

青科沙龙第64期 | 蛋白纤维酶HSPA8抑制程序性细胞坏死

华安生物 2023-09-14 16:28 发表于浙江

收录于合集

#青科沙龙系列直播

34个



蛋白纤维酶HSPA8抑制程序性细胞坏死



本期青科沙龙关键词

HSPA8 RHIM淀粉样蛋白
细胞坏死性凋亡 信号转导



相关介绍

超稳定的纤维结构是淀粉样蛋白的标志。与典型的疾病相关淀粉样蛋白相反，新兴的研究表明，大量的细胞淀粉样蛋白，称为“功能性淀粉样蛋白”，作为人类的时间信号中枢，有助于信号转

导。然而，目前尚不清楚这些功能性淀粉样蛋白是如何有效地分解以终止信号转导的。含有RHIM基序的淀粉样蛋白是目前发现的最大的功能性淀粉样蛋白家族，在哺乳动物细胞中介导坏死性凋亡信号转导中起重要作用。


Cell Research

[Explore content](#) ▾ [About the journal](#) ▾ [Publish with us](#) ▾

[nature](#) > [cell research](#) > [articles](#) > [article](#)

Article | [Open Access](#) | [Published: 14 August 2023](#)

HSPA8 acts as an amyloidase to suppress necroptosis by inhibiting and reversing functional amyloid formation

[Erpeng Wu](#), [Wenyan He](#), [Chenlu Wu](#), [Zhangcheng Chen](#), [Shijie Zhou](#), [Xialian Wu](#), [Zhiheng Hu](#), [Kelong Jia](#), [Jiasong Pan](#), [Limin Wang](#), [Jie Qin](#), [Dan Liu](#), [Junxia Lu](#), [Huayi Wang](#), [Jixi Li](#), [Sheng Wang](#) & [Liming Sun](#) 

2023年8月14日，中国科学院分子细胞科学卓越创新中心孙丽明团队在Cell Research 在线发表了题为“HSPA8 acts as an amyloidase to suppress necroptosis by inhibiting and reversing functional amyloid formation”的研究论文，**该研究确定热休克蛋白家族A成员8（HSPA8）是一种新型酶，称之为“蛋白纤维解聚酶”，它直接解聚RHIM淀粉样蛋白，以抑制细胞和小鼠的坏死性凋亡信号。**

1 研究过程

发现①

首先，研究人员通过全基因组siRNA筛选，发现HSPA8（也称为Hsc70）可以抑制细胞自发激活程序性细胞坏死，且这一特性并不是其他热休克蛋白成员的共性。此外，研究人员排除了HSPA8依赖的CMA的参与（Chaperone-Mediated Autophagy，分子伴侣介导的自噬），**猜测HSPA8 通过独特的机制调控程序性细胞坏死。**

发现②

进一步研究发现，在小鼠体内抑制HSPA8的活性，能够直接诱发程序性细胞坏死介导的体温失衡和肠道损伤，且能加重小鼠的全身性炎症反应综合征（SIRS）反应。敲除Rip3或MIK1能够挽救HSPA8功能缺失所造成的组织损伤。**验证了HSPA8在体内靶向程序性细胞坏死的特异性。**

