
首个细胞核内DNA免疫识别受体被发现

作者：甘晓 来源：中国科学报

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/6088.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！

首个细胞核内DNA免疫识别受体被发现。最新一期《科学》以研究长文的形式在线发表了中国工程院院士、南开大学校长曹雪涛课题组的论文。

据论文报道，课题组发现了机体感知与甄别入侵病毒DNA的一种新型天然免疫识别受体，被称为hnRNP-A2B1的该受体分子，能够在细胞核内特异性地识别病毒DNA，随后激活天然免疫信号通路和诱导干扰素产生，启动天然免疫应答反应以清除DNA病毒的感染。该工作开辟了天然免疫与炎症研究领域的新方向。

突破禁区

免疫，是一种重要生理功能，机体依靠这种功能识别自己和非己，破坏和排斥入侵的病毒等病原物质，维持自身稳定。经过多年探索，科学家们在识别外源病原体DNA的分子机制及其抗病毒免疫研究上取得长足进展。

目前发现的能够识别病毒DNA的天然免疫受体都存在于细胞质中。例如，2013年，《科学》报道了华人科学家陈志坚团队的重大发现——

一种被称为cGAS的蛋白能够识别细胞质里的病毒DNA。

不过，绝大多数DNA病毒感染宿主细胞后会进入细胞核内释放病毒基因组DNA并在核内进行复制。细胞核具有致密有序的结构，一直被视为免疫禁区。细胞核内是否存在天然免疫识别分子、对于进入细胞核内的病原体DNA如何识别，长期致力于免疫学前沿研究的曹雪涛及团队被免疫禁区的这两个科学问题深深吸引。

想去看看DNA病毒感染宿主细胞后细胞核里到底发生了什么。提及开展这项研究的初衷，曹雪涛坦陈。

大海捞针

为了筛选能够识别病毒DNA的细胞核内天然免疫受体，曹雪涛带领博士后王蕾、医学免疫学国家重点实验室讲师温明岳启动了这项大海捞针式的研究。

研究人员同时采用了两种方法：一种是利用生物素标记的病毒基因组DNA，从细胞核提取物中沉淀出DNA结合蛋白并进行质谱鉴定；另一种则是通过二维电泳联合质谱检测，寻找出DNA病毒感染后从细胞核转移到细胞质的具有激活天然免疫信号通路潜在作用的蛋白分子。

这两种方法的都是获得目标蛋白分子。曹雪涛介绍，两种方法分别获得了上百个分子，交叉对比后，筛选出23个候选分子。

随后，他们通过一系列体内外的功能筛选，最终鉴定出1个目标分子，即异质性细胞核糖蛋白A2B1(hnRNP-A2B1)。这便是科学家们要寻找的能够识别病毒DNA的核内DNA天然免疫识别受体。

老蛋白发挥新作用

曹雪涛告诉《中国科学报》，事实上，hnRNPA2B1是一个老蛋白，它的常规功能是和RNA结合。

接下来，研究人员对这个老蛋白的新作用开展了深入研究。研究人员介绍，hnRNPA2B1在DNA病毒感染后发生二聚化并发生第226位精氨酸(Arg226)位点的去甲基化，之后转位至细胞质中与STING等相互作用形成复合体，激活TBK1-IRF3信号转导途径，从而启动干扰素等基因表达。

同时，研究还发现hnRNPA2B1能够放大和增强细胞质中天然免疫分子信号通路，诱导更多干扰素产生，有效触发天然免疫反应。

这项研究深化了人们对天然免疫调控的认识，也为抗病毒治疗与炎症防治提供了潜在药物研发新靶标。曹雪涛表示。

他还透露，该论文原本按《科学》快讯类文章投稿，后被编辑部转为分量更重的长文类文章接收。

近年来，曹雪涛团队在天然免疫与炎症疾病、肿瘤免疫治疗和免疫逃逸两个方向开展系统性研究。最近6年来，该团队已在顶级期刊《科学》《自然》《细胞》共发表11篇论文。

相关论文信息：DOI: 10.1126/science.aav0758

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](https://www.iikx.com)转发