上海巴斯德所等揭示沙门氏菌毒力因子SopB挟持宿主细胞中间丝促进细菌复制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/21751.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！

上海巴斯德所等
揭示沙门氏菌毒力因子SopB挟持
宿主细胞中间丝促进细菌复制。近日，中国科学院上海巴斯德研究所酒亚明课题组在《自然-通讯》（*NatureCommunications*）上，发表了题为*Salmonella effector SopB reorganizes cytoskeletal vimentin to maintain replication vacuoles for efficient infection*
的研究论文。该研究利用多种显微成像、组学分析和高通量药物筛选等技术，首次阐述了沙门氏菌利用宿主细胞的中间丝vimentin保护其用于增殖的复制泡，进而促进细菌感染的功能和分子机理。该工作筛选并在细胞和动物水平鉴定出临床小分子药物可通过调控vimentin的动态重构抑制沙门氏菌感染。

腹泻病是常见的胃肠道疾病。沙门氏菌（Salmonella）作为常见的人畜共患病原菌，是导致腹泻病的常见的致病菌之一。随着抗生素滥用，沙门氏菌的耐药现象日益严重，同时，随着时间推移，其耐药率正在大幅上升，耐药谱也在不断增宽。近期研究发现沙门氏菌中出现多达36处突变基因，对头孢霉素、青霉素、四环素等14种抗生素产生不同程度的耐药性。由传统抗生素构建的抗菌防线正面临失效的可能，这将给全球养殖业和人类健康带来威胁。因此，从宿主细胞的角度研究其对细菌感染的调控机制，以宿主细胞蛋白为新的抗感染靶点，将为沙门氏菌特别是耐药株感染的临床治疗和药物研发提供新的思路和线索。

Vimentin作为重要的细胞骨架中间丝蛋白，在不同种属间具有高度保守性。在正常生理状态下，vimentin对维持细胞完整性具有重要作用。而在不同病理状态下，vimentin显现出复杂的生物学功能，不仅参与细胞形变、运动和细胞器锚定等，而且在肿瘤侵袭转移、病原体感染、自身免疫及创伤过程中发挥重要功能，特别是在病原体感染过程中的作用近年来备受重视。

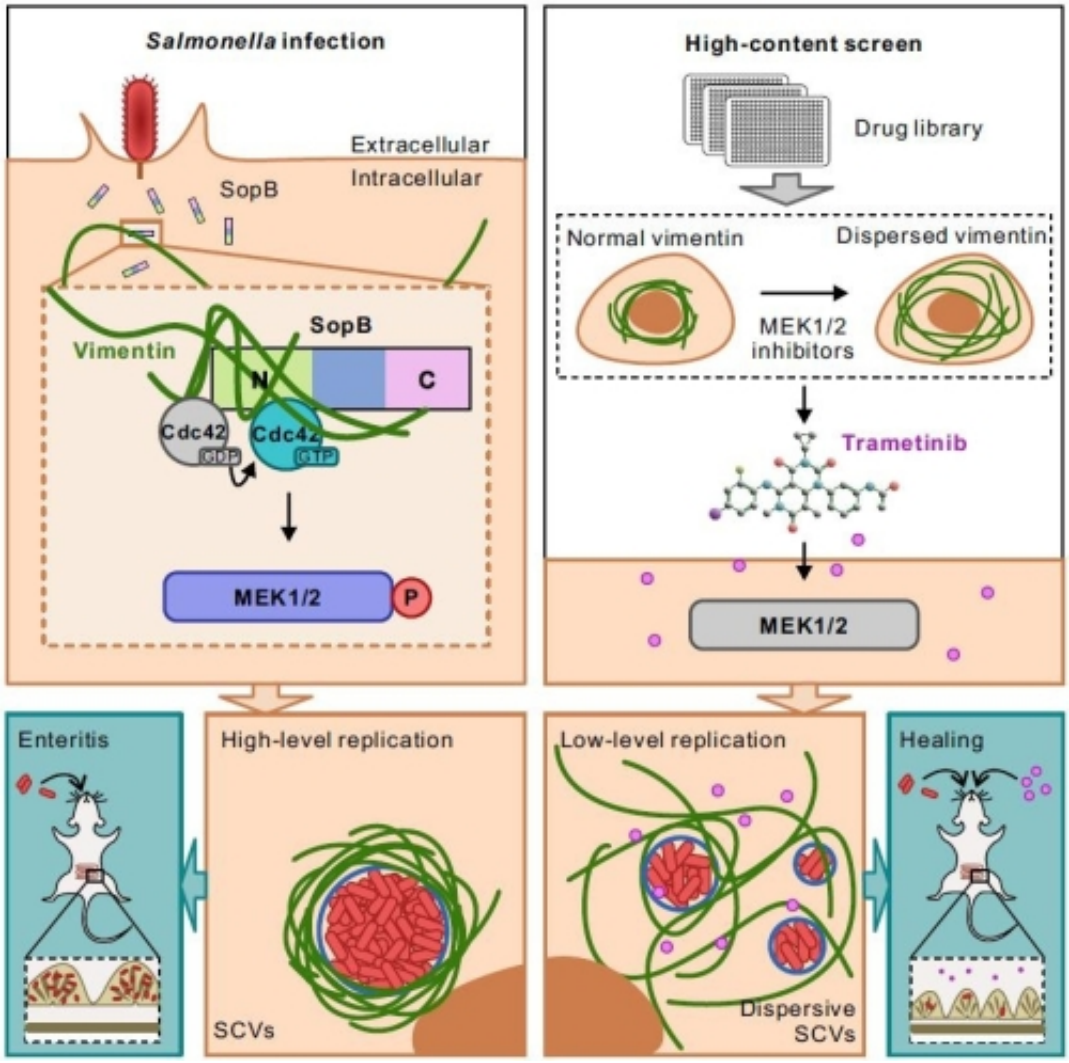
Vimentin在多种病原体感染过程中扮演重要角色。酒亚明课题组围绕vimentin对病原感染的动态应答及其在感染过程中的调控功能发表了系列工作：发现vimentin在寨卡病毒感染中发挥物理空间支撑与生物功能调控的双重作用（Zhang et al., *PNAS* 2022）；回顾性提炼vimentin在不同病毒的入侵、转运、复制、组装和释放等不同环节中发挥关键功能的规律（Zhang et al., *Journal of Cell Science* 2020）；总结不同表达形式的vimentin参与细菌感染，包括介导细菌入侵和转移、调控细菌感染的免疫反应等（Miao et al., *Journal of Cell Science*
2023）；发现vimentin通过影响细胞的迁移模式调控迁移体的生成过程（Fan et al., *Journal of Cell Biology* 2022）。

