中国科学家发现“空调病”凶手的作案“剪刀”

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/5369.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！

中国科学家发现“空调病”凶手的作案“剪刀”。生物体的生长发育、损伤应激、免疫应答，以及体内细胞分化凋亡等一切生命活动由各种各样的过程所调控。其中泛素化及其逆过程去泛素化就是重要的调控机制，它们在体内形成动态平衡，并几乎参与了所有的生命活动。由于这两个过程与肿瘤、心血管等疾病的免疫与发病机制密切相关，近年来，已成为研究热点与重要药物的新靶标。

病原菌在与宿主长期的相互斗争中，会分泌一些具有去泛素化酶活性的坏蛋分子，干扰宿主泛素化过程，降低宿主免疫能力并促进病原菌的侵袭。一直以来，探索新型去泛素化酶及其功能与作用机制，是科学家最为关注的话题。 近日，浙江大学生命科学研究院朱永群教授团队在国际上首次发现了一个来源于名为嗜肺军团菌的病原菌中特异地切割线性泛素链的全新去泛素化酶，并揭示了其在病原菌与宿主相互作用中的重要功能及机制。相关研究成果发表于《自然—微生物》杂志。

一个长期的科学疑问 在人、动植物等真核生物的细胞中广泛存在着泛素分子，它们是路标，指示着需要被降解的蛋白质或者发出特定的信号转导方向。而泛素分子会通过泛素化过程，在泛素激活酶、泛素结合酶和泛素连接酶的依次催化下，会形成不同连接形式的多聚泛素链，包括异肽键连接的泛素链和泛素分子首尾相连的线性泛素链，参与调节信号通路。 线性泛素链作用很重要，其拥有独特的构象，只能被一些特殊的蛋白识别，从而介导很多重要的信号通路调节，影响重要的生理过程，如细胞凋亡，胚胎发育、自噬等。朱永群告诉《中国科学报》。 与此同时，真核细胞内还存在着大量的去泛素化酶，与泛素化针锋相对，它能够切割泛素链，释放泛素分子并在有需要的地方被循环利用，因此，去泛素化酶在信号转导过程中发挥着关键的调节器作用。已有研究表明，这些去泛素化酶主要是针对异肽键的泛素链，针对线性泛素链的就只有一个名为OTULIN的特异切割的去泛素化酶。 不过，对于OTULIN如何起作用，科学家们之间莫衷一是。

朱永群表示，OTULIN虽然能够切割线性泛素链，但有人认为它直接具有去泛素化酶活性，有人认为它只是作为一个调节分子，催化一个特殊的泛素连接酶LUBAC活性，使其起作用。两种观点分别发表在《自然》和《细胞》两家顶级期刊上，争议很大。 阐明相关机制很重要，因为在病原菌与宿主的斗争中，线性泛素链参与宿主免疫防御过程，具有很强的抑制细菌侵染的能力。朱永群进一步解释道，细菌入侵宿主之时，会分泌大量的毒性效应蛋白，也就是毒素，毒素进入细胞便开始鸠占鹊巢，它作用于宿主细胞关键信号分子，改变宿主正常的信号通路，拮抗宿主免疫防御和促进病原菌侵染，从而顺利存活。 过去的研究已经发现了多个具有去泛素化酶活性的效应蛋白，但全部都是切割异肽键连接的泛素链，是否存在特异地切割线性泛素链的去泛素化酶效应蛋白?这是病原菌领域里长期以来存在着一个科学疑问。朱永群说。 一个简单新颖的实验 这个很难做。朱永群坦承，病原菌不计其数，其分泌的效应蛋白也成千上万，谁具有切割线性泛素

链的去泛素化酶活性呢? 朱永群团队设计了一个简单却很新颖的实验。

此前，他们研究发现，病原菌只有与宿主细胞接触时才会分泌毒素。而事实上，当病原菌生活在营养充足并开始快速生长的后对数生长期时，效应蛋白就已经被表达了，只不过尚未分泌出来而已。 由于泛素和泛素链只存在于真核生物中，研究人员设想，如果将病原菌培养到后对数生长期，将其制备成细菌裂解液，然后利用它在体外切割泛素链。病原菌细胞裂解后，效应蛋白释放在试管中，如果裂解液能够将泛素链切割成单个泛素分子，表明该细菌裂解液具有去泛素化酶的活性。朱永群说。 随后研究人员根据这一设想建立了实验体系，利用这一筛选体系，对43种不同的病原菌进行筛选，成功发现嗜肺军团菌的裂解液能够切割线性泛素链，表明嗜肺军团菌含有切割线性泛素链去泛素化酶活性的效应蛋白。 这很有意思。朱永群说。嗜肺军团菌就是人类空调病的病原菌，它常存在于空调的冷凝水中，被人呼吸到肺部后，就会在肺部里面‘ 干坏事 ’。它分泌300个毒性效应蛋白到宿主细胞中，在巨噬细胞内，嗜肺军团菌建立了独特的膜泡结构作为大本营，在里面大量增殖，最后导致巨噬细胞死亡，被释放出来的细菌再进行新一轮的感染。当巨噬细胞死亡的越来越多，就会引发‘ 空调病 ’。 然而，究竟是嗜肺军团菌中哪个效应蛋白切割的线性泛素链?研究人员从该菌中克隆了149个功能未知效应蛋白，在体外进行针对线性泛素链的去泛素化酶活性实验，成功筛选出唯一的一个名为RavD效应蛋白。随后的实验表明，RavD只特异地切割线性泛素链，对其它类型的泛素链不起作用。

一种新工具 RavD效应蛋白是一个全新的去泛素化酶。朱永群表示，通过解析它的结构，发现RavD具有独特的三维结构，不同于先前发现的所有去泛素化酶。 更重要的是，研究人员发现RavD被嗜肺军团菌分泌后，会持续性地切割膜泡上形成的线性泛素链，避免膜泡上线性泛素链的累积，达到抑制宿主NF-κB免疫信号的目的。这样的结果导致，已被感染的细胞无法发出求救信号，处于一种仍然健康的假象中。

事实上，不止是在嗜肺军团菌中，RavD广泛存在于军团菌属细菌中。 与前述争议较大的OTULIN不同，RavD有望被开发成研究线性泛素链的全新工具，促进真核细胞信号转导的研究。 未来，我们希望对我们发现的独特效应蛋白进行蛋白工程上的改造，使它们能成为生物医学研究和临床诊治的工具。对于一些感染至关重要的效应蛋白，我们希望能帮助研发新型抗菌药物，解决日益严重的病原菌耐药性问题。朱永群说。

相关论文信息：10.1038/s41564-019-0454-1

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