研究揭示杀伤性淋巴细胞颗粒酶A介导靶细胞焦亡的精确机理

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/38064.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！

研究揭示杀伤性淋巴细胞颗粒酶A介导靶细胞焦亡的精确机理。中国科学院生物物理研究所丁璟珒研究团队和北京生命科学研究所邵峰研究团队合作，揭示了具有二聚体结构特征的GZMA利用专门的外位点特异性识别焦亡蛋白GSDMB的结构基础，破解了杀伤性淋巴细胞GZMA介导靶细胞焦亡的精确机理。相关论文1月26日发表于《免疫》。

细胞焦亡是一种由gasdermin（GSDM）家族膜打孔蛋白介导的细胞程序性坏死。在抗细菌天然免疫应答中，炎症小体激活的蛋白酶caspase-1和细菌脂多糖激活的蛋白酶caspase-4/5/11，识别并切割GSDM家族成员GSDMD，释放其N端效应结构域，在细胞膜上寡聚打孔引起细胞焦亡。

邵峰团队在2020年发现，细胞毒性淋巴细胞释放的颗粒酶A（GZMA）能够直接切割和活化靶细胞内GSDM家族的另一个成员GSDMB，使靶细胞发生焦亡，这表明GSDM蛋白介导的细胞焦亡也是适应性细胞免疫的重要效应机制。然而GZMA如何识别包括GSDMB在内的生理底物的机制并不清楚。

这项研究工作首次解析了颗粒酶与生理底物复合物的结构，揭示了GZMA特异性识别焦亡蛋白GSDMB的全新外位点及其独特二聚体结构特征的生物学意义，破解了杀伤性淋巴细胞GZMA识别和活化GSDMB、介导靶细胞焦亡的精确机理。GSDMB编码基因的单核苷酸多态性与哮喘、炎症性肠炎等自身免疫性和炎症性疾病密切相关，而啮齿动物天然缺少GSDMB编码基因，因此对小鼠GZMA的改造与GSDMB转基因模型相结合，可以为研究GZMA-GSDMB通路在体内的生理病理功能提供重要的工具和手段。

中国科学院生物物理研究所研究员丁璟珒、北京生命科学研究所邵峰院士和合肥大健康研究院研究员周志伟为论文的共同通讯作者，该研究得到科技部、国家自然科学基金委、中国医学科学院、新基石以及青年北京学者等项目支持。（来源：中国科学报 孟凌霄）

相关论文信息：https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613(25)00565-5

作者：丁璟珒等 来源：《免疫》

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