

学校编码: 10384

分类号 \_\_\_\_\_ 密级 \_\_\_\_\_

学号: 21620131152602

UDC \_\_\_\_\_

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

# Caspase 调控 TAK1 激酶功能的研究

The regulation of TAK1 function by caspase

濮云飞

指导教师姓名: 张四清 教授

专 业 名 称: 生物化学与分子生物学

论文提交日期: 2016 年 04 月

论文答辩时间: 2016 年 08 月

学位授予日期: 2016 年 月

答辩委员会主席: \_\_\_\_\_

评 阅 人: \_\_\_\_\_

2016 年 08 月

## 厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为( )课题(组)的研究成果,获得( )课题(组)经费或实验室的资助,在( )实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

# 厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文(包括纸质版和电子版)，允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

(        )1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，于  
年    月    日解密，解密后适用上述授权。

(        )2. 不保密，适用上述授权。

(请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。)

声明人(签名)：

年    月    日

## 摘要

TAK1 是 NF- $\kappa$ B 信号通路中的核心激酶蛋白。它参与先天性免疫、炎症反应、肿瘤形成等众多信号通路，其中在炎症反应和天然免疫通路中被深入研究。在 TAK1 激酶被激活后，它将磷酸化 IKK 和 MAP<sub>2</sub>K 等激酶，进而活化 NF- $\kappa$ B 和 MAPK，从而使细胞的炎症因子表达来产生炎症反应。通过敲除小鼠的 TAK1 发现，小鼠细胞中与炎症和先天性免疫相关的效应因子如 NF- $\kappa$ B、JNK 和 P38 的激活均受到抑制，表明 TAK1 在相关信号通路的调控过程中处于核心地位。

细胞凋亡是一种细胞程序性坏死的方式，当细胞受到凋亡刺激后，细胞将走向凋亡。Caspase 家族既可以作为细胞凋亡过程中的中间环节又可以作为凋亡的最终执行者。因此，在细胞凋亡过程中 Caspase 家族发挥着重要作用。然而，与机体自身调节相关的生理过程除了细胞凋亡还包括炎症反应、细胞自噬等。当细胞发生凋亡时，Caspase 家族可能会对涉及其他生理过程的核心蛋白进行切割。同时，有研究表明，TAK1 具有抑制 Caspase 家族活性的功能。因此，在细胞凋亡情况下，我们对炎症反应中的核心蛋白分子 TAK1 是否受到 Caspase 家族的调节进行了研究。

为了验证猜想，首先我们用 TNF $\alpha$  和 CHX 共同作用来诱导 HeLa 细胞凋亡，实验结果表明 TAK1 在细胞凋亡过程中有被切割现象。而且，这种切割是时间和剂量依赖性的。然后，我们用 caspase 广谱抑制剂 Z-VAD 和蛋白酶体抑制剂 MG132 作用于用 TNF $\alpha$  和 CHX 处理的 HeLa 细胞，发现用 Z-VAD 处理的实验组其内源性 TAK1 的切割被明显抑制，而 MG132 处理的实验组无此效果。因此，可以判断 TAK1 的切割是 caspase 依赖性的。下一步，我们鉴定 TAK1 被 caspase3 切割的位点，为此，我们采取纯体外切割的方法进行鉴定。实验结果表明 TAK1 在 321 位点和 461 位点处的天冬氨酸被切割。在鉴定出位点之后，为了研究切割后的片段的功能，我们对 TAK1 蛋白进行了分段。将 TAK1 的片段 462-579 过表达于 293T 和 HeLa 细胞中，用 TNF $\alpha$  处理后，细胞发生凋亡，并利用荧光素酶报告基因实验检测 NF- $\kappa$ B 的转录活性，结果表明 TAK1 的片段 462-579 能够抑制 NF- $\kappa$ B 的转录活性。同样，将 TAK1 的片段 462-579 过表达于 HT29 中，用 TNF $\alpha$

和 Z-VAD 处理细胞，细胞发生了不同于细胞凋亡的坏死行为。综上，我们判断在细胞凋亡情况下，蛋白 TAK1 受到 Caspase3 的调节，并且切割后的片段在细胞凋亡和细胞坏死方面具有重要的作用。

**关键词：**TAK1；细胞凋亡；细胞坏死

厦门大学博硕士论文摘要库

## Abstract

TAK1 plays an important role in NF- $\kappa$ B signaling pathway, which involves in the process of innate immunity, inflammation and tumor formation. How TAK1 contributes to inflammation and innate immunity has been received depth study recently. It has been revealed that activation of TAK1 induces phosphorylation of IKK and MAP2K, which consequently stimulates the activation of NF- $\kappa$ B and MAPK and then expresses inflammation factors in response to inflammatory. At the same time, in the TAK1 deficiency mice, the activation of inflammation and innate immunity associated effectors such as NF- $\kappa$ B, JNK and p38 reduce, indicates that TAK1 plays a significant role in the related signal pathway.

