微生物所等揭示结核分枝杆菌脂磷酸酶劫持宿主泛素抑制细胞焦亡

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/20365.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！

微生物所等揭示结核分枝杆菌
脂磷酸酶劫持宿主泛素抑制细胞焦亡。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。中国科学院微生物研究所刘翠华团队致力于Mtb与宿主互作机制方面的研究，在*Nature Immunology*（2015）、*Nature Communications*（2019、2017）、*Autophagy*（2021）、*EMBO Report*（2021）、*Cellular Molecular Immunology*（2018、2019）等上发表了系列研究成果，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和潜在新靶点。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治疗新思路和潜在新靶标。

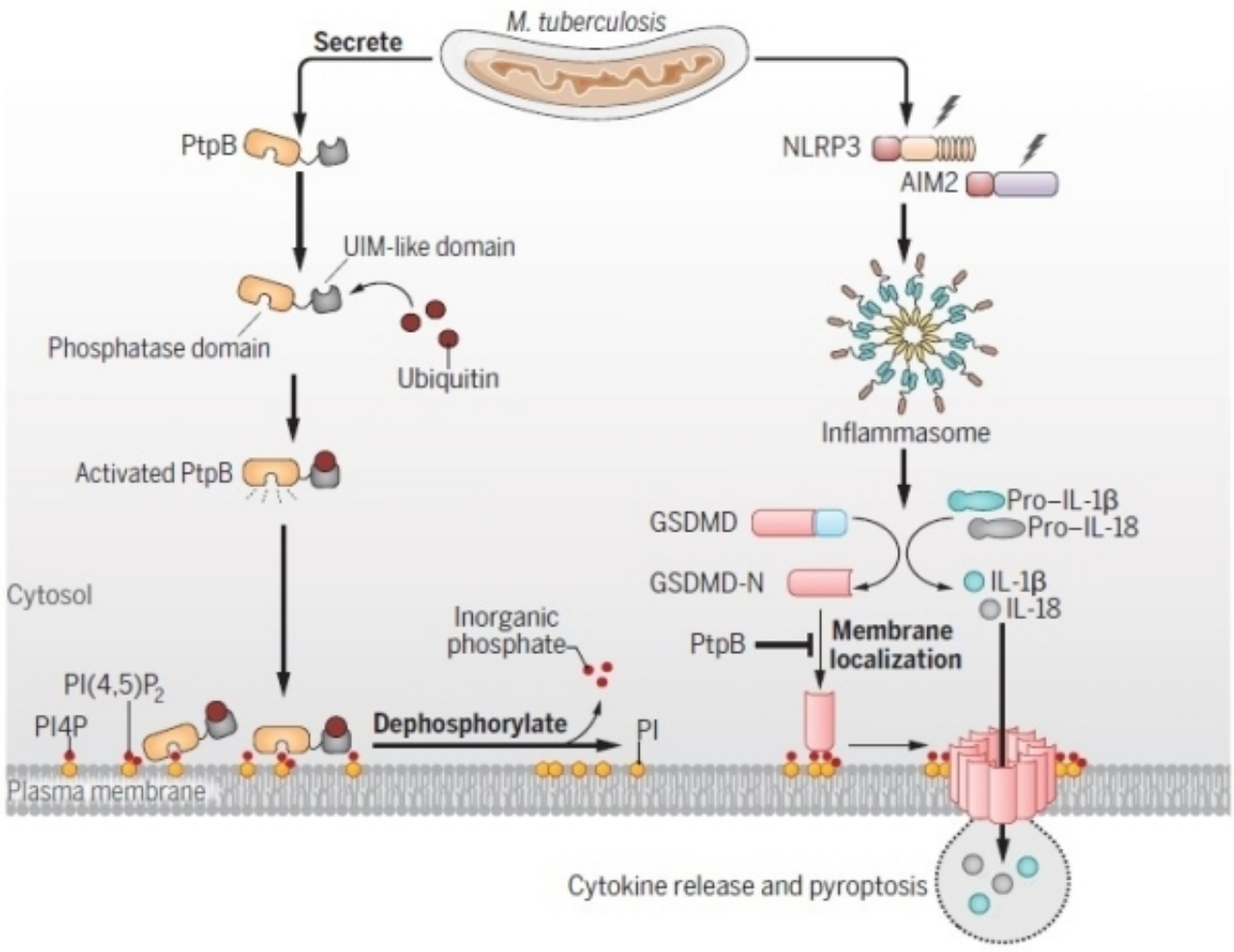
炎症小体（inflammasome）是近年来在哺乳动物免疫细胞中发现的一种多聚蛋白复合物，主要由胞质中的模式识别受体（如NLRP3和AIM2等）、凋亡相关斑点样蛋白（ASC）及caspase-1前体蛋白（pro-caspase-1）组成。当受到活化信号刺激时，炎症小体能够迅速组装并使pro-caspase-1发生自剪切产生具有酶活性的caspase-1，后者进一步剪切下游的关键效应分子gasdermin D（GSDMD）及炎性细胞因子前体pro-IL-1β和pro-IL-18，剪切后的GSDMD的N-末端效应结构域（GSDMD-N）随后在质膜内侧聚集并产生孔洞，进而介导成熟的炎性细胞因子（IL-1β和IL-18）的释放及细胞焦亡（pyroptosis）的发生。已有研究发现，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与干预策略。

本研究通过在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，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_2），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-1β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_2的功能，但其在细胞外仅表现出有限的脂磷酸酶活性。结构生物学分析显示，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。在既往研究中，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。进一步的深入研究证实了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_2，导致这两种分子在宿主细胞质膜上的丰度显著减少从而抑制GSDMD-N在质膜上的聚集及细胞焦亡的发生。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。

相关研究成果以*A bacterial phospholipid phosphatase inhibits host pyroptosis by hijacking ubiquitin*为题，发表在《科学》（*Science*）上。研究工作得到国家自然科学基金、国家重点研发计划、中科院战略性先导科技专项（B类）、中科院青年创新促进会及中国博士后科学基金会的支持。

论文链接



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

研究团队单位：微生物研究所

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转发