

首页 新闻纵横 专题热点 领导活动 教学科研 北大人 媒体北大 德赛论坛 文艺园地 光影燕园 信息预告 联系我们

请输入您要查询的关键字

高级搜索

生科院蒋争凡课题组连发两篇文章揭示抗病毒天然免疫信号通路中重要激酶TBK1及IKK α / β / IKK ϵ 的活化机制

日期：2017-11-20 信息来源：生命科学学院

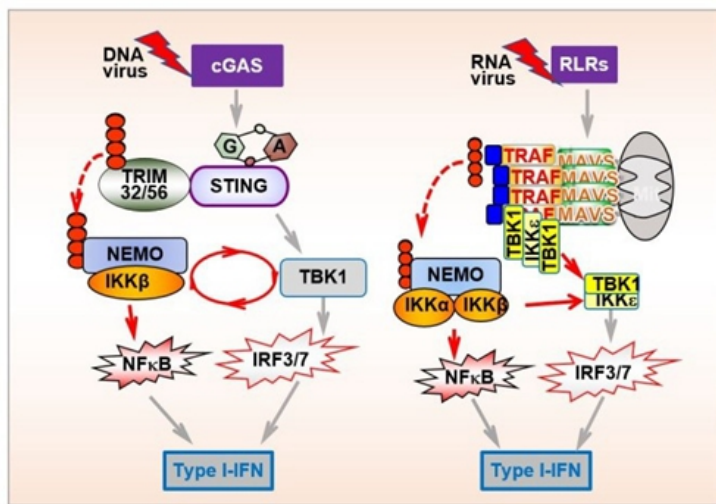
近日，国际著名免疫学术期刊*PLoS Pathogens*和*The Journal of Immunology*分别在线发表了北京大学生命科学学院蒋争凡研究组在抗病毒天然免疫领域的最新研究成果——“[MAVS activates TBK1 and IKK \$\epsilon\$ through TRAFs in NEMO dependent and independent manner](#)”及“[NEMO - IKK \$\beta\$ Are Essential for IRF3 and NF- \$\kappa\$ B Activation in the cGAS - STING Pathway](#)”。

天然免疫是宿主抵抗病原入侵的第一道防线。在抗病毒天然免疫反应中，机体通过RLR-MAVS和cGAS-STING信号通路分别感受RNA病毒和DNA病毒的入侵并通过活化转录因子IRF3和NF κ B，启动包含I型干扰素（IFN）在内的众多抗病毒细胞因子的产生¹。已有的遗传学数据表明，激酶TBK1/IKK ϵ 和IKK α / β 分别在活化IRF3和NF κ B的过程中发挥不可替代的作用^{2,3}。但是，关于这些激酶如何被活化并不十分清楚。

蒋争凡课题组首先从RLR-MAVS信号通路着手，通过一系列基因敲除研究发现E3泛素连接酶TRAF蛋白在此通路中至关重要：缺失TRAF蛋白的细胞完全丧失对RNA病毒的反应。有意思的是，回复实验表明TRAF2/3/5/6中任意一个成员都能不同程度回复对病毒的反应，提示不同TRAF蛋白在机体应对RNA病毒的免疫反应中分别起不同作用。进一步的机制研究表明，TRAF蛋白与TBK1/IKK ϵ 形成复合体，通过与MAVS蛋白中的TRAF结合序列招募TBK1/IKK ϵ 到MAVS，进而促进激酶的自磷酸化及激活。同时，IKK α / β 的活化也完全依赖于TRAF蛋白，后者合成的泛素链被NEMO识别并诱导IKK α / β 活化，活化的IKK α / β 可以直接磷酸化TBK1/IKK ϵ ，促进激酶的完全激活。非常有趣的是，研究还发现没有NF κ B/NEMO活化的情况下，细胞仍产生少量的I型干扰素⁴。

