DOI:10.16262/j.cnki.1000-8217.2015.06.020

·资料信息·

我国学者发现通过细胞内囊泡运输调控肠道稳态的新机制

近日，中国科学院生物物理研究所刘志华课题组发现了通过细胞内囊运输调控肠道稳态的新机制，研究成果于 2015 年 8 月 3 日在国际免疫学权威期刊 *Nature Immunology* 在线发表（Commensal bacteria direct selective cargo sorting to promote symbiosis）。刘志华研究员和中国人民解放军第三军医大学魏宏教授为共同通讯作者（魏宏教授课题组的无菌小鼠培养中心，为本研究提供了无菌小鼠）。文章链接：http://www. nature. com/ni/journal/vaop/ncurrent/full/ni. 3233. html

细胞的生命活动依赖于胞内运输系统，但支撑细胞生命的蛋白质等生物大分子不能直接穿过细胞膜，要依赖细胞膜周围的囊泡结构进行精确传递和定向运输；神经递质，激素以及细胞因子的胞外释放也都依靠囊泡运输。若囊泡运送系统的精确调控发生“故障”，将导致神经系统疾病、糖尿病和免疫系统紊乱等重大疾病。

炎症性肠病（inflammatory bowel disease，IBD）是受环境、遗传等多种因素影响的慢性自身免疫疾病，目前研究认为，肠道稳态失衡是引起炎症性肠炎的主要因素之一。肠道稳态是宿主肠道黏膜和免疫屏障、肠道微生态、以及营养和代谢产物等相互作用所形成的动态平衡。肠道黏膜系统中多种细胞通过调控肠道微环境，对促进共生菌、抑制病原菌、建立肠道微生态起重要作用。其中，位于小肠隐窝的潘氏细胞是肠道上皮中一类特化的上皮细胞，分泌多种抗菌活性物质，构成肠道抵御病原微生物入侵的第一道防线。

中国科学院生物物理研究所刘志华研究员曾通过人类全基因组相关性研究发现在肠道上皮潘氏细胞特异性高表达的蛋白，富亮氨酸重复激酶 2（leucine-rich repeat kinase，LRRK2）与炎症性肠炎发生相关，并首次在分子水平阐明了 LRRK2 通过抑制 T 细胞活化转录因子（Nuclear factor of activated T cells，NFAT）通路调控炎症反应的机制。最近，刘志华课题组在国家自然科学基金优秀青年科学基金（31422019）和面上项目（31271521、81370906）等的资助下，继续探讨潘氏细胞在维持肠黏膜屏障功能、抵御感染和维系肠道稳态的作用机制，取得进展，揭示了潘氏细胞溶菌酶由于囊泡分泌缺陷而导致屏障功能失调的分子机制。

刘志华课题组研究发现在隐窝潘氏细胞中，高表达的胞质蛋白 LRRK2 定位于溶菌酶运输囊泡表面；当潘氏细胞中 *LRRk2* 基因缺失会导致潘氏细胞分泌囊泡异常，其中重要的抗菌物质溶菌酶缺失。进一步针对 *LRRk2* 基因缺失小鼠的研究发现，小鼠的潘氏细胞中溶菌酶 mRNA 表达水平正常，但肠腔中缺乏溶菌酶，使用溶酶体抑制剂可以有效恢复其肠腔溶菌酶的水平，提示 LRRK2 在潘氏细胞中调控溶菌酶运输分泌，在 *LRRk2* 缺失的条件下，溶菌酶被细胞内的溶酶体降解。而潘氏细胞中其他抗菌类物质如 cryptdin 及 REG3γ 均不受 *LRRk2* 缺失的影响，进一步说明 LRRK2 在潘氏细胞内特异性调控溶菌酶运输分泌。小鼠肠道感染实验表明，LRRk2 基因缺失小鼠会加剧肠道感染革兰氏阳性单核细胞增生李斯特氏菌（*L. monocytogenes*）和革兰氏阴性鼠伤寒沙门氏菌（*S. typhimurium*）的散播。通过给 *LRRk2* 基因缺失小鼠饲喂重组溶菌酶可以有效抑制基因缺陷小鼠肠道感染中的细菌散播，提示 *LRRk2* 基因缺失小鼠对肠道感染控制能力下降的主因是缺失溶菌酶。

这项工作首次揭示了 LRRK2 通过调控潘氏细胞中的囊泡分泌而特异性调控抗菌活性物质溶菌酶，从而发挥控制肠道感染的重要作用，不但为炎症性肠炎相关疾病的治疗提供了新的潜在靶点，为增强肠道屏障功能发现了新策略，而且在分子水平揭示了潘氏细胞独特生理功能的细胞生物学基础。

（供稿：王璞玥　任红艳　杨正宗　杜生明）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net