

Science重磅| 南模生物助力曹雪涛团队发现首个核内DNA感受器

2019年7月18日，*Science*在线发表了南开大学曹雪涛院士团队的科研成果“Nuclear hnRNPA2B1 initiates and amplifies the innate immune response to DNA viruses”。该研究发现了细胞核内的新型DNA感受器——hnRNPA2B1，它可以在核内识别病原性DNA，形成同源二聚体，被脱甲基酶JMD6去甲基后，易位到细胞质中，进而激活TBK1-IRF3信号通路，促使IFN- α/β 的产生。在此过程中同时还会促使免疫关键因子cGAS，IFI16和STING的mRNA的N6-甲基腺苷（m6A）修饰，翻译及核质转移，进一步确保IFN- α/β 的活化。

病毒入侵宿主时，宿主表达的模式识别受体（Pattern recognition receptors, PRRs）可以识别病毒，激发适应性免疫以清除病原体，此为固有免疫。在PRRs中，胞质DNA感受器（包括cGAS，DDX41，DAI，AIM2，IFI16等）研究较为广泛[1-4]，特别是陈志坚教授及其团队发现的cGAS酶[1]，可以识别外源的双链DNA（如病毒），催化生成环鸟腺苷酸分子（cGAMP），激活干扰素刺激蛋白STING，从而激发细胞的免疫和炎症反应，这就是目前免疫研究领域炙手可热的明星通路cGAS-STING。以上所说免疫反应发起点发生在细胞质中，当病原性DNA入核之后，是否存在类似的DNA感受器可以感知外源性DNA以激活免疫反应仍然长期充满争议。

就在2019年7月18日，*Science*在线发表了南开大学曹雪涛院士团队的科研成果“Nuclear hnRNPA2B1 initiates and amplifies the innate immune response to DNA viruses”。该研究发现了细胞核内的新型DNA感受器——hnRNPA2B1，它可以在核内识别病原性DNA，形成同源二聚体，被脱甲基酶JMD6去甲基后，易位到细胞质中，进而激活TBK1-IRF3信号通路，促使IFN- α/β 的产生。在此过程中同时还会促使免疫关键因子cGAS，IFI16和STING的mRNA的N6-甲基腺苷（m6A）修饰，翻译及核质转移，进一步确保IFN- α/β 的活化。

Science

RESEARCH ARTICLES

Cite as: L. Wang *et al.*, *Science* 10.1126/science.aav0758 (2019).

Nuclear hnRNPA2B1 initiates and amplifies the innate immune response to DNA viruses

Lei Wang^{1,2*}, Mingyue Wen^{2*}, Xuetao Cao^{1,2,3†}

¹National Key Laboratory of Medicinal Chemical Biology, College of Life Science, Nankai University, Tianjin 300071, China. ²National Key Laboratory of Medical Immunology and Institute of Immunology, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China. ³National Key Laboratory of Medical Molecular Biology and Department of Immunology, Institute of Basic Medical Sciences, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100005, China.

*These authors contributed equally to this work.

†Corresponding author. Email: caoxt@immunol.org

南模生物为该研究构建了关键的Hnrnpa2b1^{f1/f1}小鼠模型。

研究人员首先从被HSV-1 (Herpes simplex virus-1, 单纯疱疹病毒) 感染的AW264.7细胞核提取物中沉淀出HSV-1基因组DNA结合蛋白，通过质谱分析获得潜在的23个候选蛋白，通过siRNA功能实验，筛选出所谓的DNA感受器蛋白——hnRNPA2B1。

在Hnrnpa2b1-KO的AW264.7细胞中，被HSV-1感染后，干扰素Ifnb1的表达明显降低，且同时HSV-1的复

制能力增强。

除了体外实验，研究人员还构建了Hnrnpa2b1骨髓细胞特异性敲除小鼠（ $Hnrnpa2b1^{fl/fl}$; $Lyz2-Cre^{+/-}$ ），发现在被HSV-1感染后，其原发性腹膜巨噬细胞（PMs）中IFN- β 的转录水平及分泌能力都显著下降，同时伴随着脑内更高的病毒滴度及其更高的死亡率（Fig1）。

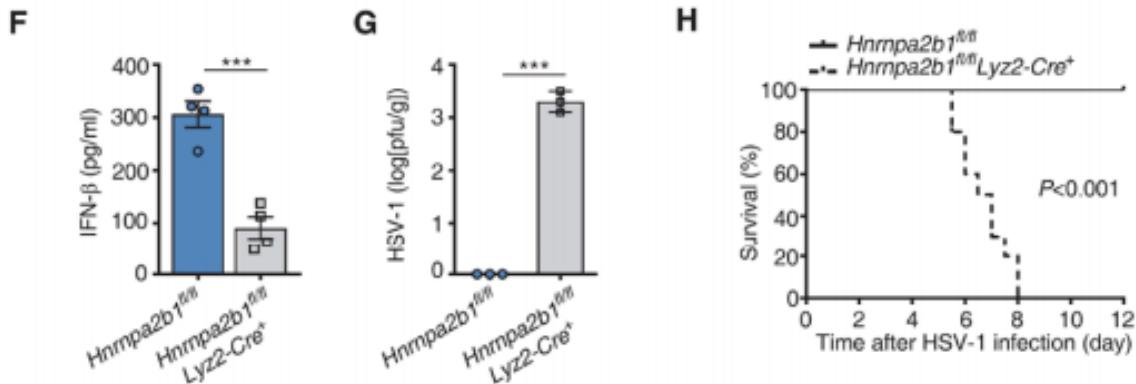


Fig. 1. hnRNPA2B1 activates antiviral defense to inhibit DNA virus replication.

