

王大成与邵峰院士揭示细胞死亡新机制

Da-Cheng Wang & Feng Shao Discovered a New Mechanism of Cell Death

【Nature 系列】Nature 中国科学家本季度发表的文章当然还有细胞和免疫范畴的。中科院生物物理研究所王大成院士课题组与北京生命科学研究所以邵峰院士课题组合作报道了 gasdermin 家族蛋白的 N 端结构域在细胞焦亡中所起的作用，揭示了 gasdermin 蛋白诱导细胞死亡的新机制。



王大成院士



邵峰院士

中科院生物物理研究所王大成院士课题组与北京生命科学研究所以邵峰院士课题组合作，在 7 月 7 日 Nature 上刊登的一篇文章中报道了 gasdermin 家族蛋白的 N 端结构域在细胞焦亡中所起的作用，揭示了 gasdermin 蛋白诱导细胞死亡的新机制。

研究人员发现 gasdermin-N 端结构域在哺乳动物细胞中具有内源性的细胞毒性，它的过表达也会杀死细菌。gasdermin-N 端结构域可能是通过破坏膜结构来引起细胞焦亡的。通过检测重组的 gasdermin-N 端结构域和膜脂质的结合，这篇文章表明 gasdermin 蛋白家族的 GSDMD, GSDMA3 和 GSDMA 的 gasdermin-N 端结构域可以和膜脂质、真核细胞膜上特有的磷酸化磷脂酰肌醇（phosphoinositide）以及原核细胞膜上特有的心磷脂（cardiolipin）相结合。这与 gasdermin-N 端结构域在哺乳动物细胞和细菌中均表现出膜破坏性的细胞毒性相一致。

该文章通过检测 Flag 标记的 GSDMD，分析了在细胞焦亡中 gasdermin-N 端结构域的细胞膜靶向位置。gasdermin-N 端结构域在焦亡中从细胞质中移动到细胞膜上，和各种磷脂酰肌醇相结合。gasdermin-N 端结构域表达引起的细胞焦亡非常之剧烈，很快就积累了检测所需的充足信号，细胞随后出现体积膨胀和细胞膜胞吐现象。

研究人员还发现纯化的 gasdermin-N 端结构域能够有效裂解包含磷脂酰肌醇或心磷脂的脂质体，在人造或天然的磷脂混合物膜上形成孔。大多数这样形成的孔内径是 10-14 纳

米左右，包含 16 个对称的聚合体。这些孔径的大小允许诱导细胞焦亡的 IL-1 β (IL-18) 和 caspase-1 通过，它们的大小分别是 4.5 和 7.5 nm。

GSDMA3 的晶体结构显示了其自体抑制的双域结构，这在 gasdermin 家族中是保守的。gasdermin-N 端结构域的结构并没有显示和任何已知蛋白有相似性，这表示它可能代表了一种新型的孔隙形成蛋白。结构导向的突变表明，gasdermin-N 端结构域介导的脂质体泄露和孔隙形成是造成细胞焦亡所需要的。

这些发现揭示了细胞焦亡的分子机制，为 gasdermin 家族在坏死、免疫和疾病中的作用提供见解。对细胞焦亡的深入研究有助于认识其在相关疾病发生发展中的作用，为针对 GSDMD 开发自身炎症性疾病的药物奠定了坚实的理论基础，也为临床防治提供新思路。



Pore-forming activity and structural autoinhibition of the gasdermin family

Gasdermin 蛋白家族的孔形成活性和结构自抑制性

中科院生物物理研究所 王大成院士 北京生命科学研究所 邵峰院士

2016 年 7 月 7 日

[doi:10.1038/nature18590](https://doi.org/10.1038/nature18590)

Abstract

Inflammatory caspases cleave the gasdermin D (GSDMD) protein to trigger pyroptosis, a lytic form of cell death that is crucial for immune defences and diseases. GSDMD contains a functionally important gasdermin-N domain that is shared in the gasdermin family. The functional mechanism of action of gasdermin proteins is unknown. Here we show that the gasdermin-N domains of the gasdermin proteins GSDMD, GSDMA3 and GSDMA can bind membrane lipids, phosphoinositides and cardiolipin, and exhibit membrane-disrupting cytotoxicity in mammalian cells and artificially transformed bacteria. Gasdermin-N moved to the plasma membrane during pyroptosis. Purified gasdermin-N efficiently lysed phosphoinositide/cardiolipin-containing liposomes and formed pores on membranes made of artificial or natural phospholipid mixtures. Most gasdermin pores had an inner diameter of 10–14 nm and contained 16 symmetric protomers. The crystal structure of GSDMA3 showed an autoinhibited two-domain architecture that is conserved in the gasdermin family. Structure-guided mutagenesis demonstrated that the liposome-leakage and pore-forming activities of the gasdermin-N domain are required for pyroptosis. These findings reveal the mechanism for pyroptosis and provide insights into the roles of the gasdermin family in necrosis, immunity and diseases.