疱疹病毒免疫逃逸及宿主天然免疫调节的分子机制

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/11859.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！

疱疹病毒免疫逃逸及宿主天然免疫调节的分子机制。胞质核酸介导的天然免疫反应在抵抗病原体入侵过程中发挥重要作用，其中，接头蛋白STING和MAVS的磷酸化修饰对激活I型干扰素反应是必需的。若天然免疫反应太弱，宿主则不能有效抵抗病原体的入侵；天然免疫反应过强，可能导致自身免疫疾病。STING和MAVS介导的信号通路如何被精确调控？病原体，尤其是病毒，是否操纵这种调控过程？逃逸或拮抗宿主天然免疫，是否有利于病毒自身的复制？这其中的分子机制是什么？

近期，中国科学院生物物理研究所研究员邓红雨课题组鉴定出一个负调节STING和MAVS介导的天然免疫反应的宿主蛋白磷酸酶PPM1G，并解析了卡波西氏肉瘤相关疱疹病毒（KSHV）利用间质蛋白ORF33挟持PPM1G，进行免疫逃逸的分子机制。

疱疹病毒是一个古老的病毒家族，在进化过程中发展出多种策略，抑制宿主的天然免疫反应，以感染细胞并建立持续的潜伏感染。间质蛋白是疱疹病毒特有的一类结构蛋白，除了在病毒复制晚期的组装释放阶段发挥功能，在病毒从头感染的早期还参与调节细胞的信号通路，特别是免疫逃逸过程。ORF33是在所有疱疹病毒中都保守的一个间质蛋白，该课题组已有研究表明，ORF33在疱疹病毒颗粒组装过程中发挥关键作用，但尚不清楚其是否具有免疫逃逸功能。该研究发现，与野生型病毒相比，ORF33缺失的KSHV病毒诱导细胞产生更多的IFN β；ORF33可与STING和MAVS结合，抑制STING和MAVS对IRF3分子的招募。研究结果表明，ORF33通过影响接头蛋白STING和MAVS的功能来抑制宿主的天然免疫反应。

此外，研究还发现细胞内表达ORF33能够显著降低STING和MAVS的磷酸化水平。在体外磷酸酶实验中，只有从哺乳细胞中富集纯化的ORF33蛋白可降低STING和MAVS的磷酸化水平，原核细胞表达纯化的ORF33则不能。这表明，ORF33可能招募并利用宿主蛋白磷酸酶对STING和MAVS进行去磷酸化。通过免疫共沉淀-质谱联用，研究人员鉴定出与ORF33产生相互作用的宿主蛋白磷酸酶PPM1G。在体外磷酸酶实验中，原核表达纯化的PPM1G能够直接对STING和MAVS进行去磷酸化；ORF33能够增强PPM1G与STING或MAVS的相互作用。这些结果说明，ORF33通过招募宿主蛋白磷酸酶PPM1G，对STING和MAVS进行去磷酸化，从而抑制STING和MAVS的激活。进一步的研究发现，PPM1G能够抑制宿主的IFN β反应；敲低和敲除PP1MG的表达，增强了宿主对DNA及RNA病毒的防御能力。这些显示了PPM1G能够负调节宿主的抗病毒天然免疫反应。

综上，该研究首次发现了蛋白磷酸酶PPM1G是负调节抗病毒天然免疫反应的宿主因子；揭示了疱疹病毒免疫逃逸的一种新策略，即间质蛋白ORF33招募宿主蛋白磷酸酶PPM1G，对STING和MAVS进行去磷酸化，从而抑制IFN β的产生及宿主的抗病毒反应，有利于病毒的复制。

相关研究成果以PPM1G restricts innate immune signaling mediated by STING and MAVS and is hijacked by KSHV for immune evasion为题，在Science Advances上。邓红雨为论文通讯作者，邓红雨组博士余快为论文第一作者，助理研究员田华彬参与了该研究。研究工作得到国家自然科学基金委、科技部、中科院等的支持。（来源：中国科学院生物物理研究所）

相关论文信息：DOI: 10.1126/sciadv.abd0276

特别声明：本文转载仅仅是出于传播信息的需要，并不意味着代表本网站观点或证实其内容的真实性；如其他媒体、网站或个人从本网站转载使用，须保留本网站注明的“ 来源 ”，并自负版权等法律责任；作者如果不希望被转载或者联系转载稿费等事宜，请与我们接洽。
作者：邓红雨等 来源：《科学进展》

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转发