
研究揭示病原菌通过新颖的精氨酸糖基化修饰阻断

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/4686.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！

研究揭示病原菌通过新颖的精氨酸糖基化修饰阻断。4月10日，中国科学院生物物理研究所王大成/丁璟肆研究组同北京生命科学研究所以邵峰研究组、华中农业大学李姗姗研究组合作，在Molecular Cell 杂志在线发表题为Structural and functional insights into host death domains inactivation by the bacterial arginine GlcNAcyltransferase effector 的研究论文。该研究完整地揭示了肠致病性大肠杆菌(EPEC)三型分泌系统效应蛋白NleB特异地识别并糖基化修饰宿主死亡结构域的关键精氨酸，阻断宿主死亡受体信号通路的分子机理。

许多病原菌在感染宿主时都会通过专门的分泌系统将一系列效应蛋白注入宿主细胞内，这些效应蛋白作用于宿主细胞内不同的靶蛋白，通过新颖的翻译后修饰对宿主细胞内正常的信号转导发挥非常精致的操纵和破坏，从而帮助病原菌建立感染或逃避宿主细胞的免疫防御。病原菌通过效应蛋白破坏宿主细胞的正常信号转导是病原菌和宿主相互作用的重要体现。死亡受体信号通路是宿主细胞生长发育以及T细胞免疫杀伤的重要通路，通过定位在细胞膜上的TNF受体家族蛋白识别胞外分泌的细胞因子或靶细胞表面的死亡信号配体而活化，在跨膜信号转导后介导胞内信号复合体的组装，通过激活下游的NF- κ B转录因子促进细胞的炎症应答，或招募和活化caspase蛋白酶启动程序化的细胞凋亡。越来越多的研究表明，死亡受体信号通路在宿主拮抗病原菌感染的过程中发挥重要作用，可以被认为是广义范畴的天然免疫防御。

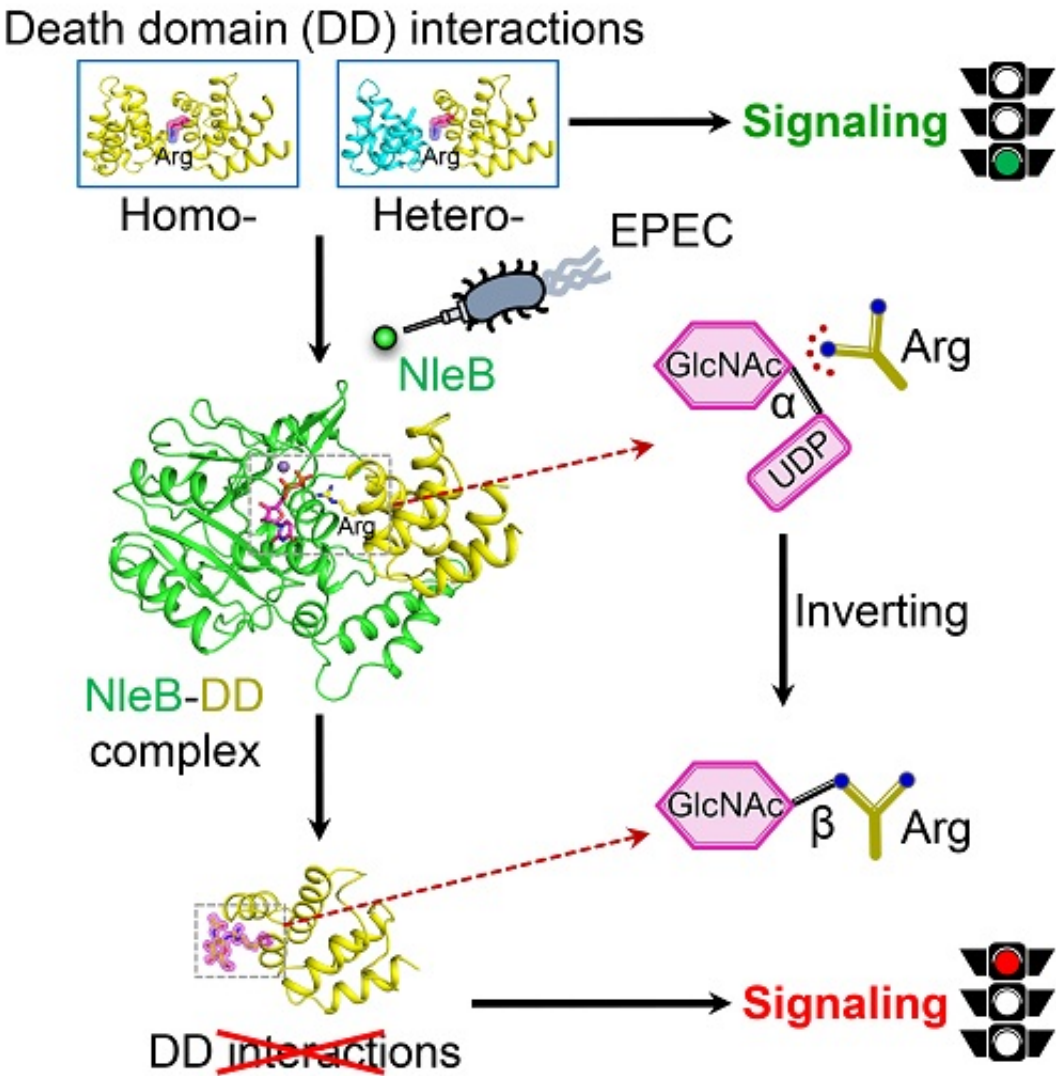
肠致病性大肠杆菌EPEC是一种重要的病原菌，通过感染肠上皮细胞，引起腹泻、肠炎等肠道疾病，严重危害人类健康。2013年邵峰研究组发现，EPEC通过分泌特异的三型分泌系统效应蛋白NleB阻断宿主死亡受体信号通路，帮助病原菌在宿主肠道内定植和感染。进一步生化研究表明，NleB具有糖基转移酶活性，能够特异地糖基化修饰(N-乙酰葡萄糖氨基修饰，GlcNAcylation)宿主死亡受体信号通路中死亡结构域上的一个关键精氨酸，从而阻断死亡结构域的相互作用和胞内信号复合体的组装，而发生在精氨酸上的GlcNAcylation不同于宿主细胞内常见的各种糖基化修饰，是一种新颖的蛋白质翻译后修饰。但是NleB如何特异地识别宿主靶蛋白死亡结构域，又是如何催化新颖的精氨酸GlcNAcylation来阻断宿主死亡受体信号通路的分子机制完全不清楚。

