



要闻

科研进展

通知公告

工作动态

媒体聚焦

科技动态

专家视野

区域新政

首页 &gt; 科研进展

## 上海巴斯德研究所刘星团队揭示新型抗化脓链球菌感染免疫应答机制

文章来源：上海巴斯德研究所 | 发布时间：2022-02-03 | 【打印】 【关闭】

2月3日，中国科学院上海巴斯德研究所刘星课题组在《Nature》发表题为“Streptococcal pyrogenic exotoxin B cleaves GSDMA and triggers pyroptosis”的研究论文，首次发现并报道化脓链球菌GAS毒力因子SpeB通过切割激活GSDMA触发皮肤上皮细胞焦亡并抑制其系统性感染。

## nature

Explore content About the journal Publish with us

nature &gt; articles &gt; article

Article | Published: 02 February 2022

## Streptococcal pyrogenic exotoxin B cleaves GSDMA and triggers pyroptosis

Wanyan Deng, Yang Bai, Fan Deng, Youdong Pan, Shenqin Mei, Zengzhang Zheng, Rui Min, Zeyu Wu, Wu Li, Rui Miao, Zhibin Zhang, Thomas S. Kupper, Judy Lieberman &amp; Xing Liu

Nature (2022) | Cite this article

A族链球菌（Group A streptococcus, GAS），又称化脓链球菌（Streptococcus pyogenes），是自然界广泛存在的一种强毒力致病菌，可通过宿主皮肤及呼吸道黏膜感染并引发多种疾病，包括猩红热、丹毒、致命坏死性筋膜炎、中毒性休克及脓毒症等[1, 2]。全球每年约有7亿人受其感染（50多万死于中重度感染）。GAS的皮肤定植及侵袭能力与其分泌的毒力因子密切相关，其中关键毒力因子之一是链球菌热原外毒素B（streptococcal pyrogenic exotoxin B, SpeB）[3]。GAS感染后临床严重程度与其SpeB表达量呈显著负相关，但之中具体分子机理尚不清晰。

为探究SpeB在GAS侵袭性感染中功能，研究人员首先利用GAS小鼠皮肤感染模型，比较野生型及不同毒力因子缺失GAS菌株致病能力。结果显示，相比于野生型及其它毒力因子缺失菌株感染后出现的严重化脓和坏死性病变，SpeB缺失GAS菌株感染后感染部位未观察到明显皮肤溃烂且中性粒细胞明显减少；同时小鼠表现出更严重的系统性感染和死亡。利用原代皮肤角质细胞GAS感染实验发现，相比于其他菌株，GAS SpeB的缺失使其丧失诱导细胞焦亡样细胞死亡的功能，并促进其系统性感染。在此基础上，研究人员利用CRISPR/Cas9全基因组敲除筛选平台，筛选鉴定出SpeB诱发皮肤上皮细胞焦亡的关键蛋白：GSDMA—炎性细胞死亡（焦亡）关键执行者Gasdermins家族成员之一[4, 5]。进一步，研究人员从分子层面详细解析了SpeB激活GSDMA机制：1) SpeB特异性剪切GSDMA（而非Gasdermins家族其它成员），产生约27kDa的N-末端片段并诱导细胞焦亡；2) Edman测序和质谱分析发现SpeB切割GSDMA第246位氨基酸；胞内导入体外纯化的GSDMA 1-246aa片段可直接诱导细胞焦亡；3) 脂膜试纸法和脂质体结合实验揭示GSDMA 1-246aa能够与细胞膜磷脂以及含有相应磷脂的脂质体结合；脂质体泄漏实验证明GSDMA 1-246aa能够在特定脂质体上成孔；4) 序列比对结果显示该剪切位点在小鼠Gsdma1中保守；SpeB诱导的Gsdma1切割可诱发小鼠上皮细胞焦亡；5) 小鼠GAS感染部位可检测到Gsdma1剪切；相比于野生型小鼠，Gsdma1的敲除使其对GAS感染更加敏感。



(示意图绘制: Yu He)

综上，该研究首次发现并报道皮肤上皮细胞（KCs，宝船）表达的GSDMA分子（火炮）既作为外源病原感受器识别化脓链球菌（GAS，海盗船）毒力因子SpeB（钩锁），同时作为免疫效应器在细胞膜上打孔（炮筒），释放炎性因子（炮火）引起细胞焦亡及皮肤化脓坏死性病变，以控制病原菌进一步系统性感染。该研究同时揭示了机体免疫防御应答中的一种新型机制：单一蛋白（GSDMA）同时作为病原菌感受器和宿主效应因子，也为由化脓链球菌等致病菌感染引起的相关疾病的临床治疗提供了新靶点和新思路。

全文链接：<https://www.nature.com/articles/s41586-021-04384-4>

参考文献

1. Aziz, R.K. and M. Kotb, Rise and persistence of global M1T1 clone of Streptococcus pyogenes. Emerg Infect Dis, 2008. 14(10): p. 1511-7.
2. Cleary, P.P., et al., Clonal basis for resurgence of serious Streptococcus pyogenes disease in the 1980s. Lancet, 1992. 339(8792): p. 518-21.
3. Sumbay, P., et al., Evolutionary origin and emergence of a highly successful clone of serotype M1 group A Streptococcus involved multiple horizontal gene transfer events. J Infect Dis, 2005. 192(5): p. 771-82.
4. Broz, P., P. Pelegrin, and F. Shao, The gasdermins, a protein family executing cell death and inflammation. Nat Rev Immunol, 2020. 20(3): p. 143-157.
5. Liu, X., et al., Channelling inflammation: gasdermins in physiology and disease. Nat Rev Drug Discov, 2021. 20(5): p. 384-405.