Apoptosis is a programmed cell death induced by apoptotic stimuli. Members of caspase family can be worked as an intermediate in the process of apoptosis and also as part of the final executor during apoptosis. So, the members of caspase family play key role in this progress. Besides apoptosis, the members of caspase family are associated with the body's own regulating physiological processes including autophagy, inflammation and so on. And the core proteins in these processes may be cleaved by members of caspase family during apoptosis. Meanwhile, TAK1 was reported to inhibit the activity of members of caspase family. Therefore, we further investigate whether the members of caspase family regulate TAK1 under the condition of the apoptosis.

In order to figure out the interaction between TAK1 and caspases family, we treated Hela with TNF $\alpha$  and CHX. We observed that TAK1 was cleaved during apoptosis in time and dose dependent manner. Moreover, the cleavage of TAK1 was significantly suppressed in the presence of Z-VAD, while it was not inhibited after treating with MG132. These data demonstrated that the cleavage of TAK1 was caspase-dependent. Next, we further identified the cleavage sites of TAK1 by caspase3 in vitro. The result showed that D321 and D461 were the cleavage sites of TAK1. Then the three

fragments of TAK1 were produced according the sites and used to study the function of cleaved fragments. Overexpression of the fragment 462aa-579aa of TAK1 in 293T and Hela treated with TNF $\alpha$  and luciferase assay was preformed to examine the transcriptional activity of NF- $\kappa$ B. These data indicated that the fragment 462aa-579aa of TAK1 could induce apoptosis and down regulate the transcription of NF- $\kappa$ B. However, the fragment 462aa-579aa of TAK1 could induce other form of cell death but not apoptosis in HT29 when treated with both TNF $\alpha$  and Z-VAD. Above all, we confirmed that TAK1 was regulated by caspase3 in the condition of apoptosis. We also identified that fragment 462aa-579aa of TAK1 after cleaving by caspase3 played a vital role in inducing cell death, which can be used as the potential target of cancer therapy.

**Key words:** TAK1; Apoptosis; Cell death

目 录

摘 要 .....	I
ABSTRACT .....	III
目 录 .....	V
TABLE OF CONTENTS .....	VI
1.前 言 .....	1
1.1 细胞凋亡与细胞坏死 .....	1
1.2 CASPASE家族 .....	3
1.3 TAK1 蛋白简介 .....	6
1.4 研究目的与意义 .....	10
2. 材料与amp;方法 .....	12
2.1 实验材料 .....	12
2.2 实验仪器 .....	15
2.3 实验方法 .....	15
3. 结果与分析 .....	25
3.1 TAK1 在细胞凋亡刺激时被切割 .....	25
3.2 TAK1 的切割是 CASPASE介导的 .....	26
3.3 TAK1 切割的 CASPASE类型的确定 .....	27
3.4 TAK1 切割位点的确定 .....	28
3.5 TAK1 切割后的片段功能的研究 .....	29
3.6 TAK1 的片段与 TAB1 的结合 .....	34
4.讨 论 .....	36
5.参考文献 .....	38
6.缩略语 .....	45



致 谢 .....47

厦门大学博硕士论文摘要库

**Table of Contents**

<b>Abstract in Chinese</b> .....	<b>I</b>
<b>Abstract in English</b> .....	<b>III</b>
<b>1. Introduction</b> .....	<b>1</b>
1.1 Apoptosis and Cell death .....	1
1.2 The Caspase Family .....	3
1.3 Overview of TAK1 .....	6
1.4 Purpose and Significance of this project .....	10
<b>2. Materials and Methods</b> .....	<b>12</b>
2.1 Materials and Reagents .....	12
2.2 Equipments .....	15
2.3 Methods .....	15
<b>3. Results</b> .....	<b>25</b>
3.1 The cleavage of TAK1 during apoptosis .....	25
3.2 The cleavage of TAK1 is caspase-dependent .....	26
3.3 The caspase type of cleavage TAK1 is identified .....	27
3.4 Identification of caspase cleavage site in TAK1 .....	28
3.5 The function of TAK1 Fragments after cleavage .....	29
3.6 TAK1 Fragments bind with TAB1 .....	34
<b>4. Discussion</b> .....	<b>36</b>
<b>5. References</b> .....	<b>38</b>
<b>6. Abbreviations</b> .....	<b>45</b>
<b>Acknowledgements</b> .....	<b>47</b>

