

编者按 在《中山大学学报(医学版)》创刊40周年之际,特约与免疫学研究相关的5篇专家综述。医学科学研究发现免疫与很多重大疾病如感染、肿瘤、心脑血管病等的发生发展均有密切联系。因此,免疫学研究已经成为现代医学研究的前沿学科,受到广泛关注。本次刊出的专家综述高度阐述、归纳和总结了相关领域从微生物免疫到肿瘤免疫,从免疫分子机制到临床应用的最新进展,同时也为我们展示了各位学者在基础研究和临床实践中取得的优秀成果。

TBK1在抗病毒固有免疫中的作用及其调控机制

赵 伟

(山东大学基础医学院免疫学系, 山东 济南 250012)



作者简介: 山东大学基础医学院教授, 博士生导师; 国家优秀青年基金获得者; 英国医学科学院牛顿高级学者(Newton Advanced Fellowship), 山东省杰出青年基金获得者; 山东大学首批齐鲁(仲英)青年学者; 第三届中国免疫学青年学者奖获得者; 中华医学会微免分会青年委员, 山东微生物学会副理事长, 山东省医学会微免分会副主委, 山东免疫学会青工委副主委。致力于病毒感染与固有免疫的研究工作, 相关成果以通讯作者发表于J Exp Med(2017, 2012)、Nat Commun(2016, 2014)、PNAS(2017)、Cell.Rep(2017)、Oncogene(2018)、J Immunol(2016, 2015, 2013)等杂志; 现承担国家重点研发计划、国家自然科学基金优青项目、国际合作及面上项目等多项。E-mail: wzhaos@sdu.edu.cn

摘 要: TANK结合激酶1(TBK1)在抗病毒固有免疫信号通路中起关键的枢纽作用。一方面, TBK1可接受来自于多种模式识别受体(PRR)的活化信号; 另一方面, 活化的TBK1作为激酶, 可对转录因子IRF3/IRF7等底物进行磷酸化修饰, 开启抗病毒固有免疫反应。本文综述了TBK1参与的抗病毒固有免疫信号通路, 及其表达与活化的调节机制。

关键词: TBK1; 固有免疫; 抗病毒免疫

中图分类号: R392 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-3554(2020)01-0001-06

The Function and Regulatory Mechanism of TBK1 in Antiviral Innate Immunity

ZHAO Wei

(Department of Immunology, School of Basic Medical Science, Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China)

Correspondence to: ZHAO Wei; E-mail: wzhaos@sdu.edu.cn

Abstract: TANK-binding kinase 1 (TBK1) acts as the hub of antiviral innate immune signal transduction. On the one hand, TBK1 could be activated by a variety of pattern recognition receptors (PRR). On the other hand, as a critical kinase, activated TBK1 phosphorylates varieties of substrates, such as transcription factors interferon regulatory factor 3 (IRF3) and IRF7, resulting in the initiation of antiviral innate immune responses. In this review, we put emphasis on the TBK1 associated antiviral innate immune signaling, as well as the regulation mechanisms of TBK1 expression and activation.

Key words: TBK1; innate immunity; antiviral immunity

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2020, 41(1): 1-6]

收稿日期: 2019-11-11

基金项目: 国家自然科学基金(81622030, 31870866, 81861130369); 国家重点研发计划(2017YFC1001100-03)

