
研究发现调控细胞生死转换的重要分子机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/6884.html>

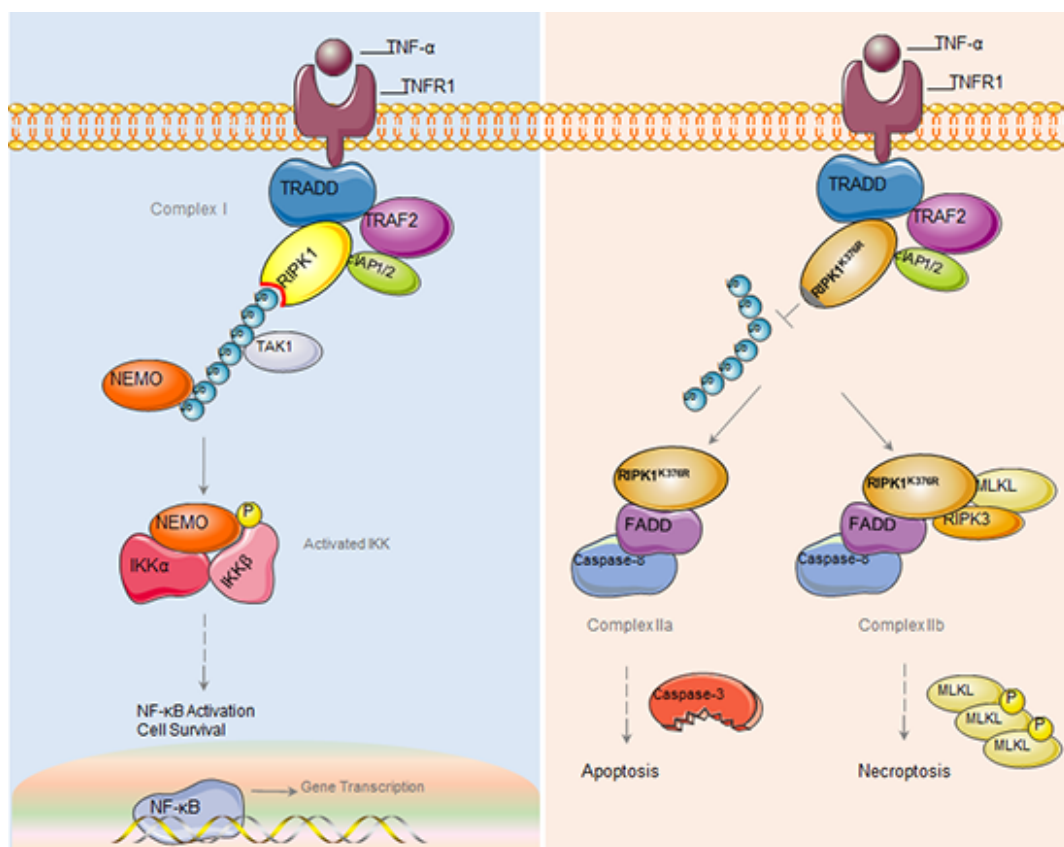
本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

研究发现调控细胞生死转换的重要分子机制。9月13日，国际学术期刊《自然-通讯》(Nature Communications)在线发表了中国科学院营养与健康研究所章海兵研究组的最新研究成果“ Ubiquitination of RIPK1 suppresses programmed cell death by regulating RIPK1 kinase activation during embryogenesis ”。该研究揭示了重要激酶蛋白RIPK1通过K376位点的泛素化修饰，调控细胞生存与死亡命运转换的关键分子机制，为相关疾病的治疗提供了新的思路。细胞死亡是多细胞生物体维持自身稳态与正常发育的基本生命活动，人类多数疾病从根本上说归因于细胞死亡异常(过多或过少)。RIPK1蛋白是调控细胞凋亡、细胞程序性坏死以及炎症信号通路中的关键分子，参与胚胎发育、造血系统发育以及免疫稳态维持等多种重要生物学过程，最近有报道发现RIPK1基因突变的病人同时表现自身免疫缺陷及自身炎症性疾病，提示RIPK1在人体免疫调控中具有关键作用，而且靶向RIPK1的小分子药物治疗渐冻症、风湿性关节炎以及结肠炎等疾病也在临床试验阶段。分子机理研究显示，RIPK1一方面通过参与介导NF- κ B及MAPK信号通路促进细胞存活及炎症反应，另一方面RIPK1可以通过与FADD、Caspase8等分子互作介导细胞凋亡，而当凋亡通路被抑制时，RIPK1可以通过与RIPK3结合形成坏死小体，激活下游MLKL诱导细胞程序性坏死的发生。而目前对RIPK1在不同应激条件下如何通过转换不同的信号通路而决定细胞存活或死亡，这个关键的生死转换的分子机制仍不清楚。