## 1.前言

### 1.1 细胞凋亡与细胞坏死

#### 1.1.1 细胞凋亡与细胞坏死的概念的提出

在很长一段时间内,学者们一直认为细胞的死亡方式有两种即细胞凋亡和细胞坏死。其中认为细胞凋亡是受其内部的信号分子调控的,由 Kerr 等最早提出<sup>[1]</sup>,同时认为细胞坏死是不受细胞内信号分子调控。直到 2005 年 Degterev 等提出程序性细胞坏死概念,这才打破以往细胞坏死是不受细胞内信号分子调控这一传统观念<sup>[2]</sup>。随着 2009 年 RIP3 在细胞坏死中作用的阐明<sup>[3]</sup>,细胞坏死在生物医学领域的研究正式拉开帷幕并成为生物医学领域的热点,慢慢地在细胞坏死中起重要作用的其他蛋白被发现,细胞坏死的机理也被阐明<sup>[4-6]</sup>,以及细胞坏死在免疫系统中的作用也备受关注。

#### 1.1.2 细胞凋亡与细胞坏死的特点

细胞凋亡和细胞坏死特点各不相同,在细胞形态上就可被区分开来,细胞发生死亡的机制和细胞最终的结局也是不相同的。

当细胞发生凋亡时,其细胞膜系统发生皱缩,导致细胞体积和细胞核变小,细胞质浓度变大,膜通透性发生改变以及膜电位消失,最终导致凋亡小体的出现。此过程中由于没有细胞内含物的释放不会引起机体的炎症反应,产生的凋亡小体将被吞噬细胞所吞噬<sup>[7]</sup>。

而细胞发生坏死时,细胞形态变圆,同时细胞器形态也发生改变(线粒体和溶酶体形态的改变),细胞内活性氧浓度不断升高,最终线粒体膜和溶酶体膜的破裂导致活性氧释放,细胞膜发生破裂,细胞发生坏死。由于此过程中细胞内含物的释放所以会引起机体的炎症反应<sup>[8]</sup>。

#### 1.1.3 细胞凋亡与细胞坏死的分子机制

细胞凋亡和细胞坏死均可以被外源的死亡受体所激活,不同之处在于除死亡受体激活之外,细胞凋亡主要还包括线粒体的内源途径<sup>[9]</sup>;而细胞坏死则主要包

括死亡受体激活和病原体模式识别受体激活形式。具体分子机制如下：

经典的细胞凋亡途径包括以下两条：一是死亡受体介导的外源激活途径，其中死亡受体和配体主要包括：FasL/FasR，TNF- $\alpha$ /TNFR1<sup>[10-14]</sup>等。当细胞外的配体分子如 Fas 与细胞内的 FasR 受体分子结合时，FasR 中所含有死亡结构域部分会去招募凋亡信号通路中其他信号分子 FADD，然后 FADD 和 caspase8 形成 DISC 即死亡诱导信号复合物<sup>[15, 16]</sup>。为了扩大凋亡信号，细胞内的 caspase8 前体会通过自身切割方式而变成活化形式，去切割 caspase3 酶原，使 caspase3 活化。活化后的 caspase3 将切割下游底物并进一步活化其它 caspases，从而启动整个细胞凋亡信号。二是细胞内源途径，此通路中所接受的细胞凋亡刺激为非死亡受体的配体分子。当这些刺激作用细胞时，所产生的细胞信号将改变线粒体膜通透性使得线粒体中的细胞色素 c 释放到细胞质中。释放后的细胞色素 c 与 Apaf-1 结合，通过招募 caspase9 形成凋亡复合体。同样为了扩大凋亡信号，caspase9 前体通过自身切割变成活化形式，从而去切割 caspase3 和 caspase7 酶原<sup>[17, 18]</sup>，进而诱导细胞凋亡。

