

新闻中心

近期要闻

图片新闻

科研进展

媒体扫描

当前位置: 首页 > 新闻中心 > 科研进展

微生物所科研团队揭示结核分枝杆菌的一种脂磷酸酶劫持宿主泛素抑制细胞焦亡的重要机制

发布时间: 2022.10.14

结核病 (tuberculosis, TB) 是由结核分枝杆菌 (*M. tuberculosis*, Mtb) 感染引起的一类重大慢性传染病。据世界卫生组织报道, 2020年全球有近990万新发TB患者, 并有约151万人因TB感染导致死亡。中国科学院微生物研究所刘翠华团队长期致力于Mtb与宿主互作机制方面的研究, 近年来在 *Nature Immunology* (2015)、*Nature Communications* (2019, 2017)、*Autophagy* (2021)、*EMBO Report* (2021)、*Cellular & Molecular Immunology* (2018, 2019) 等期刊发表系列研究工作, 揭示了一系列病原菌与宿主相互博弈的动态过程及分子机制, 为TB防治提供了多种新思路 and 潜在新靶点。近日, 刘翠华团队与北京师范大学邱小波团队合作, 揭示了Mtb利用脂磷酸酶PtpB挟持宿主泛素进而拮抗GSDMD介导的细胞焦亡的病原免疫逃逸新机制, 提供了基于病原-宿主互作界面的TB治疗新思路 and 潜在新靶标。

炎症小体 (inflammasome) 是近年来在哺乳动物免疫细胞中发现的一种多聚蛋白复合物, 主要由胞质中的模式识别受体 (如NLRP3和AIM2等)、凋亡相关斑点样蛋白 (ASC) 及caspase-1前体蛋白 (pro-caspase-1) 组成。当受到活化信号刺激时, 炎症小体能够迅速组装并使pro-caspase-1发生自剪切产生具有酶活性的caspase-1, 后者进一步剪切下游的关键效应分子gasdermin D (GSDMD) 及炎症细胞因子前体pro-IL-1 $\beta$ 和pro-IL-18, 剪切后的GSDMD的N-末端效应结构域 (GSDMD-N) 随后在质膜内侧聚集并产生孔洞, 进而介导成熟的炎症细胞因子 (IL-1 $\beta$ 和IL-18) 的释放及细胞焦亡 (pyroptosis) 的发生。已有研究提示, 炎症小体-细胞焦亡通路在宿主抵抗Mtb等病原体感染过程中发挥重要作用。然而, 这些病原体是否能够以及如何逃逸该免疫机制尚不清楚。因此, 进一步鉴定Mtb等病原体调控宿主炎症小体-细胞焦亡通路的关键效应蛋白并阐明其作用机理有望为TB等感染性疾病提供新的药物靶标及干预策略。

在本项研究中, 研究人员通过在HEK293T细胞中构建AIM2和NLRP3炎症小体的重组系统对Mtb编码的真核样分泌蛋白进行全面筛选, 鉴定出Mtb分泌的蛋白磷酸酶PtpB是宿主炎症小体-细胞焦亡通路的潜在抑制分子。进一步的研究表明, PtpB在Mtb感染时可定位至宿主细胞质膜并依赖其磷酸酶活性去磷酸化质膜上的磷脂酰肌醇-4-单磷酸 (PI4P) 及磷脂酰肌醇-(4,5)-二磷酸 (PI(4,5)P<sub>2</sub>), 从而抑制GSDMD-N在质膜上的聚集并阻止细胞焦亡及细胞因子IL-1 $\beta$ 和IL-18的释放。PtpB虽然在细胞内具有显著的去磷酸化PI4P及PI(4,5)P<sub>2</sub>的功能, 但其在细胞外仅表现出有限的脂磷酸酶活性。结构生物学分析表明PtpB的酶活中心 (P-loop) 被掩盖在一个盖状的柔性双螺旋结构 (lid) 内, 提示其磷酸酶活性可能受到动态调控。在之前的研究工作中, 刘翠华团队发现Mtb编码的另一种蛋白磷酸酶PtpA可通过结合宿主泛素调控自身的磷酸酶活性进而发挥免疫抑制功能 (*Nature Immunology*, 2015)。在此基础上, 研究人员推断PtpB的磷酸酶活性可能也受到宿主细胞中特定分子的调控。进一步的深入探寻证实了PtpB依赖一个特殊的真核样泛素结合模序 (UIM-like) 通过疏水相互作用结合宿主泛素并被其激活进而去磷酸化PI4P和PI(4,5)P<sub>2</sub>, 导致这两种分子在宿主细胞质膜上的丰度显著减少进而抑制GSDMD-N在质膜上的聚集及细胞焦亡的发生。随后的小鼠感染实验证明, 破坏PtpB的脂磷酸酶活性或泛素结合区域可以显著增强宿主在感染早期依赖GSDMD的保护性免疫反应及清除Mtb的能力, 并减轻宿主在感染晚期的病理性免疫损伤。

