

# TAB2/TAB3: 炎症激活和调控的重要组件

陈燎 师群航 马莉\*

(兰州大学第二医院重症医学科, 兰州 730030)

**摘要** TAK1结合蛋白2(TAK1 binding protein 2, TAB2)和TAK1结合蛋白3(TAK1 binding protein 3, TAB3)是转化生长因子 $\beta$ 活化激酶1(transforming growth factor- $\beta$ -activated kinase 1, TAK1)结合蛋白(TAK1 binding proteins, TABs)的两种同源蛋白, 它们作为TAK1-TABs复合物的关键组成部分可介导激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和核因子 $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)信号级联, 促进炎症反应的发生, 并且TAB2/TAB3的表达水平及其翻译后修饰对炎症调控意义非凡, 该文主要对上述过程中TAB2/TAB3的作用进行简述。

**关键词** TAB2; TAB3; 炎症; 信号通路; miRNAs; 翻译后修饰

## TAB2/TAB3: Important Components Involved in the Activation and Regulation of Inflammation

CHEN Liao, SHI Qunhang, MA Li\*

(Department of Critical Care Medicine, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China)

**Abstract** TAB2 (TAK1 binding protein 2) and TAB3 (TAK1 binding protein 3), two homologous proteins of TABs [TAK1 (transforming growth factor- $\beta$ -activated kinase 1) binding proteins], as key components of the TAK1-TABs complex, mediate the activation of the MAPK (mitogen-activated protein kinase) and NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B) signaling cascades to promote the occurrence of inflammation. Moreover, the expression levels of TAB2/TAB3 and their post-translational modifications play an important role in the regulation of inflammation. This paper focuses on a brief review of the role of TAB2/TAB3 in the processes mentioned above.

**Keywords** TAB2; TAB3; inflammation; signaling pathways; miRNAs; PTMs (post-translational modifications)

炎症是免疫系统对损伤和感染的生理反应, 以治愈和修复受损组织并保护机体免受病毒和细菌等病原体感染的侵害, 过度或不适当激活的炎症可能成为致病因素<sup>[1]</sup>, 导致机体发生炎症性疾病甚至炎症相关性癌症<sup>[2-3]</sup>。

TAK1是丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶(mitogen-activated protein kinase kinase kinase, MAP3K/MKKK)的家族成员, 被认为是肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor, TNFR)、白介素-1受体(interleukin 1 receptor, IL-1R)和Toll样受体(Toll-like

receptor, TLR)介导的MAPK/NF- $\kappa$ B信号级联激活炎症反应的关键调节因子<sup>[4]</sup>。TABs是TAK1的特异性结合伴侣蛋白, 目前主要包括TAB1、TAB2、TAB3和TAB4<sup>[5-6]</sup>(图1)。其中TAB2和TAB3是同源蛋白, 共享48%的氨基酸序列<sup>[7]</sup>, 在结构和功能上密切相关, 并且响应多种刺激参与炎症反应的激活及调控<sup>[5,8]</sup>。

### 1 TAB2/TAB3的结构

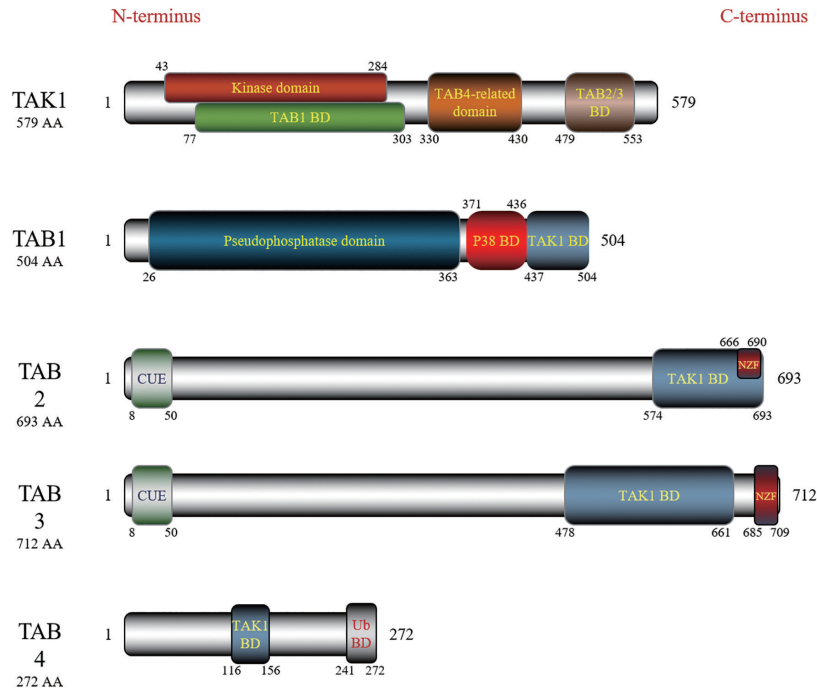
人类TAB2包含693个氨基酸残基, 分子量大约为76 kDa, TAB3由712个氨基酸残基组成, 分子量约为78 kDa<sup>[7]</sup>。TAB2和TAB3在结构上相关, 均包含N-端的泛素偶联内质网相关降解(coupling of ubiquitin conjugation to endoplasmic reticulum deg-

收稿日期: 2022-02-25 接受日期: 2022-06-15

\*通讯作者。Tel: 13893679654, E-mail: ery\_mali@lzu.edu.cn

Received: February 25, 2022 Accepted: June 15, 2022

\*Corresponding author. Tel: +86-13893679654, E-mail: ery\_mali@lzu.edu.cn



TAK1和TABs的结构域信息是从相关文献中获得<sup>[9,12-14]</sup>。AA为氨基酸, Ub为泛素。

Information about the structural domains of TAK1 and TABs is from the relevant literature documents<sup>[9,12-14]</sup>. AA represents amino acid, Ub represents ubiquitin.