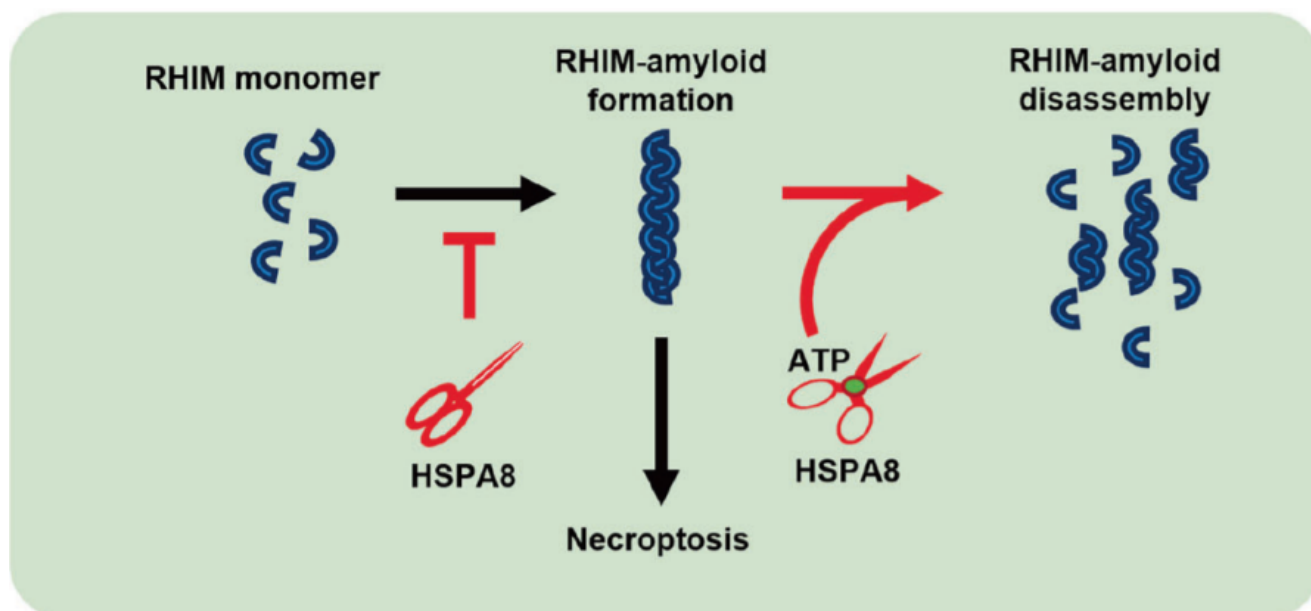
发现③

通过一系列生物化学、分子生物学实验，研究人员发现HSPA8的底物结合结构域（SBD）能够特异性识别RHIM结构域中的疏水六肽基序—N(X1)(X3)，并阐明了HSPA8靶向抑制RHIM蛋白纤维形成的分子机制：

一方面 HSPA8与RHIM蛋白单体结合，抑制RHIM结构域介导的寡聚化；

另一方面通过水解ATP供能，HSPA8不依赖于其他分子伴侣，能够独立作为“蛋白纤维解聚酶—Amyloidase”解聚已聚合形成的RHIM蛋白纤维。

通过上述机制，HSPA8逆转了细胞中多层次的RHIM蛋白纤维，既遏制了由RIP1、ZBP1和TRIF蛋白纤维介导的程序性细胞坏死的起始，又逆转了RIP3蛋白纤维介导的坏死信号的放大，有效监控了自发性程序性细胞坏死在体内的发生。有趣的是，HSPA8不能识别也不能独立解聚致病性蛋白纤维，如 α -Syn。



HSPA8解聚RHIM蛋白纤维

2 研究结论

该研究确定HSPA8（也称为HSC70或HSP70-8）是哺乳动物细胞中的第一种蛋白纤维解聚酶，具有逆转RHIM淀粉样蛋白以防止坏死性凋亡的特殊作用，其具有双重作用：

- (1) 阻断自发的RHIM寡聚以阻止原纤维生长；
- (2) 以ATP依赖的方式分解预先形成的RHIM原纤维。

因此，RHIM淀粉样蛋白成为蛋白纤维解聚酶HSPA8抑制功能性淀粉样蛋白介导的信号转导的一类底物。

该研究首次发现了HSPA8的蛋白纤维解聚酶特性，拓宽了对HSPA8底物和功能多样性的理解，也揭示了细胞差异性调控不同类型蛋白纤维结构的稳态及动态可逆性的分子机制。希

望以该研究为起点，未来可以不断鉴定出更多潜在的调控不同功能性蛋白纤维动态可逆性的蛋白纤维解聚酶，发现更为深入的程序性细胞坏死等生命过程的调控分子机制，并发掘全新的相关疾病的治疗靶点。

原文链接

HSPA8 acts as an amyloidase to suppress necroptosis by inhibiting and reversing functional amyloid formation | Cell Research (nature.com)

预 约  直 播



华安生物

已结束直播，可观看回放

观看回放

青科沙龙第64期 | 蛋白纤维酶HSPA8抑制程序性细胞坏死

视频号

中科院分子细胞科学卓越创新中心的孙丽明研究员为本文的通讯作者，博士研究生武二鹏、何文艳为本文的共同第一作者。该研究过程中得到了上海分子细胞科学卓越创新中心的汪胜研究员、上海科技大学陆珺霞研究员和王华翌研究员、复旦大学李继喜研究员等来自多家单位的专家们的大力协助。

近期以来，Necroptosis的研究一直是科研的热门方向，在调研了一线科研工作者的需求后，**华安生物**联系并邀请到了本文的**第一作者**：中科院分子细胞科学卓越创新中心博士**武二鹏**对本项研究进行分享。



青科沙龙 | 第64期

蛋白纤维酶HSPA8 抑制程序性细胞坏死

主讲嘉宾：武二鹏

中科院分子细胞科学卓越创新中心
博士



主讲嘉宾

武二鹏, 2023年博士毕业于中科院分子细胞科学卓越创新中心(原生化与细胞所), 师从孙丽明研究员。博士期间, 通过全基因组的siRNA筛选, 发现HSPA8抑制程序性细胞坏死; 并进一步阐明了HSPA8作为蛋白纤维解聚酶逆转RHIM蛋白纤维化, 成为细胞内程序性细胞坏死的关键检测点的机制。该课题相关工作发表在《Cell Research》。