病毒性疾病是严重影响人类健康的全球性问题。多种致病病毒,如流感病毒、埃博拉病毒的感染,起病急且致死率高;而乙型肝炎病毒在急性感染得到有效遏制后,仍会有少量病毒DNA持续存在于被感染细胞中,从而形成慢性感染。固有免疫是机体抵抗病毒感染的首要防线,同时也是连接适应性免疫的桥梁,因此,固有免疫在抵抗病毒感染过程中发挥至关重要的作用。TRAF家族相关的NF- κ B激活因子(TRAF family member-associated NF- κ B activator, TANK)结合激酶1(TANK-binding kinase 1, TBK1)是DNA及RNA病毒介导的固有免疫信号通路活化的关键激酶。TBK1包含N端激酶结构域(kinase domain, KD)、中间的泛素样结构域(ubiquitin-like domain, ULD)、 α 螺旋折叠二聚体结构域(α -helical scaffold dimerization domain, SDD)及C端结构域(C-terminal domain, CTD)^[1]。其中,ULD结构域具有调节作用,而KD结构域则作为TBK1的功能结构域,负责对底物进行磷酸化修饰^[2]。TBK1活化后磷酸化其下游转录因子IRF3,促使IRF3发生二聚化并入核,介导I型干扰素的表达。I型干扰素进而通过自分泌、旁分泌及内分泌的形式与细胞膜表面干扰素受体(type I IFN receptor, IFNAR)结合,开启JAK-STAT信号通路^[3]。随后活化的转录因子STAT复合体可诱导百余种干扰素诱导基因(interferon-stimulated genes, ISGs)的表达,帮助机体迅速建立抵抗病毒入侵的状态。因此,TBK1的适度活化对于抗病毒免疫反应至关重要。本文将阐述TBK1参与的抗病毒固有免疫信号通路及其活化调控机制。

1 TBK1参与的抗病毒固有免疫信号通路

病毒在感染机体时,释放其自身遗传物质(RNA或DNA)并进行转录及复制,以便完成其生活周期。这些具有高度保守性的来源于病毒的分子,即称为病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMP)。PAMP在宿主体内被进化高度保守的识别受体所识别,并开启固有免疫信号通路。这些可被PAMP活化的宿主分子,称为模式识别受体(pattern recognition receptors, PRR)。PRR种类众多,部分Toll样受体

(Toll-like receptors, TLR)、维甲酸诱导基因样受体家族(retinoic acid-inducible gene-1 (RIG-I) like receptors, RLR)以及DNA识别受体(DNA sensors)均参与了病毒的识别过程。这些分布于细胞不同亚区域的TLR、RLR及DNA识别受体等,构成了严密的病毒检测网络,有效杜绝了一切病毒可能入侵的途径。这些识别受体一旦活化,即可通过不同的接头分子将活化信号传递给TBK1,在启动抗病毒固有免疫反应的同时,也为适应性免疫的开启奠定了基础。

1.1 TLR家族

Toll样受体家族是最早发现的模式识别受体。其中定位于内体膜上的TLR3及TLR7/8可分别识别经细胞吞噬作用而进入体内的双链RNA及单链RNA^[4-5]。在识别对应的配体后,TLR3及TLR7/8可分别通过招募TRIF(TLR/IL-1R domain-containing adaptor protein inducing IFN- β)和MyD88(myeloid differentiation factor 88),进而活化TBK1。

1.2 RLR家族

RLR则负责监控释放至胞浆中的病毒RNA。RLR家族主要包括RIG-I及黑色素瘤分化相关基因5(melanoma differentiation-associated gene 5, MDA5)两个成员,前者可识别5'端带有三磷酸及短双链RNA,后者则可识别长双链RNA^[6]。两者在识别病毒RNA后,可通过自身CARD结构域与定位在线粒体膜上的线粒体抗病毒信号分子(mitochondrial antiviral signaling, MAVS,又称为IPS-1, VISA, CARDIF)结合,进而将活化信号传递至MAVS^[7]。MAVS的活化依赖于其在线粒体膜上的“腕病毒样”多聚化过程,进而诱导TBK1的磷酸化。除RLR外,RNA聚合酶III(RNA polymerase III, POL III)、内切核糖核酸酶L(RNase L)及2'-5'-寡腺苷酸合成酶(2'-5'-oligoadenylate synthetase, OAS)也可识别病毒特有的RNA结构,辅助RLR进行识别^[8-10]。

1.3 DNA识别受体

与病毒RNA具有区别于宿主RNA独特的结构特点不同,病毒DNA往往与宿主DNA并无二致。负责识别病毒DNA的是环GMP-AMP合酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)^[11]。在病毒入侵机体后,定位于细胞膜的cGAS进入胞浆,结合DNA而活化,并将ATP及GTP催化成为环GMP-AMP(cyclic GMP-AMP, cGAMP)^[12-13]。cGAMP可