而从目前的研究看来，涉及到与细胞信号通路相关的细胞坏死主要是细胞外源途径。有两种受体一是细胞外的死亡受体，其死亡受体主要包括：Fas<sup>[19]</sup>，TNFR1，TNFR2<sup>[19,20]</sup>等。以 TNFR1 为例，死亡受体的配体分子与受体分子结合后，受体会招募其他蛋白形成复合物 1。复合物 1 的形成是为了进一步形成 DISC，从而诱导细胞坏死。DISC 中包含 caspase8，TRADD，FADD 以及去泛素化的 RIP1，其中 RIP1 的招募对细胞坏死是至关重要的<sup>[21]</sup>。另一受体是病原模式识别受体，此类受体分子的特点是均含有 RHIM 结构域包括有 TRIF、DAI 等。以 DAI 为例，当鼠巨细胞病毒感染时，通过 DAI 与 RIP3 相互作用同时需要 MLKL 的参与，从而诱导细胞的坏死，此过程中 RIP1 是非必须的<sup>[22]</sup>。

### 1.1.4 细胞凋亡和细胞坏死研究的意义

细胞凋亡一种通过信号通路来调控细胞死亡从而稳定细胞内环境的手段，它可以清除无法修复的受损组织，从而使组织得到自我更新。细胞凋亡与细胞增殖在机体正常的情况下一般处于动态平衡状态，当这种平衡状态被打破后，很多疾病将会发生。例如，凋亡信号通路受到阻断后，细胞将持续增殖下去，机体中的细胞不断增多，从而导致肿瘤的发生。所以凋亡信号通路的研究为肿瘤的治疗提

供了方向,同时提高肿瘤细胞细胞凋亡的敏感度也是治疗肿瘤的重要策略。从市场上来看,目前已经研制出多个针对凋亡信号通路中的明星分子的抗肿瘤药物例如促凋亡蛋白 Bid 的模拟肽等。同样,如果细胞凋亡过度也将导致的各种疾病的发生例如神经退行性疾病亨廷顿舞蹈症,由于亨廷顿蛋白被活化的 caspase3 切割后,会产生毒性核包涵体。其可以加速神经元凋亡同时增加了亨廷顿蛋白的进一步的切割<sup>[23]</sup>。

相对而言,细胞坏死主要与机体的免疫系统、机体的炎症反应相关。在免疫系统中,细胞的增殖和细胞坏死处于平衡状态。当细胞发生感染时,细胞坏死将受到抑制,淋巴细胞将大量增殖,以用来应对外来病菌<sup>[24]</sup>。当感染物清除完成后,将由细胞坏死发挥作用,清除大量增殖的淋巴细胞。一旦细胞坏死有缺陷将会引起机体自身免疫缺陷病<sup>[21]</sup>。同时,也有越来越多的证据表明细胞坏死参与淋巴细胞的增殖与免疫应答<sup>[25,26]</sup>。在炎症反应方面,细胞坏死的效应就是使细胞膜破裂,释放细胞内容物,从而引起炎症反应<sup>[27]</sup>。有研究表明儿童的炎症性肠病和细胞坏死所引起的炎症反应密切相关,通过对细胞坏死的研究有可能为该疾病的治疗找到新的治疗靶点<sup>[28]</sup>。

## 1.2 Caspase 家族

Caspase 家族是一组具有相似结构的,以底物的天冬氨酸位点为切割靶点的蛋白酶<sup>[29]</sup>。在通常情况下,Caspase 家族以无活性的酶原形式存在。caspase 的激活一般从启动 caspase 开始,然后通过级联放大的作用完成凋亡信号的扩大化。从目前研究来看,Caspase 家族所发挥的功能涉及到细胞生物学的各个领域包括细胞凋亡、细胞坏死、细胞增殖、分化以及炎症反应等,跟 Caspase 家族相关的疾病也有很多如肿瘤、风湿性关节炎等。在 caspase 研究中,Caspase 家族在生物学过程中所涉及的底物的研究是最重要的。

### 1.2.1 Caspase 家族的结构与分类

Caspase 家族在生物学功能上具有相似性,而这种功能相似性由蛋白酶的结构所决定。从目前的研究来看,Caspase 家族成员一般包含 N 端的结构域、大亚基和小亚基三部分(如图 1.1 所示)。