图1 人类TAK1和TABs的结构域示意图(根据参考文献[9,12-14]改编)

Fig.1 Schematic representation of the structural domains of human TAK1s and TABs (modified from references [9,12-14])

radation, CUE)结构域、C-端的TAK1结合域(TAK1 binding domain, TAK1 BD)和核蛋白定位因子4锌指(nuclear protein localization 4 zinc finger, NZF)结构域<sup>[9]</sup>(图1)。TAB2和TAB3的TAK1 BD主要负责与TAK1结合, CUE结构域直接与泛素结合并偶联泛素化蛋白质的内质网降解, 而NZF结构域则负责结合多聚泛素链, 主要特异性识别TAK1激活所需的由赖氨酸63(lysine 63, K63)连接成的多聚泛素链<sup>[10]</sup>。

在未受到刺激的细胞中TAK1和TAB1可以通过结合域(binding domain, BD)相关联, 细胞受到刺激后, 同源蛋白TAB2和TAB3通过各自的结合域与TAK1的C-端区域结合(图1)<sup>[4]</sup>, 形成的TAK1-TAB1-TAB2/TAB3复合物是TAK1活化诱导MAPK/NF- $\kappa$ B信号级联激活炎症反应所必需的<sup>[11]</sup>。

## 2 TAB2/TAB3在MAPK/NF- $\kappa$ B信号通路激活炎症反应中的作用

MAPK/NF- $\kappa$ B信号通路共同调控多种炎症相关基因的转录<sup>[15-16]</sup>, 当细胞维持在正常生理条件下时, 胞液中NF- $\kappa$ B与核因子 $\kappa$ B抑制蛋白(inhibitor of NF- $\kappa$ B, I $\kappa$ B)结合, NF- $\kappa$ B的活性和功能均受到抑制; 细

胞受到刺激后, I $\kappa$ B被I $\kappa$ B激酶(I $\kappa$ B Kinase, IKK)磷酸化后与NF- $\kappa$ B解离并被降解, NF- $\kappa$ B被激活后转移到细胞核内, 介导下游基因的表达, 包括炎症相关因子, 如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素-1(interleukin-1, IL-1)和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)等, 调节炎症反应。MAPK信号通路在炎症介质的调节中也发挥重要作用, 其分支主要包括c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)、p38 MAPK、细胞外调节蛋白激酶1/2(extracellular signal regulated kinase 1 and 2, ERK1/2)和MAPK通路活化激活蛋白-1(activator protein 1, AP-1), 有助于炎症细胞因子的表达。

细胞受到TNF- $\alpha$ 、IL-1、脂多糖类(lipopolysaccharides)等刺激后, 胞质内的TAK1即可活化从而将上游信号从受体复合物传递到下游, 激活MAPK和NF- $\kappa$ B信号级联<sup>[5,17]</sup>(图2)。简单来说, 细胞受到TNF- $\alpha$ 刺激后会启动TNF信号转导, TAK1通过TNF受体相关因子2/5(TNF receptor associated factor 2/5, TRAF2/5)和受体相互作用蛋白(receptor-interacting protein, RIP)与TNFR复合物关联从而被活化, 继而激活下游MAPK和NF- $\kappa$ B, 诱导多种细胞因子和趋

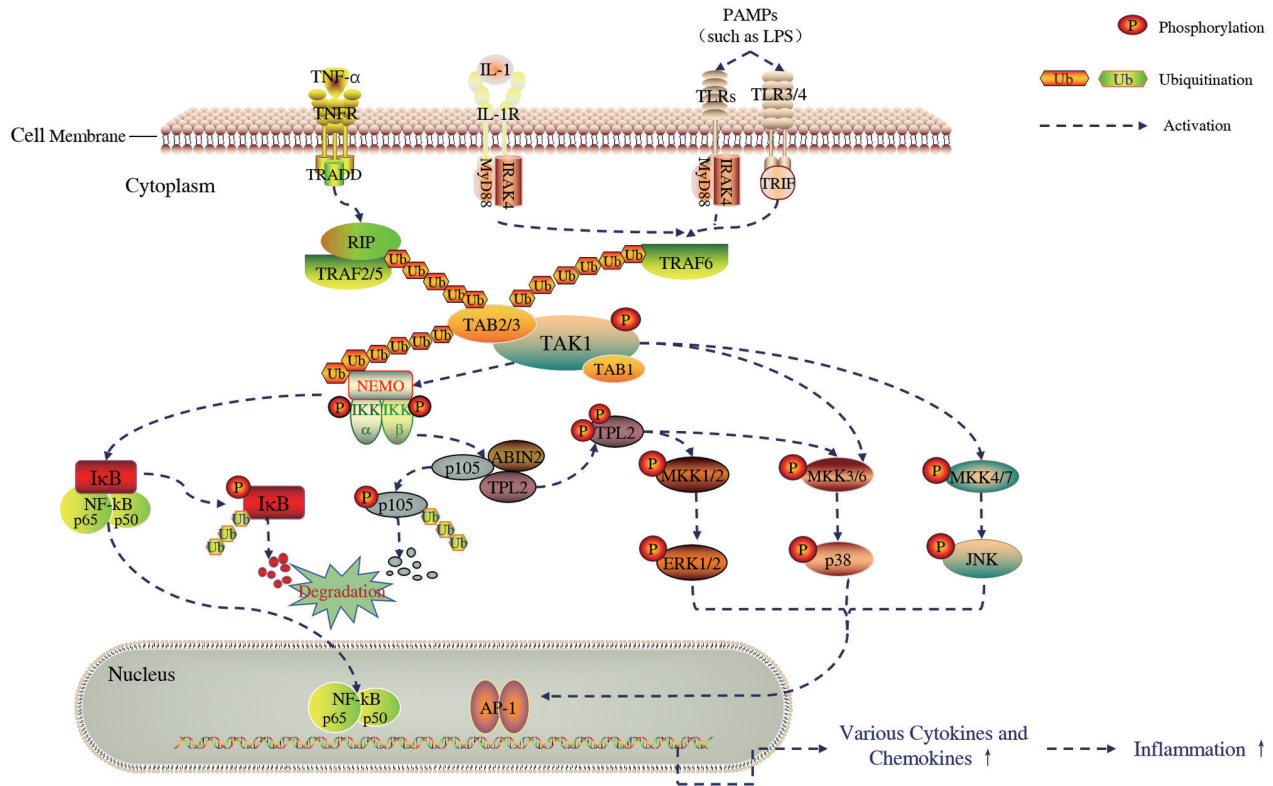


图2 TAB2/TAB3介导MAPK/NF-κB级联激活炎症反应(根据参考文献[4,9]改编)

