



最新更新: 李守信到兴隆山校区调研14:04:35 材料学院研究生论坛走进本科生基地班13:04:51 材料学院召开“2011计戈

搜索

[首页](#) > [学术纵横](#) > [正文](#)

山大微生物技术实验室取得重要科研成果

发布日期: 2012-04-01 13:34:55 字号: 大 中 小 点击次数: 0

【本站讯】山大微生物技术国家重点实验室蛋白质科学与结构生物学实验室经过多年的建设已经成为具有国际竞争力的研究队伍,最近分别在著名科学杂志《Journal of Biological Chemistry》(影响因子5.33)与《Plos Pathogens》(影响因子9.08)上发表两篇重要论文。

1月30日,《Journal of Biological Chemistry》杂志在线发表题为“Unique Iron Coordination in Iron-chelating Molecule Vibriobactin Helps Vibrio cholerae Evade Mammalian Siderocalin-mediated Immune Response”的论文,该论文论述了霍乱弧菌逃避人体免疫系统的攻击从人体内获得足够的铁元素的分子机制,山大李宁博士为第一作者,谷立川教授为通讯作者。

铁元素对于微生物的生存起着至关重要的作用,原微生物要想成功感染人体必需能够克服体内缺铁环境的限制。为在贫铁环境中获取铁元素,霍乱弧菌会合成一种叫弧菌素的化学物质来高效整合铁离子,整合铁的弧菌素再由一系列转运蛋白运送到细菌体内供其利用。其中,ViuP位于周质空间中,负责将弧菌素由外膜传递给内膜ABC转运体系。作为应对措施,人体免疫系统会合成一种叫Siderocalin的免疫蛋白,这种蛋白能够高效整合很多种铁载体,阻止微生物在人体内对铁の利用,从而达到阻止病原菌生长的目的。论文中,作者采用蛋白质晶体学方法解析了ViuP本体和ViuP-弧菌素的复合物结构,意外地发现弧菌素中的铁离子配位方式不同于以前多数人的观点。高分辨率的晶体结构表明弧菌素通过5个氧原子和一个氮原子与铁配位,而不是大多数人认为的六个氧原子都参与配位。这种特殊的配位方式导致弧菌素的第二个儿茶酚环向外突出,ViuP上与弧菌素结合的相应部位发生内陷来匹配带铁的弧菌素。通过结构比对,作者推测这种特殊的配位方式应该会导致Siderocalin不能有效地整合带铁弧菌素。随后的生化实验表明Siderocalin对带铁弧菌素的整合能力确实远低于大多数其他同种类型的铁载体。因此,这种特殊的配位方式对于霍乱弧菌在肠道内的生长可能起着非常重要的作用。此项研究对于揭示霍乱弧菌的高致病性,设计相应抗菌药物等都具有指导意义。

3月1日,《Plos Pathogens》杂志上发表题为“Structural Insights into a Unique Legionella pneumophila Effector LidA Recognizing Both GDP and GTP Bound Rab1 in Their Active State”的论文,该论文阐述了嗜肺军团菌通过分泌效应蛋白质绑架人体细胞内囊泡运输途径的分子机制,山大博士生尹昆和清华大学博士生程伟为并列第一作者,谷立川教授为通讯作者,清华大学柴继杰博士为并列通讯作者。

迄今为止,已知嗜肺军团菌的Dot/Icm分泌系统可向宿主细胞内分泌多达275种效应因子,这些效应因子通过干扰宿主体内的囊泡转运、凋亡调控和泛素降解系统等重要生理途径,在嗜肺军团菌的感染和体内复制阶段发挥重要作用。其功能的重要性、多样性和蛋白序列的特殊性,引起了世界范围内的研究兴趣,促使嗜肺军团菌成为深入研究病原微生物与宿主相互作用分子机制的模式生物。在这些效应因子中,与嗜肺军团菌和宿主囊泡转运调控相关的几种效应因子(如

LidA、SidM、LepB等）是该领域的研究热点。LidA是可俘获宿主Rab1蛋白的Dot/Icm系统底物，Rab1是哺乳动物细胞中调控内质网到高尔基体囊泡转运途径的关键因子。论文中，作者使用生物化学分析发现，LidA对活性开放状态的Rab1和活性关闭状态的Rab1具有几乎相同的强亲和力，通过蛋白质晶体学技术解析了LidA 蛋白核心区和Rab1蛋白两种不同状态的复合物的分辨率结构。发现LidA的核心结构域由三段平行紧靠的a -螺旋形成的coiled-coil（CC）卷曲螺旋结构域和两段反向平行堆积的b -折叠片构成，在复合物中，LidA可折叠成一个独特的类似手掌的结构，用四个“手指”将球状的Rab1蛋白牢牢抓在“掌心”。更为独特的是，活性关闭状态的Rab1，在与LidA形成的复合物中，也呈现出活性开放的构象，结构分析配合生物化学分析揭示，LidA的C端coiled-coil区起到了将Rab1锁定在活性开放状态的作用。通过结构比对，作者发现LidA与Rab1的作用模式和Rab4-Rabenosyn-5部分相似，提示LidA可作为Rab1的效应因子发挥作用，生化分析揭示，LidA是一个功能强大的“俘获”因子，能与Rab家族多达13种成员发生体外互作。因此，LidA是一个可识别两种不同状态的Rab1，并将其锁定在活性开放状态，还能识别多种Rab家族成员的独特效应因子，两种状态的高分辨率复合物结构为阐明嗜肺军团菌与宿主互作的分子机制提供了新的独特信息。

以上两项研究均由山大微生物技术国家重点实验室和国家863项目资助。

【作者：谷立川 范爱荣 来自：生命学院 编辑：新闻中心总编室 责任编辑：红岩 李铁】

打印 | 分享 | 收藏

发表评论

已有0位网友发表了看法

点击查看更多留言>>>

验证码:

发表评论