



友谊博览

友谊新闻

媒体报道

医院微博

精彩专题

和谐医患

健康教育

友谊通讯

护理园地

党建工作

群团工作

联系方式

西城院区

北京市西城区永...

010-63138585

通州院区

北京市通州区潞...

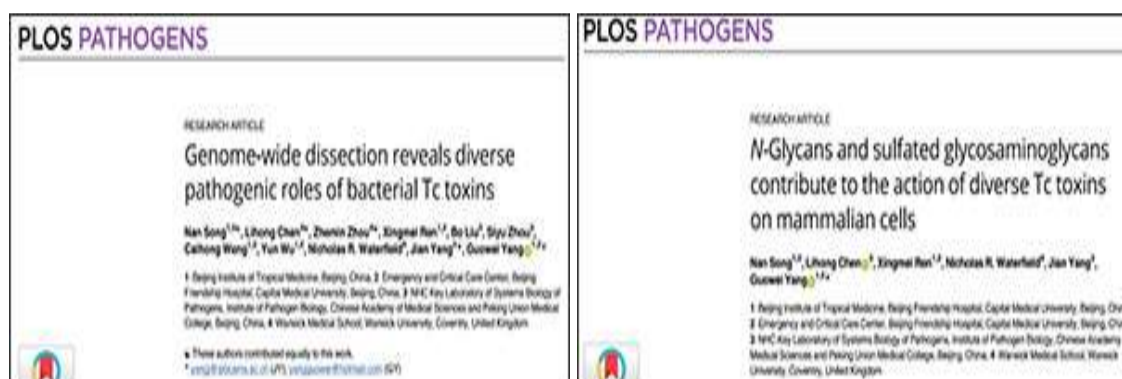
010-80838585

友谊新闻

我院杨国威团队在PLOS Pathogens发文 揭示毒素复合体在细菌中的分布及作用特点

发布时间：2021-02-09 浏览次数：411

字号：



近日，我院杨国威研究员团队与中国医学科学院病原生物学研究所杨剑研究员团队合作在国际病原生物学期刊PLOS Pathogens同期发表了两篇题为*Genome-wide dissection reveals diverse pathogenic roles of bacterial Tc toxins*和*N-Glycans and sulfated glycosaminoglycans contribute to the action of diverse Tc toxins on mammalian cells*的论文，首次对毒素复合体（Toxin complex，简称Tc toxin）在各种细菌中的分布、进化、毒力结构域特征等进行了全面系统的分析。研究表明Tc toxin家族是一类在细菌中广泛存在的多型性毒素系统。在此基础上，研究团队通过全基因组敲除文库筛选，发现了宿主细胞膜表面的N-聚糖及糖胺聚糖可以分别介导不同Tc toxin的宿主靶向性。

我院宋楠副研究员分别为两项研究工作的共同第一作者及第一作者，中国医学科学院病原生物学研究所陈立宏副研究员及英国华威大学周哲敏博士为共同第一作者，中国医学科学院病原生物学研究所杨剑研究员为共同通讯作者，我院杨国威研究员分别为两项研究工作的共同通讯作者及通讯作者。

Tc toxin是一类ABC型细菌毒素，最早发现于光杆菌（*Photorhabdus*）中，其通常是由TcA、TcB及TcC三个亚基按5: 1: 1的比例组成的高分子量蛋白质复合体，其中TcC蛋白C末端毒力结构域可经由TcA形成的孔道转运至靶细胞内部，进而发挥毒性作用。目前国际上对该细菌毒素的研究主要集中于结构生物学方面，但是对于它在其他病原菌中的分布情况、宿主细胞靶向性、及其是否参与病原菌相关感染性疾病的致病过程等仍然未知。

该研究首先针对TcA、TcB及TcC蛋白的保守结构域信息，通过基于隐马模型的蛋白特征谱结合基因组排列关联性分析，从公开的细菌基因组序列中，识别出2528个tc基因簇，发现其中大部分Tc toxin分布于假单胞菌、沙门氏菌、变形杆菌、耶尔森氏菌等临床常见病原菌中（图1）。针对TcC蛋白C末端潜在毒力结构域进行了聚类分析和功能预测，结果显示这些Tc toxin可能编码了百余种未知的毒力因子。随后，为了促进后续的相关功能研究，还专门设计构建了开放共享的Tc toxin数据库。进一步通过对EnteroBase数据库中收录的近30万沙门氏菌和耶尔森氏菌基因组草图中的tc基因簇的深入分析，揭示了TcC蛋白RHS-core基序不仅对于其C末端结构域的自剪切释放至关重要，而且其高度保守的核酸序列还能通过同源重组的方式介导Tc toxin毒力结构域的水平转移。从而以进化的角度解析了Tc toxin作为一类多态型毒素家族，如何获得不同毒力结构域的可能分子机制。

Tc toxin的靶细胞特异性是由TcA五聚体决定，目前*P. luminescens*的TcA蛋白（PI-TcdA1）相关的冷冻电镜结构已被解析，但具体的结合机制尚未阐明。该研究团队通过对上述Tc toxin数据库中的1189个TcA蛋白的聚类分析，发现其可以分为5个亚类，且不同亚类存在较好的种属特异性。目前功能研究较为明确的Tc多由I型TcA蛋白参与组成。通过CRISPR-Cas9全基因组敲除细胞文库结合二代测序技术，该研究发现不同的I型TcA蛋白具有不同的靶细胞结合分子，例如PI-TcdA1和PI-TcdA2可分别通过N-聚糖及糖胺聚糖等分子实现Tc toxin与靶细胞的结合。该研究说明Tc toxin家族细菌毒素不仅存在多种毒力结构域，不同TcA蛋白还具有其特异的结合分子及靶细胞，并进一步提示Tc toxin可能作为重要的细菌毒素，介导不同种属细菌的宿主定植及毒力作用。

上述两项连续性研究工作阐明了Tc toxin的广泛分布及毒力作用多样性，并为后续研究该细菌毒素的致病机制提供了详实的数据支持及研究体系。此外，通过充分解析TcC蛋白C末端结构域的理化性质及TcA蛋白受体结合结构域，后续研究可能将该细菌毒素改构为具有

靶细胞特异性的蛋白质转运工具，因此在生物医学领域具有潜在的应用前景。

研究得到国家自然科学基金（81801980，31970635，82072234）、北京市医院管理中心“青苗”计划（QML20190107）及中国医学科学院创新基金（2017-I2M-3-017）等项目资助。

专家介绍

杨国威，研究员，硕士生导师。现任北京热带医学研究所所长助理，热带病防治研究北京市重点实验室主任。长期从事细菌与宿主相互作用的研究，主要聚焦于细菌分泌系统及其相关毒力因子致病性等方面的工作。在*Cell Host&Microbe*、*Cell Reports*、*eLife*和*PLOS Pathogens*等期刊发表多篇高水平论文。 （科技处）

分享到:  

上一篇: [“事事有回音 件件有落实” 我院接诉即办工作 为患者解忧落实处](#) 下一篇: [我院召开医警联动联席会议](#)

国家卫生健康委员会 | 北京市卫生健康委员会 | 北京市医院管理中心 | 国家消化系统疾病临床医学研究中心

[网站首页](#) | [网站地图](#) | [帮助信息](#) | [隐私声明](#) | [关于我们](#) | [乘车路线](#)

咨询电话: 010-63138585 版权所有: 北京友谊医院 ICP备案: 京ICP备05085276号 技术支持: 

工信部链接: <https://beian.miit.gov.cn>  京公网安备11010202008305号



返回顶部