生物物理所揭示转运蛋白ABCG2通过外排衣康酸抑制巨噬细胞抗菌天然免疫

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/25656.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！

衣康酸是具有免疫调节功能的细胞代谢物。目前，研究发现衣康酸主要在炎症激活的巨噬细胞中由位于线粒体的代谢酶IRG1产生。从分子结构来看，衣康酸是一种含有α，β-烯基的不饱和羧酸，具有很强的亲电子活性，能够与蛋白质半胱氨酸残基上巯基发生自发的化学反应。这一反应称为烷基化修饰。TFEB是调控溶酶体生物合成的关键转录因子。在应激状态下（如病原体入侵），TFEB从胞质转移至细胞核内。在细胞核内，TFEB激活参与溶酶体生物合成的基因表达，进而诱导溶酶体的生物合成。此前，
中国科学院生物物理研究所李新建团队发现衣康酸通过烷基化修饰激活转录因子TFEB，诱导巨噬细胞溶酶体的生物合成，进而提高机体抵御细菌入侵的天然免疫能力。此外，该团队研发了可基因编码的衣康酸探针BioITA，实现了在亚细胞分辨率实时检测衣康酸的浓度变化。然而，衣康酸在巨噬细胞内的浓度调节机制和生物学意义尚不清楚。

转运蛋白ABCG2归属于ABC（ATP-binding cassette）转运体大家族，广泛表达于肠、肝、胎盘和血脑屏障等组织器官中，可以主动地把具有不同化学结构的代谢物和小分子药物泵出胞外。基于这一特性，有研究报道ABCG2与肿瘤化疗的耐药相关。