章海兵课题组的研究人员发现RIPK1的一个主要的泛素化位点Lys376的泛素化修饰是决定细胞命运的关键。Lys376是RIPK1蛋白上的重要泛素连接位点，可以通过连接K63泛素链招募下游IKK复合体，从而激活NF- κ B信号通路。利用CRISPR-Cas9基因编辑系统，研究人员构建了RIPK1 K376R位点突变的小鼠，并意外地发现纯合突变的小鼠在胚胎发育至12.5天时死亡。研究人员进一步发现，从突变小鼠胚胎分离的成纤维细胞对于TNF- α 介导的细胞凋亡和细胞坏死表现出较野生型细胞更强的敏感性，而RIPK1的激酶抑制剂Necrostatin-1能够有效抑制突变细胞的过度死亡。因此，该突变引起的小鼠胚胎致死可能是过度激活了RIPK1激酶活性依赖的细胞凋亡和细胞坏死。为了在体内验证这一推测，研究人员对突变小鼠进行了药物干预，发现Necrostatin-1能够有效延迟小鼠的胚胎期死亡。而在突变小鼠的背景下同时敲除介导细胞凋亡的蛋白FADD和介导细胞坏死的蛋白RIPK3或MLKL能够使突变小鼠存活至成年。而当小鼠仅携带一半剂量的突变基因时，该小鼠也能够存活至成年。这些结果说明，在胚胎正常发育过程中，Lys376介导的RIPK1泛素化能够“关闭”RIPK1的激酶活性，从而抑制细胞异常的细胞凋亡和程序性坏死，保证胚胎的正常发育。此外，研究人员发现在突变小鼠的基础上敲除TNFR1也能够阻止突变小鼠的胚胎致死，但是该双突变小鼠在出生后两周内会发生严重的系统性炎症。研究人员意外地发现这种严重的系统性炎症是依赖于RIPK3的，敲除RIPK3可以显著抑制这种系统性炎症疾病的发生。这些结果说明，在小鼠出生后，Lys376介导的RIPK1泛素化能够抑制RIPK3依赖的系统性炎症。综上所述，该研究通过对RIPK1 Lys376位点体内功能的研究，阐明了这一重要位点通过调控RIPK1的激活介导的细胞死亡及炎症信号通路，从而调控胚胎发育和炎症性疾病的分子机制，为今后探究RIPK1的泛素化修饰

在相关疾病中的作用以及寻找潜在药物靶点提供了新的思路。值得关注的是，Nature Communications 同期在线发表了清华大学教授林欣课题组关于RIPK1调控相同结论的研究论文。

章海兵为文章的通讯作者，课题组的博士研究生张希希和张海威为文章的共同第一作者。该研究得到中科院生物化学与细胞生物学研究所研究员周斌、上海巴斯德研究所研究员王海坤、华东师范大学教授李大力、营养与健康所研究员丁秋蓉和应浩，以及上海交通大学教授王慧的大力支持。同时，该研究得到国家自然科学基金委、科技部重大研发计划的资助以及营养与健康所公共技术平台的支持。



RIPK1 K376泛素化调控死亡与炎症的分子机制

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