杜雨琴孙仁合作报道非典型激酶Riok3对病毒感染激活的Ⅰ型干扰素通路的调控作用和分子机制

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/14321.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！

。 2021年6月22日，浙江大学医学院、浙医二院杜雨琴教授和香港大学孙仁教授合作在国际著名期刊Cell Reports发表最新研究成果，报道了非典型激酶Riok3对病毒感染激活的Ⅰ型干扰素通路的调控作用和分子机制。

论文题为Riok3 Inhibits the Antiviral Immune Response by Facilitating TRIM40-mediated RIG-I and MDA5 Degradation，杜雨琴教授，钱景教授和孙仁教授为论文通讯作者，浙江大学医学院沈泳博士和汤可骏博士为共同第一作者。

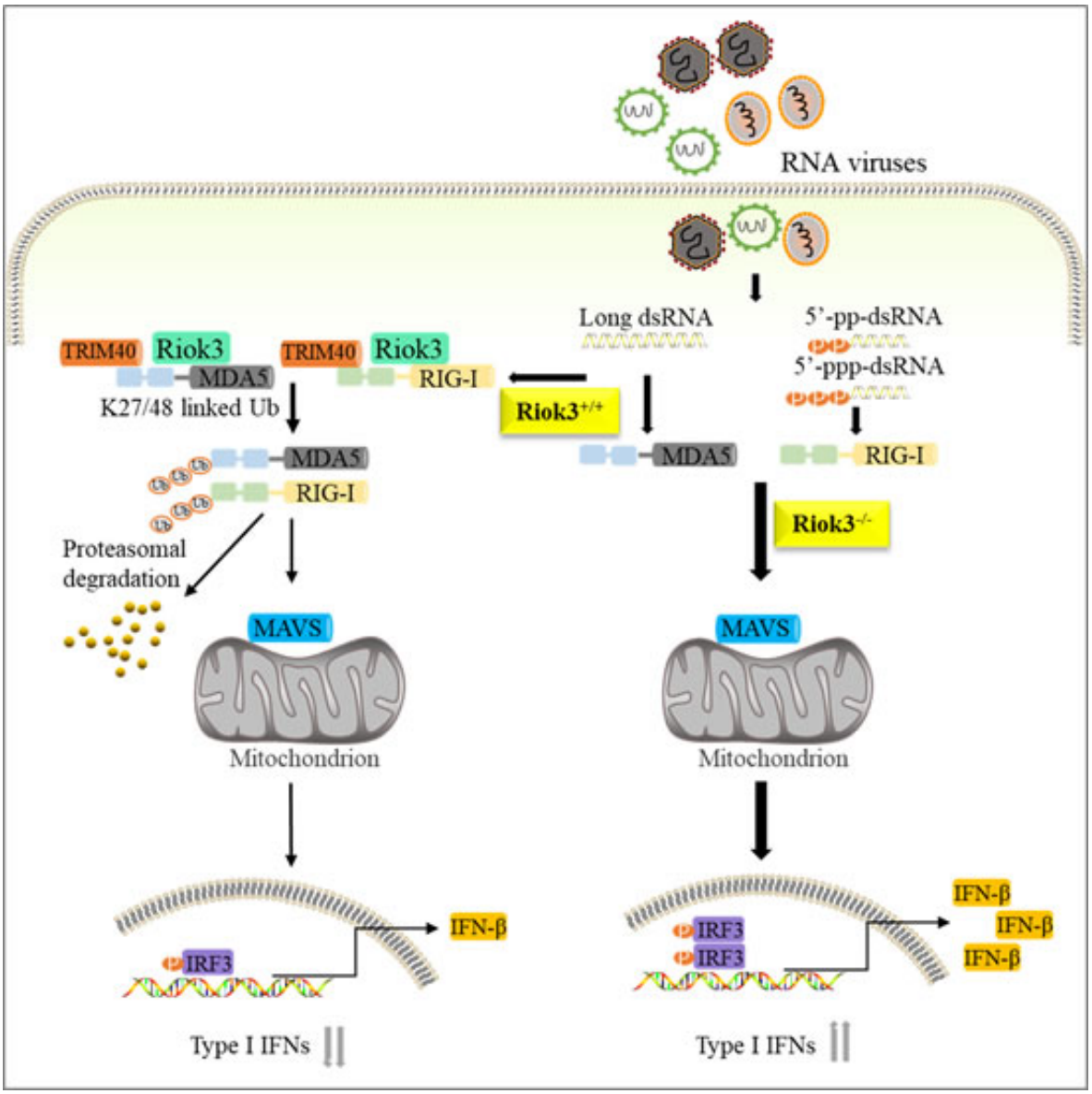
Ⅰ型干扰素信号通路的激活是机体天然免疫应对外来病原体侵袭的关键事件。它受到机体精确的调控以避免过度激活引发可能的自身免疫相关疾病或激活不足而引起病原体的长期感染。因此，寻找宿主细胞内能够调控Ⅰ型干扰素通路的基因对于理解天然免疫应答及开发对应的靶向药物具有实际意义。