相关研究结果已在线发表于国际权威期刊 *Science*, 题为 "A bacterial phospholipid phosphatase inhibits host pyroptosis by hijacking ubiquitin"。刘翠华课题组的特别研究助理柴琪瑶、客座研究生余珊珊以及博士研究生钟延昭为该论文的并列第一作者, 中国科学院微生物研究所的刘翠华研究员、汪静项目研究员和北京师范大学的邱小波教授为共同通讯作者。这项工作得到了国家自然科学基金委、国家重点研发计划、中国科学院战略性先导科技专项 (B类)、中国科学院青年创新促进会及中国博士后科学基金会的支持。

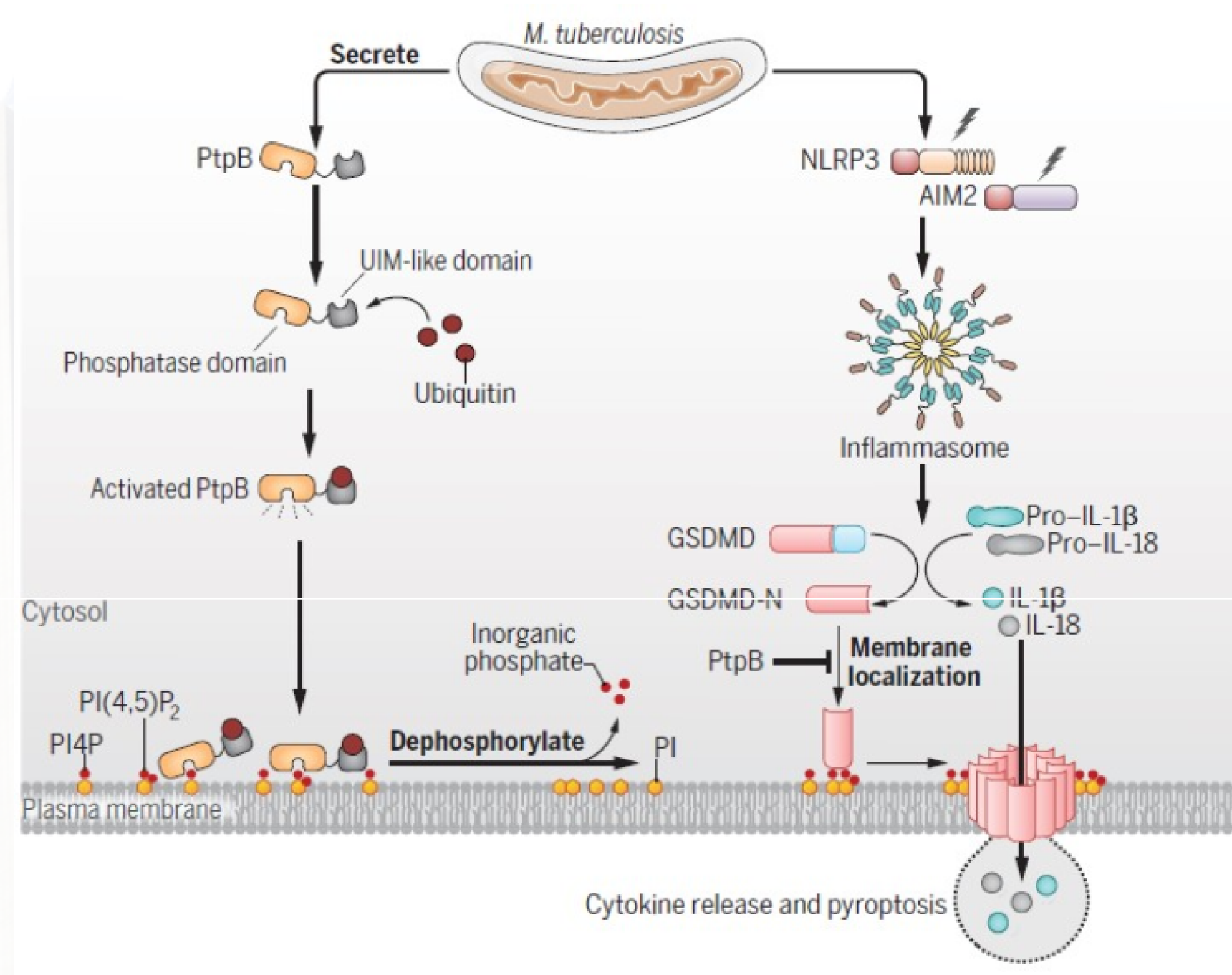


图1. 结核分枝杆菌劫持泛素调控宿主的膜脂稳态进而抑制细胞焦亡

文章链接: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abq0132>



联系我们

北京市朝阳区北辰西路1号院3号 100101  
86-10-64807462  
office@im.ac.cn

中国普通微生物菌种保藏管理中心 (CGMCC)  
菌种销售: 86-10-64807596  
菌种保藏与鉴定: 86-10-64807850