



论文

生命科学 | 医学科学 | 化学科学 | 工程材料 | 信息科学 | 地球科学 | 数理科学 | 管理综合

站内规定 | 手机版

首页 | 新闻 | 博客 | 院士 | 人才 | 会议 | 基金·项目 | 大学 | 论文 | 视频·直播 | 小柯机器人 | 专题

本站搜索

作者: 陶亮等 来源: 《细胞》 发布时间: 2022/3/18 21:51:44

选择字号: [小](#) [中](#) [大](#)

科学家发现艰难梭菌毒素B入侵人体的新大门

相关新闻 相关论文

- 1 科学家发现艰难梭菌毒素B入侵人体的新大门

图片新闻



>>更多

一周新闻排行

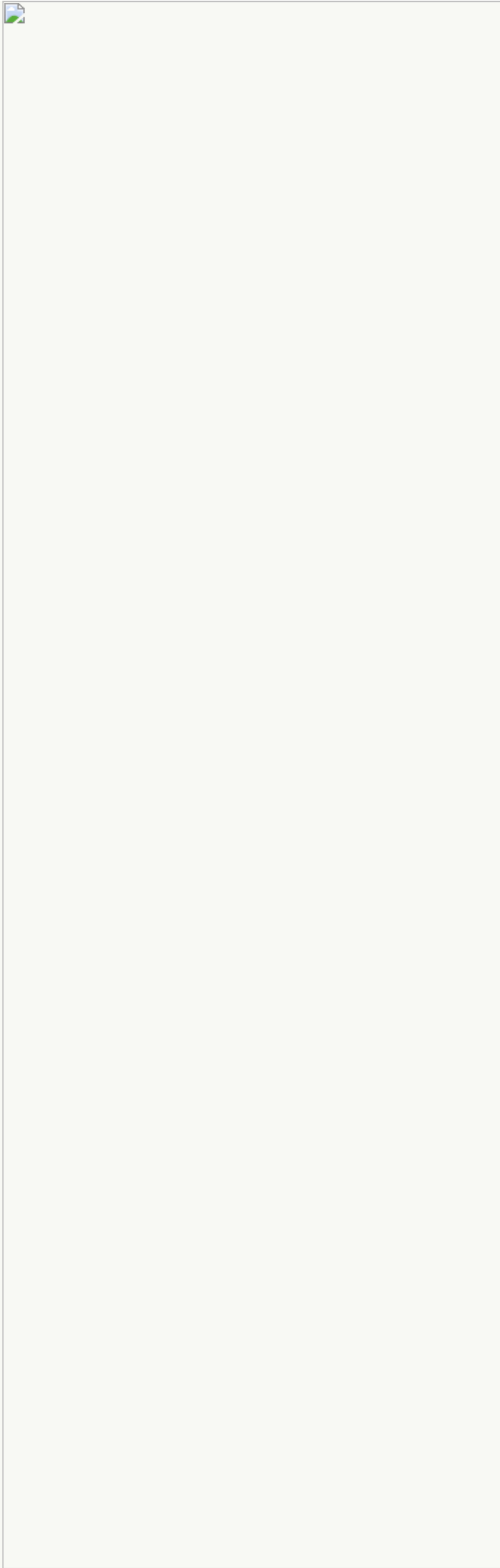
- 1 “生命之源”从何而来? 科学家研究揭示路径
- 2 第73批中国博士后科学基金面上资助名单公示
- 3 56岁著名植物学家张大兵遭遇重大交通事故逝世
- 4 他, 撤稿184篇, “勇夺”世界第一
- 5 青岛电影学院一学生拒领毕业作品三等奖
- 6 FAST新发现! 轨道周期最短脉冲星现身
- 7 基金委2学部召开国家杰青科学基金项目评审会
- 8 岳麓山实验室第一届理事会和学术委员会成立
- 9 五年跻身全球第一方阵, 这期刊如何做到
- 10 “交大2030”重点资助颠覆性原创性项目

