

---

# 营养与健康所发现RIPK3蛋白RHIM结构域调控细胞死亡和炎症的新机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/9709.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！*

5月19日，国际学术期刊Cell

Reports 在线发表了中国科学院上海营养与健康研究所章海兵课题组的研究论文“Crucial roles of the RIP homotypic interaction motifs (RHIM) of RIPK3 in RIPK1-dependent cell death and lymphoproliferative disease

”。该研究发现小鼠RIPK3蛋白V448P突变破坏C端RHIM结构域导致RIPK1-RIPK3相互作用缺失从而抑制体外、体内细胞程序性坏死（necroptosis）的发生；同时在FADD敲除小鼠中RHIM结构域的V448P突变还导致严重的全身系统性淋巴增生特征的自身免疫性疾病（Systemic lymphoproliferative disease），而进一步敲除RIPK1基因可以缓解系统性的淋巴细胞增生的发生。

细胞程序性坏死是一种新型的细胞炎性死亡方式，以胞质内蛋白形成坏死小体（necrosome），细胞膜打孔破裂释放内容物诱导炎症为主要特征。坏死小体主要由受体相互作用蛋白激酶1和3（Receptor-interacting protein kinases 1/3, RIPK1/RIPK3）组成，RIPK1蛋白在人类疾病中发挥重要作用，有报道发现RIPK1基因突变导致单基因遗传的自身炎症性疾病。携带RIPK1突变的患者会发生反复感染、早发性炎症性肠病等，正常基因型的造血干细胞移植可以缓解患者的炎症表现。最新报道还发现携带RIPK1切割位点变异会导致患者早发周期性发热症和严重的淋巴细胞增生疾病。RIPK1与RIPK3通过蛋白C端功能域RIP homotypic interaction motifs (RHIM)形成同源或异源多聚蛋白复合体。而目前对于保守的VQIG氨基酸序列组成的RIPK3蛋白C端RHIM结构域的生理功能及作用机制的研究仍不清楚。

研究人员首先在体外细胞表达实验中发现，人源和鼠源的RIPK3蛋白呈现多聚体状态并且诱导细胞发生细胞凋亡。通过CRISPR-Cas9敲除RIPK1、FADD、Casp3就能阻止过表达RIPK3引起的细胞凋亡。此外通过突变RHIM功能域上的重要位点，发现人源V460P、鼠源V448P不仅阻止RIPK3蛋白多聚体的出现也可以阻止细胞凋亡的发生。因此，体外实验结果表明人源V460P、鼠源V448P都可以破坏RHIM介导的RIPK3多聚引起细胞凋亡的功能。