Fig.2 TAB2/TAB3 mediate MAPK/NF-κB cascades to activate inflammation (modified from references [4,9])

化因子表达, 引发炎症反应<sup>[1,4,9,18]</sup>; 而在胞内信号转导分子机制高度同源的TLR/IL-1R信号通路中, TAK1通过该信号转导途径所必需的TRAF6与TLR/IL-1R复合物关联从而被激活, 随后同样地启动下游MAPK和NF-κB级联激活炎症反应<sup>[4,18-19]</sup>。

TAK1的活化需要与TABs进行组装, TAB1促进TAK1激酶结构域中的两个苏氨酸残基(Thr184和Thr187)和一个丝氨酸残基(Ser192)自磷酸化<sup>[20]</sup>, 但同时TAK1是泛素依赖性激酶, TAK1多泛素化对于TAK1的激活十分重要, 目前TAK1和TAB1都没有已知的泛素结合域<sup>[21]</sup>, 因此它需要一个衔接蛋白作为泛素受体从而与TNF信号通路中多聚泛素化的RIP以及TLR/IL-1R信号通路中多聚泛素化的TRAF6形成一个复合体<sup>[10,22]</sup>, 这可能也是上文提到的细胞静息状态下TAB1与TAK1组成性结合但未激活下游信号转导的原因之一。而TAB4, 也就是2A型磷酸酶相互作用蛋白(type 2A phosphatase-interacting protein, TIP), 因该蛋白与TABs一样能直接和TAK1相互作用并促进TAK1的活化而被PRICKETT及其同事<sup>[14]</sup>称为TAB4, TAB4虽然具有结合多聚泛素链的结构序列, 但其只能与未磷酸化的TAK1或未磷酸化的

TAK1-TAB1复合物结合, 一旦TAK1出现磷酸化, TAB4则无法与具有活性的磷酸化TAK1结合, 这表明细胞受到刺激后TAB4作为一个“肇事逃逸”的激活剂可能与未活化的TAK1短暂关联, 而无法保持持续刺激。因此, 拥有NZF结构域(可以结合多聚泛素链)的TAB2和TAB3在其中起到非常重要的作用。

首先如上所述, TAB2和TAB3作为衔接蛋白能同时与TAK1和TAK1激活所需的K63多聚泛素链相结合<sup>[9-10]</sup>, 使得TAK1接近上游多泛素化修饰的蛋白, 如多聚泛素化的RIP和TRAFs, 导致TAK1的构象发生变化, 从而诱导其激酶活性导致其自磷酸化<sup>[23-24]</sup>。也就是说TNF和LPS/IL-1等刺激分别促进了TRAF2/5-RIP-TAB2/TAB3-TAK1-TAB1和TRAF6-TAB2/TAB3-TAK1-TAB1复合物的形成, 其中TAB2/TAB3作为TAK1的结合蛋白是TNF和TLR/IL-1R信号通路中的必需分子, 可充当连接TAK1和泛素化RIP和TRAF6的接头, 进而通过多聚泛素链依赖机制促进活性TAK1复合物的组装, 从而将细胞外刺激从TRAF2/5-RIP复合物或TRAF6复合物传递到下游MAPK及IKK复合物(包括IKKα、IKKβ和IKKγ), 激活MAPK和NF-κB级联诱导炎症反应<sup>[17]</sup>(图2)。

其次, TAB2和TAB3能够通过高度延长的多聚泛素链, 将它们参与形成的多个TAB1-TAK1-TAB2/TAB3复合物“加载”到同一条链上促进TAK1寡聚化, 从而促进TAK1的自磷酸化及其激酶活性的激活<sup>[25]</sup>; 同时TAB2和TAB3还能结合多聚泛素化的NF- $\kappa$ B必须调节蛋白(NF- $\kappa$ B-essential modulator, NEMO)——也被称为IKK $\gamma$ , 从而招募IKK复合物, 使TAK1靠近IKK复合物激活下游信号级联(图2); 更有趣的是TAB2/3和多聚泛素链之间的结合并非十分紧密, TAB2/3有可能在TAK1信号转导中上下游多泛素化的靶蛋白(如上游的RIP、TRAF6以及下游的NEMO)之间穿梭以分别介导TAK1和IKK的激活<sup>[17,25]</sup>, 这些都有助于实现细胞内信号的高效转导。总体而言, TAB2/TAB3作为衔接蛋白参与TAK1依赖性MAPK/NF- $\kappa$ B级联反应中激酶复合物高级结构的组装或促进底物向激酶的募集, 从而激活炎症反应<sup>[18]</sup>。

再次, 不同于TAB4的短暂接触, TAB2和TAB3对于TAK1的持续激活是必需的, 在细胞受到刺激的晚期阶段, 若TAB2和TAB3缺失会显著抑制TAK1的活化及下游炎症相关基因的转录<sup>[4]</sup>。

作为IL-1和TNF相关信号转导通路中TAK1的激活介质, TAB2和TAB3两者间还存在潜在冗余性(redundant), ISHITANI及其同事<sup>[24]</sup>发现, 同时阻断TAB2蛋白和TAB3蛋白的表达会影响TAB1蛋白的稳定性, 显著抑制了IL-1和TNF刺激后TAK1的激活, 以及降低了IL-1和TNF诱导的NF- $\kappa$ B、p38和JNK活化; 然而单独阻断TAB2蛋白或TAB3蛋白的表达对响应IL-1或TNF诱导的NF- $\kappa$ B活化以及p38和JNK的激活几乎没有影响; 这些结果也再次证实了我们上文提及的TAB2和TAB3响应IL-1和TNF激活NF- $\kappa$ B/MAPK级联的重要性, 更为重要的是ISHITANI等研究者<sup>[24]</sup>提出了TAB2和TAB3在IL-1和TNF信号转导中作为TAK1激活介质具有潜在冗余功能的可能性, 存在的一方可以补偿另一方的损失。当然作为同源蛋白, 在进化中TAB2还是拥有一些TAB3无法补偿的功能, 例如TAB2基因敲除小鼠具有胚胎致死性, 而TAB3基因敲除的小鼠能正常出生<sup>[26]</sup>, 因此, 仍需要进一步研究分析来确定同源蛋白TAB2和TAB3在调节TAK1活性中所起的确切作用。

