
科学家揭示天然免疫中caspase活化和识别GSDMD介导细胞焦亡的完整分子机理

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/8472.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！

2月27日，中国科学院生物物理研究所王大成/丁璟琦研究组和北京生命科学研究所邵峰研究组合作，在国际学术期刊《细胞》在线发表题为*Structural Mechanism for GSDMD Targeting by Autoprocessed Caspases in Pyroptosis*

的研究论文。该研究完整地揭示了天然免疫应答中caspase精确地自剪切活化，进而特异地识别和切割GSDMD，引发细胞焦亡的分子机制。

细胞焦亡是机体重要的天然免疫反应，在拮抗和清除病原菌感染中发挥关键作用，过度的细胞焦亡会诱发包括败血症在内的多种炎症性疾病。2015年邵峰团队的一项重要工作，是发现天然免疫中细胞焦亡是通过活化的半胱氨酸蛋白酶caspase-1和caspase-4/5/11切割共同的底物蛋白GSDMD而引发（Shi et al., *Nature* 2015）。随后王大成/丁璟琦研究组与邵峰团队合作，进一步证明GSDMD是细胞焦亡的执行蛋白，活化的caspase切割GSDMD蛋白N端和C端结构域的连接区，释放具有结合膜磷脂上膜打孔活性的N端结构域，进而破坏细胞膜引发细胞焦亡（Ding et al., *Nature* 2016）。然而，天然免疫中caspase在响应上游信号后如何活化，活化的caspase又是如何特异地识别和切割GSDMD的精确分子机制仍然不清楚，这也是细胞焦亡研究的关键科学问题。

Caspase-1和caspase-4/11属于保守的半胱氨酸蛋白酶caspase家族，该家族因在细胞凋亡通路中发挥关键作用而被广泛研究，caspase以非激活的酶原形式存在于细胞质中，在响应上游信号后通过分子内或分子间的剪切形成由大亚基p20和小亚基p10组成的异源二聚体而激活。研究人员进一步发现LPS激活的caspase-4同样会发生分子内自剪切，和caspase-11的特异性自剪切发生在p10亚基的N端所不同，caspase-4的自剪切会同时发生在p20亚基的C端以及p10亚基的N端两个位点。进一步突变实验发现，只有发生在p10亚基的N端保守的自剪切对于caspase-4的活化以及GSDMD的切割至关重要。