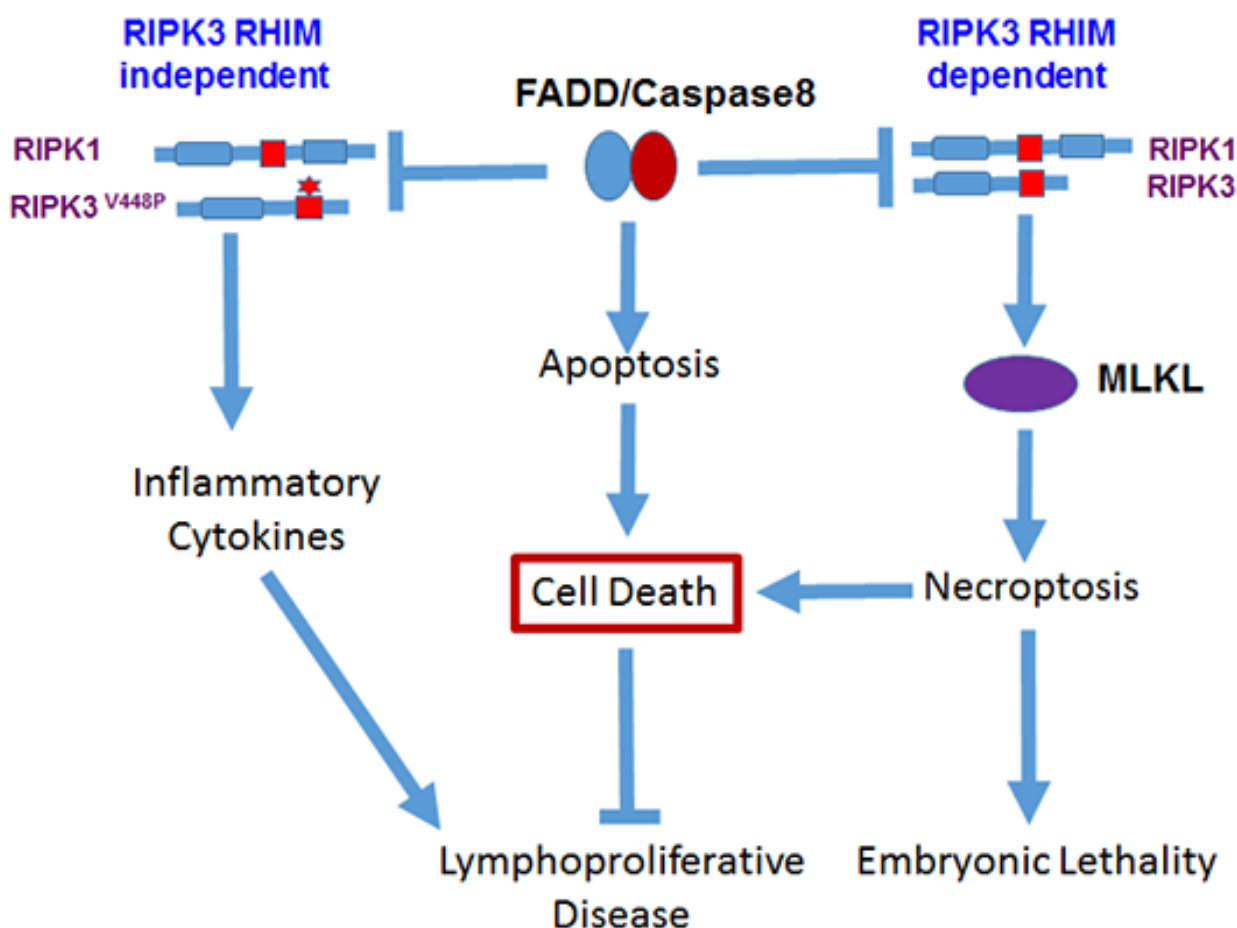
为了研究RIPK3蛋白RHIM功能结构域的体内功能，研究人员通过CRISPR-Cas9构建V448P点突变knock-in小鼠。对小鼠原代细胞进行细胞死亡诱导发现，V448P点突变细胞对RIPK1激酶依赖的细胞凋亡及细胞坏死都具有明显的抵抗作用。免疫共沉淀实验也显示，V448P点突变后的RIPK3蛋白不能与RIPK1发生相互作用。为进一步证实V448P点突变抑制细胞坏死的作用，研究人员在FADD基因敲除小鼠中引入该突变，由于FADD敲除小鼠在胚胎发育时期由于发生过度细胞程序性坏死导致胚胎死亡，V448P点突变可以挽救FADD敲除导致的小鼠胚胎致死并存活到成年。这些

实验结果在体外、体内条件下均证实了RIPK3蛋白RHIM功能域在介导细胞死亡中的关键作用。

人类自身免疫性淋巴细胞增生综合征（autoimmune lymphoproliferative syndrome，ALPS）是一种淋巴细胞增生为特征的自身免疫性疾病。该疾病的发生是因为淋巴细胞的死亡通路被阻断，导致淋巴细胞的发育稳态被破坏，表现为淋巴结肿大、脾脏肿大、淋巴瘤以及其它自身免疫性疾病的发生。研究人员发现FADD基因敲除小鼠中RIPK3基因V448P突变后小鼠表现为比RIPK3基因敲除更严重的系统性淋巴细胞增生疾病，而通过进一步敲除RIPK1则可以缓解这个疾病的发生。这一意外发现表明RIPK3的RHIM功能结构域不仅在介导细胞程序性坏死信号通路中具有关键作用，而且通过与RIPK1的相互作用在调控淋巴细胞发育及免疫稳态中也发挥重要作用，这些发现为治疗与细胞死亡相关的自身免疫性疾病提供了理论基础和新的靶点。

营养与健康所研究员章海兵为该论文通讯作者，博士研究生张海威以及助理研究员吴小霞为共同第一作者。该工作得到上海交通大学医学院瑞金医院教授罗艳、上海交通大学医学院公共卫生学院教授王慧、广州医科大学教授蒋义国等的大力支持。该研究还得到科技部、国家自然科学基金委及中科院等的资助，同时也得到营养与健康所公共技术平台和动物平台的支持。

[文章链接](#)



图注: RIPK3 RHIM结构域调控细胞死亡与炎症的作用机制

研究团队单位：上海营养与健康研究所

---

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