作为第二信使与接头分子干扰素基因刺激因子(stimulator of IFN genes, STING, 又称为 MITA、MPYS、ERIS 及 TMEM173)结合,后者可进一步活化TBK1并开启下游抗病毒固有免疫信号通路^[14]。

2 TBK1活化的调控机制

抗病毒固有免疫活化是把“双刃剑”。一方面,机体在病毒感染时,若不能产生足够的活化信号,则会导致病毒在体内的过量累积及病毒性疾病的发生。另一方面,过度或持续的活化则会引起机体的组织损伤及自身免疫疾病的产生。以流感病毒为例,流感病毒是负链RNA病毒,具有变异迅速且致病性高的特点。在流感病毒感染机体的过程中,宿主的抗病毒固有免疫应答所产生的I型干扰素对病毒的有效清除至关重要^[15]。然而过度的免疫应答所引起的细胞因子风暴等又是介导病理损伤的主要因素^[16]。因此,机体需要多种调节因子对抗病毒固有免疫信号进行精密调控,从而达到免疫反应适度活化的目的。作为抗病毒固有免疫信号通路中的关键激酶,TBK1的活化亦需多种正调及负调因子的相互协同及制约,从而达到“阴阳平衡”的机体稳态^[17-18]。

2.1 磷酸化修饰

TBK1的磷酸化修饰与其活化水平密切相关。在TBK1的自活化模型中,静息状态的TBK1以二聚体形式存在,分子间激酶活性区互不接触。在接收到活化信号后,TBK1发生折叠且开始成簇聚集,使得分子间相互接触而激活激酶活性区,第172位丝氨酸发生磷酸化。随着TBK1二聚体聚集的增多,磷酸化的TBK1会进一步通过反式自活化的方式激活更多的TBK1,达到级联放大的活化效果^[19]。在这一自磷酸化过程中,多种激酶及磷酸酶参与其中,精确调控TBK1的活化程度。糖原合成酶激酶3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β)是最早发现的参与TBK1磷酸化的关键激酶,可与TBK1结合从而辅助TBK1的自身磷酸化^[20]。Raf激酶抑制蛋白(Raf kinase inhibitory protein, RKIP)是TBK1激酶的底物,RKIP在被TBK1磷酸化后,可进一步促进TBK1的自身磷酸化,从而形成正反馈回路^[21]。此外,第179位酪氨酸(Y179)的磷酸化对TBK1的活性有促进作用,当TBK1的第179位酪氨酸发生突变后,TBK1在

S172的自身磷酸化大幅降低^[22],这一过程由酪氨酸激酶Src进行催化^[22]。相反地,TBK1活化信号的终止则由一系列磷酸酶调控。一旦其S172的磷酸基团被去除,TBK1则回复至未激活状态,从而实现抗病毒固有免疫信号的减弱或终止。蛋白磷酸酶1B(protein phosphatase 1B, PPM1B)、蛋白磷酸酶4(PP4)及Cdc25A,均参与这一过程^[23-25]。除直接对S172的磷酸基团进行添加或水解外,机体亦存在其他间接途径对TBK1活性进行调控。如糖皮质激素可靶向TBK1并抑制其S172的磷酸化水平^[26]。而Src蛋白激酶家族成员Lck、Hck及Fgr则能通过催化TBK1第354及394位酪氨酸残基,产生空间位阻从而抑制TBK1的二聚化及S172位磷酸化^[27]。

2.2 泛素化修饰

泛素化修饰是机体内十分常见的蛋白翻译后修饰类型。其中,K63位多聚泛素化多与蛋白的活化有关。RING家族成员128(RING finger protein 128, RNF128)特异性催化TBK1第30位及401位赖氨酸残基的K63多聚泛素化修饰,从而促进TBK1的S172磷酸化^[28]。E3泛素连接酶Nrdp1,在抑制炎症细胞因子表达的同时,还可通过对TBK1的K63位多聚泛素化修饰促进TBK1的活化,从而正调抗病毒固有免疫信号通路的活化^[29]。TRAF3及MIB1/MIB2亦发挥相似的作用^[30-31]。与之相对立的是去泛素化酶泛素特异性蛋白酶2b(ubiquitin-specific protease 2b, USP2b)及CYLD(cylindromatosis),二者均能够特异性水解TBK1的K63位多聚泛素化链,从而阻止TBK1的活化信号向下游传导^[32-33]。