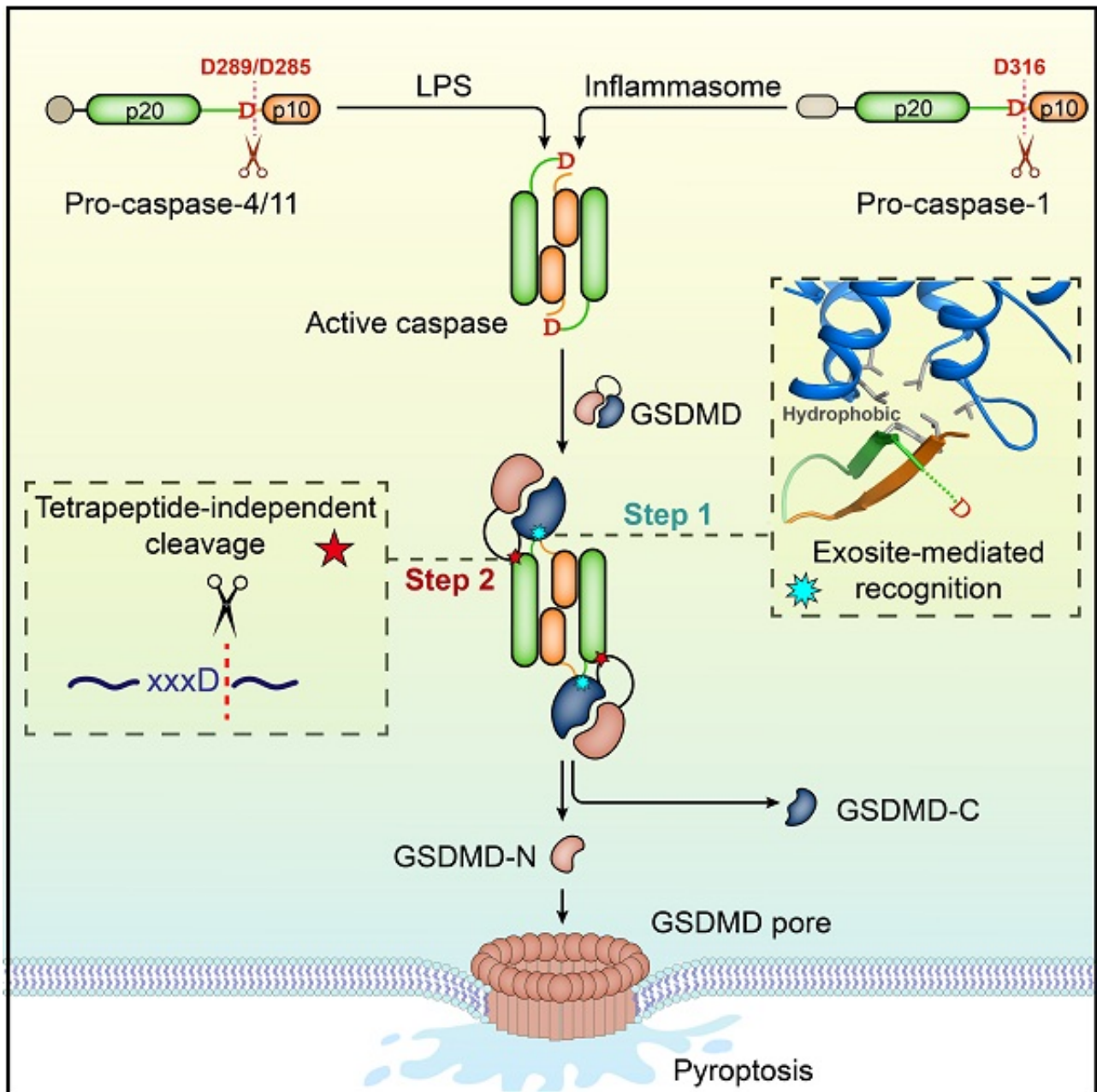
传统上对caspase蛋白酶的一个重要的认识，是其通过识别底物蛋白中具有xxxD（D为天冬氨酸，x为其它氨基酸）序列特征的四肽并在D后切割肽键实现对底物蛋白的活化，不同caspase对四肽序列的选择性偏好不同从而具有不同的底物识别谱。不同于细胞凋亡通路中的caspase会切割多种底物蛋白，GSDMD是caspase-4/5/11目前已知的唯一生理底物，caspase-1除了共享GSDMD作为底物以外，只能切割IL-1 β /18两种细胞因子帮助其成熟和分泌。因此识别四肽的特征很难解释天然免疫中这些caspase狭窄的底物识别谱。研究人员随后意外地发现caspase-4/11特异地识别GSDMD蛋白的C端结构域而不是切割位点的四肽序列。在此基础上，研究人员成功地测定了自剪切激活形式的caspase-4/11与GSDMD的C端结构域复合物的晶体结构，三维结构清晰地揭示了caspase-4/1

1的p20/p10异源二聚体进一步通过二聚化形成四聚体，在四聚体的界面上形成一个分子间的 β 折叠，这个 β 折叠独立于caspase的半胱氨酸活性中心，伸展向四聚体的外部，像一把钥匙插入到GSDMD C端结构域的一个疏水口袋中，由于活化的caspase四聚体具有两个对称的分子间 β 折叠，因此caspase-4/11和GSDMD的C端结构域形成了一个2：2状态的酶-底物复合物。复合物的分子界面也很好地解释了p10 N端的延长会导致与GSDMD C端结构域的结构冲突，因此活化的caspase需要在p10 N端发生精确的自剪切才能获得GSDMD识别与切割的能力，这与功能研究的结果一致。基于结构设计的定点突变实验进一步证明三维结构揭示的保守作用方式就是活化的caspase-4/11特异地识别和切割GSDMD介导细胞焦亡的分子基础。随后研究人员进一步通过生化和细胞实验，以及caspase-1和GSDMD C端结构域复合物晶体结构的解析，证明了自剪切活化的caspase-1采用和caspase-4/11完全相同的方式，通过特异地识别GSDMD的C端结构域来实现对底物GSDMD的切割和活化。

这项系统的研究工作，在国际上首次揭示了天然免疫中caspase自剪切活化和特异地识别GSDMD介导细胞焦亡的完整分子机理，也是caspase从发现至今首次获得与生理底物复合物的三维结构，为caspase酶活机制和底物识别机制研究提供了全面深入的理解。具有重要生理功能的caspase一直都是重要的潜在药物靶标，但是由于caspase酶活中心具有很高的保守性，因此针对某一caspase开发的抑制剂很难具有高度特异的选择性。这项研究发现的独立于酶活中心的全新底物识别位点，为针对caspase和GSDMD开发自身炎症性疾病和败血症的药物提供了一个重要的新方向。

丁璟肆和邵峰为论文的共同通讯作者，该研究由中科院战略先导科技专项、国家自然科学基金基础医学中心项目和优青项目、科技部重点研发计划、中国医科院创新医学单元项目以及中科院青促会项目支持。

[文章链接](#)



天然免疫中caspase精确地自剪切活化，进而特异地识别和切割GSDMD，引发细胞焦亡的示意图
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](https://www.iikx.com)转发