### 3 TAB2/TAB3参与炎症反应的调控

迄今为止, 已经报道了多种在RNA水平上调节

TAB2和(或)TAB3蛋白表达以及在蛋白质水平进行翻译后修饰(post-translational modifications, PTMs)调节TAB2和(或)TAB3蛋白功能从而参与调控TAK1介导的MAPK/NF- $\kappa$ B级联激活的炎症反应。下面列举一些目前受到关注的靶向调节TAB2和(或)TAB3蛋白表达的miRNAs及其PTMs相关的研究进展。

#### 3.1 miRNAs靶向调节TAB2/TAB3的表达参与炎症调控

微小RNAs(microRNAs, miRNAs)作为一类非编码RNAs(non-coding RNAs, ncRNAs), 可以通过调控靶基因的表达来调控生理病理过程, 既往已提出某些miRNAs靶向TAB2/TAB3介导NF- $\kappa$ B信号转导, 最终参与炎症反应的调控<sup>[27-28]</sup>。而近年来的研究(表1)进一步证实了上述观点, miRNAs大部分通过与TAB2和(或)TAB3 mRNA的3'非翻译区(3'-untranslated region, 3'-UTR)结合, 导致mRNA降解或翻译抑制从而下调TAB2/TAB3的表达, 进而抑制NF- $\kappa$ B信号通路激活从而减轻炎症反应, 这也提示了我们TAB2/TAB3有可能成为抑制炎症过度激活的潜在靶向调控位点, 对它们进行系统性研究有助于深化我们对炎症发病机制的理解并扩展炎症相关治疗新方向。

#### 3.2 TAB2/TAB3的翻译后修饰介导炎症反应的调节

蛋白质是机体功能主要执行物质之一, 其功能变化备受关注, PTMs对蛋白质功能变化调控的重要性不亚于转录及蛋白质表达水平的调控, 因而TAB2/TAB3的翻译后修饰可能对调控TAK1介导MAPK/NF- $\kappa$ B级联激活的炎症反应意义非凡。

3.2.1 磷酸化 磷酸化是通过蛋白质激酶将磷酸基团转移到底物蛋白质氨基酸残基的动态过程, 通常以丝氨酸(serine, Ser)、苏氨酸(threonine, Thr)、酪氨酸(tryrosine, Tyr)较为常见。TAK1的活化可以激活p38 $\alpha$  MAPK(p38包括 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 和 $\delta$ 四种亚型), 而p38 $\alpha$  MAPK反过来通过在Ser423和Thr431处磷酸化TAB1负反馈调控TAK1的激活<sup>[48]</sup>, 这种p38 $\alpha$  MAPK介导的TAK1反馈控制可能还涉及其他TABs的磷酸化<sup>[7]</sup>。在IL-1的刺激诱导下, TAB3在Ser60和Thr404处被p38 $\alpha$  MAPK直接磷酸化, 在Ser506处被另一类由p38 $\alpha$  MAPK激活的蛋白激酶(MAPKAP-K2/MAPKAP-K3)间接磷酸化<sup>[4]</sup>, 并在该刺激后大约20 min达到磷酸化峰值<sup>[49]</sup>。而TAB2响应于IL-1刺激的两个磷酸化位点(Ser372和Ser524)大约在该刺激后10 min达

表1 miRNAs靶向调节TAB2/TAB3表达水平参与炎症调控

Table 1 miRNAs target the expression levels of TAB2/TAB3 involved in the regulation of inflammation

靶基因 Target genes	微小RNA miRNAs	TAB2/TAB3表达水平 TAB2/TAB3 expression level	NF-κB信号通路的调控 Regulation on NF-κB signaling pathway	炎症调控 Regulation of inflammation
TAB2	miR-27a (miR-27a-3p) <sup>[29]</sup>	↓	↓	↓
	miR-34a <sup>[30]</sup>	↓	↓	↓
	miR-128 <sup>[31]</sup>	↓	↓	↓
	miR-142a-3p <sup>[32]</sup>	↓	↓	↓
	miR-149-5p <sup>[33]</sup>	↓	↓	↓
	miR-155 <sup>[34-35]</sup>	↓	↓	↓
	miR-181a-5p <sup>[36]</sup>	↓	↓	↓
	miR-375 <sup>[37]</sup>	↓	↓	↓
TAB3	miR-370 <sup>[38]</sup>	↑	↑	↑
	miR-15 family members (including miR-15a, miR-15b, miR-16, miR-195 and miR-497) <sup>[39]</sup>	↓	↓	↓
	miR-26b <sup>[40]</sup>	↓	↓	↓
	miR-27a <sup>[41]</sup>	↓	↓	↓
	miR-30a (miR-30a-5p) <sup>[42-43]</sup>	↓	↓	↓
TAB2 and TAB3*	miR-892b <sup>[44]</sup>	↓	↓	↓
	miR-23b <sup>[45-46]</sup>	↓	↓	↓
	miR-342-3p <sup>[47]</sup>	↓	↓	↓

↓表示下调、抑制; ↑表示上调、激活; \*同时调控TAB2和TAB3。

↓ indicates down-regulation and inhibition; ↑ indicates up-regulation and activation; \* indicates simultaneous regulation of TAB2 and TAB3.

