研究揭示内源信使调控膜损伤与细胞死亡新机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/39463.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！

研究揭示内源信使调控膜损伤与细胞死亡新机制
。动物天然免疫系统中的经典DNA识别通路cGAS-cGAMP-STING，在感染、炎症及肿瘤免疫等过程中发挥重要作用。其中，23-cGAMP作为第二信使，通过其2-5和3-5混合磷酸键结构，展现出对STING蛋白更强的激活能力，为相关免疫调控药物的设计奠定了重要理论基础。

近日，中国科学院生物物理研究所等团队，解析了23-cGAMP在原核生物中的生成机制、下游跨膜效应蛋白激活机制及其引发生物膜损伤和细胞死亡模式。

研究发现，细菌广泛编码的CD-NTase在DNA和Mn^{2+}存在时被激活，特异性合成与哺乳动物cGAS产物结构一致的23-cGAMP。该信号分子的生成逻辑及结构特征并非动物系统独有，在原核生物中同样保守存在，这提示cGAMP信号轴具有更古老的演化起源。

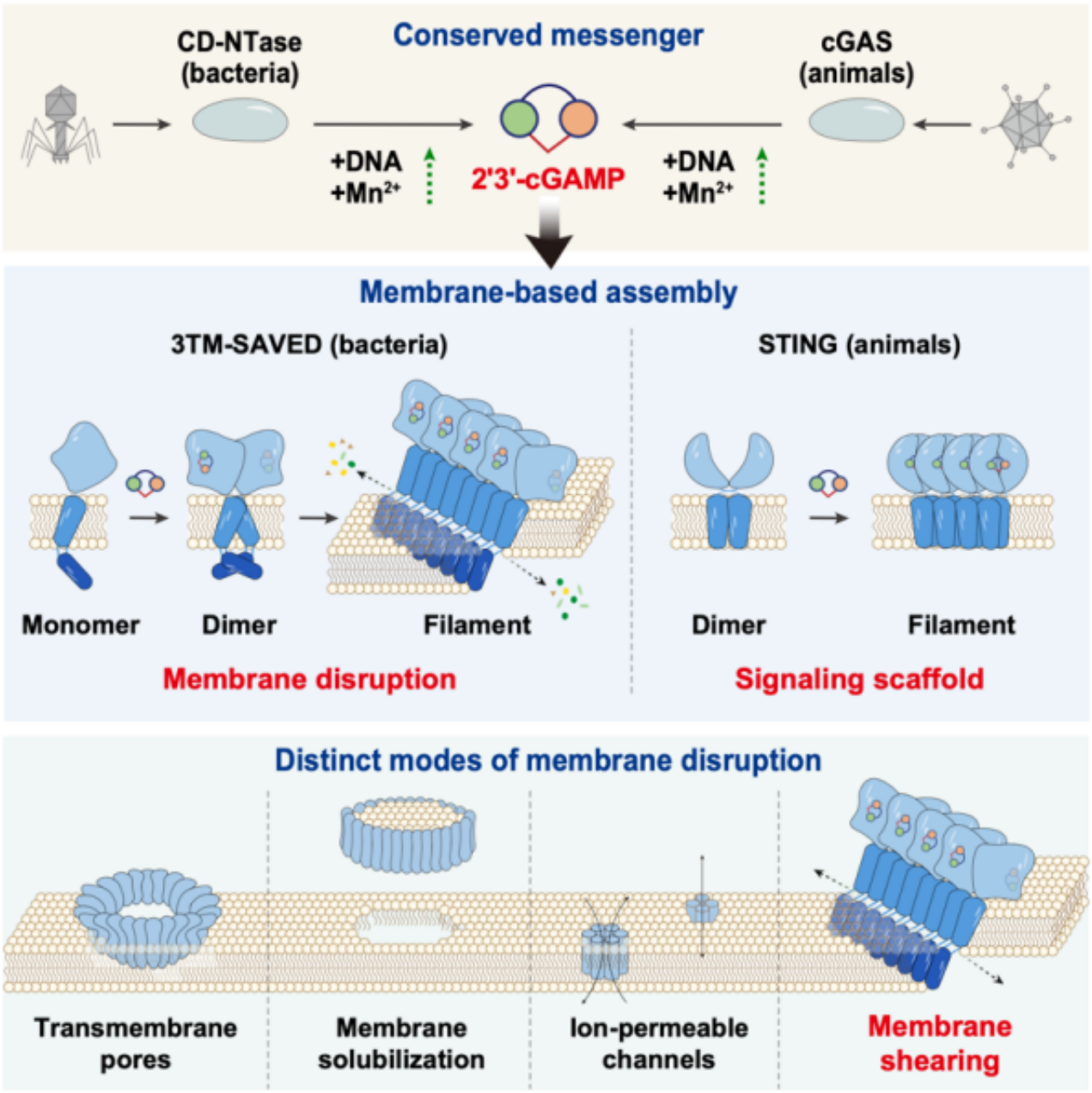
研究团队进一步聚焦跨膜效应蛋白-3TM-SAVED开展研究。结果显示，这类蛋白在静息状态下以单体存在，而在特异性识别23-cGAMP后，会先形成短暂的二聚体中间态，随后组装成高阶纤维。结构与功能分析表明，23-cGAMP作为激活配体，更像连接相邻SAVED结构域的“分子胶水”，直接参与并稳定蛋白装配界面，推动其从静息态向激活态转化。与其他环二核苷酸相比，23-cGAMP能够高效触发该过程，呈现出更强的识别特异性。

研究还揭示了纵向膜剪切的新型膜损伤实现模式。该机制不同于传统的膜打孔、膜溶解或离子通透模式，而是通过23-cGAMP诱导形成的高阶纤维结构，重排自身的跨膜螺旋和两亲性发夹结构，以错位的方式共同作用于脂双层，导致膜沿垂直方向发生上下错位。实验表明，这种剪切模式可在扰乱的膜界面形成线性排列小孔，使水、离子和小分子得以通过，从而显著提高膜通透性，触发细胞死亡并阻断病毒扩增。

这项研究从信号分子、受体机制和效应执行三个层面，拓展了学界对天然免疫进化多样性的理解，揭示了23-cGAMP在原核生物中的保守生成机制，阐明了其特异性驱动跨膜效应蛋白变构与高阶装配的过程，为理解天然免疫信号体系演化多样性和膜蛋白破坏生物膜机制提供了新视角。

相关研究成果发表在《细胞》（*Cell*）上。

论文链接



23-cGAMP介导的多样性免疫机制

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转发