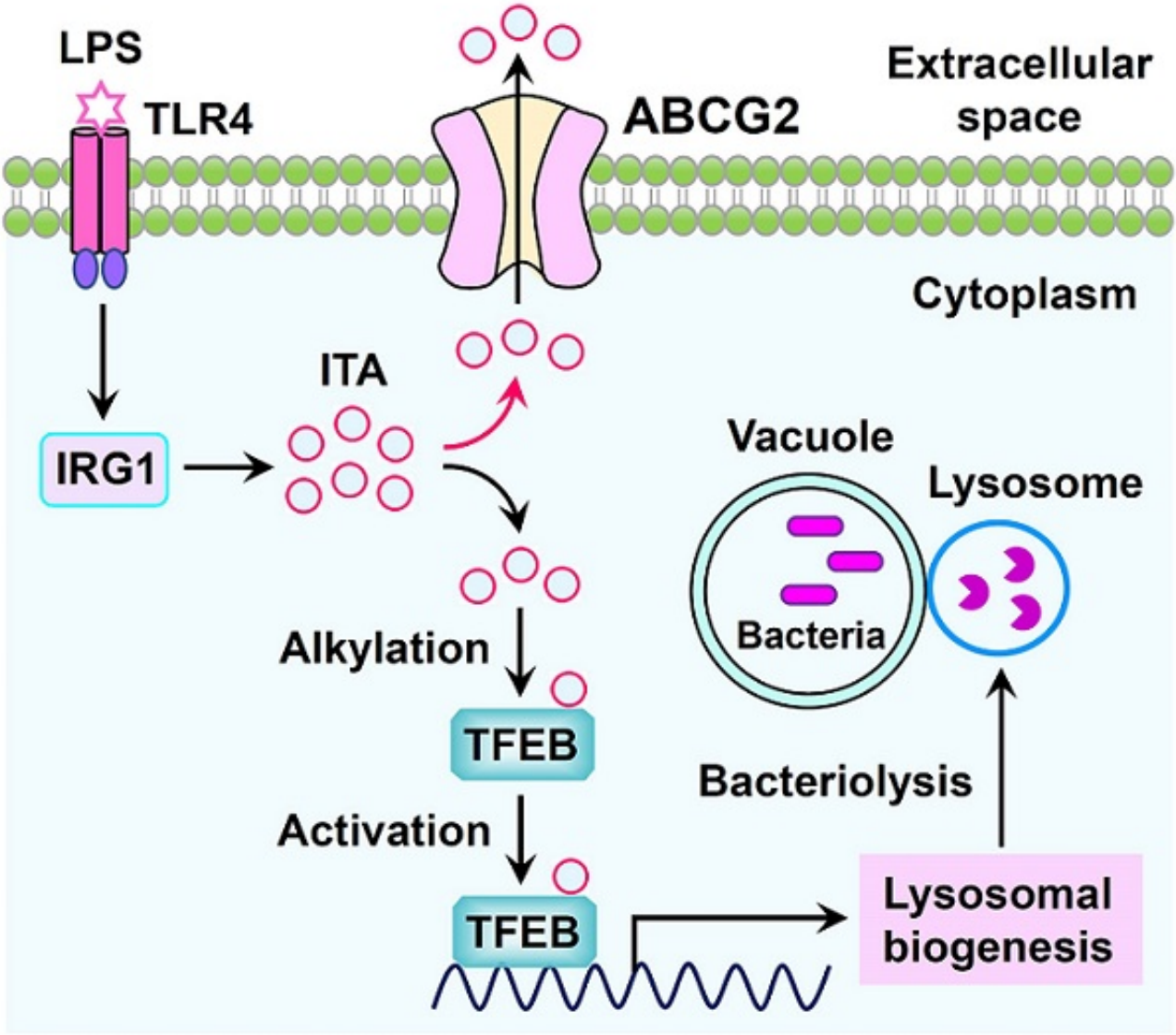
1月4日，李新建团队在《细胞-代谢》（*Cell Metabolism*）上，在线发表了题为*ABCG2 is an itaconate exporter that limits antibacterial innate immunity by alleviating TFEB-dependent lysosomal biogenesis*
的研究论文。该研究鉴定出ABCG2作为一种衣康酸的膜转运蛋白能够将衣康酸从胞内转运至胞外。在炎症激活的巨噬细胞中，ABCG2抑制衣康酸介导的抗菌天然免疫能力。科研人员构建了靶向膜定位蛋白编码基因的慢病毒gRNA文库，以此前研发的衣康酸探针BioITA作为输出信号，筛选到*ABCG2*
基因作为炎症巨噬细胞中的衣康酸胞外转运蛋白。进一步，研究通过质谱、流式细胞术、重组脂质体分析，确认ABCG2是衣康酸的胞外转运蛋白，且其转运活性依赖于水解ATP。为了探讨ABCG2介
导的衣康酸
胞外转运的生理功能，
研究构建了伤寒沙门氏菌感染小鼠模型，发现
了在*Irg1*表达条件下髓系细胞特异性*Abcg2*
敲除小鼠与对照
小鼠（野生型小鼠）相比表现出
更好的抗菌天然免疫能力；而在*Irg1*

全身性敲除条件下此效应消失，提示ABCG2依赖于其将衣康酸转运至胞外的能力抑制机体的抗菌天然免疫。此外，机制研究表明，ABCG2介导的衣康酸胞外转运可下调胞内衣康酸浓度，限制衣康酸介导的TFEB激活，导致溶酶体的生物合成减少，进而抑制巨噬细胞的抗菌天然免疫能力（如图）。

综上所述，该研究鉴定出衣康酸的胞外转运蛋白ABCG2，解析了ABCG2通过外排衣康酸抑制巨噬细胞天然免疫能力的分子机制，提示ABCG2是抗菌治疗的新靶点。因此，筛选靶向ABCG2的小分子抑制剂是研发抗菌新药的潜在策略。

研究工作得到国家自然科学基金、中国科学院和国家重点研发计划的支持。

论文链接



ABCG2通过外排衣康酸抑制巨噬细胞抗菌天然免疫能力的分子机制。炎症激活的巨噬细胞中代谢酶IRG1大量生成衣康酸（itaconate），ABCG2介导的衣康酸胞外转运可下调胞内衣康酸浓度，限制衣康酸介导的TFEB激活，导致溶酶体的生物合成减少，进而抑制巨噬细胞的抗菌天然免疫

能力。

研究团队单位：生物物理研究所

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