以此为基础，本研究利用共聚焦显微镜、活细胞实时观察、三维重建等生物成像和分析技术，观察到沙门氏菌的感染诱导宿主细胞骨架中间丝蛋白vimentin聚集在沙门氏菌复制场所——含沙门氏菌复制泡（Salmonella-containing vacuole，SCV）周围；缺失vimentin使SCV分散在胞质中，且沙门氏菌在宿主细胞中的复制受到明显抑制；回补vimentin后SCV的形态及沙门氏菌的复制均得到恢复。这表明重构的vimentin通过维持SCV形态促进了沙门氏菌的复制。那么，沙门氏菌是如何诱导宿主蛋白vimentin的重构？

利用免疫共沉淀联合质谱分析，研究发现沙门氏菌的三型分泌系统（Type III Secretion System，T3SS）效应蛋白SopB与vimentin相互作用且诱导其发生重构。进一步，研究表明，SopB N端的Cdc42结合功能域通过结合并激活Cdc42，诱导vimentin的重构，进而促进沙门氏菌的复制。同时，基于高内涵成像系统的高通量药物筛选以及蛋白活性检测结果表明，沙门氏菌效应蛋白SopB激活MEK1/2进而诱导vimentin重构。进一步的上下游实验结果表明，沙门氏菌利用SopB-Cdc42-MEK1/2这一信号轴诱导vimentin重构进而促进细菌在宿主细胞中复制（图1）。更重要的是，研究发现通过高通量药物筛选得到的小分子临床药物不论是在细胞水平还是动物体内，均具有显著的抗沙门氏菌感染作用（图1）。

本研究揭示了沙门氏菌复制的决定性机制以及细菌和宿主细胞骨架之间新的相互作用机制，为沙门氏菌特别是耐药株感染的临床治疗和药物研发提供了新的思路和线索。广州市妇女儿童医疗中心、同济大学的科研人员参与研究。

论文链接



沙门氏菌利用SopB-Cdc42-MEK1/2信号轴诱导vimentin重构进而促进细菌在宿主细胞中复制，高通量药物筛选得到的小分子药物具有显著的体内、外抗沙门氏菌感染作用。

研究团队单位：上海巴斯德研究所

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