研究揭示关键蛋白泛素化调控炎症与发育机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/39103.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！

研究揭示关键蛋白泛素化调控炎症与发育机制
。近日，中国科学院上海营养与健康研究所团队，聚焦RIPK1关键泛素化位点K376，通过构建多种遗传小鼠模型，解析了RIPK1通过泛素化修饰在个体发育和炎症调控中的双重作用，为RIPK1相关炎症性疾病的发病机制研究和干预策略提供了理论框架。

系统性自身炎症性疾病（SAIDs）由先天免疫系统异常激活引发，程序性细胞死亡通路相关基因突变是其核心致病因素，但二者互作机制有待阐明。

RIPK1是调控细胞死亡和炎症反应的枢纽分子。其中，K376位点的泛素化已被证实可抑制细胞凋亡和坏死性凋亡，但在炎症调控中的作用机制尚不清晰。RIPK1功能异常与自身炎症性疾病相关，解析RIPK1泛素化在炎症中的作用，对阐明SAIDs发生发展机制、探索精准干预策略具有重要意义。

团队前期阐明，RIPK1
K376位点泛素化通过抑制细胞凋亡与程序性坏死，维持个体正常发育。基于此，团队进一步构建*Ripk1*$^{K376R/D138N}$
等双点突变小鼠模型，发现K376位点泛素化缺失会导致RIPK1异常激活。在胚胎期，通过激酶依赖性途径诱导过度细胞死亡，引发胚胎致死；而在引入激酶失活突变后，虽能挽救胚胎致死，但小鼠仍表现出进行性系统性炎症，表现为皮肤和肝脏炎症、脾脏肿大及免疫稳态失调。

机制研究表明，RIPK1 K376R突变影响其激酶活性，还通过支架功能驱动炎症反应——激活内源性NLRP3炎症小体，促进白介素-1β分泌。遗传学证据显示，半胱天冬酶1/11缺失能缓解炎症，而TRIF蛋白缺失则无明显作用，证实了炎症小体通路的核心地位。分析进一步发现，这一炎症过程主要依赖RIPK3及半胱天冬酶1/11介导的炎症小体通路，揭示了非经典的炎症调控机制。

该研究阐明了RIPK1泛素化在细胞死亡与炎症调控中的关键作用，揭示了其通过泛素化修饰抑制“激酶依赖性细胞死亡与激酶非依赖性炎症”双重稳态调控新机制，为探究“程序性细胞死亡与炎症反应的互作机制”这一问题提供了证据支撑，也为SAIDs的精准诊断和靶向治疗提供了新思路与潜在干预靶点。

相关研究成果在线发表在《美国国家科学院
院刊》（*PNAS*）上。研究工作得到国家重点研发计划和国家自然科学基金等的支持。

论文链接

RIPK1泛素化修饰调控激酶依赖性细胞死亡与激酶非依赖性炎症示意图

研究团队单位：上海营养与健康研究所

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