

---

# 新研究揭示细胞毒性淋巴细胞诱导细胞焦亡机制

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/9254.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！*

新研究揭示细胞毒性淋巴细胞诱导细胞焦亡机制。细胞焦亡又称细胞炎性坏死，是近年来发现并证实的一种新的程序性细胞死亡方式，表现为细胞不断胀大直至细胞膜破裂，导致细胞内容物的释放进而激活强烈的炎症反应。细胞焦亡是机体一种重要的天然免疫反应，在抗击感染中发挥重要作用。

4月17日，中国科学院院士、北京生命科学研究所副所长邵峰课题组在《科学》发表文章，报告了细胞毒性淋巴细胞中的丝氨酸蛋白酶可以经穿孔素进入靶细胞，通过水解Gasdermin B (GSDMB) 蛋白Lys229/Lys244位点诱导靶细胞发生焦亡。研究人员表示，GSDMB存在组织特异性表达，并在消化系统上皮细胞源肿瘤细胞中呈高表达，而通过GSDMB诱导焦亡将增强抗肿瘤免疫，将成为这些肿瘤治疗潜在靶点。

细胞焦亡是由Gasdermin蛋白介导的细胞程序性坏死，其特征为依赖于半胱天冬酶 (Caspase)，并伴有大量促炎症因子的释放。研究人员最先关注的是淋巴细胞引起的细胞死亡是否具有焦亡特性，他们发现表达GSDMB的细胞较对照组呈现明显的焦亡特性。这种焦亡不受颗粒酶抑制剂的抑制，但在培养基中添加Ca<sup>2+</sup>离子螯合剂（抑制穿孔素过程）和颗粒酶抑制剂可以抑制这种死亡。免疫印迹也证实GSDMB被水解为两个片段。

通过表达筛选和体外水解验证，研究人员发现这种由NK细胞共培养引起的细胞死亡是由穿孔素中丝氨酸蛋白酶 (GZMA) 引起，而其他颗粒酶均无此效应。研究人员找到水解位点位于Lys229和Lys244，并再次通过GSDMB K229A/K244A突变体证实以Lys244为主的水解介导了该型焦亡。

随后一系列敲低实验和内源实验等也证实这种细胞死亡类型的具体过程：GZMA经NK细胞释放的穿孔素进入靶细胞，通过水解靶细胞中GSDMB分子引起焦亡。这种过程极为特异：在颗粒酶中只有GZMA具有激活焦亡功能，而Gasdermin蛋白家族中也只有GSDMB可被GZMA水解。

研究人员表示，这项发现改写了焦亡只能经Caspase活化的定论，首次发现Gasdermin可在非天冬氨酸位点经GZMA水解执行打孔功能，并将经细胞毒性淋巴细胞诱导的细胞死亡认证为焦亡。通过细胞系筛选，研究人员发现GSDMB在食管癌和胃癌细胞系中存在较高的表达，肿瘤组织中也发现消化系统上皮组织源肿瘤中GSDMB表达较高。数据分析发现，在膀胱癌、皮肤黑色素瘤和肾透明细胞癌中GSDMB高表达患者预后较好。

后经细胞实验证实，通过拮抗PD-1功能活化T细胞可增强其细胞毒性功能，诱导肿瘤细胞发生GSDMB介导的焦亡，而这种焦亡也进一步通过炎症特性激活了加强版的T细胞免疫。研究人员表示，这一部分工作增强了焦亡在肿瘤治疗中的可能性。（来源：中国科学报 辛雨）

---

相关论文信息：<https://doi.org/10.1126/science.aaz7548>

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：[shouquan@stimes.cn](mailto:shouquan@stimes.cn)。

作者：邵峰等 来源：《科学》

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