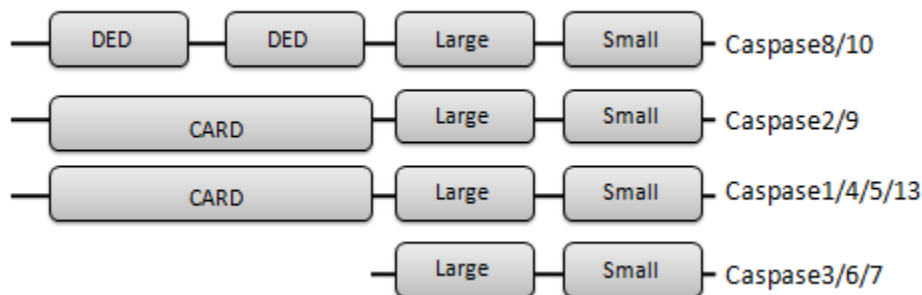


图 1.1 Caspase 家族的结构

Fig.1.1 Structure of mammalian Caspases

从图 1.1 可以看出各类 caspase 最大的区别在于 N 端的结构域，同时，N 端的结构域也决定着各类 caspase 的生物学功能，也是我们分类的依据。因此根据 N 端的结构域我们将 Caspase 家族分类如下：1. 凋亡启动 caspase，其 N 端的结构域中一般包含 DED (Death effector domain) 结构域 (如 caspase-8/-10) 或者 N 端的结构域中包含 CARD (Caspase recruitment domain) 结构域 (如 caspase-2/-9)，一般在细胞凋亡过程中起启动作用而得名。2. 炎症 caspase<sup>[30]</sup>，其 N 端的结构域中包含 CARD 结构域，主要在炎症反应过程发挥作用 (如 caspase-1/-4/-5/-13)。3. 执行 caspase，其 N 端的结构域一般很短，一般位于细胞凋亡信号通路的下游来完成对某些底物的切割 (如 caspase-3/-6/-7)，最终导致细胞凋亡来发挥作用。然而，对于 caspase 的划分并不是一成不变的，例如 caspase-8 既可以作为凋亡启动 caspase 启动细胞凋亡，也可以作为执行 caspase 去切割特异性底物 Bid，同样 caspase-3 既可以作为执行 caspase 去切割特异性底物也可以激活其他 caspase 蛋白酶体 (如 caspase-6)。所以，可以看出 caspase 的功能是十分复杂的。

### 1.2.2 Caspase 家族蛋白酶的活化与底物识别

Caspase 家族蛋白酶通常以无活性的前体的形式存在。当受到信号刺激时，蛋白酶原会发生剪切而活化，此过程如下：首先切去羧基端的小亚基，然后分离大亚基和 N 端的结构域，最后大小亚基聚合形成一个四聚体而具有活性<sup>[31]</sup>。Caspase 家族蛋白酶的活化方式一般有三种形式：同性活化、转活化和其它活化形式。1. 同性活化，是指蛋白酶原由于局部浓度升高而引发的自我切割活化形式 (如炎症 caspases 和凋亡起始 caspases)。2. 转活化，是指有其它非自身蛋白酶的切割而诱导的活化形式 (如凋亡执行 caspases)。举例来说，在凋亡刺激下，通

过自身活化的 caspase8 会去切割其下游的 caspase3, 从而激活 caspase3。3. 其它活化形式, 是指在其它非凋亡蛋白酶的作用下所进行的活化形式。举例来说, 颗粒酶 B 可以激活 caspase7。

当 Caspase 家族蛋白酶活化后, 通过特异性识别与底物结合, 并在特定切割位置进行切割。通过晶体结构和模拟肽段研究, 表明特异性识别底物是由四聚体中小亚基所决定的<sup>[32]</sup>。所以, Caspase 家族蛋白酶活化对于其识别底物以及发挥活性是非常重要的。

### 1.2.3 Caspase 家族与细胞凋亡的调控

在前面的细胞凋亡与细胞坏死部分我们初步介绍了细胞凋亡途径, 而细胞凋亡受到各种信号相互影响和调控。例如, 在细胞中, Caspases 家族蛋白酶的活性受 Bcl-2 家族的同源蛋白的调控, 以促进细胞凋亡或抑制细胞凋亡。有研究表明 Bcl-2 家族的同源蛋白中的 Bax<sup>[33]</sup>蛋白可与 caspase 相互作用而裂解, 裂解后的产物可以激活下游的 caspase, 导致凋亡信号的级联放大。同样, Bcl-2 家族的同源蛋白中的 Bid<sup>[34, 35]</sup>蛋白在胞浆中以无活性的形式存在。当细胞受到凋亡信号刺激时, 激活的 caspase8 会切割 Bid, 从而释放细胞色素 c 来放大细胞凋亡信号。除了 Bcl-2 家族的同源蛋白外, p53、c-myc 等也参与细胞凋亡的调控。例如, 当细胞受到辐射损伤时, 可诱导 p53 的表达来修复 DNA 或者诱导细胞凋亡。有研究表明, caspase 参与 p53 所诱导的细胞凋亡<sup>[36]</sup>。

