



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

## 上海生科院揭示细菌磷酸化利福平产生耐药性的分子机制

文章来源: 上海生命科学研究院 发布时间: 2016-03-24 【字号: 小 中 大】

我要分享

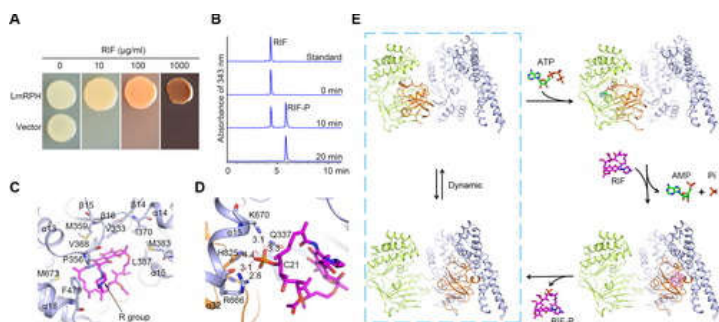
3月21日,《美国科学院院刊》(PNAS)在线发表了中国科学院上海生命科学研究院植物生理生态研究所张鹏研究组题为Structural basis of rifampin inactivation by rifampin phosphotransferase 的研究论文。该研究通过解析利福平磷酸转移酶(Rifampin Phosphotransferase, RPH)不同构象的晶体结构,以及生理、生化分析,揭示了RPH磷酸化利福平及利福霉素类抗生素导致其失活的分子机制。

利福平(Rifampin, RIF)属于利福霉素类抗生素,是目前治疗结核病的一线药物,并被广泛应用于其他细菌感染的治疗。长期大量使用利福平导致病菌对其产生多种耐药性,严重影响了结核等传染病的防御和治疗,而耐药机理的研究对解决细菌耐药性至关重要。RPH是一类导致细菌对利福霉素类抗生素产生耐受的抗性蛋白,其通过消耗ATP磷酸化利福平及利福霉素(C21位羟基),使其丧失抑菌活性。然而人们对RPH的催化机理却不清楚。

在本项工作中,张鹏研究组的博士研究生齐晓峰等解析了致病菌Listeria monocytogenes来源的利福平磷酸转移酶(LmRPH)催化过程不同底物结合状态的晶体结构。通过结构比较、酶活测定、抑菌实验、质谱分析等实验手段,研究人员发现LmRPH由三个独立的结构域组成:ATP结合结构域(ATP-binding domain, AD)、RIF结合结构域(RIF-binding domain, RD)和一个含有关键催化位点组氨酸的结构域(His-containing domain, HD)。AD上的ATP结合位点和RD上的RIF结合位点相距较远(49Å),HD可以在AD和RD之间摆动从而实现磷酸基团从ATP到RIF的传递。HD在此过程中稳定了AD对ATP的结合,并与RD共同形成RIF结合口袋。RIF的主要分子构架(安莎桥和萘酚环)通过疏水作用结合在LmRPH分子表面的结合口袋内,而其R基团游离在口袋外,这一发现解释了为什么RPH对利福霉素家族其他成员同样具有活性。RIF磷酸化位点附近的四个氨基酸His825, Arg666, Lys670和Gln337在催化过程发挥重要作用,其中来自HD的His825在ATP的存在下可被磷酸化,很可能在催化过程中负责磷酸基团的转移。基于上述结果,研究人员提出了RPH催化利福霉素磷酸化的分子机理,而这一磷酸化很可能导致利福霉素对其靶点蛋白(细菌RNA聚合酶)的结合力降低从而丧失抑菌活性。该研究为新一代利福霉素类抗生素的研发指出了方向。

该研究得到了基金委、科技部和中国科学院的经费资助。晶体衍射数据收集工作得到了国家蛋白质中心(上海)设施19U线站和上海光源17U线站的支持与帮助。

文章链接



(A) 转入LmRPH的大肠杆菌可耐受高浓度利福平; (B) LmRPH体外酶活分析; (C) RIF结合口袋; (D) 催化位点(红色示磷酸化的利福平); (E) LmRPH催化利福霉素磷酸化的分子机制。

(责任编辑: 叶瑞优)

### 热点新闻

#### “一带一路”国际科学组织联盟...

中科院8人获2018年度何梁何利奖  
中科院党组学习贯彻习近平总书记致“一...  
中科院A类先导专项“深海/深渊智能技术...  
中科院与多家国外科研机构、大学及国际...  
联合国全球卫星导航系统国际委员会第十...

### 视频推荐



【新闻联播】“率先行动”计划 领跑科技体制改革



【东方卫视】香港与中科院 签署在港设立院属机构备忘录

### 专题推荐