泛素-蛋白酶体途径是机体内重要的蛋白降解途径,主要通过K48位多聚泛素化修饰来实现。机体可通过不同的E3泛素连接酶,特异性地对底物进行泛素化修饰,从而稳定靶蛋白的表达或介导其降解。同时,机体内的另一类酶-去泛素化酶,则会选择性地去除靶蛋白的泛素链,从而对E3泛素连接酶的功能起到拮抗作用。通过对底物的泛素化-去泛素化,机体得以精确调控关键分子的表达水平^[34]。我们课题组在研究RNA病毒介导的抗病毒固有免疫调控时发现,TRAF结合蛋白(TRAF-interacting protein, TRIP)可特异性促进TBK1的K48位偶联多聚泛素化修饰,从而介导TBK1发生蛋白酶体途径的降解,终止下游信号

的活化^[35]。我们同时还发现,泛素特异性蛋白酶1(USP1)在与 USP1 相关因子 1(USP1-associated factor 1, UAF1)结合的条件下,能够去除位于 TBK1 的 K48 位偶联多聚泛素化链,保护 TBK1 不被蛋白酶体所识别及水解,进而促进抗病毒固有免疫反应^[36]。值得一提的是,USP1/UAF1 在病毒感染后表达上调,因此使 TBK1 的表达量能够在病毒感染期间维持在较高水平,形成级联放大因子,迅速开启固有免疫信号通路应对机体的危险信号^[36]。TRIP 和 USP1/UAF1 复合体,分别作为“阴阳”的两极,根据机体的生理及病理状态,将 TBK1 的表达量精确地维持在适度的位置。

病毒感染后,模式识别受体 NLR 家族成员 NLRP4 可与 TBK1 结合,通过招募 E3 泛素连接酶 DTX4,催化 TBK1 第 670 位赖氨酸残基的 K48 位偶联泛素化修饰,介导 TBK1 的降解^[37]。有报道表明,NLRP4 对 DTX4 的招募作用依赖于 TBK1 的第 527 位丝氨酸残基磷酸化修饰,而这一修饰作用则由双特异性酪氨酸磷酸化调节激酶 2(dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation-regulated kinase 2, DYRK2)催化^[38]。DYRK2、NLRP4 及 DTX4 的作用如同环环相扣的锁,需要完全解开才能引发对 TBK1 的降解作用。具有相似功能的还有 E3 泛素连接酶 TRIM 家族成员 TRIM27,其介导 TBK1 的 K48 位多聚泛素化修饰及蛋白酶体途径降解作用需要 Siglec1、DAP12 及 SHP2 的共同调节^[39]。

除 K48 及 K63 位偶联泛素化修饰外,机体还存在 K6、K11、K27、K29、K33 位偶联泛素化修饰类型,然而其功能尚不明确。有报道指出,TBK1 的 K33 位偶联泛素化修饰可通过与 K48 位泛素化修饰竞争同一 TBK1 的赖氨酸位点的方式,有效抑制 TBK1 蛋白酶体途径的降解^[40]。USP38 则可特异性去除 TBK1 的 K33 位多聚泛素化链,从而使得 TRIP、DTX4 等 E3 泛素连接酶对其进行 K48 位的泛素化修饰^[40]。

