中国科学家揭示天然免疫受体“隐藏”功能

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/43148.html

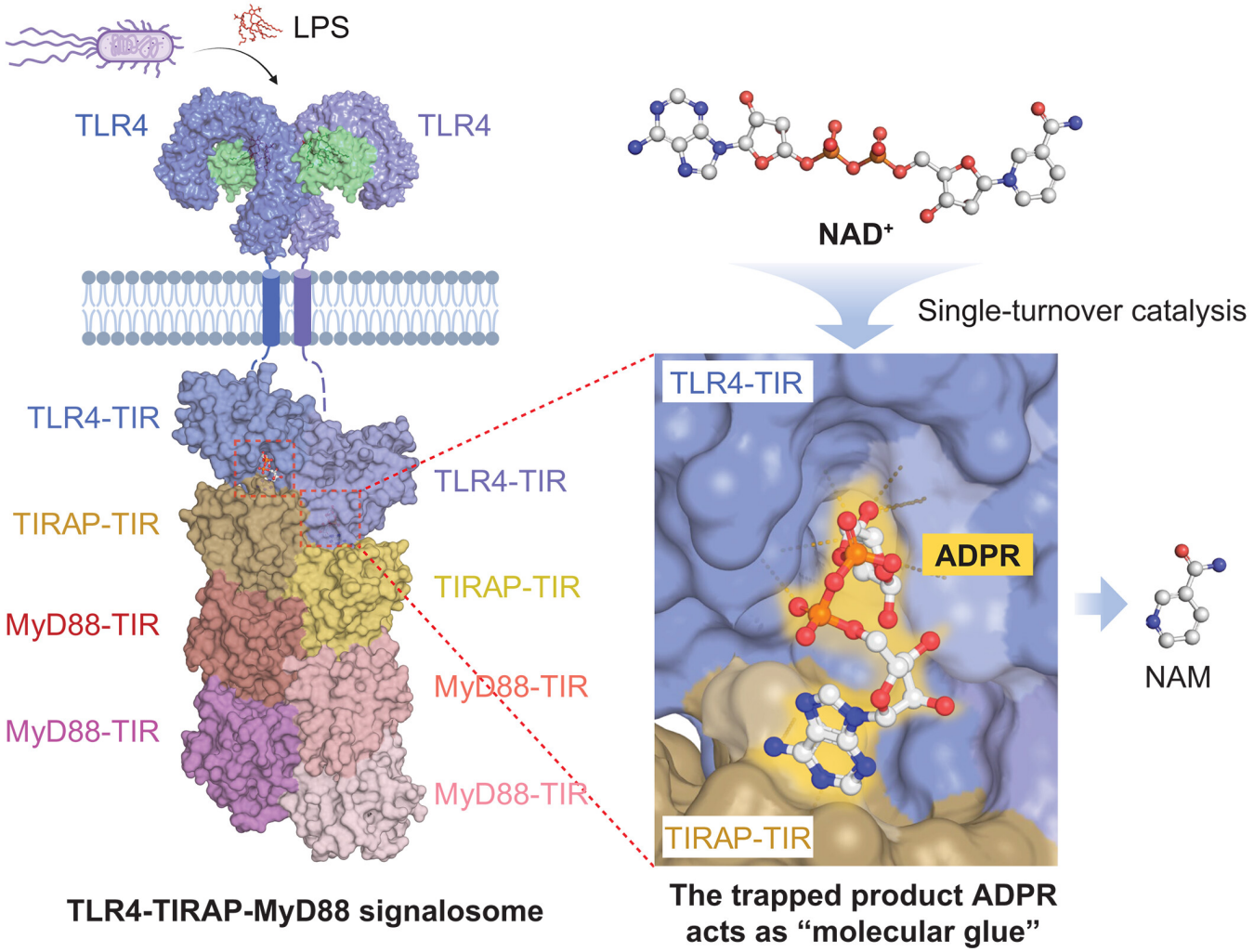
本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

中国科学家揭示天然免疫受体“隐藏”功能

。上海交通大学副教授胡泽汗、上海科技大学研究员张晨璐、西湖大学与西湖实验室研究员韩志富、中国科学院上海有机化学研究所生物与化学交叉研究中心研究员张一小等，揭示先天免疫受体Toll样受体4（TLR4）的隐藏酶功能，揭示了一种将酶活性与支架功能整合于同一结构域的新型细胞内信号传导模式，为天然免疫信号组装与精准调控提供了全新范式。11月13日，相关研究成果发表于《科学》。

天然免疫（先天免疫）是人体免疫防线的第一道关口，能识别一大类危险信号，在感染初期迅速拉响警报。其中，TLR4像是驻扎在细胞表面的哨兵，专门探测革兰氏阴性细菌外膜上的内毒素（LPS）。TLR4被激活后，其胞内的Toll/白细胞介素-1受体（TIR）结构域负责把下游接头蛋白TIR相关蛋白（TIRAP）、髓样分化因子88（MyD88）等传令兵招募过来，逐级传递炎症信号。几十年来，教科书一直认为动物TLR的TIR结构域只是一个被动的接线员，只负责蛋白与蛋白之间的对接。但在细菌、植物以及动物神经轴突变性相关蛋白Toll/白介素受体基序蛋白1（SARM1）中，TIR结构域都被证明是能水解辅酶I（NAD+）的酶。

研究团队发现，TLR4的TIR结构域并非传统认为的无酶活支架，而是一个具有单周转NAD+水解酶（NADase）活性的酶学模块。它能切开细胞内的NAD+，产生ADP-核糖（ADPR），并把ADPR扣留在TLR4与下游接头蛋白TIRAP的界面之间，充当分子胶水稳定TLR4-TIRAP-MyD88信号复合物。这表明，哨兵不仅会拉警报，还会现场生产胶水，就地组装信号站。



TLR4-TIRAP-MyD88信号体组装的分子机制示意图。上海交通大学供图

这项工作揭示了一种此前未被清晰描述的细胞内信号传导模式，即受体能够主动利用自身的催化活性，生产出一个非扩散性的小分子，并把这个产物直接用作结构组件，来成核和稳定更高阶的信号复合物。这是一种自给自足、就地组装的信号模式，为理解免疫受体如何实现精准、可控的信号传导和调控提供了新的范式。

在应用层面，TLR4过度激活与脓毒症、自身免疫病等过度炎症状态密切相关，TLR4-TIR的NADase活性及其与TIRAP形成的复合催化口袋，可能成为精细调控TLR4信号的新靶点，也为代谢如何调控免疫提供了新线索，有望为脓毒症、自身免疫病等过度炎症疾病提供新的药物靶点线索。（来源：中国科学报 江庆龄）

相关论文信息：http://doi.org/10.1126/science.aef3150

作者：江庆龄 来源：《科学》

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发