到磷酸最大化并至少持续 30 min<sup>[49]</sup>, 但这两个位点的磷酸化似乎不依赖于 p38α MAPK<sup>[4]</sup>, 当然 TAB2 可能还存在另一个响应 LPS 刺激的 Ser582 磷酸化位点, 该位点位于 Leu-Xaa-Arg-Xaa-Xaa-Ser-Ile 序列中<sup>[49]</sup>, 这是 MAPKAP-K2/MAPKAP-K3 磷酸化的最佳共有序列<sup>[50]</sup>, 因而有可能会被 p38α MAPK 激活的蛋白激酶间接磷酸化。总的来说, p38α MAPK 介导的 TAB2 和 TAB3 磷酸化可能通过阻止其与信号通路上游元件(如 TRAF)的相互作用从而抑制 TAK1 的激活<sup>[7]</sup>, 但 p38 MAPK 靶向 TAB2 的磷酸化位点仍有待进一步鉴定, 同时根据不同刺激下特定细胞和组织中 TAK1-TABs 复合物磷酸化和去磷酸化的动态调节, TAB2 和 TAB3 这些位点磷酸化修饰后的具体功能作用仍有待确定<sup>[9]</sup>。

**3.2.2 泛素化** 除磷酸化外, 泛素化也是研究最广泛的翻译后修饰之一, 泛素化是一个动态过程, 由泛素激活酶(E1)、泛素结合酶(E2)和泛素连接酶(E3)介导, 根据不同连接类型(如 K6、K11、K27、K29、K33、K48、K63)将泛素组装到靶蛋白上, 由此决定蛋白底物泛素化修饰后的功能, 以调节不同的生物过程<sup>[26]</sup>。

人类 TAB2、TAB3 有两个保守的泛素结合域:

一个 N-端的 CUE 结构域和一个 C-端的 NZF 结构域(图 1)。CUE 结构域是一个通用的泛素结合结构域, 其内包含的苯丙氨酸-脯氨酸(phenylalanine-proline, Phe-Pro, 也被称为 FP)基序对于泛素结合很重要<sup>[51]</sup>, TAB2 和 TAB3 的 FP 基序位点均为 Phe20-Pro21<sup>[7]</sup>。TAB2 和 TAB3 的 CUE 结构域的作用还不清楚, 有研究表明, 缺失 CUE 结构域仅部分降低 TAB2 和 TAB3 激活 NF-κB 的能力, 并不会完全消除它们的活化能力, 原因可能是 CUE 结构域与 NZF 结构域共同协作提供 TAB2 和 TAB3 对 K63 泛素链(TAK1 激活所需)识别的特异性<sup>[25]</sup>, 而缺失 CUE 结构域的 TAB2 和 TAB3 无法区分不同连接类型的泛素链, 因此可能影响了它们与 K63 多聚泛素链的结合从而导致活化能力降低。

TAB2 和 TAB3 的 NZF 结构域能与 K63 或 K48 多聚泛素链结合, TAB2-NZF 和 TAB3-NZF 均包含两类相互依赖的泛素结合位点, 其中一类泛素结合位点主要集中于 NZF 结构域中的锌配位环和苏氨酸-苯丙氨酸(threonine-phenylalanine, Thr-Phe, 也被称为 TF)基序, TAB2 的 TF 基序位点为 Thr674-Phe675, 而 TAB3 则为 Thr693-Phe694; 另一类则为 TAB2-NZF

和TAB3-NZF中保守的三个氨基酸残基位点[组氨酸(histidine, His)、亮氨酸(leucine, Leu)和谷氨酸(glutamic acid, Glu)], TAB2的结合位点为His678、Leu681、Glu685; TAB3则包括His697、Leu700、Glu704。这些结合位点的突变都会导致TAB2和TAB3丧失结合K63多聚泛素链的能力, 也会导致对K48多聚泛素链的亲合力降低<sup>[52-53]</sup>。

首先一方面, TAB2和TAB3通过高度保守的NZF结构域与其他衔接蛋白(如上文所述的RIP和TRAF6)的K63多聚泛素链优先结合<sup>[25]</sup>, 激活TAK1从而激活下游级联调控免疫炎症反应、细胞自噬和凋亡<sup>[54]</sup>。另一方面, 蛋白质泛素化介导TAB2/TAB3的降解从而抑制炎症反应, K48多聚泛素链是蛋白酶体降解的标记, TAB2和TAB3理论上都能通过NZF结构域与K48多聚泛素链结合从而成为体内蛋白质降解的目标, 但TAB2和TAB3与K48链的结合量分别比与K63链的结合量少4倍和78倍<sup>[25]</sup>, TAB3对K48泛素链亲和力远低于TAB2, 因此TAB2可能更显著依赖于K48多聚泛素化-蛋白酶体降解途径<sup>[26]</sup>; 其次三结构域(tripartite motif, TRIM)蛋白家族是一类含有锌指结构域(Ring-finger domain)的E3泛素化连接酶家族, 其中包括TRIM5 $\alpha$ (rh)、TRIM22、TRIM27、TRIM30 $\alpha$ 及TRIM38等TRIM蛋白已被证明靶向TAB2和TAB3介导其溶酶体依赖途径的降解<sup>[4,9,23,55]</sup>, 但其中TAB2和TAB3相关作用位点仍未明确; 最后蛋白质泛素化还可以作为选择性自噬降解的信号<sup>[9]</sup>, 而TAB3也能通过与自噬受体NBR1相互作用介导的选择性自噬途径被降解<sup>[26]</sup>, 因此泛素化有可能通过调节选择性自噬从而调控TAB3的表达水平。

NF- $\kappa$ B激活在多个层面受到高度调节, 去泛素化也在其中起重要作用, 近年来也发现泛素特异性蛋白酶14(ubiquitin-specific protease 14, USP14)作为一种去泛素化酶通过诱导TAB2去泛素化抑制NF- $\kappa$ B的激活, 从而下调炎症反应<sup>[56]</sup>。与之相反, USP15却能通过切割在TAB2分子上形成的K48多聚泛素链同时干扰TAB2与溶酶体的共定位从而抑制TAB2被降解, 还能减弱TAB3与自噬受体NBR1的相互作用从而抑制TAB3在自噬溶酶体中的选择性自噬。增强TAB2/TAB3的稳定性有助于NF- $\kappa$ B的激活加重炎症反应<sup>[22,26]</sup>。

**3.2.3 甲基化** 蛋白质甲基化通过甲基转移酶将甲基从S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosylmethionine, SAM)转移到其他残基上, 通常是赖氨酸(lysine, Lys)或精