更多>>

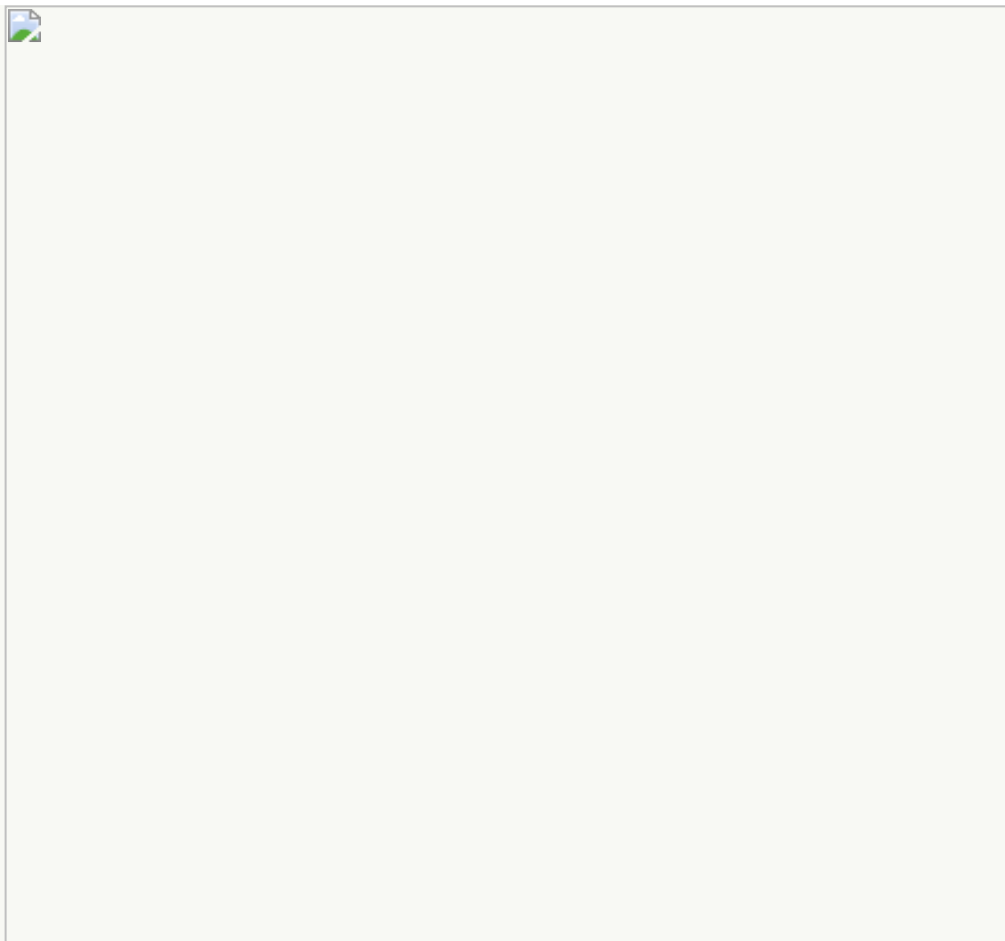
编辑部推荐博文

- 科学网5月十佳博文榜单公布! 你的上榜了吗?
- 大与小, 多与少
- 人机环境之间的相互激荡与激发
- 黄河流域水生态环境质量评价方法探讨
- 还存在稳定的超高原子序数的元素吗?
- 毕业与未来的路

更多>>



陶亮团队揭秘超毒力艰难梭菌是如何导致疾病发生的。 西湖大学供图



论文图文摘要 西湖大学供图

3月17日，西湖大学生命科学学院陶亮团队与施一公团队合作，在《细胞》在线发表题为《TFPI是超毒力二型分支艰难梭菌毒素B的结肠隐窝受体》的研究成果，首次揭示了超毒力分支艰难梭菌毒素B的肠道上皮受体——TFPI蛋白。这意味着，他们发现了艰难梭菌毒素B入侵人体的新“大门”。

艰难梭菌是一种厌氧的革兰氏阳性细菌，因为分离培养比较困难，所以得名“艰难”。它存在于环境中，包括空气、水、土壤、动物和人类的粪便中。人体肠道内也是一个它适合定居的场所。

