



2017年度浙江大学学术进展

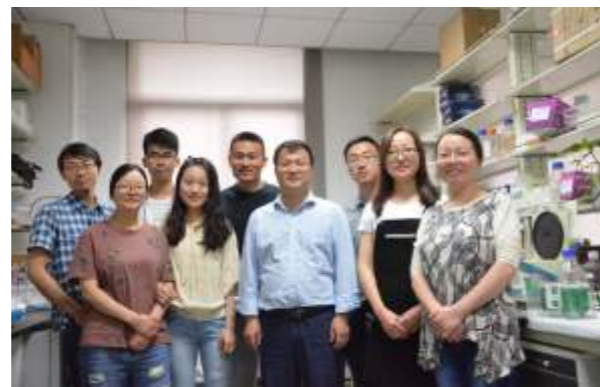
病原菌调节宿主信号通路的全新分子机制

★★★★★ (入选年度十大学术进展)

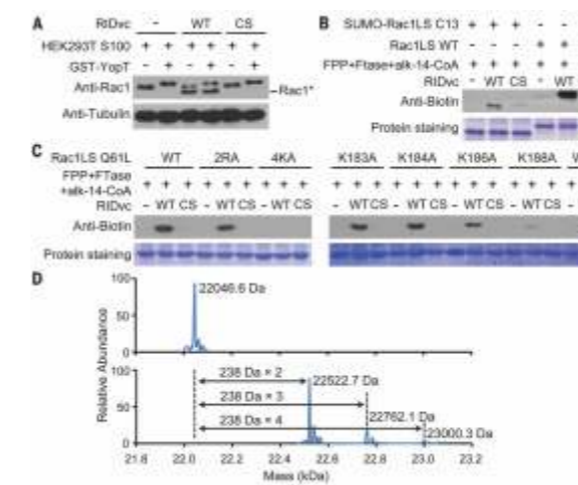
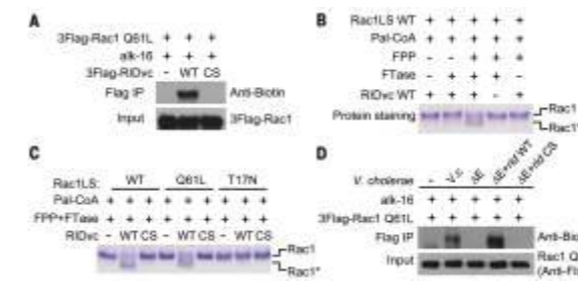
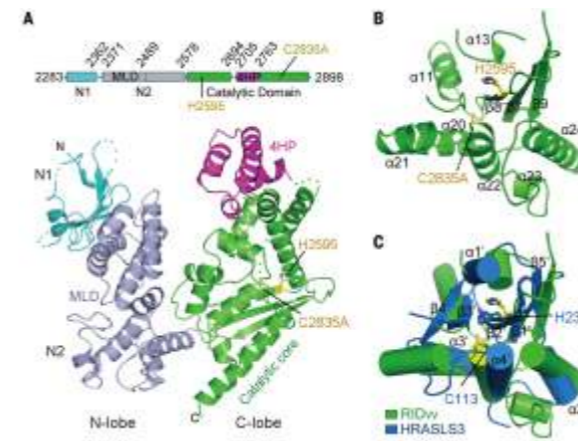
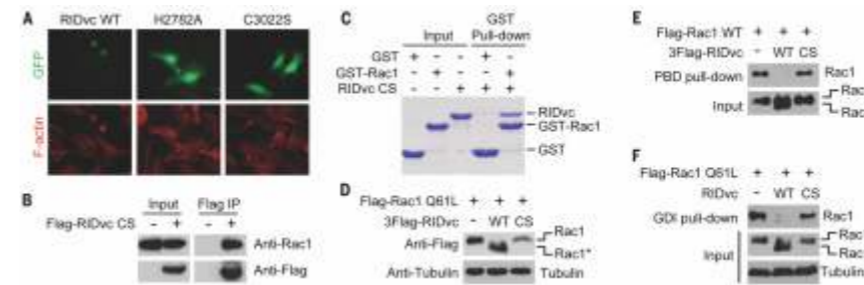
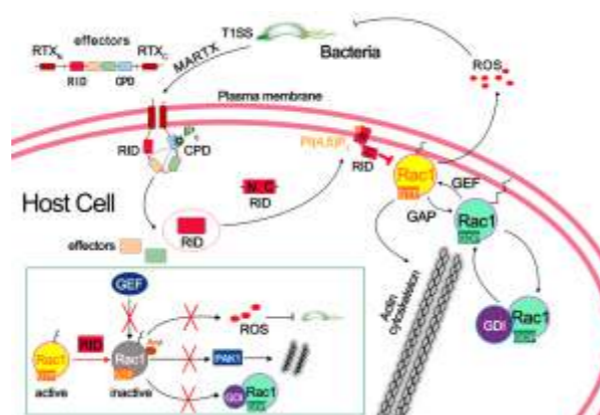
这项研究揭示了一种病原菌失活宿主关键信号分子Rho家族小G蛋白功能的全新作用机制，国际上首次鉴定催化赖氨酸长链脂肪酰基化的酶类，首次发现Rho家族小G蛋白的多碱性区域在细胞信号转导中的重要作用。