### 1.2.4 Caspase 家族所切割的相关底物类型

根据前面的介绍, 我们知道当细胞受到凋亡信号刺激后, 会激活相关的 caspase。在凋亡调节过程中, caspase 通过切割特定的靶蛋白来调节细胞凋亡, 从细胞凋亡效应来看 caspase 是通过切割特定的靶蛋白来执行细胞凋亡的功能的。目前来看, caspase 家族所切割的相关底物类型大概包括: 1.细胞凋亡调节相关蛋白, 例如 Bcl-2 家族的同源蛋白在细胞凋亡过程中被切割; 2.细胞周期调控与细胞增殖调控相关调节蛋白, 例如凋亡过程中, caspase-3 切割 cyclin E<sup>[37]</sup>, 从而导致细胞周期的停滞, 细胞走向凋亡; 3. DNA 损伤修复相关蛋白, 例如 DNA 修复蛋白 PARP 的切割, 切割后的 PARP 将不具备 DNA 修复功能<sup>[38]</sup>; 4.细胞自噬相关蛋白以及在凋亡过程中其他信号转导通路中发生切割的蛋白, 例如蛋白激

酶类, caspase 通过对一些蛋白激酶如 AKT 的切割, 使 AKT 失去激酶活性, 从而失去对细胞凋亡的应答<sup>[39]</sup>。5.细胞粘附与细胞骨架相关蛋白, 例如对 FAK 切割, 使细胞骨架解体<sup>[40]</sup>等等。

### 1.2.5 Caspase 家族的非凋亡功能

除了在细胞凋亡中 Caspase 家族发挥着重要作用, Caspase 家族在机体免疫、细胞增殖与分化等一些非凋亡领域也起着重要作用<sup>[31,41]</sup>。例如在机体免疫方面, 当机体受到细菌或病毒感染时, caspase1 被炎症小体激活, 激活后 caspase1 将促进 IL-1 $\beta$  的成熟。以对外来物做出应答<sup>[31, 42]</sup>。在细胞增殖方面, 有研究表明 caspases8 对于 T 细胞的增殖是必须的<sup>[43]</sup>。

Caspase 家族除了在以上几个领域发挥着功能外, 还发现 Caspase 家族还可能在神经退变、细胞迁移等领域也有着重要作用<sup>[31]</sup>。所以, 进一步完善 Caspase 家族在其它领域的功能以及寻找更多 Caspase 家族的底物具有非常重要的意义, 这也是本课题开展的意义所在。

## 1.3 TAK1 蛋白概述

### 1.3.1 TAK1 蛋白简介

TAK1 又被称为 MAP3K7 即 MAPKKKs 家族成员之一, 由于受 TGF- $\beta$  转录调控而得名转化生长因子  $\beta$  激活激酶 1。所以, TAK1 也是一个丝氨酸苏氨酸激酶<sup>[44]</sup>。TAK1 主要参与的信号通路主要包括炎症信号通路和先天性免疫信号通路。在炎症信号通路中 TAK1 可以被一系列的炎症细胞因子所激活, 如肿瘤坏死因子 TNF $\alpha$ 、白细胞介素 1 等; 在先天性免疫信号通路中 TAK1 可以被 CD40、Toll 样受体激活。研究表明, 激活后的 TAK1 可以进一步激活其下游的 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 信号通路, 进而促使细胞表达各种炎症反应中的细胞因子以应对细胞所受的各种刺激<sup>[45]</sup>。因而, 对 TAK1 活性的调控研究(包括激活和失活)在维持机体的稳态和应激方面具有重要的作用。

### 1.3.2 TAK1 蛋白的结构

人的 TAK1 基因有 4 种亚型, 其 N 端的氨基酸序列具有高度的保守性, 亚型的差别主要在 C 端。TAK1 蛋白的基本结构如 1.2 图所示。



Degree papers are in the “[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)”.

Fulltexts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to [etd@xmu.edu.cn](mailto:etd@xmu.edu.cn) for delivery details.