艰难梭菌感染之所以如此严重，抗生素的滥用难辞其咎。当长期使用抗生素，破坏人体正常肠道菌群时，艰难梭菌就会乘虚而入，大量繁殖，引发伪膜性肠炎、腹泻、肠穿孔等多种疾病症状，严重时威胁生命。

此前，陶亮团队已经发现了TcdB1、TcdB3、TcdB5重要的宿主细胞受体——FZD蛋白（注，FZD蛋白也是重要的WNT信号通路的受体）。可以简单理解为，他们已破解了部分TcdB是如何通过“大门”进入肠道上皮细胞的。

但作为另一大“毒王”，“超毒力分支的艰难梭菌”专有表达毒素B的两种变体（亚型）——TcdB2和TcdB4，均不识别FZD蛋白。

利用一种名为CRISPR/Cas9的基因敲除文库筛选技术，陶亮团队锁定了一个名为组织因子途径抑制因子（TFPI）的蛋白，认为这个存在于细胞表面的蛋白“涉案”可能性最大，很可能就是这两种毒素B变体进入细胞的“另一扇门”。

为了验证这一猜想，研究团队设计并进行了各种不同类型的实验。

关键实验之一，敲除TFPI这扇“大门”，看TcdB4是否还能闯入细胞。

研究团队构建了TFPI敲除的小鼠。随后对小鼠进行腹腔注射TcdB4进行毒素挑战实验，发现有超过60%的纯合型（TFPI β /?/?）小鼠存活了下来。“证明TFPI是TcdB4的关键受体，并且显示了肾脏是全身系统感染下的主要受损器官。”陶亮说。

关键实验二，从分子水平直接“看到”毒素和受体的结合。

陶亮团队与施一公团队的研究员李颜颜等开展合作，利用冷冻电镜单颗粒三维重构技术，解析了分辨率为3.1Å的毒素—受体复合物（TcdB4-TFPI）的三维结构。

通过对比，研究团队对艰难梭菌毒素B进入细胞的路径进行了归类：第一类以TcdB1/3/5为代表，从FZD这扇“大门”进入；第二类主要包含“超毒力分支”的TcdB2和TcdB4，选择通过TFPI这扇“大门”进入。

关键实验三，构建“TFPI诱饵”诱捕毒素，看能否保护细胞和实验动物不受伤害。

研究团队构建了一种“TFPI诱饵”——即含有TFPI部分关键区域的可溶性蛋白——来迷惑并诱捕毒素分子。结果发现，无论是在细胞水平还是小鼠模型中，这类“TFPI诱饵”都可以有效阻止超毒力分支艰难梭菌的毒素B的破坏，起到了显著的保护作用。“这不仅进一步证实TFPI是超毒力艰难梭菌的TcdB在肠道上皮中的受体，更预示了可溶性TFPI作为中和蛋白在防治超毒力艰难梭菌感染中的潜在应用价值。”陶亮解释说。

如前文所述，艰难梭菌的特性使其在抗生素治疗时效果较差且复发严重。而基于受体的靶向开发，比如中和抗体，是一类路线不同的新策略，理论上说靶点更加精准，对人体和环境带来的负面影响也 smaller。

这项研究对于揭示和理解艰难梭菌感染的致病机制，及梭菌大毒素的进化和工作方式方面有着重要科学意义，并且为超毒力分支菌株引起的艰难梭菌感染的预防和治疗新方法的开发提供了重要的理论依据。（来源：中国科学报 温才妃 张弛）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.02.010>

版权声明：凡本网注明“来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志”的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。



打印 发E-mail给:



[关于我们](#) | [网站声明](#) | [服务条款](#) | [联系方式](#) | [举报](#) | 中国科学报社 京ICP备07017567号-12 京公网安备 11010802032783

Copyright © 2007-2023 中国科学报社 All Rights Reserved

地址：北京市海淀区中关村南一条乙三号

电话：010-62580783