
PRMT7调控抗病毒先天免疫反应机制获揭示

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/14407.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！

PRMT7调控抗病毒先天免疫反应机制获揭示。鱼类病毒性疾病，是水产养殖最重要的威胁。其发病率高，死亡率高，严重制约我国水产养殖业的持续健康发展。而对于鱼类病毒性疾病的防治，既缺乏有效药物，又缺乏可生产应用的疫苗。培育抗病毒鱼类新品种或将成为确保我国水产养殖持续健康发展的最有效手段之一。

6月24日，中国科学院水生生物研究所研究员肖武汉团队的最新研究成果发表于《分子细胞》，阐明了精氨酸甲基转移酶7（PRMT7）精准调控线粒体抗病毒蛋白（MAVS）所介导的抗病毒先天免疫反应的分子机制。

该研究有助于进一步了解机体如何确保抗病毒先天免疫反应得以精准调控的机制，也可能为培育抗病鱼类新品种提供了获选分子靶标。肖武汉在接受《中国科学报》采访时表示。

寻找分子靶标金钥匙

先天免疫系统是机体抵御病原微生物入侵的第一道防线，在无脊椎动物和脊椎动物中均有十分重要的功能，与获得性免疫系统共同组成了机体的有效防御系统。

人类作为高等动物，具有较发达的获得性免疫系统，而鱼类作为较原始的有颌类动物类群，其获得性免疫系统才刚刚得到演化发展。因此，鱼类对病毒感染的获得性免疫反应一般不太显著，免疫记忆也相对较弱。

对于防治大多数鱼类病毒性疾病，采用疫苗的方法，效果一般不太显著，而且疫苗的接种还费时、费力。肖武汉说。

使用抗病毒药物是另一种常见的病毒病治疗策略，但这种方法也存在诸多问题，特别是对于鱼类病毒病，一方面缺少相应的有效治疗药物，另一方面药物的使用可能造成水体污染，以及带来药物残留等新的问题。

研究人员发现，鱼类病毒感染引起的爆发性死亡，一般发生在病毒感染后的1~2周内，这正是天然免疫系统发挥主要作用的阶段。因此，以天然免疫反应负调控因子作为分子靶标，利用基因编辑技术培育抗病毒鱼类新品种可能是水产养殖的一个重要研究方向。

论文的第一作者、中国科学院水生生物研究所博士生朱俊信表示，机体对于先天免疫反应的精准调控具有十分重要的意义。

一方面，先天免疫系统能够通过一系列模式识别受体感知病原微生物的入侵，并及时激活相应的免疫反应；另一方面，先天免疫系统的过度激活也会导致自身炎症反应和自身免疫病的发生，从而对宿主造成严重的伤害。朱俊佶解释道。

然而，迄今为止，机体如何确保先天免疫系统的精准调控以及相应的分子机制仍不清楚。

相对于转基因，人们对通过基因编辑方式获得的新品种接受度可能更高。在欧美一些国家，通过基因编辑获得的一些农产品新品种已经获准上市。而对鱼类进行基因编辑后，在不影响发育、生长和繁殖等其它性状的前提下，还获得抗病性，对于培育抗病鱼类新品种至关重要。但难点就在于找到合适的分子靶标。肖武汉说。

免疫卫士如何战斗

在实验中，研究人员发现，MAVS在细胞以及小鼠组织当中均存在精氨酸单甲基化修饰，并且通过质谱他们鉴定到MAVS的精氨酸52位残基（R52）能够发生该修饰，而该修饰会显著抑制MAVS与视黄酸诱导基因I（RIG-I）的结合以及MAVS多聚化的产生，并且在RNA病毒刺激后该修饰水平会发生显著下调。