激酶Riok3属于RIO家族，保守表达于比较高等的真核生物。目前对于它的研究主要集中在肿瘤领域。2014年和2015年，来自美国和日本的两个小组相继发表Riok3调控Ⅰ型干扰素通路的研究成果，但其结论及相关分子机制均不一致。考虑到Riok3在天然免疫细胞中高表达、且尚未有研究明确其在免疫调控中的作用，于是，杜雨琴教授和孙仁教授实验室决定通过构建Riok3条件性敲除小鼠，从体、内外阐明Riok3对Ⅰ型干扰素通路的调控作用及分子机制。

首先，作者利用基因重组方式构建了髓系细胞系特异性敲除Riok3的转基因小鼠，采用多种病毒感染小鼠体内提取的Riok3特异性敲除巨噬细胞，发现Riok3的缺失选择性抑制RNA病毒的复制，但不能抑制DNA病毒的复制。该现象在原代胚胎成纤维细胞和上皮细胞系中得到重复。进一步研究发现，Riok3的缺失显著增强了Ⅰ型干扰素通路中关键分子的磷酸化、促进了其下游抗病毒蛋白和炎症因子的表达。

随后，作者采用多种DNA/RNA化学模拟物刺激Riok3敲除或敲低的原代细胞，发现Riok3只对由RIG-I/MDA5识别的RNA模拟物激活的下游通路具有负向调控作用，而对由DNA模式识别受体激活的下游信号通路没有影响。

机制研究方面，作者利用内源性IP等证实Riok3可分别结合并促进RIG-I和MDA5的泛素化与蛋白降解。通过系统的文献调阅和大数据文库筛选，作者发现3个E3泛素化连接酶TRIM40、Parkin和RNF125均能同时结合RIG-I和MDA5并促进其降解，但其中只有TRIM40可以与Riok3结合。于是，后续研究集中于阐明TRIM40在该体系中扮演的角色。进一步分析发现，Riok3可以通过结合TRIM40、RIG-I和MDA5形成蛋白复合体，促进TRIM40对RLRs的K-48位和K-27位泛素化，从而引起RLRs的生物降解，抑制下游抗病毒信号通路。同时，作者亦明确了Riok3和TRIM40相互作用的结构域。



最后，作者利用髓系细胞系Riok3特异性敲除小鼠模型证实：Riok3缺失小鼠能够明显抑制RNA病毒在体内的复制，从而减少感染引起的死亡。因此，该项研究不仅系统地从体、内外揭示了Riok3对RNA病毒侵袭的负向调控作用，而且阐明了Riok3通过将E3泛素化连接酶TRIM40结合至RIG-I和MDA5，从而促进其蛋白降解、抑制下游 I 型干扰素信号通路的新机制。（来源：科学网）

相关论文信息：https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109272

作者：杜雨琴等 来源：《细胞报告》

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