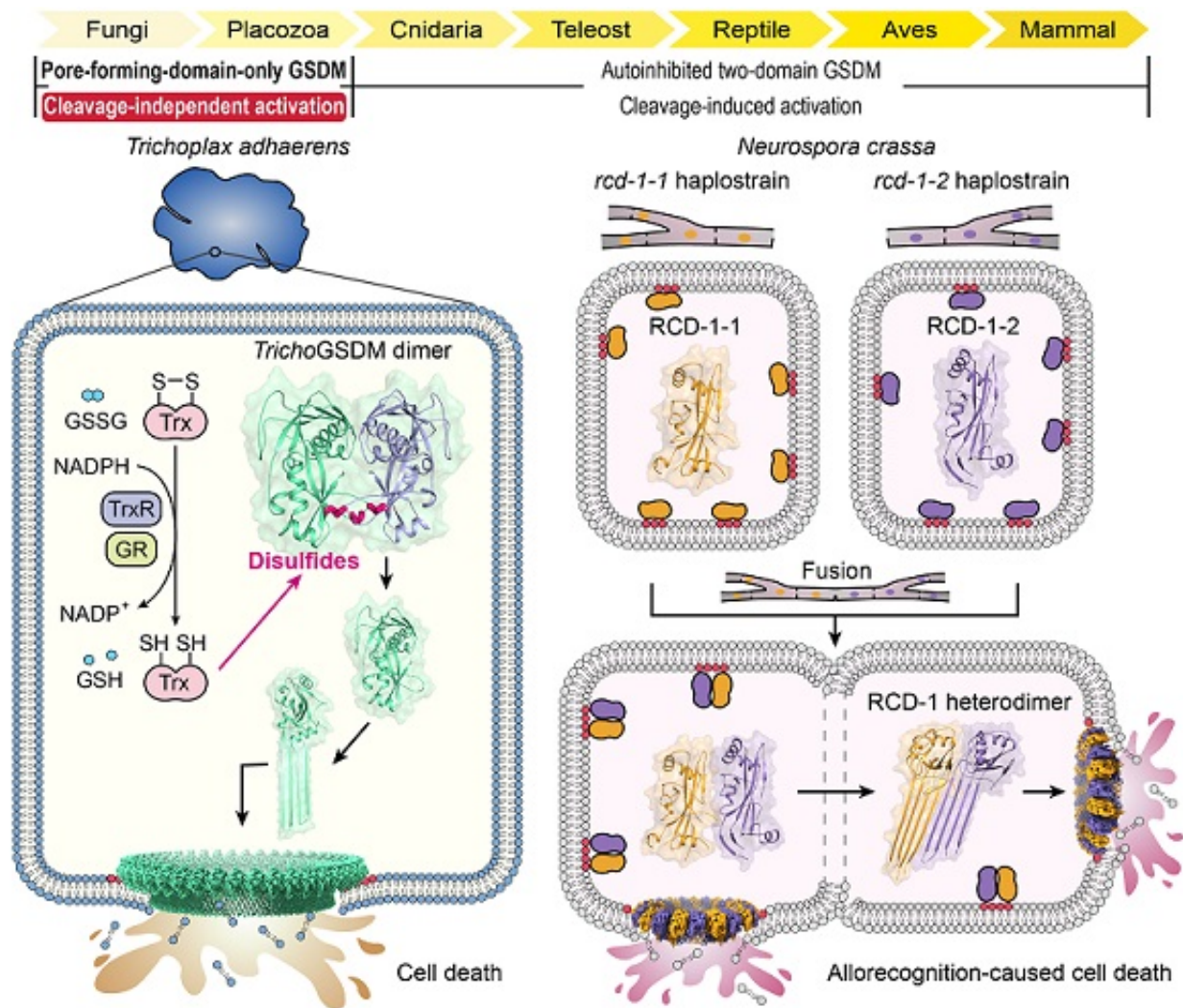
，在不同菌株中的等位基因可编码RCD-1-1和RCD-1-2两种同源蛋白。当不同菌株发生细胞融合时，两种RCD-1蛋白介导同种异体识别引发的细胞死亡。研究通过解析RCD-1-1和RCD-1-2的晶体结构发现，两种RCD-1蛋白与哺乳动物GSDM的膜打孔结构域具有相似的结构特征，但二者缺少发挥自抑制功能的结构元件。单独的RCD-1-1或RCD-1-2在溶液中呈现单体状态，通过识别酸性磷脂结合在脂质体膜上却无法寡聚打孔，因而无细胞毒性。然而，两种RCD-1蛋白在大肠杆菌、酿酒酵母或HeLa细胞等多种细胞系统中共表达时，会引发强烈的裂解性细胞死亡。研究通过解析共孵育的RCD-1-1和RCD-1-2蛋白在脂质体膜上形成的分子孔道冷冻电镜三维结构发现，两种蛋白通过交替排布的异源寡聚组装方式形成已知的最小GSDM孔道。研究分析RCD-1分子孔道中两种蛋白的作用方式发现，每一个RCD-1-1分子均与两侧相邻的RCD-1-2分子相互作用，但两侧的互作方式不等效。也就是说，拥有更强分子间极性作用的一侧主导RCD-1异源二聚体的形成，而另一侧的分子间相互作用驱动以异源二聚体为单元进一步寡聚成孔。将RCD-1-1和RCD-1-2蛋白与脂质体共孵育，或分别结合脂质体后再进行共孵育，均可以通过两种蛋白的分子间识别激活在脂质体膜上的打孔活性，而将异源二聚体识别界面的关键残基突变，在分别表达两种蛋白的

不同交配型酵母细胞融合或不同粗糙脉孢菌菌株的孢子融合时，均阻断了RCD-1蛋白的分子间识别，因而不能激活膜打孔活性并引起裂解性细胞死亡。上述工作揭示了具有膜结合特性的RCD-1蛋白单独存在时处在未激活的静息状态，细胞融合导致两种蛋白相遇，通过分子间特异性识别来激活异源二聚体组装，并进一步在细胞膜上寡聚成孔，执行细胞死亡的功能。

上述成果打破了GSDM蛋白需要蛋白酶切割打开自抑制以及激活膜打孔活性的传统认识，揭示了低等真核生物中两类只含有膜打孔结构域的GSDM蛋白，分别通过氧化还原调控或配对的分子间相互作用来释放膜打孔活性的全新激活机制，拓展了对于GSDM蛋白进化和功能多样性的机制认知。多种不同的激活机制表明，GSDM蛋白可以响应更广泛的生物学信号，参与更丰富的生命活动过程。同时，这种不依赖酶切的GSDM蛋白具有被开发为诱导细胞死亡新型工具的潜力，并有望助力细胞焦亡相关的基础研究和转化研究。

研究工作得到国家自然科学基金委员会、科学技术部、中国科学院和中国医学科学院等的支持。

论文链接



低等真核生物丝盘虫和粗糙脉孢菌编码只含有膜打孔结构域的GSDM蛋白，通过非蛋白酶切割的新颖方式激活膜打孔活性，执行细胞死亡的功能。

研究团队单位：生物物理研究所

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