微生物所揭示结核分枝杆菌表面蛋白招募泛素触发宿主异体自噬的分子机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/4978.html

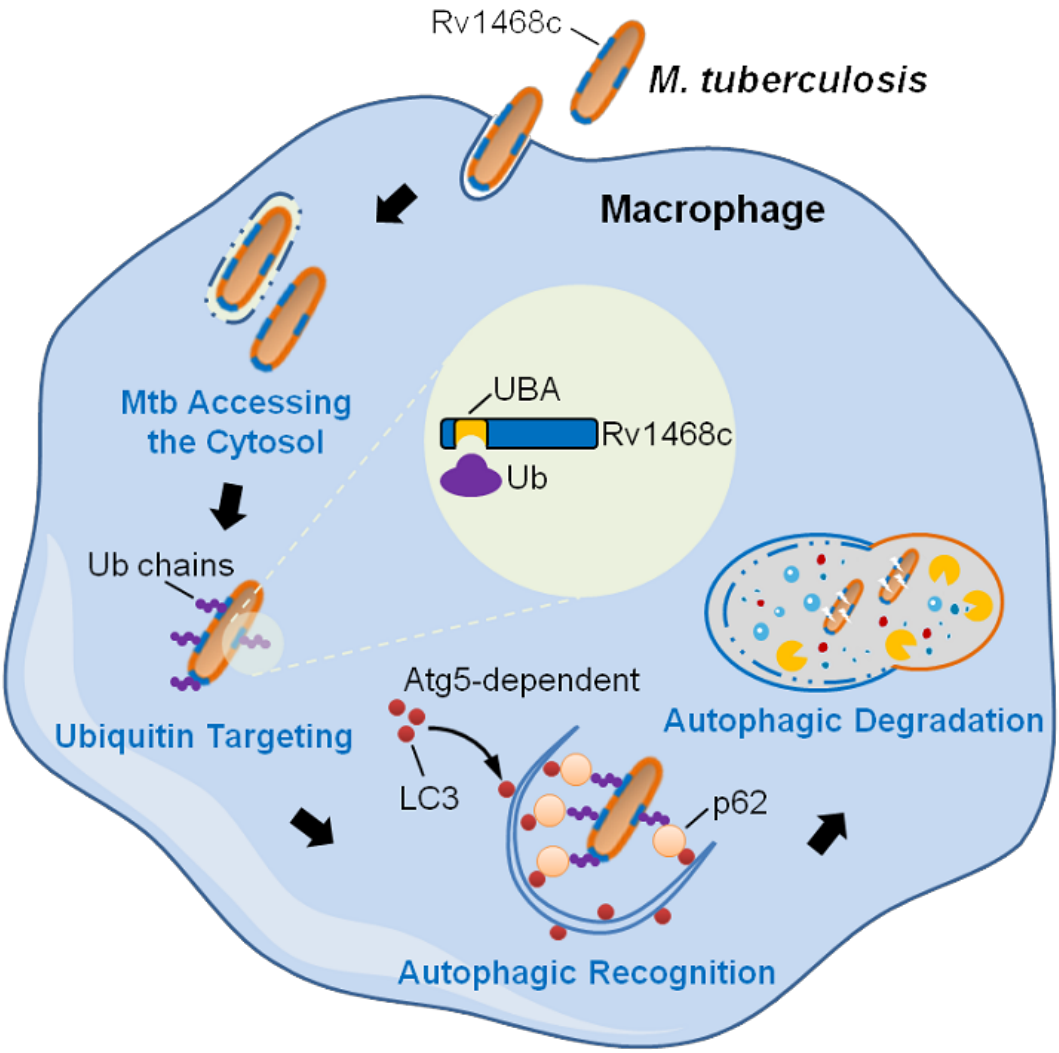
本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

微生物所揭示结核分枝杆菌表面蛋白招募泛素触发宿主异体自噬的分子机制。由结核分枝杆菌(M. tuberculosis, Mtb)引起的结核病(tuberculosis, TB)是全球致死率最高的人类慢性传染病。据世界卫生组织(WHO)报道，2017年全球约有1000万新发TB患者，约有130万人死于TB。Mtb是一种胞内寄生菌，能够运用多种策略干预宿主细胞的正常生物学功能以实现免疫逃逸，进而促进自身在宿主细胞中的长期存活。另一方面，宿主细胞也同样存在多种抗感染免疫防御机制，用于抵抗和清除入侵的Mtb。Mtb与宿主之间的相互作用和拮抗贯穿结核感染的整个过程，与疾病的发展和结果密切相关。中国科学院微生物研究所刘翠华课题组长期致力于研究Mtb等重要病原菌与宿主相互作用的分子机制，近年来先后在Nature Immunology、Nature Communication、Cellular & Molecular Immunology、The Journal of Immunology 和Cellular Microbiology 等杂志发表系列研究工作，发现了一系列Mtb效应蛋白调控宿主细胞功能从而逃逸免疫清除的新机制，揭示了病原菌与宿主间相互博弈的动态过程及分子机理，为抗结核治疗及药物研发提供了新思路和特异靶点。

近年来，人们发现泛素(ubiquitin, Ub)介导的异体自噬(xenophagy)是宿主清除包括Mtb在内的多种胞内寄生菌的一种重要的固有免疫防御机制。然而，Ub是如何识别并靶向入侵宿主细胞内的病原菌并激活自噬的机制尚不清楚。刘翠华课题组之前的研究发现：Mtb编码的一种真核样酪氨酸磷酸酶PtpA存在一个泛素结合模序“ UIML ”，该模序可介导PtpA与Ub直接结合进而调控宿主固有免疫功能(Nature Immunology, 2015)。这个发现启发了该团队研究人员的进一步思考：Mtb表面是否也存在某些泛素结合蛋白?后者是否能通过招募宿主Ub进而引发异体自噬?通过一系列深入分析和验证，研究组成员鉴定出Mtb编码的Rv1468c即是一种定位于结核分枝杆菌表面并可被宿主Ub识别的蛋白。有趣的是，与经典的泛素连接酶(ubiquitin ligases, E3s)介导的泛素化引发的异体自噬途径不同，Rv1468c存在一个保守的真核样泛素结合结构域(eukaryotic-like ubiquitin-associated domain, UBA domain)，可以一种不依赖E3s的方式通过疏水相互作用直接结合Ub，并进一步招募选择性自噬受体p62和自噬相关蛋白LC3，最终引发自噬体的形成和病原菌的清除。进一步的感染实验证明，敲除Rv1468c或突变Rv1468c的UBA结构域可导致Mtb在宿主内的细菌数量显著上升，并引起宿主过度的炎症反应(如图)。综上，该项研究发现了首个具有真核样UBA结构域的分枝杆菌表面蛋白Rv1468c直接结合宿主Ub进而触发的一种新的异体自噬途径，该研究也揭示了一种新的Mtb在长期胞内存活过程中采用的“ 外交 ”策略，即：通过控制胞内病原菌数量进而限制宿主的炎症反应强度而实现长期胞内存活。该研究为结核疫苗研发提供了新思路和靶标。

相关结果已在国际期刊Nature Communications 《自然-通讯》在线发表，题为“ A Mycobacterium tuberculosis surface protein recruits ubiquitin to trigger host xenophagy ”。刘翠华课题组研究生柴琪瑶为该文章的第一作者，刘翠华为通讯作者。微生物所高福课题组对该研究给予了大力支持。该研

究得到国家科技部、国家自然科学基金委和中科院战略性先导科技专项(B类)等的资助。



泛素结合Mtb表面蛋白Rv1468c引发自噬清除病原菌的机制示意图

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转发