
昆明动物所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

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/11229.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

树鼩是灵长类动物的近亲，作为实验动物具有应用价值，日渐受到重视。前期，中国科学院昆明动物研究所研究员姚永刚团队利用新一代测序技术，完善和更新树鼩基因组（KIZ version 1，Nat. Commun. 2013；KIZ version 2，Zool.

Res.

），利用新版基因组，可更好认识树鼩的遗传特性，解释其用于人类疾病动物模型，特别是病毒感染模型创建的遗传基础。例如，该团队研究树鼩基因组中抗病毒天然免疫基因RIG-I缺失现象，发现树鼩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MITA/ERIS/MPYS）、诱导干扰素的产生。tMDA5获得更强大的抗病毒功能，可能是因为其受到正选择作用。该研究从树鼩RIG-I基因缺失出发，结合功能实验，展现出哺乳动物抗病毒天然免疫的适应性和功能多样性。树鼩中RIG-I基因缺失，是否对抗病毒天然免疫通路中的其他基因也有影响，该问题的答案尚不明确。

近期，姚永刚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可动态监控细胞内DNA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，存在不同的抗病毒功能，tSTING-FL保持其原始功能，可更明显地激活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介导的信号通路以更快速度启动；该信号通路在tLGP2协助下，可更强烈地激活I型干扰素的表达。此外，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。上述改变使tSTING-mini展示出更快更强的抗RNA病毒能力。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，有利于更深入认识抗病毒信号通路的分子机制。相关研究成果以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上。副研究员许凌是该论文的第一作者，姚永刚为论文通讯作者。

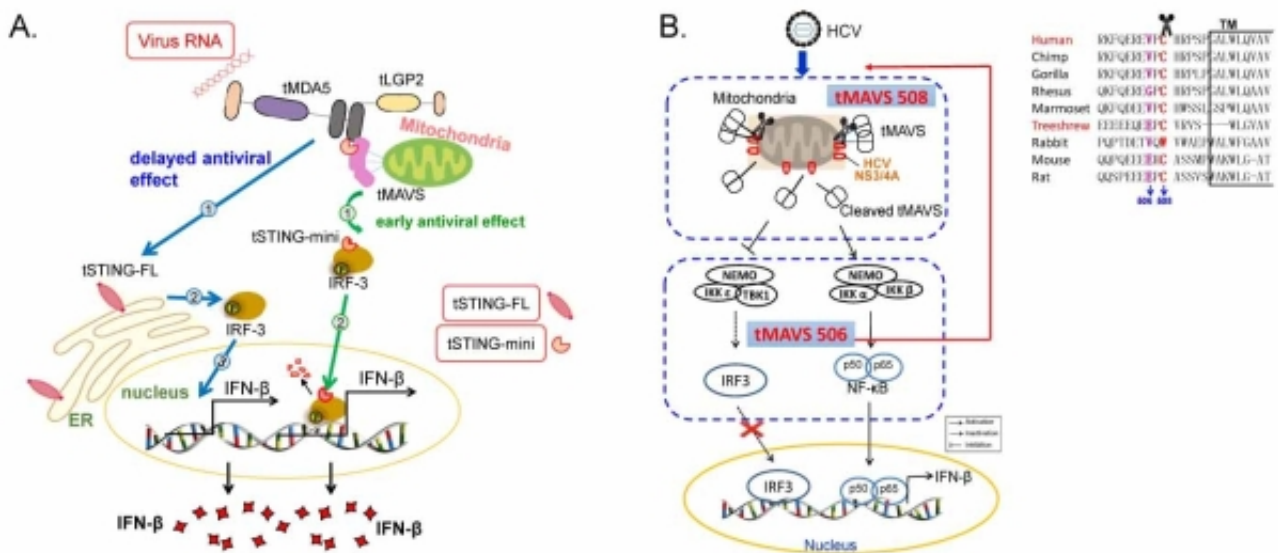
此外，在另一项研究中，研究人员关注丙型肝炎病毒（hepatitis C virus，HCV）感染过程中影响感染高度种属特异性的线粒体抗病毒信号蛋白（MAVS）基因，该基因和RIG-I/STING等位于同一通路。树鼩可感染HCV，但整体上HCV感染率低，极少形成持续性感染，其原因尚不明确。

在人肝细胞中，HCV感染后，其编码的丝氨酸蛋白激酶NS3/4A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。该研究团队的前期研究发现，在结构和功能上，树鼩MAVS（tMAVS）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，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，但是仍可支持NS3/4A切割tMAVS。NS3/4A对tMAVS切割后，可抑制下游IRF3介导的干扰素 的产生，但不影响NF-

B信号通路的激活状态。相关研究成果以TupaiaMAVS is a dual target during HCV infection for innate immune evasion and viral replication via NF- B为题，发表在Journal of Immunology上。许凌和副研究员余丹丹为该论文的共同第一作者，姚永刚为论文通讯作者。

研究工作得到研究员钟劲、陈新文和郑永唐的大力支持，获得国家自然科学基金（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](#)、[2](#)



树鼩抗病毒天然免疫通路基因的特异性。A.树鼩STING的不同转录本参与RNA病毒介导的抗病毒分子机制；B.树鼩MAVS在HCV感染过程中的信号传导中发挥双重角色作用

研究团队单位：昆明动物研究所

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://www.iikx.com)转发