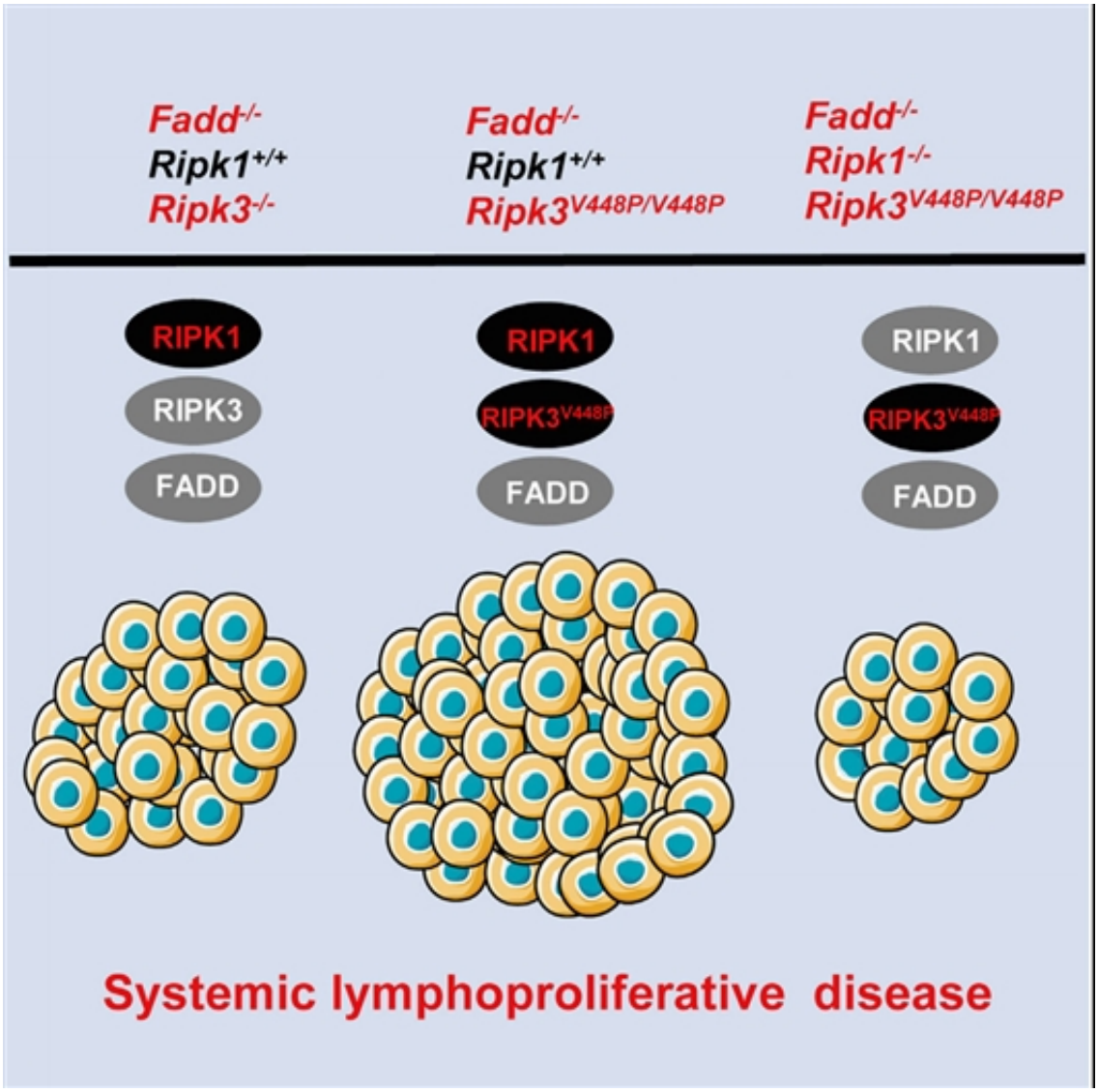
研究揭示细胞死亡可调控免疫系统稳态

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/9737.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！

研究揭示细胞死亡可调控免疫系统稳态。



细胞死亡调控系统性淋巴细胞增生疾病。受访者供图

5月19日，《细胞报告》在线发表了中科院上海营养与健康研究所研究员章海兵团队的研究成果，该研究揭示小鼠RIPK3蛋白突变可导致RIPK1-RIPK3相互作用缺失，从而抑制体内、外细胞程序性坏死的发生。

