



生物物理所在干扰素信号通路研究中取得新进展

文章来源：生物物理研究所

发布时间：2012-11-19

【字号： 小 中 大 】

11月13日, *Science Signaling*杂志作为封面文章在线发表了中科院生物物理所刘迎芳和程根宏(生物物理所感染与免疫中心海外团队, UCLA)课题组的合作研究成果, 题为 *Single Amino Acid Substitutions Confer the Antiviral Activity of the TRAF3 Adaptor Protein onto TRAF5*, 编辑同期配发了题为 *TRAF5 Becomes Antiviral* 的评论。

天然免疫应答及其调控机制是免疫学家致力研究的重要方向。TRAF家族成员是天然免疫信号通路中重要的接头蛋白。它们通过其TRAF结构域结合不同的信号分子, 执行各不相同的功能。TRAF3一方面参与非经典NF- κ B通路; 另一方面可以通过与TRIF和Cardif等蛋白相互作用, 激活干扰素的表达。TRAF家族另一成员TRAF5的TRAF结构域和TRAF3的TRAF结构域序列同源性很高, 以往的结构预测表明它们具有完全相同的配体结合口袋和热点残基。有趣的是TRAF5却不能结合Cardif, 也不能替代TRAF3激活干扰素通路。

程根宏课题组和刘迎芳课题组密切合作, 通过结构生物学方法对TRAF3和TRAF5具有这种特异性的分子机制进行了研究。他们首先解析了TRAF3/Cardif复合物和TRAF5的结构, 通过结构比对, 发现在已知的TRAF结合口袋外有两个残基Tyr440和Phe473对TRAF3与Cardif的结合起关键作用。在TRAF5中, 这两个位置的氨基酸正好相反, 分别为Phe429和Tyr462, 结构分析表明TRAF5的这两个氨基酸可能阻止了其对Cardif的结合。细胞生物学实验证明TRAF3的Y440F和F473Y突变体失去结合Cardif并激活干扰素表达的能力; 同时TRAF5的突变体F429Y和Y462F可以象TRAF3一样结合Cardif, 并激活干扰素, 从而获得了抗病毒的能力。这些结果表明, 改变单一氨基酸可改变TRAF蛋白的选择性, 并进一步从分子机制上揭示了干扰素表达的调控机制。

该项成果是程根宏课题组长期从事的TRAF家族蛋白抗病毒研究的重要新贡献; 也是刘迎芳等课题组继抗病毒蛋白ZAP (*NSMB*. 2012;19(4):430-5) 和ISG54 (*Cell Res*. 2012;22(9):1328-38.) 研究工作之后, 在天然免疫研究方向取得的新进展。该项研究课题得到了科技部、国家自然科学基金委和中国科学院的资助, 上海光源SSRF和日本KEK提供了衍射数据收集的支持。

[论文链接](#)

图为TRAF3的TRAF结构域和Cardif多肽的晶体结构（图片来源于Science Signaling 网站）

打印本页

关闭本页