

浙江大学揭示细菌病原体相关新发现

Zhejiang University Has Revealed the New Findings of the Bacterial Pathogens



朱永群 教授

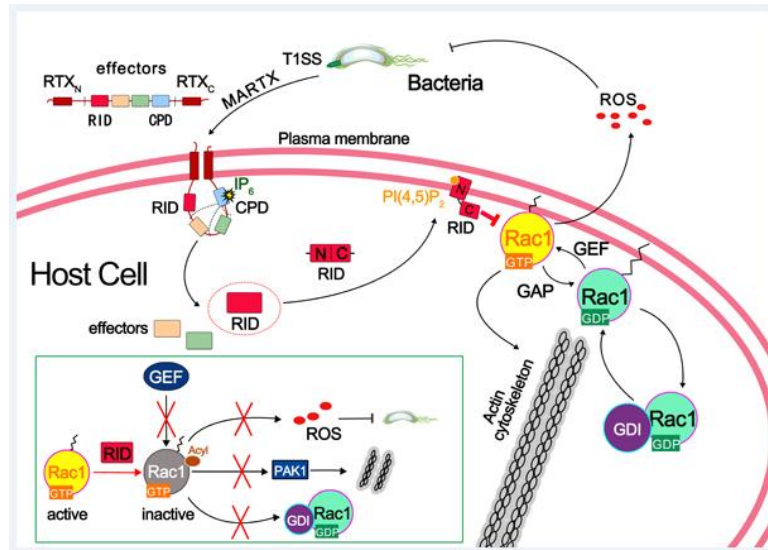
【Science 系列】10月27日，浙江大学生命科学研究院朱永群实验室在 Science 杂志上发表一篇研究论文，报道了病原细菌 MARTX 毒素的保守效应因子 RID 通过对 Rho 家族小 G 蛋白的赖氨酸长链脂肪酰化修饰，调节宿主肌动蛋白细胞骨架信号通路的分子机制。

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。

在这项研究中，科学家们发现，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中下游信号分子 PAK1，导致 Rac1 的功能彻底丧失。

此外，RID 还能修饰 Rac1 同一家族的 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。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，因此，该研究对深入认识相关疾病的发生具有重要意义。



N ϵ -Fatty acylation of Rho GTPases by a MARTX toxin effector

Rho GTPases 通过 MARTX 毒素效应因子的 N ϵ -脂肪酰化

浙江大学 朱永群

2017 年 10 月 27 日

DOI: 10.1126/science.aam8659

The multifunctional autoprocessing repeats-in-toxin (MARTX) toxins are a family of large toxins that are extensively distributed in bacterial pathogens. MARTX toxins are autocatalytically cleaved to multiple effector domains, which are released into host cells to modulate the host signaling pathways. The Rho guanosine triphosphatase (GTPase) inactivation domain (RID), a conserved effector domain of MARTX toxins, is implicated in cell rounding by disrupting the host actin cytoskeleton. We found that the RID is an N ϵ -fatty acyltransferase that covalently modifies the lysine residues in the C-terminal polybasic region of Rho GTPases. The resulting fatty acylation inhibited Rho GTPases and disrupted Rho GTPase-mediated signaling in the host. Thus, RID can mediate the lysine N ϵ -fatty acylation of mammalian proteins and represents a family of toxins that harbor N-fatty acyltransferase activities in bacterial pathogens.