在这项研究中，研究人员成功地解析了EPEC效应蛋白NleB以及与宿主靶蛋白死亡结构域复合物、NleB修饰的糖基化死亡结构域产物的三维结构，再结合定点突变和体外糖基化修饰实验、修饰产物的核磁共振分析、NleB介导的细胞凋亡抑制实验、细菌在小鼠肠道感染定植的实验，以及死亡结构域相互作用的实验，首次清晰地揭示了病原菌通过新颖的精氨酸糖基化修饰阻断宿主死亡受体信号通路的完整分子机理。NleB通过分子间作用面上一系列保守的氢键和静电相互作用特异地识别并选择性地修饰某些死亡结构域底物。底物的精氨酸侧链伸入NleB催化中心狭长的口袋，其胍基末端的N原子与NleB的E253以双氢键作用牢牢结合，E253作为催化碱活化精氨酸的胍基成为亲核试剂，通过直接的亲核取代反应，GlcNAc以 β 构型糖苷键共价连接到精氨酸侧链上，完

成精氨酸的GlcNAcylation。NleB修饰底物的糖基供体是核苷糖UDP-GlcNAc，供体中连接UDP与GlcNAc的糖苷键为 α 构型，也就是说NleB是以inverting的催化机制完成精氨酸的糖基化修饰。此外，NleB可以高效地抑制死亡受体信号通路中多种死亡结构域间的相互作用，表明NleB是一种多效价的死亡受体信号通路抑制剂。

该研究不仅极大地丰富了人们对病原菌通过新颖的翻译后修饰破坏宿主关键信号通路的认识，为针对NleB开发拮抗EPEC感染的抗菌药物奠定了坚实的理论依据。更为重要的是，NleB介导的精氨酸糖基化不同于真核生物已知的各种糖基化修饰，这一研究成果为这种全新的蛋白质翻译后修饰的酶学反应机理提供了全面深入的理解，对病原菌效应蛋白NleB的改造和应用也将成为研究宿主死亡受体信号通路复杂多样的功能和调控机制的重要手段。

丁璟肆、邵峰和李姗为论文的共同通讯作者，生物物理所为第一完成单位。该项目得到国家科技部重点研发计划，中科院战略科技先导专项和中科院青促会项目的支持。



EPEC效应蛋白NleB特异识别并糖基化修饰宿主死亡结构域的关键精氨酸，阻断宿主死亡受体信号通路的示意图

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