主办平台：

华安生物、深究科学、生物世界

直播时间：

2023.09.19 20:00-21:00



扫描二维码观看直播

嘉 宾 介 绍

武二鹏,2023年博士毕业于中科院分子细胞科学卓越创新中心(原生化与细胞所), 师从孙丽明研究员。博士期间, 通过全基因组的siRNA筛选, 发现HSPA8抑制程序性细胞坏死;并进一步阐明了HSPA8 作为蛋纤维解聚酶逆转RHIM蛋白纤维化, 成为细胞内程序性细胞坏死的关键检测点的机制。该课题相关工作发表在《Cell Research》。

1 嘉宾信息

中科院分子细胞科学卓越创新中心博士——武二鹏

2 主办平台

华安生物、深究科学、生物世界

3 直播时间

2023年09月19日 20:00-21:00

产 品 推 荐

Anti-MLKL Recombinant Rabbit Monoclonal Antibody [SA40-04]
重组兔单抗 | 货号: ET1601-25

Western blot analysis of MLKL on different lysates with Rabbit anti-MLKL antibody (ET1601-25) at 1/1,000 dilution.

Lane 1: HeLa-si NT cell lysate
Lane 2: HeLa-si MLKL#1 cell lysate
Lane 3: HeLa-si MLKL#2 cell lysate

Anti-Phospho-MLKL (S345) Recombinant Rabbit Monoclonal Antibody [JM92-37]
重组兔单抗 | 货号: ET1705-51

Western blot analysis of Phospho-MLKL (S345) on L929 cell lysates.

Lane 1 : L929 cells, whole cell lysate, 10 µg /lane.
Lane 2 : L929 cells were treated with 20 µM Z-VAD for 30 minutes, then added 20 ng/ml mTNF-alpha and 100 nM SM-164 for 4 hours, whole cell lysates, 10 µg/lane.

Anti-Phospho-RIP3 (S232) Recombinant Rabbit Monoclonal Antibody [JE44-62]
重组兔单抗 | 货号: HA721428

Western blot analysis of Phospho-RIP3 (S232) on different lysates with Rabbit anti-Phospho-RIP3 (S232) antibody (HA721428) at 1/1,000 dilution.

Lane 1: L-929 whole cell lysate

Lane 2: L-929 treated with 20 μ M Z-VAD for 3.5 hours, add 100nM SM-164 and 20ng/ml TNF- α for 3 hours whole cell lysate

Lane 3: L-929 treated with λ pp for 1 hour whole cell lysate

Lane 4: L-929 treated with 20 μ M Z-VAD for 3.5 hours, add 100nM SM-164 and 20ng/ml TNF- α for 3 hours, treated with λ pp for 1 hour whole cell lysate

Immunocytochemistry analysis of L-929 cells treated with or without 20 μ M Z-VAD for 2.75 hours, add 100nM SM-164 and 20ng/ml TNF- α for 2.25 hours, then treated with λ pp for 1 hour labeling Phospho-RIP3 (S232) with Rabbit anti-Phospho-RIP3

(S232) antibody (HA721428) at 1/100 dilution.

参考文章:

1.Wu, E., He, W., Wu, C. et al. HSPA8 acts as an amyloidase to suppress necroptosis by inhibiting and reversing functional amyloid formation. Cell Res (2023).

END

杭州华安生物技术有限公司(HUABIO) 成立于2007年, 是抗体、蛋白质和ELISA试剂盒的优秀制造商。公司总部位于浙江杭州, 致力于为全球科学研究的科学家、体外诊断公司以及药物发现的工业客户提供最高品质的产品和技术服务。

公司的目录产品包括重组兔单抗、小鼠单抗、兔多抗、羊驼抗体、荧光直标抗体、二抗、细胞因子/蛋白、ADC药品小分子检测抗体、Elisa Kit等, 产品质量得到了全球顶尖科学家们的高度认可。多名博士组成的科学家团队专攻抗体结构改造及深加工, 拥有一系列有自主专利保护的技术和流程。公司通过了ISO9001和ISO13485质量体系认证, 既保证了科学的严谨性, 又有效地控制了项目周期和成本。

更多信息请访问HUABIO中文官网: www.huabio.cn。

收录于合集 #青科沙龙系列直播 34

上一篇

青科沙龙第63期 | 树突状细胞抗肿瘤免疫代谢调控

下一篇

青科沙龙第65期 | 靶向肿瘤微环境中MHC-I相关的免疫逃避机制