



姚永刚课题组解析树鼩抗病毒天然免疫通路基因特异性和HCV病毒感染模型受限的遗传机制

2020-09-13 来源：疾病机理遗传学与进化医学 作者：许凌 余丹丹



树鼩是灵长类动物的近亲，作为实验动物具有很好的应用价值，日渐受到重视。前期我们利用新一代测序技术，完善和更新了树鼩基因组（KIZ version 1, Nat Commun 2013; KIZ version 2, Zool Res 2019: www.treeshrewdb.org），利用新版基因组，可以更好获取对树鼩的遗传特性认识，解释其用于人类疾病动物模型，尤其是病毒感染模型创建的遗传基础。如我们针对树鼩基因组中重要的抗病毒天然免疫基因RIG-I缺失这一现象开展的研究表明，树鼩MDA5（tMDA5）能够替代缺失的RIG-I功能，识别RIG-I特异性识别的病毒，结合与RIG-I相互作用的蛋白STING（又称为MITA/ERIS/MPYS），诱导干扰素 β 的产生。tMDA5获得更强大的抗病毒功能，可能源于其受到正选择作用。该研究从树鼩RIG-I基因缺失出发，结合系统的功能实验，很好地展现了哺乳动物抗病毒天然免疫的适应性和功能多样性（PNAS 2016）。树鼩中RIG-I基因缺失，是否对于抗病毒天然免疫通路中的其他基因也有影响，是一个尚未回答的有趣的科学问题。

近期，姚永刚研究员领导的团队发现位于内质网的接头蛋白STING，在树鼩细胞中存在两种不同的转录本。STING可以动态监控细胞内DNA以及环二核苷酸（cyclic dinucleotides, CDNs）的异常存在，从而发挥承上启下的抗微生物感染的枢纽功能。与全长的树鼩STING基因（tSTING-FL）相比，短的树鼩STING转录本（tSTING-mini）缺失羧基C末端结构域（CTD）。tSTING这两种转录本在RNA病毒和DNA病毒诱导下，存在迥异的抗病毒功能，tSTING-FL保持了其原始的功能，可以更明显地激活DNA病毒诱发的天然免疫信号通路，发挥抗DNA病毒作用。与tSTING-FL不同，在细胞静息状态下，tSTING-mini就与tMDA5/tLGP2、tIRF3存在相互作用，在RNA病毒感染后，tMDA5/tLGP2介导的信号通路得以更快速启动。同时，这条信号通路在tLGP2协助下，可以更强烈地激活I型干扰素的表达。另外，由于tSTING-mini在静息状态下就与tIRF3相互作用，在RNA病毒感染时，可快速磷酸化IRF3，并导致其入核。这些改变，促使tSTING-mini展示出了更快更强的抗RNA病毒的能力。在完成一系列快速高效的抗RNA病毒反应后，tSTING-mini可被细胞核中的E3泛素连接酶复合体tDTX3L-tPRAP9降解，从而避免免疫过激。该研究揭示了树鼩天然免疫信号通路基因STING在调节抗DNA病毒和RNA病毒功能中的重要性，拓展了我们对抗病毒信号通路的分子机制的认识。该研究结果以“An Alternative Splicing of Tupaia STING Modulated Anti-RNA Virus Responses by Targeting MDA5-LGP2 and IRF3”为题发表在Journal of Immunology（2020, 204: 3191 - 3204）。姚永刚课题组的许凌博士是该论文的第一作者，姚永刚研究员为通讯作者。

在另一项研究中，我们关注在丙型肝炎病毒（hepatitis C virus, HCV）感染过程中，影响感染高度种属特异性的线粒体抗病毒信号蛋白（MAVS）基因。该基因和RIG-I / STING等位于同一通路。树鼩可感染HCV，但整体上HCV感染率低，极少形成持续性感染，其原因尚未明确。在人肝细胞中，HCV感染后，其编码的丝氨酸蛋白酶NS3/4A会在第508位氨基酸位置上切割人MAVS蛋白（hMAVS），从而逃逸MAVS介导的宿主抗病毒的先天免疫应答反应，实现病毒增殖。我们前期研究发现，树鼩MAVS（tMAVS）在结构和功能方面和人MAVS具有一定的保守性（Dev Comp Immunol 2015）。HCV感染树鼩原代肝细胞后，病毒可以复制。HCV NS3/4A可与tMAVS共定位，并识别其第508位保守的半胱氨酸，进而切割tMAVS。tMAVS蛋白的第506位氨基酸残基是谷氨酸，虽然不是hMAVS中的缬氨酸，但仍可支持NS3/4A切割tMAVS。NS3/4A对tMAVS切割后，可抑制

immune evasion and viral replication via NF- κ B”为题，发表在Journal of Immunology。姚永刚课题组的许凌博士和余丹丹为该论文的共同第一作者，姚永刚研究员为通讯作者。

上述研究工作得到钟劲研究员、陈新文研究员和郑永唐研究员的大力支持,得到NSFC-云南联合基金项目、NSFC青年基金项目、中科院和云南省项目的资助。

论文链接：

1. <https://www.jimmunol.org/content/early/2020/05/05/jimmunol.1901320>
2. <https://www.jimmunol.org/content/early/2020/09/08/jimmunol.2000376>

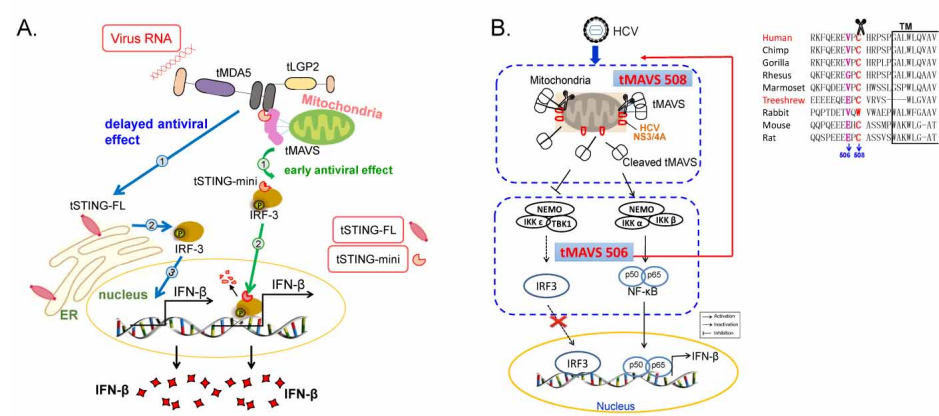


图1. 树鼯抗病毒天然免疫通路基因的特异性。

- A. 树鼯STING的不同转录本参与RNA病毒介导的抗病毒分子机制。
- B. 树鼯MAVS在HCV感染过程中的信号传导中发挥双重角色作用。