项目负责人：朱永群

MARTX毒素是一类具有4000-5000个氨基酸残基的大毒素家族，广泛存在于包括霍乱弧菌、创伤弧菌等众多病原细菌中，其N端和C端具有独特的RTX重复序列结构域，中间区域具有多个效应因子结构域，其中RID是MARTX毒素家族中非常保守的一个效应因子结构域。MARTX毒素通过N端和C端的RTX结构域，插入宿主细胞质膜上，然后通过真核细胞特有的IP6分子激活半胱氨酸蛋白酶结构域，切割并释放毒素中间的效应因子结构域，到宿主细胞胞质中。这些释放的效应因子作用于宿主关键信号分子，调节宿主信号通路。MARTX毒素保守的RID效应因子能够破坏宿主肌动蛋白细胞骨架，引起宿主细胞变圆，然而RID的作用机制还不清楚。



朱永群实验室发现RID能特异地识别和修饰宿主关键信号分子Rho家族小G蛋白Rac1，导致Rac1在SDS-PAGE胶中向下迁移，细胞内结合GTP的活性形式Rac1大量减少，修饰后的Rac1不能被宿主Rho GDI结合，从而导致所有被RID修饰的Rac1全部滞留在细胞膜上，打断了Rac1从细胞膜到细胞质中的循环。RID是一



个具有“U”形结构的分子，其N端能特异地结合细胞质膜特有成份PI(4,5)P2，C端是一个反置木瓜蛋白酶折叠模式的酶学结构域，和人类脂肪酰基转移酶HRASLS3结构具有很大的相似性。RID能以棕榈酰辅酶A等长链脂肪酰辅酶A为配体，利用脂肪酰基转移酶活性，在体内和体外有效地修饰Rac1的C端多碱性区域的赖氨酸残基。重要的是，被RID修饰后的Rac1既不能被宿主的上游激活蛋白GEF分子激活，也不能激活信号通路下游信号分子激酶PAK1，导致Rac1的功能彻底丧失。RID还能修饰Rac1同家族的Rac2和Rac3，但因为不能与该家族其他成员结合，RID对其他家族成员小G蛋白的活性很弱。在细菌感染过程中，RID能有效地抑制由Rac1调节的宿主免疫吞噬作用、细胞迁移和抗菌氧自由基的产生，并在小鼠感染中RID对创伤弧菌的致病性至关重要。

这项研究揭示了一种调节宿主关键信号分子Rho家族小G蛋白功能的全新方式，国际上首次鉴定催化赖氨酸长链脂肪酰基化的酶类，国际上首次发现Rho家族小G蛋白的多碱性区域在细胞信号转导中的重要作用。由于具有MARTX毒素的霍乱弧菌和创伤弧菌对人类健康构成了重大威胁，该研究对深入认识相关疾病的发生具有重要意义，对研发针对创伤弧菌等新型抗菌药物具有潜在的应用价值。

该成果于2017年10月27日发表在Science杂志上，获得了Science和Nature Chemical Biology等杂志的专文评述，获得中国科学报头版、科学网、知识分子、BioArt、浙江新闻、浙江24小时等大量媒体广泛报道。