
营养与健康所发现李斯特菌劫持巨噬细胞线粒体自噬新机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/4077.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！

营养与健康所发现李斯特菌劫持巨噬细胞线粒体自噬新机制。2月25日，国际学术期刊《自然-免疫学》(Nature Immunology)在线发表了中国科学院上海营养与健康研究所钱友存课题组的最新研究成果“*Listeria hijacks host mitophagy through a novel mitophagy receptor to evade killing*”。该研究发现单增李斯特菌通过诱导巨噬细胞发生线粒体自噬反应来促进自身的存活，并且鉴定出一个新型线粒体自噬受体NLRX1。

线粒体自噬(mitophagy)是一类选择性自噬过程，通过特异性降解细胞内受损的或者多余的线粒体从而完成对细胞代谢水平和命运决定的调控。然而生理或者病理条件下哪些物质可以诱发线粒体自噬反应，又由哪些分子特异性介导了线粒体自噬通路的激活，是该研究领域仍亟需解答的关键科学问题。钱友存课题组多年来围绕先天免疫家族NOD样受体(NOD-like receptors, NLRs)开展研究探索工作，前期研究成果发现，NLR家族成员NLRC5通过调节组织相容性复合体蛋白MHC class I基因的表达促进机体抵抗李斯特菌感染(Yao, et al., Cell Research 2012)，而NLRP3炎症小体可以被杀伤性T细胞中的Perforin激活进而促进抗肿瘤免疫(Yao, et al., Nature Communications 2017)。然而作为唯一定位于线粒体的NLR家族成员NLRX1的功能仍不清楚。

为了探究细菌感染能否激活线粒体自噬通路，研究人员分别利用胞内菌(李斯特菌、沙门氏菌)和胞外菌(大肠杆菌、柠檬酸杆菌)感染巨噬细胞并系统性分析了线粒体自噬发生情况，结果表明胞内菌感染可以显著诱导巨噬细胞发生线粒体自噬反应。进一步研究发现李斯特菌通过分泌溶血素O(listeriolysin O, LLO)，诱导细胞发生钙离子内流、线粒体损伤和线粒体自噬。通过生物信息学预测和RNA干扰等手段研究人员发现NLRX1的NACHT(nucleotide binding and oligomerization domain)结构域中含有一个保守的自噬标记物LC3结合位点(LC3-interacting region, LIR)，并且依赖于此位点特异性介导了李斯特菌和LLO诱导的线粒体自噬过程。在生理功能层面，通过利用NLRX1基因全身性敲除和巨噬细胞特异性敲除小鼠，以及线粒体自噬抑制剂Mdivi-1，研究证实抑制线粒体自噬通路的激活会导致细胞内线粒体活性氧的累积，从而抑制了李斯特菌的存活。在机制层面，静息状态下NLRX1的LRR(leucine-rich repeat)结构域与NACHT结构域发生相互作用，形成稳定单体状态，封闭其LIR与LC3的结合；而李斯特菌感染或LLO刺激会导致细胞内NLRX1发生多聚化，促进其LIR结构域与LC3的结合进而介导线粒体自噬的发生。

综上所述，此研究首次报道了NLR家族成员NLRX1作为新型的线粒体自噬受体参与线粒体稳态调控，同时也深化了人们对于线粒体自噬生理学功能的理解，为抗感染治疗提供新的分子靶点和治疗思路。

营养与健康所助理研究员张一凡和博士后姚依昆为论文共同第一作者，研究员钱友存为通讯作者。该研究得到加拿大多伦多大学教授Stephen E. Girardin、浙江农林大学教授宋厚辉和苏州大学教授王建荣的帮助和支持。经费支持来自科技部、国家自然科学基金委、中科院等，同时该研究得到营养与健康所公共技术平台和动物平台的支持和帮助。

图：李斯特菌通过其分泌的毒素蛋白LLO诱导线粒体损伤，促进NLRX1发生多聚化并与自噬蛋白LC3结合进而促进线粒体自噬通路的激活。

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](http://www.iikx.com)转发