2.3 表观遗传调控

表观遗传修饰可通过不修改基因组序列的方式,使得靶基因获得可遗传的改变,如 DNA 修饰、

组蛋白修饰、以及非编码 RNA 介导的表观遗传调控等^[41]。TBK1 第 241 位赖氨酸残基的乙酰化修饰对其活化具有重要作用。组蛋白去乙酰化酶 9(histone deacetylase, HDAC9)能够特异性去除 TBK1 第 241 位赖氨酸残基的乙酰化修饰,从而赋予 TBK1 活性并激活下游信号^[42]。值得注意的是,HDAC9 的表达还受到 DNA 甲基转移酶 3a(DNA methyltransferase 3a, Dnmt3a)调控。后者可催化 Hdac9 启动子区的甲基化修饰,进而抑制组蛋白 H3K27 三甲基化修饰并促进 HDAC9 的转录^[42]。

2.4 其他调控方式

越来越多的研究表明,除经典的磷酸化修饰、泛素化修饰等修饰类型外,机体内存在十分多样的修饰类型,协同调控 TBK1 的表达及活化水平。SUMO(small ubiquitin-like modifier)化是类泛素化修饰类型之一。研究发现,TBK1 第 694 位赖氨酸残基的 SUMO 化修饰对 TBK1 与其接头蛋白的结合密切相关^[43]。ADP-核糖酶(ADP-ribosylase TIPARP)在 RNA 病毒感染后,能够催化 TBK1 S172 位的 ADP-核糖基化,通过占位作用阻止 TBK1 S172 位自身磷酸化及下游信号通路的活化^[44]。

3 结 论

TBK1 作为连接多种 PRR 的桥梁及诱导 I 型干扰素的关键接头分子,其活化须受到严格的调控,以避免免疫抑制或过度活化所导致的疾病发生。目前,对 TBK1 活化调控的研究多集中于 TBK1 的翻译后修饰水平,如磷酸化修饰、泛素化修饰及其他相关蛋白质修饰类型。而随着对细胞调控认识的加深,对 TBK1 调控的研究已具有向表观遗传修饰方向发展的趋势。考虑到越来越多的疾病被证实与免疫稳态的失衡相关,系统深入地研究免疫信号通路的调控网络则显得尤为重要。作为固有免疫信号通路的关键节点分子,TBK1 可作为治疗自身免疫疾病及病毒感染性疾病的潜在靶点^[45]。研究如何利用免疫疗法对机体的调控网络进行干预,将机体恢复至免疫平衡的状态,对治疗相关疾病均具有重要的理论及应用价值。

参考文献

[1] Larabi A, Devos JM, Ng SL, et al. Crystal struc-

ture and mechanism of activation of TANK-binding kinase 1 [J]. Cell Rep, 2013, 3(3): 734-746.

