



## 生物医药研究院陈大华团队合作解析KIZ/GM114调控NF-κB机制

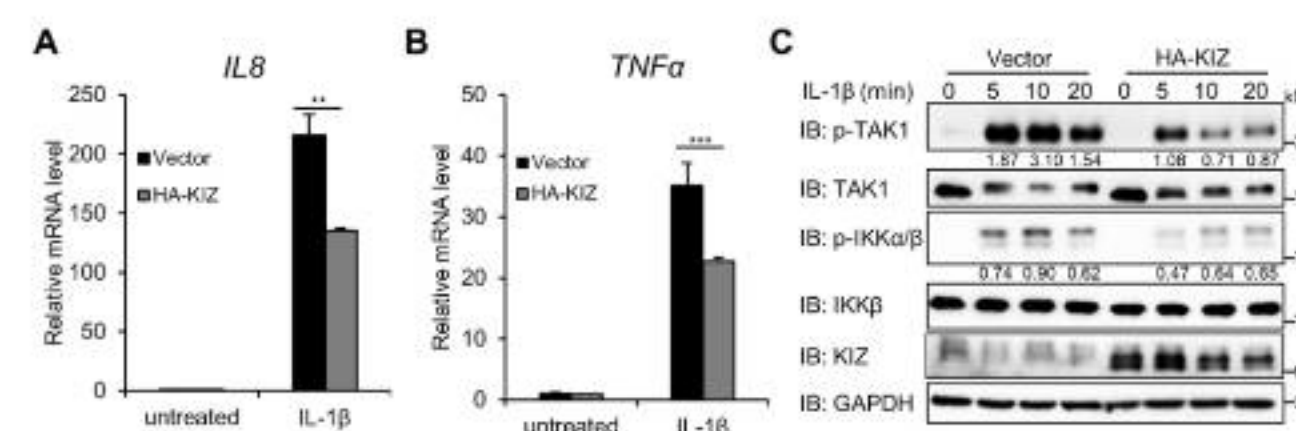
发布时间: 2022-04-02 作者:

2022年3月31日,云南大学生物医药研究院和中国科学院动物研究所合作在Frontiers in Cell and Developmental Biology杂志在线发表了题为“KIZ/GM114 Balances the NF-κB Signaling by Antagonizing the Association of TRAF2/6 With Their Upstream Adaptors”的论文。该工作发现TNFα诱导的NF-κB信号通路中, KIZ通过与TRADD竞争结合TRAF2的TRAF结构域, 来负调控TNFα诱导的NF-κB激活。云南大学生物医药研究院陈大华教授与中科院动物所孙钦秒研究员为该文的共同通讯作者。

在与各种细菌、真菌、病毒等微生物漫长的共存和对抗中, 哺乳动物的免疫系统不断进化和完善, 形成了天然免疫和获得性免疫两大防线, 保护自身免于病原体的伤害。其中天然免疫是从果蝇到哺乳动物都高度保守的抵抗病原微生物的第一道防线, 对维持机体的稳态至关重要。当机体受到病原微生物的感染后, 天然免疫应答过激或者不足都会导致相应疾病的发生。NF-κB信号通路是天然免疫应答的重要组成部分, 其在果蝇中高度保守的为Toll和IMD信号通路。之前有文献报道果蝇Bam蛋白可以与Oru蛋白结合, 通过抑制TRAF6的K63位泛素化从而负调控IMD信号通路, 进而维持果蝇在衰老和疾病下的肠道稳态。Bam蛋白在哺乳动物中的同源物KIZ(人)和GM114(鼠)被报道在有丝分裂和视网膜炎中发挥重要的功能, 然而KIZ/GM114在天然免疫上的功能还未见报道。

为揭示KIZ/GM114在天然免疫上的功能, 研究团队在细胞水平进行了GM114的过表达、KIZ的过表达和敲低实验, 发现GM114/KIZ过表达显著抑制了LPS/IL-1β和TNFα诱导的促炎细胞因子的转录和NF-κB信号通路中关键蛋白的磷酸化水平; 而敲低KIZ则表现为增强的NF-κB激活; 进一步利用CRISPR-Cas9技术在细胞中对KIZ进行了敲除, 发现敲除KIZ同样导致了更强的天然免疫应答; 同时探究小鼠中的同源蛋白GM114的功能, 提取了Gm114敲除小鼠的BMDM和MEF细胞, 现在体外培养和刺激条件下, Gm114敲除的细胞都呈现出增强的NF-κB激活; 此外, 在DSS诱导的肠炎模型中, Gm114敲除的小鼠呈现出更强烈的免疫反应和更严重的肠道炎症, 导致了更高的死亡率。以上结果表明KIZ/GM114作为一个负调控因子, 参与调节天然免疫NF-κB信号通路。

该工作得到国家自然科学基金委、国家重点研发计划等项目的支持。



KIZ过表达降低IL-1β/LPS和TNFα诱导的NF-κB激活

文章链接: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2022.877039/full>