有趣的是，这种IKK α / β 和TBK1/IKK ϵ 相互活化的机制同样存在于由DNA病毒感染而激活的cGAS-STING通路中。课题组意外地发现低浓度的血清培养可以强烈促进细胞对DNA病毒的反应。尤为重要，血清饥饿使以往对细胞质DNA没有反应的细胞株，如HeLa细胞对DNA或者DNA病毒产生很强的反应。以此为基础，课题组对NF κ B活化在cGAS-STING通路中的作用展开了系统研究，并发现NEMO或者NF κ B的缺失/失活使细胞对DNA病毒的反应急剧降低。进一步的机制研究发现，NEMO-IKK α / β 复合体也是通过结合泛素链而被活化。为了寻找这个通路中合成这些泛素链的E3泛素连接酶，他们对可能的E3泛素连接酶进行了组合敲除筛选，最终发现只有当同时缺失E3泛素化连接酶TRIM32和TRIM56后，细胞完全丧失对DNA病毒的反应，表现为病毒诱导细胞的泛素链合成及IKK α / β 活化消失，证明STING通过TRIM32和TRIM56合成泛素链来活化NEMO-IKK α / β ，进而促进TBK1/IKK ϵ 的活化。该工作也首次从遗传学角度阐明IKK α / β -NF κ B在cGAS-STING通路中的重要作用⁵。

越来越多的研究表明，RLR-MAVS和cGAS-STING通路不但在抗病毒天然免疫反应中发挥重要的作用，在肿瘤的发生、迁移及免疫治疗方面也非常重要。传统的研究认为IKK α / β 介导的NF κ B通路对肿瘤的迁移十分重要，而TBK1/IKK ϵ 介导的I型干扰素通路在肿瘤的免疫治疗中发挥重要作用。蒋争凡研究组发现的IKK α / β 和TBK1/IKK ϵ 相互活化的机制可能会为肿瘤的免疫治疗及抗肿瘤药物的研发提供新的切入点和方向。



RLR-MAVS和cGAS - STING信号通路中激酶TBK1/IKKs活化机制模式图

2012级PTN博士生方润为这两篇论文的第一作者，蒋争凡教授为通讯作者。蒋争凡实验室的博士生蒋启飞、王晨光、张睿、高鹏飞和于晓斌等同学在工作中给予了很多帮助。研究工作在国家自然科学基金委、科技部973计划、北京大学“蛋白质与植物基因研究”国家重点实验室、北京大学“细胞增殖与分化”教育部重点实验室及北大-清华生命科学联合中心的资助下完成。

1 Wu, J. & Chen, Z. J. Innate immune sensing and signaling of cytosolic nucleic acids. *Annu Rev Immunol* 32, 461-488, doi:10.1146/annurev-immunol-032713-120156 (2014).

2 Hemmi, H. et al. The roles of two I κ B kinase-related kinases in lipopolysaccharide and double stranded RNA signaling and viral infection. *J Exp Med* 199, 1641-1650, doi:10.1084/jem.20040520 (2004).

3 Li, Z. W. et al. The IKK β subunit of I κ B kinase (IKK) is essential for nuclear factor κ B activation and prevention of apoptosis. *J Exp Med* 189, 1839-1845 (1999).

4 Fang, R. et al. MAVS activates TBK1 and IKK ϵ through TRAFs in NEMO dependent and independent manner. *Plos Pathog* 13, e1006720, doi:10.1371/journal.ppat.1006720 (2017).

5 Fang, R. et al. NEMO-IKK β Are Essential for IRF3 and NF- κ B Activation in the cGAS-STING Pathway. *J Immunol* 199, 3222-3233, doi:10.4049/jimmunol.1700699 (2017).

编辑：山石

北京大学官方微博



北京大学新闻网



北京大学官方微信



[打印页面] [关闭页面]

转载本网文章请注明出处

友情链接

合作伙伴



投稿邮箱 E-mail: xinwenzx@pku.edu.cn 新闻热线:010-62756381

