



面向世界科技前沿, 面向国家重大需求, 面向国民经济主战场, 率先实现科学技术跨越发展, 率先建成国家创新人才高地, 率先建成国家高水平科技智库, 率先建设国际一流科研机构。

——中国科学院办院方针



首页 组织机构 科学研究 人才教育 学部与院士 资源条件 科学普及 党建与创新文化 信息公开 专题

搜索

首页 > 科研进展

上海生科院揭示细胞生死的关键调控因子RIP1的激酶活性作用机制

文章来源: 上海生命科学研究院 发布时间: 2017-06-06 【字号: 小 中 大】

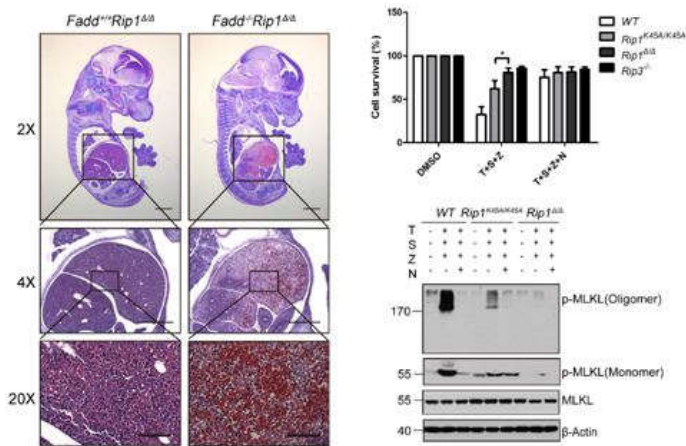
我要分享

6月2日, 国际学术期刊Cell death and Differentiation在线发表了中国科学院上海生命科学研究院(人口健康领域)章海兵研究组的最新研究成果RIP1 kinase activity-dependent roles in embryonic development of Fadd-deficient mice. 该研究揭示了细胞生死的关键因子RIP1的激酶活性在调控胚胎发育过程中的细胞死亡与炎症的新机制。

细胞的生存与死亡是生物体最基本的生命活动。受体相互作用蛋白激酶-1 (RIP1) 被发现不仅是介导细胞存活信号通路的关键因子, 也是促进细胞程序性死亡的重要调控因子。RIP1在不同条件下的缺失, 导致了包括成体出生后死亡、造血系统缺陷、免疫细胞发育缺陷、皮肤炎症和肠道炎症等多重组织器官的显著表型。RIP1结构上包含有一个激酶结构域、一个RIP互作结构域和一个死亡结构域。尽管对RIP1调控细胞不同信号通路的机制已有很多研究, 但各个结构域在调控这些互相矛盾的功能中的作用机制还不是很清楚。

在研究员章海兵的指导下, 博士研究生刘永波、范存先等通过构建RIP1激酶结构域不同关键位点突变的小鼠, 发现激酶活性的缺失不影响成体小鼠的正常生存, 但体内体外实验均证实RIP1激酶活性的降低会特异性地阻断细胞程序性坏死的发生。之前研究发现细胞凋亡基因FADD的缺失导致的胚胎致死是细胞程序性坏死依赖的, 即RIP1、RIP3或MLKL的敲除能够挽救FADD敲除小鼠的胚胎发育致死。因此研究人员利用RIP1激酶结构域不同位点突变小鼠与FADD敲除小鼠交配, 意外发现RIP1激酶结构域中不同关键位点的突变在抑制FADD敲除小鼠的胚胎致死及介导炎症中的作用不同。进一步对其机制探究, 发现RIP1激酶结构域中不同关键位点突变导致其激酶活性缺失程度不一致, 从而导致了RIP3、MLKL的磷酸化及多聚化减弱而阻断细胞程序性坏死的程度不同。此外, 该研究还发现在FADD缺失条件下, RIP1激酶活性的降低还能诱导胚胎发育过程中过度炎症的产生。RIP1的激酶活性小分子抑制剂Nec-1已经在包括神经退行性疾病等多种疾病的临床研究阶段, 这一研究为进一步开发针对RIP1不同激酶活性位点的药物提供理论依据及动物模型。

该研究获得国家自然科学基金委、科技部和中组部青年千人计划等多项科研基金的资助。



图示: 不同 RIP1 激酶结构域突变在抑制细胞程序性坏死中的作用。

(责任编辑: 叶瑞优)

热点新闻

国科大举行建校40周年纪念大会

2018年诺贝尔生理学或医学奖、物理学奖... “时代楷模”天眼巨匠南仁东事迹展暨塑... 中科院A类先导专项“泛第三极环境变化与... 中国科大建校60周年纪念大会举行 中科院召开党建工作推进会

视频推荐



【新闻联播】“先行行动”计划 领跑科技体制改革



【重庆卫视】国家人工智能基础资源公共服务平台在京发布

专题推荐