此外，研究人员发现，在FADD敲除小鼠模型中，RIPK3蛋白突变还会导致严重的自身免疫性淋巴细胞增生综合征。章海兵表示，这为相关疾病的治疗提供了理论基础和潜在靶点。

神奇的蛋白让细胞又死又活

自身免疫性淋巴细胞增生综合征是一种以淋巴细胞增生为特征的自身免疫疾病。该疾病的发病原因是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疾病的发生。

章海兵解释，当机体正常的细胞凋亡和程序性坏死均被破坏时，这种疾病便会发生。

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，细胞膜形成孔破裂释放内容物为主要特征。坏死小体主要由受体相互作用蛋白激酶1和3（RIPK1、RIPK3)组成，RIPK1与RIPK3通过功能域RHIM形成多聚蛋白复合体。目前RIPK3蛋白RHIM功能域的生理功能和作用机制尚不清楚。

章海兵团队通过体外细胞实验发现，过表达人源和鼠源的RIPK3蛋白能诱导细胞发生细胞凋亡，通过突变RIPK3蛋白RHIM功能域上的重要位点，不仅能阻止RIPK1/RIPK3蛋白多聚体的出现，也可以阻止细胞凋亡和细胞程序性坏死的发生。

因此，体外实验结果表明该突变位点能调控RIPK3蛋白的RHIM功能域，从而影响细胞死亡功能。也就是说，该人源和鼠源位点都可以破坏RHIM介导的RIPK3多聚引起细胞死亡的功能。章海兵告诉《中国科学报》。

小鼠存活但却患病了

为研究RIPK3蛋白RHIM功能域的体内功能，研究人员通过CRISPR-Cas9构建了特定点突变的小鼠模型。免疫共沉淀实验显示，点突变后的RIPK3蛋白不能与RIPK1发生相互作用。

为进一步证实该点突变抑制细胞坏死的作用，研究人员在FADD基因敲除小鼠模型中引入该突变。结果发现，本应胚胎致死的小鼠活了下来，并且活到了成年。

章海兵解释，FADD敲除小鼠在胚胎发育的10天左右时，会因过度细胞坏死而胚胎死亡。而RIPK3的点突变可以挽救FADD敲除导致的小鼠胚胎致死并存活到成年。这证明，RIPK3蛋白RHIM功能域在体内介导细胞程序性坏死中起关键作用。

值得注意的是，本应胚胎死亡的FADD敲除小鼠虽然因RIPK3点突变活下来了，但却患有系统性淋巴细胞增生。有趣的是，在FADD敲除小鼠的基础上，与敲除RIPK3基因相比，RIPK3点突变小鼠的疾病更严重了。

换句话说，FADD敲除基础上，RIPK3点突变蛋白能介导炎症反应促进小鼠系统性淋巴细胞增生疾病。章海兵推测，这可能提示，RIPK3触发的细胞炎症反应是依赖于RIPK3的蛋白骨架，而不

依赖于点突变。因此，RIPK3点突变后，蛋白骨架还在，炎症反应仍会发生，疾病表现更为严重。

两种蛋白仍有料可挖

此外，在以上实验基础上，研究人员发现，进一步敲除RIPK1则可以缓解系统性淋巴细胞增生。

这表明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，该功能域可调控淋巴细胞发育及免疫稳态。这为治疗相关自身免疫性疾病提供了理论基础和新的靶点。章海兵表示。

RIPK3不仅介导细胞程序性坏死，同时也介导炎症反应。对此，中科院上海巴斯德研究所研究员王海坤对《中国科学报》表示，该研究通过构建不同于之前报道的RIPK3蛋白RHIM结构域突变小鼠，揭示了RIPK3的RHIM结构域在细胞死亡及系统性淋巴细胞增生疾病中的作用。

这也为该领域进一步研究关键分子RIPK3不同结构域的生物学意义，提供了新的动物模型。王海坤说。

接下来，章海兵研究团队将继续研究RIPK3的点突变和RIPK1的相互作用，探索其调控细胞死亡信号通路的作用机制和炎症机制。（来源：中国科学报辛雨）

相关论文信息：https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107650

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。
作者：章海兵等 来源：《细胞报告》

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