通过进一步筛选，研究人员发现PRMT7介导了MAVS的R52位点的单甲基化修饰，从而负调控MAVS介导的抗病毒先天免疫反应。

PRMT7为何能发挥这么重要的作用呢？

朱俊佶告诉记者，根据催化类型的不同，精氨酸甲基转移酶家族分为三大类，其中PRMT7是一种I型精氨酸甲基转移酶，可以催化底物形成稳定的单甲基精氨酸并影响多种细胞进程，包括转录和染色质调控、细胞信号转导、DNA损伤反应、RNA表达和细胞代谢等。

而MAVS犹如能让免疫系统发挥作用的开关，MAVS作为重要的接头蛋白，起到了抗病毒信号的承接与传递的作用，在抗病毒先天免疫反应中至关重要。朱俊佶说。

随后，研究人员又利用一系列分子生物学手段揭示了PRMT7被严格控制以实现MAVS介导的抗病毒先天免疫反应的精准调控。

他们发现，在不受病毒感染的条件下，PRMT7可以形成多聚体并催化MAVS的R52位点的单甲基化修饰，减弱其与RIG-I的结合，从而抑制MAVS多聚体的产生以及后续的抗病毒通路的激活。

而在病毒感染后，PRMT7精氨酸残基32位（R32）发生自身甲基化修饰，抑制PRMT7多聚化；并且E3泛素连接酶SMURF1被MAVS招募到PRMT7以诱导PRMT7的蛋白酶体途径的降解，从而解除PRMT7对MAVS激活的抑制。

此外，研究人员还发现PRMT7的抑制剂SGC3027可以通过阻断PRMT7的酶催化活性来保护小鼠抵抗病毒感染。

有图有真相

实际上，为面向国家重大需求，肖武汉团队从2017年就开始筛选鱼类抗病毒相关分子靶标的工作

，试图为鱼类抗病毒新品种的培育奠定基础。

2020年，他们就发现精氨酸甲基酶家族的多个成员，包括PRMT7，对鱼类抗病毒先天免疫具有重要的调控作用。

研究人员发现，在对模式鱼类斑马鱼敲除PRMT7后，不仅其抗病毒感染的能力显著增强，而且发育、生长和繁殖均正常，PRMT7可能是一个可用于培育抗病鱼类新品种的优异分子靶标。肖武汉说。

为进一步阐明PRMT7在抗病毒先天免疫反应中的作用，他们又耗时一年多进一步探索其相应的分子机制。

整个研究过程，挑战重重。除了在抗病毒先天免疫相关的实验技术方法上，肖武汉团队解决了一个又一个难题，就研究尾声，又一大挑战接踵而至。

要想真正证明PRMT7参与了抗病毒先天免疫反应，就必须满足一个金标准，那就是证明它能影响MAVS的多聚化，而且必须用实际观察到的MAVS多聚化改变的图像来证明。

然而，研究团队此前没有开展过这方面的工作，由于缺乏相关经验，虽然查阅了大量文献，尝试了多次，但都无法检测到MAVS多聚化的发生和变化。。

就在研究陷入困境时，研究团队决定向在该领域有丰富经验的其他实验室求助，经过半年多的摸索和尝试，我们终于总结出了一整套制胶以及电泳和检测的方法，最终在文章中展现出漂亮的MAVS多聚化变化的图片。朱俊伟说。

在他看来，了解机体如何确保抗病毒先天免疫反应得以精准调控的机制，一方面可以为治疗先天免疫系统缺陷引起的疾病，和先天免疫反应过度激活导致的自身炎症反应及自身免疫病提供理论参考；另一方面，还可能为病毒感染的有效防治提供分子靶标。

下一步，我们将进一步探讨精氨酸甲基化以及去甲基化在抗病毒先天免疫中的相关功能及其分子机制。特别是，利用已发现的一些重要分子靶标，为培育抗病鱼类新品种服务。肖武汉说。（来源：中国科学报田瑞颖）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2021.06.004>

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。

作者：肖武汉等 来源：《分子细胞》

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://iikx.com)转发