[2] Ikeda F, Hecker CM, Rozenknop A, et al. Involve-

- ment of the ubiquitin-like domain of TBK1/IKK- γ kinases in regulation of IFN-inducible genes [J]. *EMBO J*, 2007, 26(14): 3451-3462.
- [3] Platanias LC. Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signalling [J]. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5(5): 375-386.
- [4] Alexopoulou L, Holt AC, Medzhitov R, et al. Recognition of double-stranded RNA and activation of NF- κ B by Toll-like receptor 3 [J]. *Nature*, 2001, 413(6857): 732-738.
- [5] Heil F, Hemmi H, Hochrein H, et al. Species-specific recognition of single-stranded RNA via toll-like receptor 7 and 8 [J]. *Science*, 2004, 303(5663): 1526-1529.
- [6] Yoneyama M, Kikuchi M, Matsumoto K, et al. Shared and unique functions of the DExD/H-box helicases RIG-I, MDA5, and LGP2 in antiviral innate immunity [J]. *J Immunol*, 2005, 175(5): 2851-2858.
- [7] Seth RB, Sun L, Ea CK, et al. Identification and characterization of MAVS, a mitochondrial antiviral signaling protein that activates NF- κ B and IRF 3 [J]. *Cell*, 2005, 122(5): 669-682.
- [8] Chiu YH, Macmillan JB, Chen ZJ. RNA polymerase III detects cytosolic DNA and induces type I interferons through the RIG-I pathway [J]. *Cell*, 2009, 138(3): 576-591.
- [9] Malathi K, Dong B, Gale M Jr.,. Small self-RNA generated by RNase L amplifies antiviral innate immunity [J]. *Nature*, 2007, 448(7155): 816-819.
- [10] Silverman RH. Viral encounters with 2', 5'-oligoadenylate synthetase and RNase L during the interferon antiviral response [J]. *J Virol*, 2007, 81(23): 12720-12729.
- [11] Sun L, Wu J, Du F, et al. Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway [J]. *Science*, 2013, 339(6121): 786-791.
- [12] Barnett KC, Coronas-Serna JM, Zhou W, et al. Phosphoinositide Interactions Position cGAS at the Plasma Membrane to Ensure Efficient Distinction between Self- and Viral DNA [J]. *Cell*, 2019, 176(6): p. 1432-1446 e11.
- [13] Wu J, Sun L, Chen X, et al. Cyclic GMP-AMP is an endogenous second messenger in innate immune signaling by cytosolic DNA [J]. *Science*, 2013, 339(6121): 826-830.
- [14] Ishikawa H, Barber GN. STING is an endoplasmic reticulum adaptor that facilitates innate immune signalling [J]. *Nature*, 2008, 455(7213): 674-678.
- [15] Arimori Y, Nakamura R, Yamada H, et al. Type I Interferon Plays Opposing Roles in Cytotoxicity and Interferon- γ Production by Natural Killer and CD8(+) T Cells after Influenza A Virus Infection in Mice [J]. *Journal of Innate Immunity*, 2014, 6(4): 456-466.
- [16] Van Reeth, K. Cytokines in the pathogenesis of influenza [J]. *Veterinary Microbiology*, 2000, 74(1-2): 109-116.
- [17] Fitzgerald KA, McWhirter SM, Faia KL, et al. IKK- ϵ and TBK1 are essential components of the IRF3 signaling pathway [J]. *Nat Immunol*, 2003, 4(5): 491-496.
- [18] Zhao W. Negative regulation of TBK1-mediated antiviral immunity [J]. *FEBS Lett*, 2013, 587(6): 542-548.
- [19] Ma X, Helgason E, Phung QT, et al. Molecular basis of Tank-binding kinase 1 activation by transautophosphorylation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(24): 9378-9383.
- [20] Lei CQ, Zhong B, Zhang Y, et al. Glycogen synthase kinase 3 β regulates IRF3 transcription factor-mediated antiviral response via activation of the kinase TBK1 [J]. *Immunity*, 2010, 33(6): 878-889.
- [21] Gu M, Liu Z, Lai R, et al. RKIP and TBK1 form a positive feedback loop to promote type I interferon production in innate immunity [J]. *EMBO J*, 2016, 35(23): 2553-2565.
- [22] Li X, Yang M, Yu Z, et al. The tyrosine kinase Src promotes phosphorylation of the kinase TBK1 to facilitate type I interferon production after viral infection [J]. *Sci Signal*, 2017, 10(460).
- [23] Zhao Y, Liang L, Fan Y, et al. PPM1B negatively regulates antiviral response via dephosphorylating TBK1 [J]. *Cell Signal*, 2012, 24(11): 2197-2204.
- [24] Zhan Z, Cao H, Xie X, et al. Phosphatase PP4 Negatively Regulates Type I IFN Production and Antiviral Innate Immunity by Dephosphorylating and Deactivating TBK1 [J]. *J Immunol*, 2015, 195(8): 3849-3857.

