分子细胞卓越中心等揭示胆固醇代谢产物调控先天免疫抗感染的新机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/7754.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！

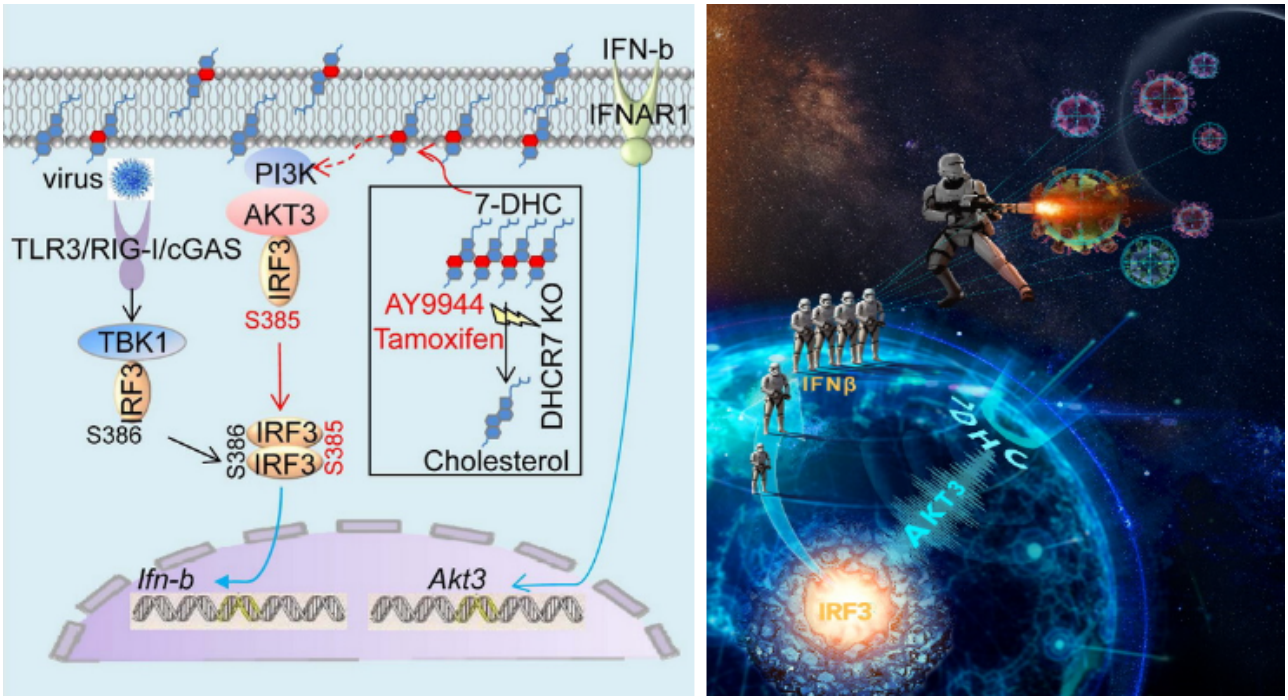
在病毒或细菌感染下，宿主细胞能通过多种有效途径参与抗感染。其中，病毒感染能诱导宿主细胞改变胆固醇代谢酶和代谢产物的表达，而胆固醇代谢也能调控宿主细胞抗病毒反应。12月24日，*IMMUNITY*在线发表了中国科学院分子细胞科学卓越创新中心/生物化学与细胞生物学研究所研究员王红艳团队与上海大学教授魏滨（原中科院武汉病毒研究所研究员）实验室合作的研究成果：*Targeting 7-dehydrocholesterol reductase integrates cholesterol metabolism and IRF3 activation to eliminate infection*。

为了找到参与机体抗病毒感染的胆固醇代谢酶或相应的天然产物，他们利用乙肝病毒感染肝癌病人样本、多种类型病毒感染的小鼠肝组织或巨噬细胞进行筛选，发现不论应对DNA病毒，还是RNA病毒的感染，7脱氢胆固醇还原酶（DHCR7）的表达量均显著降低。DHCR7是将7-脱氢胆固醇（7-DHC）转化成胆固醇的关键酶，DHCR7突变的病人表现智力发育障碍，但是并不清楚DHCR7如何调控先天免疫抗病毒感染的功能。通过构建条件性敲除DHCR7的小鼠、敲减或敲除DHCR7的巨噬细胞、利用小分子抑制剂阻断DHCR7的酶活等策略，都能显著增强病毒感染介导的IFNβ产生。并且，病毒感染的肝脏组织、DHCR7缺失或其抑制子处理的巨噬细胞升高7-DHC的含量，外加天然产物7-DHC也能促进巨噬细胞抗感染的功能。有意思的是，用于治疗乳腺癌的化疗药物他莫昔芬（Tamoxifen）曾被FDA批准能抑制DHCR7酶活，该研究发现他莫昔芬具有抑制水疱性口炎病毒（VSV）和寨卡病毒（ZIKV）感染的新功能。利用DHCR7抑制剂AY9944处理小鼠，血清中7-DHC含量显著升高，保护小鼠抵抗致死剂量VSV和流感病毒（H1N1）的感染。

进一步的机制探索发现：静息期的巨噬细胞表达很低水平的AKT3，病毒感染促进AKT3的表达，而代谢产物7-DHC能促进PI3K-AKT3的活化。此外，作为蛋白激酶的AKT3直接结合IRF3，增强IRF3在丝氨酸385位的磷酸化，进而促进IRF3二聚体形成和向细胞核内转移，最终增强IFNβ产生。敲除AKT3的小鼠显著降低IFNβ的产生，升高病毒载量，导致更多小鼠死亡。

综上所述，靶向胆固醇代谢通路中的7-脱氢胆固醇还原酶（DHCR7）能导致上游产物7脱氢胆固醇积累，通过活化AKT3和IRF3，提高IFNβ和抗病毒功能。这项研究不仅为抵御新发或高致病性病毒的感染提供了新型药物靶点，也为胆固醇代谢重编程调控天然免疫提供了新见解。王红艳实验室博士肖俊和博士后李伟芸是论文的共同第一作者。研究与中科院上海营养与健康研究所研究员翟琦巍、中国农业科学院哈尔滨兽医研究所中科院院士陈化兰、南京大学模式动物研究所研究员杨中州等合作完成。该项研究受到国家自然科学基金委、科技部、中科院等支持。分子细胞卓越中心的动物平台、细胞平台、分子生物学技术平台等提供了大力支持。

文章链接



左图：研究的模型示意图；右图：卡通科普图（当外星体入侵地球时，地球表层的预警中心（7-DHC）发射急救信号（AKT3）到达地心指挥部（IRF3），使得地球卫士（IFN β）大量并迅速集合，运输到宇宙中抵抗外星体）。

研究团队单位：分子细胞科学卓越创新中心/生物化学与细胞生物学研究所

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