氨酸(arginine, Arg), 也包括组氨酸(histidine, His)、半胱氨酸(cysteine, Cys)和天冬酰胺(asparagine, Asn)等。NF- $\kappa$ B对于针对微生物感染的先天免疫防御至关重要, 来自肠致病性大肠杆菌(enteropathogenic *E. coli*, EPEC)的一种III型分泌系统效应蛋白NleE能阻断宿主的NF- $\kappa$ B信号转导。NleE具有前所未有的S-腺苷-L-甲硫氨酸依赖性甲基转移酶活性, 可分别特异性修饰TAB2和TAB3的NZF结构域中的锌配位Cys673和Cys692<sup>[57]</sup>。其中NleE的关键基序<sup>49</sup>GITR<sup>52</sup>对于NleE和TAB2/TAB3的结合至关重要, 来自志贺氏菌6(*Shigella flexneri* 6)的NleE同源物OspZ也能通过<sup>49</sup>GITR<sup>52</sup>基序结合TAB3进而特异性修饰TAB3<sup>[58]</sup>。受到甲基化修饰的TAB2-NZF和TAB3-NZF破坏了锌离子和泛素链的结合活性, 导致TAK1活性下降从而抑制宿主的NF- $\kappa$ B信号转导和促炎细胞因子的产生, 最终下调宿主炎症免疫应答<sup>[57]</sup>。

**3.2.4 O-GlcNAc糖基化** O-GlcNAc糖基化是通过O-GlcNAc糖基转移酶(O-GlcNAc transferase, OGT)将N-乙酰葡萄糖胺(GlcNAc)从UDP-GlcNAc转移到蛋白质丝氨酸或苏氨酸残基的动态过程, 其涉及广泛的细胞核和细胞质蛋白质修饰, 以调节多种细胞过程, 包括转录和信号转导(如TAK1的激活)<sup>[59]</sup>。TAB3在Ser408处的糖基化是TAK1激活所必需的<sup>[60]</sup>, 但TAB2在Thr456处糖基化的功能作用仍尚未被阐明<sup>[9]</sup>, 还需进一步挖掘。

**3.2.5 SUMO化修饰** SUMO(small ubiquitin-related modifier)化修饰是由激活酶(E1)、结合酶(E2)和连接酶(E3)共同介导的, 将SUMO分子共价结合到蛋白质的赖氨酸残基上, 从而动态调控细胞功能<sup>[61]</sup>。在TAK1-TAB复合物中, 目前仅发现, TAB2可以被SUMO化修饰(例如PIAS3, 一种SUMO E3连接酶), 其中TAB2进化上保守的Lys329是主要修饰位点。SUMO化修饰可能是TAB2调控的一种新机制, 其降低了TAB2的活性从而抑制了TAK1的激活, 进而抑制了AP-1的活化<sup>[62]</sup>。

## 4 小结

综上所述, 同源蛋白TAB2/TAB3作为衔接蛋白能通过参与TAK1复合物高级结构的组装或促进底物向TAK1的募集, 从而激活TAK1依赖性MAPK/NF- $\kappa$ B级联促进炎症反应的发生, 并且它们的表达水平及翻译后修饰也在炎症调控方面起至关重要的作用, 这些都在某种程度上说明炎症相关的信号转导网络极

其复杂, 诸如TAB2/TAB3等重要组件的部分变化都有可能影响下游信号转导从而调节机体炎症反应的激活/抑制。同时对靶向调节TAB2/TAB3表达水平的miRNAs以及TAB2/TAB3的翻译后修饰进行深化研究有助于提供一种靶向干预、减轻炎症反应的新思路 and 方向。当然自TAB2和TAB3在早期脊椎动物进化中从共同祖先分裂进化以来, 还是表现出了不可忽视的非冗余功能, 除TAB2或TAB3基因敲除导致的胚胎发育差异以外, 它们在转录表达和修饰方式等方面也并非全然一致, 这些悬而未决的问题仍需要对TAB2/TAB3的结构和功能进行更深入的研究比较。

