

---

# 人类细胞也用“洗涤剂”

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/14702.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

人类细胞也用“洗涤剂”。



在杀死沙门氏菌之前，像洗涤剂一样的蛋白质APOL3必须通过细菌外膜。图片来源：霍华德·休斯医学研究所

像很多人一样，细胞也会用清洁产品抵御细菌。

这种细胞洗涤剂实际上是一种蛋白质，人体大多数组织都能产生这种分子，它可以清除入侵的细菌，就像清洗油渍的洗洁精。

美国霍华德·休斯医学研究所研究员John MacMicking团队发现，这种名为APOL3的蛋白质，通过溶解细菌的细胞膜阻止感染。研究人员在能导致食物中毒的沙门氏菌和其他类似微生物上测试了这种蛋白质，并表示这项工作为搞清人类细胞如何抵御感染提供了新的视角。

7月16日，相关论文刊登于《科学》。

免疫武器知多少

当病毒入侵动物细胞时，最初收到这一情报的蛋白质会发出信号，向下一个蛋白质传递，环环相扣，最终激活天然免疫反应。动物细胞正是利用多条这样的天然免疫通路介导免疫应答。

实际上，当涉及保护人体时，免疫系统的特殊细胞就像一群保镖。但调动这些细胞的警报信号同样也能激活普通市民。例如，一种叫做干扰素的信号会增加组成组织和器官的非免疫细胞的蛋白质产量。但是科学家对这些蛋白质如何帮助细胞对抗病原体却知之甚少。

---

而且，在病原体和宿主之间的军备竞赛中，受感染微生物常常逃避细胞外防御机制，利用细胞内丰富的营养环境作为复制的生态位。

于是，研究人员用一种沙门氏菌感染了一些非免疫细胞，这种细菌能侵入细胞的水分内层。沙门氏菌属于一类由两层膜包围的细菌，其外层的细菌膜就像盔甲一样，保护内部的细菌膜免受抗生素威胁。

科学家发现，干扰素 警报信号可以阻止沙门氏菌接管人类细胞，但他们不知道到底是哪种蛋白质拯救了人类细胞。

### 谁来拯救细胞

MacMicking团队筛选了19000多个人类细胞的基因，寻找可能编码保护性蛋白质的基因。这项工作促使研究人员发现了APOL3。

研究人员表示，APOL3是一种受IFN-g刺激的宿主防御蛋白，它进化出了强大的洗涤剂样活性，在人类细胞的细胞质中提供杀菌保护。

大多数载脂蛋白在细胞外液中运输脂质，而APOL3在细胞内起作用，溶解宿主细胞质中的病原体膜脂质。这是意料之外的，特别是机体必须防止膜溶解蛋白攻击宿主细胞膜。我们发现，APOL3能特异性结合细菌细胞膜，并被人体的细胞膜脂类如胆固醇抑制。MacMicking告诉《中国科学报》。

实际上，APOL3还得到了第二种分子GBP1的帮助。利用高分辨率显微镜和其他技术，该团队揭示了其工作组合方式：GBP1破坏细菌的外膜，允许APOL3通过，从而打破细菌的内膜——这是杀死细菌的致命一击。

就像洗衣粉一样，APOL3的一部分被水吸引，一部分被油脂吸引。当然，这些成分去除的不是布料上的污垢，而是大块的细菌内膜，这些膜由油脂分子组成。

MacMicking说，这个过程是高度选择性的，因为APOL3需要避免攻击人类细胞本身的细胞膜。研究小组发现，APOL3避开了细胞膜的主要成分胆固醇，而是选择细菌偏爱的特殊脂质。

这一过程也被研究人员称为细胞自主免疫。细胞自主免疫涉及所有有核细胞对感染的宿主防御反应，不仅限于免疫系统的细胞。在这项研究中，我们发现上皮细胞、成纤维细胞和内皮细胞在被免疫细胞因子激活时，均可以限制感染，甚至杀死细菌。MacMicking说。

### 天然抗生素

MacMicking表示，还有其他的人类蛋白质可以杀死细胞内的病原体，但APOL3是在人类细胞中发现的第一个细胞内洗涤剂样蛋白质。这是一个人类以蛋白质的形式制造抗生素的例子，换句话说，它是一种天然抗生素。MacMicking希望这些发现有一天能够帮助开发新的感染治疗方法。

另一方面，科学家认为由于身处许多细胞的工具箱中，APOL3能为人体提供广泛的保护。例如，研究人员发现，它可以保护血管和肠道内的细胞。

---

在非免疫细胞中发现这种类似洗涤剂的分子，为身体中的任何细胞都可以成为免疫系统一部分的观点提供了更多证据，未参与该研究的威尔·康奈尔医学院免疫学家Carl Nathan说，这也为生物相互‘残杀’的方式增加了一个新例子。

无论是使病原体穿孔、中毒，还是饿死，免疫系统已经发展了几种方法杀死敌对细胞。Nathan认为，针对膜的APOL3采取的是已知最致命的方式之一。

所有的微生物病原体都有膜，这些膜很难修复，也很难改变，因为它们不像蛋白质或核酸一样在基因组或质粒中编码。这意味着细菌很难通过突变产生具有APOL3抗性的新变异。因此，脂溶蛋白不太可能被细菌逃逸突变体‘绕过’。MacMicking说。

例如，APOL3能与干扰素刺激基因多管齐下攻击革兰氏阴性菌的双膜，后者是一个强大的屏障，可以对许多类抗生素并产生耐药性。

但要将这一发现应用于感染治疗，研究人员还有很长的路要走。目前我们离人类治疗还有一段距离，但未来APOL3化学模拟物可以用于杀死耐抗生素的沙门氏菌和其他胞内细菌。

而且，破译人体防御系统可以给科学家提供新的工具对抗微生物——这些微生物正不断进化出对抗传统抗生素的方式。例如，借助细胞‘洗涤剂’和人体杀死细菌的其他机制，可以帮助补充自然免疫反应。MacMicking说，下一步，我们将继续探索APOL3可以将哪些重要的人类病原体杀死或限制在人体细胞内。（来源：中国科学报唐凤）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1126/science.abf8113>

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。

作者：John MacMicking 来源：《科学》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发