
研究揭示坏死细胞终末阶段的蛋白切割机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/39246.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！

研究揭示坏死细胞终末阶段的蛋白切割机制。

以往坏死性细胞死亡研究，大多聚焦于细胞膜破裂后释放的损伤相关分子模式、炎症因子及趋化因子对组织微环境与免疫系统的影响，对胞外物质逆向进入死亡细胞并参与调控其终末命运的机制缺乏系统认知。

近日，中国科学院上海有机化学研究所研究团队在单细胞水平对细胞死亡机制开展研究，发现在相同促死条件下，细胞可选择凋亡或坏死两种不同死亡路径。研究团队通过系统解析细胞坏死执行机制，发现

胞外蛋白酶在细胞坏死终末阶段介入大规模特异性蛋白水解，形成类似凋亡的caspase蛋白切割事件，对清除坏死细胞及抑制自身免疫反应具有关键作用。基于该发现，研究团队开发出可特异性识别坏死相关蛋白切割产物的单克隆抗体，为病理样本中精准识别坏死细胞提供了新的分子工具。

研究表明，在

程序性坏死、铁死亡、细胞焦亡等多种坏死性细胞死亡过程中，胞外蛋白酶可通过细胞膜破裂进入细胞内部，诱导产生系列坏死特异性蛋白切割事件。研究团队通过新生N端标记蛋白质质谱分析，系统绘制了坏死细胞蛋白切割位点图谱。结果显示，这些切割主要发生在精氨酸和赖氨酸残基的碳端，其

位点偏好明显区别于凋亡中的caspase切割。

上述切割事件广泛分布

于细胞核、细胞膜、细胞质、高尔基体及内质网等

细胞区室。尽管不同细胞系、坏死方式与组织样本间存在一定异质性，研究团队仍鉴定出多种保守存在的底物与切割位点。这表明，坏死性蛋白切割并非膜破裂后的随机降解，而是具有底物偏好与位点选择性的分子事件，提示其可能承担特定生理功能。

研究进一步发现，使用亮肽素抑制坏死蛋白切割，可显著抑制程序性坏死、铁死亡及细胞焦亡中的细胞基因组DNA降解。体外吞噬实验与小鼠体内腹腔注射实验显示，坏死性蛋白切割被抑制后，吞噬细胞对坏死细胞及其核碎片的清除效率明显降低，并诱发自身蛋白抗体水平升高、脾肿大等自身免疫相关表型。上述结果表明，胞外蛋白酶介导的坏死性蛋白切割并非坏死伴随现象，而是机体高效、安全清除坏死细胞残骸的重要机制。这一发现将传统认知中坏死终末的“被动瓦解”过程，更新为具有明确功能意义的主动清理程序。

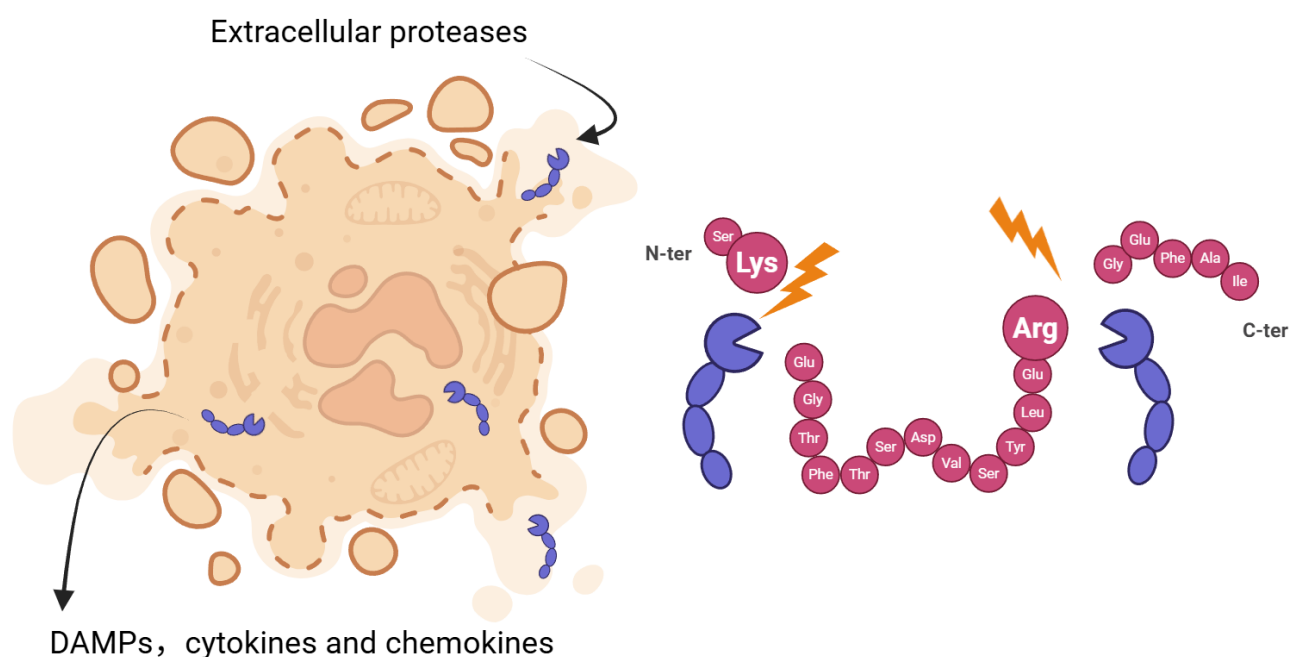
传统细胞死亡研究通常依赖群体水平分析，易掩盖单细胞命运异质性。

研究团队依托改进的超高分辨率三维光学衍射断层扫描技术，在单细胞尺度动态观察细胞死亡进程，并在细胞焦亡模型中发现，同一刺激条件下细胞群体呈现两种死亡表型：部分表现为经典凋亡样形态，另一部分为GSDMD介导的膜破裂坏死样表型。在分子层面，研究团队检测到caspase介导的凋亡性蛋白切割与胞外蛋白酶介导的坏死性蛋白切割，这提示，细胞焦亡是由细胞凋亡与细胞坏死共同执行。研究团队进一步利用坏死切割特异性抗体ABHD16A-C分析发现，LPS/Nigericin诱导的焦亡体系中存在三类细胞：仅GSDMD介导坏死的caspase-3阴性、ABHD16A-C阳性细胞；仅凋亡的caspase-3阳性、ABHD16A-C阴性细胞；兼具两类标记的凋亡后继发性坏死细胞。该结果证实，单一刺激下不同细胞可走向不同死亡路径，群体平均信号易混淆本质不同的死亡过程。

这一发现提示，在复杂生理与病理条件下研究细胞死亡，不应仅依据群体水平总体效应简单划分死亡类型，而需结合单细胞动态观测与终末标志物识别，重新理解细胞死亡的异质性与层级性。该研究揭示了坏死细胞终末阶段的新机制，也为细胞死亡研究从“群体分类”走向“单细胞命运解析”提供了新范式。

相关研究成果发表在Vita上。研究工作得到国家自然科学基金委员会、中国科学院、上海市的支持。

[论文链接](#)



胞外蛋白酶主要识别并切割精氨酸和赖氨酸残基

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](http://www.iikx.com)转发