

## 微生物及免疫學研究所專題討論摘要

**Speaker:** Yi-ting, Hsieh (謝宜庭)

**Time:** 13:10-14:00, Apr. 27, 2022

**Commentator:** Shu-Ying Wang (王淑鶯 老師) **Place:** Lecture room 601

**Title :** The E3 ubiquitin ligase TRIM65 negatively regulates inflammasome activation through promoting ubiquitination of NLRP3

**Authors :** Tiantian Tang, Ping Li , Xinhui Zhou, Rui Wang, Xiuqin Fan, Mengyi Yang and Kemin Qi

**Journal :** *Frontiers in Immunology*

**BACKGROUND :** NLRP3發炎小體(inflammasome)是一種細胞內感應器，在病原體感染的防禦中扮演重要的角色[1]。許多研究表示，NLRP3炎性體的過度激活會導致多種自身發炎症和自身免疫相關的代謝紊亂，因此NLRP3炎性體的正負調節之間的平衡很重要。在最近的研究中，泛素化是控制和調節NLRP3發炎小體激活的最多樣化的翻譯後修飾[2]。在這項研究中，作者希望找出具有E3泛素連接酶的Tripartite motif (TRIM)家族成員 TRIM65在炎症小體相關免疫反應中的生物學功能。

**METHODS :** 本研究使用THP-1 細胞和BMDM (其中以基因編輯方式剔除TRIM65) 來研究NLRP3炎性體激活。免疫沉澱測定用於確定 TRIM65 與 NLRP3 的相互作用，以及TRIM65對NLRP3泛素化的影響。之後，作者設計了三個發炎性疾病的體內模型，以確認TRIM65在NLRP3炎症小體激活中的作用。

**RESULTS :** TRIM65透過其SPRY結構域與NLRP3的NACHT結構域結合，促進lys48和 lys63連接的泛素化，並控制 NEK7-NLRP3 相互作用。因此，TRIM65抑制 NLRP3 發炎小體組裝、caspase-1活化和白細胞介素(interleukin) 1 $\beta$ 分泌。體內數據顯示，通過脂多醣(Lipopolysaccharide, LPS)注射，TRIM65缺陷小鼠的血清中產生更高的 IL-1 $\beta$ 。單鈉尿酸鹽 (monosodium urate, MSU) 晶體的刺激誘導 Trim65<sup>-/-</sup> 小鼠腹膜腔中更多的 IL-1 $\beta$  分泌和中性粒細胞移動。痛風性關節炎模型在 Trim65<sup>-/-</sup> 小鼠中顯示出更嚴重的關節腫脹和相關的IL-1 $\beta$  產生。

**CONCLUSIONS :** 該研究表明E3泛素連接酶TRIM65是NLRP3炎性體激活的負調節因子。TRIM65可能是NLRP3依賴性炎症性疾病的潛在治療靶點。

### REFERENCES :

1. Tao, Y., Yang, Y., Zhou, R., and Gong, T. (2020) Golgi apparatus: an emerging platform for innate immunity. *Trends in Cell Biology* 30, 467-477
2. Lopez-Castejon, G. (2020) Control of the inflammasome by the ubiquitin system. *The FEBS Journal* 287, 11-26