在明确了Hnrnpa2b1的功能之后，接下来就要搞清Hnrnpa2b1如何发挥作用。利用 $Hnrnpa2b1^{fl/fl}$; $Lyz2-Cre^{+/-}$ 小鼠，研究人员发现hnRNPA2B1缺失后TBK1和IRF3的磷酸化水平受显著下降。接着，研究人员又发现hnRNPA2B1在HSV-1感染后发生了二聚化，驱动其从细胞核到细胞质的易位，从而通过Src结合并活化TBK1-IRF3信号通路，启动STING依赖的IFN- α/β 的表达。

另外，研究人员还分析了hnRNPA2B1特定位点的去甲基化（Arg226）对整个免疫反应的影响。早前研究认为，巨噬细胞被HSV-1感染后，hnRNPA2B1的R226位点会发生去甲基化。而在Hnrnpa2b1敲除的RAW264.7细胞中过表达hnRNPA2B1-R226A相对于过表达野生型hnRNPA2B1来讲，在经过HSV-1感染后，前者（hnRNPA2B1-R226A是非甲基化状态）IFN- β 的mRNA水平和蛋白水平将有更大幅度的上升（Fig2），这就意味着hnRNPA2B1在Arg226位点的去甲基化在整个免疫反应中有重要作用，且确定了去甲基化过程与去甲基化酶JMJD6有关。

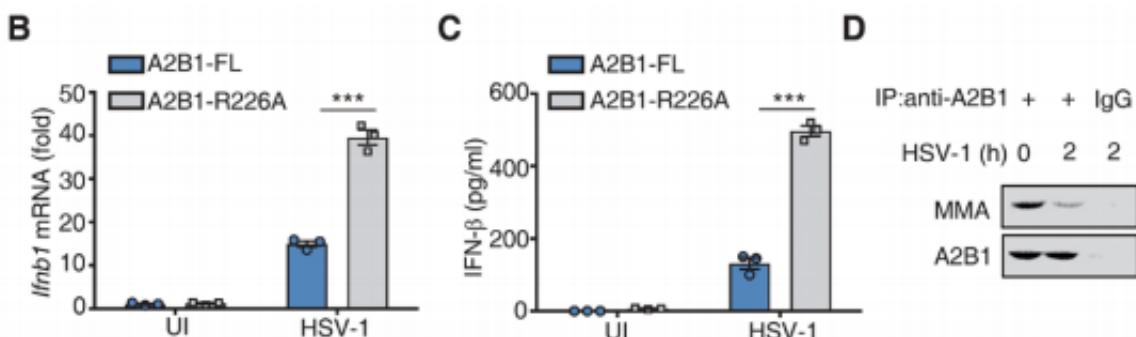


Fig.2 Arg226 demethylation is essential for hnRNPA2B1-mediated type I IFN induction.

最后，研究人员还发现hnRNPA2B1的缺失会导致Cgas, p204, Sting在细胞核内滞留且m6A修饰水平严重下降（Fig3），进而导致这些重要的免疫蛋白翻译效率下降。

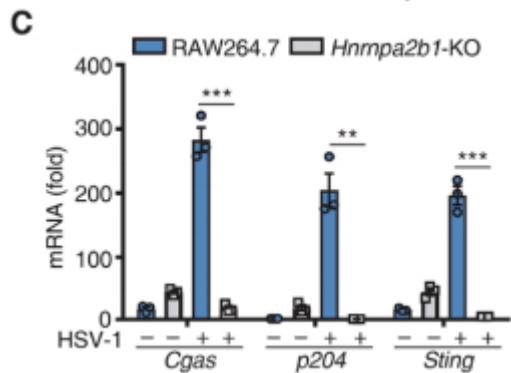


Fig3 hnRNPA2B1 facilitates m6A modification and nucleocytoplasmic trafficking of CGAS, IFI16, and STING mRNAs upon DNA virus infection.

在明星蛋白cGAS之外，研究人员终于找到了新型的核内DNA感受器--hnRNPA2B1，为固有免疫反应基础研究增添了新的维度，对了解核内免疫机理，寻找新的免疫治疗方法提供了重要的理论依据和参考资料。

参考文献

1. Sun L, Wu J, Du F, Chen X, Chen ZJ (2013) Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway. *Science* 339: 786-791.
2. Takaoka A, Wang Z, Choi MK, Yanai H, Negishi H, et al. (2007) DAI (DLM-1/ZBP1) is a cytosolic DNA sensor and an activator of innate immune response. *Nature* 448: 501-505.
3. Zhang Z, Yuan B, Bao M, Lu N, Kim T, et al. (2011) The helicase DDX41 senses intracellular DNA mediated by the adaptor STING in dendritic cells. *Nat Immunol* 12: 959-965.
4. Unterholzner L, Keating SE, Baran M, Horan KA, Jensen SB, et al. (2010) IFI16 is an innate immune sensor for intracellular DNA. *Nat Immunol* 11: 997-1004.