- [25] Qi D, Hu L, Jiao T, et al. Phosphatase Cdc25A Negatively Regulates the Antiviral Immune Response by Inhibiting TBK1 Activity [J]. *J Virol*, 2018, 92(19): pii: e01118-18.
- [26] McCoy CE, Carpenter S, Pålsson-McDermott EM, et al. Glucocorticoids inhibit IRF3 phosphorylation in response to Toll-like receptor-3 and -4 by targeting TBK1 activation [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(21): 14277-14285.
- [27] Liu S, Chen S, Li X, et al. Lck/Hck/Fgr-mediated tyrosine phosphorylation negatively regulates TBK1 to restrain innate antiviral responses [J]. *Cell Host Microbe*, 2017, 21(6): 754-768 e5.
- [28] Song G, Liu B, Li Z, et al. E3 ubiquitin ligase RNF128 promotes innate antiviral immunity through K63-linked ubiquitination of TBK1 [J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(12): 1342-1351.
- [29] Wang C, Chen T, Zhang J, et al. The E3 ubiquitin ligase Nrdp1 'preferentially' promotes TLR-mediated production of type I interferon [J]. *Nat Immunol*, 2009, 10(7): 744-752.
- [30] Li S, Wang L, Berman M, et al. Mapping a dynamic innate immunity protein interaction network regulating type I interferon production [J]. *Immunity*, 2011, 35(3): 426-440.
- [31] Parvatiyar K, Barber GN, Harhaj EW. TAX1BP1 and A20 inhibit antiviral signaling by targeting TBK1-IKK α kinases [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(20): 14999-15009.
- [32] Zhang L, Zhao X, Zhang M, et al. Ubiquitin-specific protease 2b negatively regulates IFN- β production and antiviral activity by targeting TANK-binding kinase 1 [J]. *J Immunol*, 2014, 193(5): 2230-2237.
- [33] Friedman CS, O'Donnell MA, Legarda-Addison D, et al. The tumour suppressor CYLD is a negative regulator of RIG-I-mediated antiviral response [J]. *EMBO Rep*, 2008, 9(9): 930-936.
- [34] Jiang X, Chen ZJ. The role of ubiquitylation in immune defence and pathogen evasion [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 12(1): 35-48.
- [35] Zhang M, Wang L, Zhao X, et al. TRAF-interacting protein (TRIP) negatively regulates IFN- β production and antiviral response by promoting proteasomal degradation of TANK-binding kinase 1 [J]. *J Exp Med*, 2012, 209(10): 1703-1711.
- [36] Yu Z, Song H, Jia M, et al. USP1-UAF1 deubiquitinase complex stabilizes TBK1 and enhances antiviral responses [J]. *J Exp Med*, 2017, 214(12): 3553-3563.
- [37] Cui J, Li Y, Zhu L, et al. NLRP4 negatively regulates type I interferon signaling by targeting the kinase TBK1 for degradation via the ubiquitin ligase DTX4 [J]. *Nat Immunol*, 2012, 13(4): 387-395.
- [38] An T, Li S, Pan W, et al. DYRK2 Negatively Regulates Type I Interferon Induction by Promoting TBK1 Degradation via Ser527 Phosphorylation [J]. *PLoS Pathog*, 2015, 11(9): e1005179.
- [39] Zheng Q, Hou J, Zhou Y, et al. Siglec1 suppresses antiviral innate immune response by inducing TBK1 degradation via the ubiquitin ligase TRIM27 [J]. *Cell Res*, 2015, 25(10): 1121-1136.
- [40] Lin M, Zhao Z, Yang Z, et al. USP38 Inhibits Type I Interferon Signaling by Editing TBK1 Ubiquitination through NLRP4 Signalingosome [J]. *Mol Cell*, 2016, 64(2): 267-281.
- [41] Cao X. Self-regulation and cross-regulation of pattern-recognition receptor signalling in health and disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(1): 35-50.
- [42] Li X, Zhang Q, Ding Y, et al. Methyltransferase Dnmt3a upregulates HDAC9 to deacetylate the kinase TBK1 for activation of antiviral innate immunity [J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(7): 806-815.
- [43] Saul VV, Niedenthal R, Pich A, et al. SUMO modification of TBK1 at the adaptor-binding C-terminal coiled-coil domain contributes to its antiviral activity [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1853(1): 136-1343.
- [44] Yamada T, Horimoto H, Kameyama T, et al. Constitutive aryl hydrocarbon receptor signaling constrains type I interferon-mediated antiviral innate defense [J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(6): 687-694.
- [45] Zhao C, Zhao W. TANK-binding kinase 1 as a novel therapeutic target for viral diseases [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2019, 23(5): 437-446.

(编辑 孙慧兰)