### 参考文献 (References)

- [1] ZARRIN A A, BAO K, LUPARDUS P, et al. Kinase inhibition in autoimmunity and inflammation [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(1): 39-63.
- [2] TANIGUCHI K, KARIN M. NF- $\kappa$ B, inflammation, immunity and cancer: coming of age [J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(5): 309-24.
- [3] CHO S H, SHIM H J, PARK M R, et al. Lgals3bp suppresses colon inflammation and tumorigenesis through the downregulation of TAK1-NF- $\kappa$ B signaling [J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 65.
- [4] XU Y R, LEI C Q. TAK1-TABs complex: a central signalosome in inflammatory responses [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 608976.
- [5] AASHAQ S, BATOOL A, ANDRABI K I. TAK1 mediates convergence of cellular signals for death and survival [J]. *Apoptosis*, 2019, 24(1/2): 3-20.
- [6] KIM S Y, SHIM J H, CHUN E, et al. Reciprocal inhibition between the transforming growth factor- $\beta$ -activated kinase 1 (TAK1) and apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1) mitogen-activated protein kinase kinases and its suppression by TAK1-binding protein 2 (TAB2), an adapter protein for TAK1 [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(5): 3381-91.
- [7] CHEUNG P C, NEBREDA A R, COHEN P. TAB3, a new binding partner of the protein kinase TAK1 [J]. *Biochem J*, 2004, 378(Pt 1): 27-34.
- [8] LI Q, CHEN L, LUO C, et al. TAB3 upregulates PIM1 expression by directly activating the TAK1-STAT3 complex to promote colorectal cancer growth [J]. *Exp Cell Res*, 2020, 391(1): 111975.
- [9] HIRATA Y, TAKAHASHI M, MORISHITA T, et al. Post-translational modifications of the TAK1-TAB complex [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(1): 205.
- [10] SHINOHARA H, YASUDA T, KUROSAKI T. TAK1 adaptor proteins, TAB2 and TAB3, link the signalosome to B-cell receptor-induced IKK activation [J]. *FEBS Lett*, 2016, 590(18): 3264-9.
- [11] ZHU L, LAMA S, TU L, et al. TAK1 signaling is a potential therapeutic target for pathological angiogenesis [J]. *Angiogenesis*, 2021, 24(3): 453-70.
- [12] BESSE A, LAMOTHE B, CAMPOS A D, et al. TAK1-dependent signaling requires functional interaction with TAB2/TAB3 [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(6): 3918-28.
- [13] CONNER S H, KULAR G, PEGGIE M, et al. TAK1-binding protein 1 is a pseudophosphatase [J]. *Biochem J*, 2006, 399(3): 427-34.
- [14] PRICKETT T D, NINOMIYA-TSUJI J, BROGLIE P, et al. TAB4 stimulates TAK1-TAB1 phosphorylation and binds polyubiquitin to direct signaling to NF- $\kappa$ B [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(28): 19245-54.
- [15] DU K, HE X, DENG J. MicroRNA-16 inhibits the lipopolysaccharide-induced inflammatory response in nucleus pulposus cells of the intervertebral disc by targeting TAB3 [J]. *Arch Med Sci*, 2021, 17(2): 500-13.
- [16] YEUNG Y T, AZIZ F, GUERRERO-CASTILLA A, et al. Signaling pathways in inflammation and anti-inflammatory therapies [J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(14): 1449-84.
- [17] BROGLIE P, MATSUMOTO K, AKIRA S, et al. Transforming growth factor beta-activated kinase 1 (TAK1) kinase adaptor, TAK1-binding protein 2, plays dual roles in TAK1 signaling by recruiting both an activator and an inhibitor of TAK1 kinase in tumor necrosis factor signaling pathway [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(4): 2333-9.
- [18] GAO L, ZHAO H, SUN H, et al. TAB3 overexpression promotes NF- $\kappa$ B activation and inflammation in acute pancreatitis [J]. *Am J Blood Res*, 2020, 10(4): 118-23.
- [19] GAO D, WANG R, LI B, et al. WDR34 is a novel TAK1-associated suppressor of the IL-1R/TLR3/TLR4-induced NF- $\kappa$ B activation pathway [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2009, 66(15): 2573-84.
- [20] BROWN K, VIAL S C, DEDI N, et al. Structural basis for the interaction of TAK1 kinase with its activating protein TAB1 [J]. *J Mol Biol*, 2005, 354(5): 1013-20.
- [21] ZHANG J, MACARTNEY T, PEGGIE M, et al. Interleukin-1 and TRAF6-dependent activation of TAK1 in the absence of TAB2 and TAB3 [J]. *Biochem J*, 2017, 474(13): 2235-48.
- [22] ZHOU Q, CHENG C, WEI Y, et al. USP15 potentiates NF- $\kappa$ B activation by differentially stabilizing TAB2 and TAB3 [J]. *Febs J*, 2020, 287(15): 3165-83.
- [23] CHEN S Y, ZHANG H P, LI J, et al. Tripartite motif-containing 27 attenuates liver ischemia/reperfusion injury by suppressing transforming growth factor  $\beta$ -activated kinase 1 (TAK1) by TAK1 binding protein 2/3 degradation [J]. *Hepatology*, 2021, 73(2): 738-58.
- [24] ISHITANI T, TAKAESU G, NINOMIYA-TSUJI J, et al. Role of the TAB2-related protein TAB3 in IL-1 and TNF signaling [J]. *EMBO J*, 2003, 22(23): 6277-88.
- [25] KANAYAMA A, SETH R B, SUN L, et al. TAB2 and TAB3 activate the NF- $\kappa$ B pathway through binding to polyubiquitin chains [J]. *Mol Cell*, 2004, 15(4): 535-48.
- [26] BRAUN H, STAAL J. Stabilization of the TAK1 adaptor proteins TAB2 and TAB3 is critical for optimal NF- $\kappa$ B activation [J]. *Febs J*, 2020, 287(15): 3161-4.
- [27] MA X, BECKER BUSCAGLIA L E, BARKER J R, et al. MicroRNAs in NF- $\kappa$ B signaling [J]. *J Mol Cell Biol*, 2011, 3(3): 159-66.
- [28] O'CONNELL R M, RAO D S, BALTIMORE D. MicroRNA regulation of inflammatory responses [J]. *Annu Rev Immunol*, 2012, 30: 295-312.
- [29] HUSSAIN T, ZHAO D, SHAH S Z A, et al. MicroRNA 27a-3p regulates antimicrobial responses of murine macrophages infected by mycobacterium avium subspecies paratuberculosis

