

微生物及免疫學研究所專題討論摘要

報告者: Yu-Tzu Chao (趙育姿)

時間: 13:10~14:00, Mar. 16th, 2022

講評老師: Prof. Pin Ling (凌斌 老師)

地點: 601 教室

題目: 液相分離驅動 RNA 病毒所誘導的 NLRP6 炎性小體活化

作者: Chen Shen, Runzhi Li, Roberto Negro, Jiewei Cheng, Setu M. Vora, Tian-Min Fu, Anmin Wang, Kaixin He, Liudmila Andreeva, Pu Gao, Zhigang Tian, Richard A. Flavell, Shu Zhu, and Hao Wu

期刊: *Cell* 2021; 184, 5759-5774

背景介紹 NLRP6 (含有 6 個的 NOD 樣受體家族 pyrin 結構域) 用來作為細胞質中先天免疫的感測器, 可辨識微生物相關分子模式並透過誘導炎症小體活化和干擾素的產生來調節宿主防禦[1, 2]。然而, 病原體如何誘導 NLRP6 炎性小體組裝以實現多方面宿主防禦的機制仍不清楚。

方法 利用電泳遷移變動測定和微尺度熱泳來鑑定 NLRP6 的直接配體, 並且結合共聚焦顯微鏡 FRAP 實驗和濁度測定進行體外相分離試驗來研究 NLRP6 的液-液相分離 (LLPS)。此外, 作者還建立 Nlrp6 缺陷小鼠模型和 Nlrp6 中相關的 LLPS 突變小鼠模型, 以探討 NLRP6 LLPS 在體內的生理作用。

結果 作者證明, 雙股 RNA (dsRNA) 在體外和細胞內會誘導 NLRP6 的 LLPS。此外, NLRP6 固有無序區域內的多聚離氨酸區域 (K350-354) 對 LLPS 形成和炎性小體活化至關重要。他們還揭示了 NLRP6 K350-354A 突變的小鼠在小鼠肝炎病毒感染後顯示出 LLPS 的破壞和肝臟中炎症小體的活化減少。此外, NLRP6 下游銜接蛋白 ASC 的招集也被認為可以強化 NLRP6-dsRNA LLPS 和炎性小體的活化。DHX15 是 NLRP6 介導的干擾素產生路徑中的一種解旋酶, 它與 NLRP6 和 dsRNA 一起形成縮合物, 表示 NLRP6-dsRNA LLPS 整合了不同的訊號路徑。

結論 該研究闡明 NLRP6 經歷 dsRNA 所誘導的 LLPS 以促進 NLRP6 介導的訊號傳遞, 包括先天免疫中的炎性小體活化和抗 RNA 病毒反應。總體而言, NLRP6 的 LLPS 是對配體刺激的常見反應, 它使 NLRP6 能介導產生多種功能。這也為理解 LLPS 如何整合和調節 NLRP6 訊號傳遞提供了一個框架。

參考資料

- 1 Zheng, D., L. Kern, and E. Elinav, The NLRP6 inflammasome. *Immunology*, 2021. **162**(3): p. 281-289.
- 2 Wang, P., et al., Nlrp6 regulates intestinal antiviral innate immunity. *Science*, 2015. **350**(6262): p. 826-30.