

ERs-UPR 介导自噬调控化脓隐秘杆菌胞内感染的分子机制

齐茂振¹

(1. 东北林业大学野生动物与自然保护地学院 哈尔滨 150040)

摘要:【目的】化脓隐秘杆菌是一种革兰氏阳性、无孢子、不运动、兼性厌氧的条件性致病菌，能够感染野生动物和家畜皮肤、呼吸道、胃肠道和泌尿生殖道等多组织和器官，导致动物患乳腺炎、子宫内膜炎、肺炎以及皮肤囊肿等疾病，对野生动物繁殖效率和健康造成严重影响。研究表明在羚羊、白尾鹿等野生动物宿主中，化脓隐秘杆菌感染能够引起皮肤和生殖道等组织化脓性感染，且圈养和野外生存的野生动物均有化脓隐秘杆菌感染发生。因此，深入探究化脓隐秘杆菌感染机制将为野生动物化脓隐秘杆菌感染性疾病防治提供理论依据。【方法和结果】本研究绘制了化脓隐秘杆菌感染子宫内膜上皮细胞胞内生存曲线，发现化脓隐秘杆菌能够感染并入侵山羊子宫内膜上皮细胞，且在感染早期胞内载菌量呈逐渐下降趋势。在化脓隐秘杆菌感染后，内质网应激（ERs）标志蛋白 GRP78 以及未折叠蛋白反应（UPR）信号通路蛋白均呈现显著高表达；使用化脓隐秘杆菌感染 ERs 激活剂 Tm 以及抑制剂 4-PBA 分别预处理的细胞，Tm 显著抑制化脓隐秘杆菌胞内生存，4-PBA 显著促进其胞内生存；同时通过构建慢病毒干扰细胞系阻断 UPR 信号通路能够显著提升化脓隐秘杆菌胞内生存能力。为进一步探究化脓隐秘杆菌胞内感染调控机制，本研究通过细胞免疫荧光实验发现自噬标志蛋白 LC3 以及选择性自噬受体 SQSTM1 被胞内化脓隐秘杆菌募集，通过透射电子显微镜观察到胞内感染的化脓隐秘杆菌被自噬体吞噬；通过干扰 ATG5 阻断自噬后，化脓隐秘杆菌胞内载菌量显著提升，Tm 失去抑制化脓隐秘杆菌胞内生存能力，ERs 和 UPR 标志蛋白表达量显著上调。最后，本研究发现阻断 UPR 信号通路导致化脓隐秘杆菌诱导的炎症相关蛋白和炎症细胞因子表达显著上调。【结论】综上所述，本研究通过多途径探究发现 ERs-UPR 介导的自噬抑制化脓隐秘杆菌胞内生存是宿主细胞调控化脓隐秘杆菌胞内感染的重要机制。研究结果对野生动物化脓隐秘杆菌感染性疾病防控提供理论依据，助力珍稀野生动物救护繁育工作。