- by targeting interleukin-10 and TGF- $\beta$ -activated protein kinase 1 binding protein 2 [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1915.
- [30] HART M, WALCH-RÜCKHEIM B, FRIEDMANN K S, et al. MiR-34a: a new player in the regulation of T cell function by modulation of NF- $\kappa$ B signaling [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(2): 46.
- [31] REN X, CUI J, XU T, et al. MicroRNA-128 inhibits the inflammatory responses by targeting TAB2 in miiuy croaker, *Miichthys miiuy* [J]. *Dev Comp Immunol*, 2021, 117: 103976.
- [32] YANG Y, YANG C, GUO Y F, et al. MiR-142a-3p alleviates *Escherichia coli* derived lipopolysaccharide-induced acute lung injury by targeting TAB2 [J]. *Microb Pathog*, 2019, 136: 103721.
- [33] LI Q, LI S, XU C, et al. MicroRNA-149-5p mediates the PM(2.5)-induced inflammatory response by targeting TAB2 via MAPK and NF- $\kappa$ B signaling pathways *in vivo* and *in vitro* [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2021, doi: 10.1007/s10565-021-09638-5.
- [34] LIU F, NIE C, ZHAO N, et al. MiR-155 alleviates septic lung injury by inducing autophagy via inhibition of transforming growth factor- $\beta$ -activated binding protein 2 [J]. *Shock*, 2017, 48(1): 61-8.
- [35] LIU Y, WAN X, YUAN Y, et al. Opposite effects of miR-155 in the initial and later stages of lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammatory response [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2021, 22(7): 590-8.
- [36] SU Y, YUAN J, ZHANG F, et al. MicroRNA-181a-5p and microRNA-181a-3p cooperatively restrict vascular inflammation and atherosclerosis [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(5): 365.
- [37] ZHI L, LIANG J, HUANG W, et al. Circ\_AFF2 facilitates proliferation and inflammatory response of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis via the miR-375/TAB2 axis [J]. *Exp Mol Pathol*, 2021, 119: 104617.
- [38] ZHU J, ZHU F, SONG W, et al. Altered miR-370 expression in hepatic ischemia-reperfusion injury correlates with the level of nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) related factors [J]. *Gene*, 2017, 607: 23-30.
- [39] DING J, HUANG S, WANG Y, et al. Genome-wide screening reveals that miR-195 targets the TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B pathway by down-regulating I $\kappa$ B kinase alpha and TAB3 in hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2013, 58(2): 654-66.
- [40] ZHAO N, WANG R, ZHOU L, et al. MicroRNA-26b suppresses the NF- $\kappa$ B signaling and enhances the chemosensitivity of hepatocellular carcinoma cells by targeting TAK1 and TAB3 [J]. *Mol Cancer*, 2014, 13: 35.
- [41] LI W, QIU X, LIU J, et al. MiR-27a protects against acute lung injury in LPS-treated mice by inhibiting NF- $\kappa$ B-mediated inflammatory response [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11(6): 2980-9.
- [42] HU E, DING L, MIAO H, et al. MiR-30a attenuates immunosuppressive functions of IL-1 $\beta$ -elicited mesenchymal stem cells via targeting TAB3 [J]. *FEBS Lett*, 2015, 589(24 Pt B): 3899-907.
- [43] LIU B, JIANG T, HU X, et al. Downregulation of microRNA-30a in bronchoalveolar lavage fluid from idiopathic pulmonary fibrosis patients [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(6): 5799-806.
- [44] JIANG L, YU L, ZHANG X, et al. MiR-892b silencing activates NF- $\kappa$ B and promotes aggressiveness in breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(5): 1101-11.
- [45] ZHOU X, CHEN J, ZHANG H, et al. MicroRNA-23b attenuates the H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced injury of microglial cells via TAB3/NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11(12): 5765-73.
- [46] ZHU S, PAN W, SONG X, et al. The microRNA miR-23b suppresses IL-17-associated autoimmune inflammation by targeting TAB2, TAB3 and IKK- $\alpha$  [J]. *Nat Med*, 2012, 18(7): 1077-86.
- [47] ZHAO L, ZHANG Y. MiR-342-3p affects hepatocellular carcinoma cell proliferation via regulating NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 457(3): 370-7.
- [48] CHEUNG P C, CAMPBELL D G, NEBREDA A R, et al. Feedback control of the protein kinase TAK1 by SAPK2a/p38alpha [J]. *EMBO J*, 2003, 22(21): 5793-805.
- [49] MENDOZA H, CAMPBELL D G, BURNES K, et al. Roles for TAB1 in regulating the IL-1-dependent phosphorylation of the TAB3 regulatory subunit and activity of the TAK1 complex [J]. *Biochem J*, 2008, 409(3): 711-22.
- [50] STOKOE D, CAUDWELL B, COHEN P T, et al. The substrate specificity and structure of mitogen-activated protein (MAP) kinase-activated protein kinase-2 [J]. *Biochem J*, 1993, 296(Pt 3): 843-9.
- [51] SHIH S C, PRAG G, FRANCIS S A, et al. A ubiquitin-binding motif required for intramolecular monoubiquitylation, the CUE domain [J]. *EMBO J*, 2003, 22(6): 1273-81.
- [52] KULATHU Y, AKUTSU M, BREMM A, et al. Two-sided ubiquitin binding explains specificity of the TAB2 NZF domain [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2009, 16(12): 1328-30.
- [53] SATO Y, YOSHIKAWA A, YAMASHITA M, et al. Structural basis for specific recognition of Lys 63-linked polyubiquitin chains by NZF domains of TAB2 and TAB3 [J]. *EMBO J*, 2009, 28(24): 3903-9.
- [54] GUO W, LI J, HUANG H, et al. LncRNA PCIR is an oncogenic driver via strengthen the binding of TAB3 and PABPC4 in triple negative breast cancer [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 630300.
- [55] GONG J, SHEN X H, QIU H, et al. Rhesus monkey TRIM5 $\alpha$  represses HIV-1 LTR promoter activity by negatively regulating TAK1/TAB1/TAB2/TAB3-complex-mediated NF- $\kappa$ B activation [J]. *Arch Virol*, 2011, 156(11): 1997-2006.
- [56] MIN Y, LEE S, KIM M J, et al. Ubiquitin-specific protease 14 negatively regulates toll-like receptor 4-mediated signaling and autophagy induction by inhibiting ubiquitination of TAK1-binding protein 2 and beclin 1 [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1827.
- [57] ZHANG L, DING X, CUI J, et al. Cysteine methylation disrupts ubiquitin-chain sensing in NF- $\kappa$ B activation [J]. *Nature*, 2011, 481(7380): 204-8.
- [58] ZHANG Y, MÜHLEN S, OATES C V, et al. Identification of a distinct substrate-binding domain in the bacterial cysteine methyltransferase effectors NleE and OspZ [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(38): 20149-62.
- [59] HARDIVILLÉ S, HART G W. Nutrient regulation of signaling, transcription, and cell physiology by O-GlcNAcylation [J]. *Cell Metab*, 2014, 20(2): 208-13.
- [60] TAO T, HE Z, SHAO Z, et al. TAB3 O-GlcNAcylation promotes metastasis of triple negative breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(16): 22807-18.
- [61] KERSCHER O, FELBERBAUM R, HOCHSTRASSER M. Modification of proteins by ubiquitin and ubiquitin-like proteins [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2006, 22: 159-80.
- [62] WANG X, JIANG J, LU Y, et al. TAB2, an important upstream adaptor of interleukin-1 signaling pathway, is subject to SUMOylation [J]. *Mol Cell Biochem*, 2014, 385(1/2): 69-77.