武汉病毒所等在人巨细胞病毒致神经损伤机制研究中获进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/22109.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！

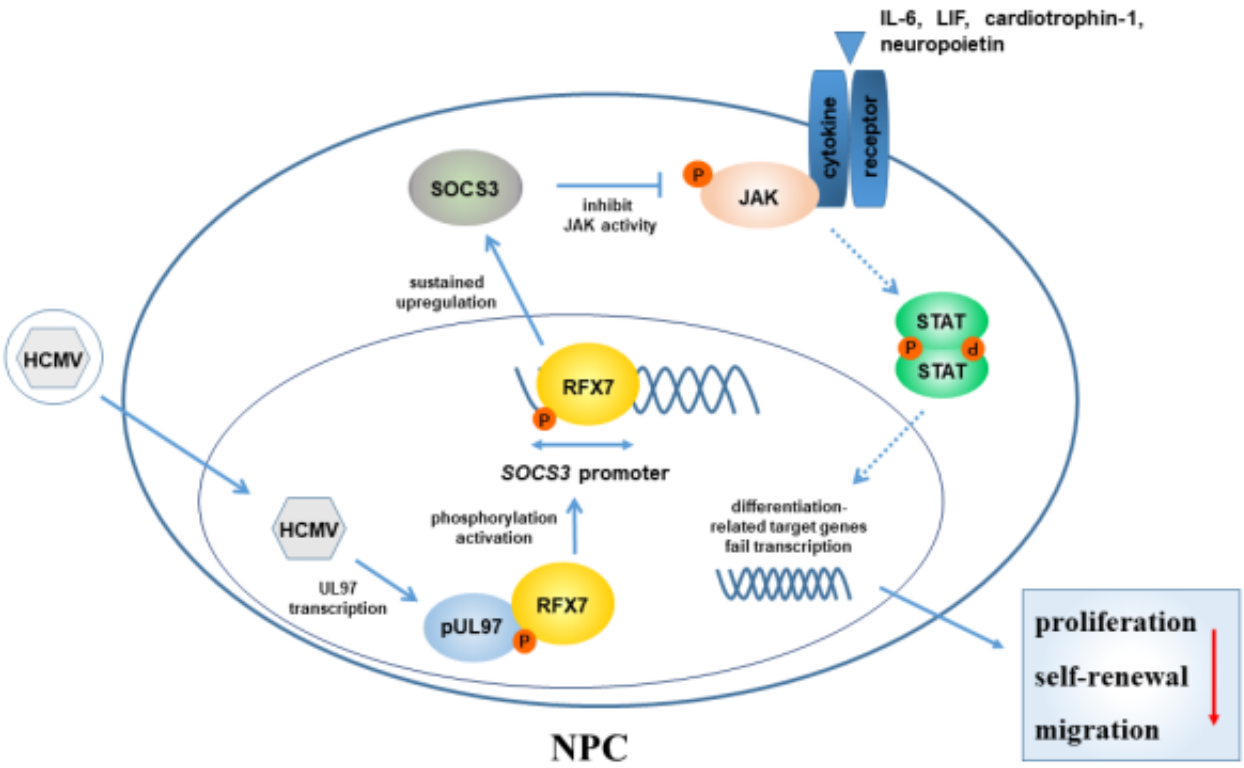
武汉病毒所等在人巨细胞病毒致神经
损伤机制研究中获进展

。近日，中国科学院武汉病毒研究所罗敏华团队与上海市公共卫生临床中心合作，在PLOS Pathogens上，在线发表了题为《人巨细胞病毒的pUL97通过调控转录因子RFX7而上调神经干细胞中SOCS3的分子机制》(Human cytomegalovirus pUL97 upregulates SOCS3 expression via transcription factor RFX7 in neural progenitor cells)的最新研究成果。该研究揭示了人巨细胞病毒(Human Cytomegalovirus，HCMV)感染导致胎脑损伤的新机制。

先天性HCMV感染是引起新生儿中枢神经系统发育损伤常见的感染性病因。先天性HCMV感染中主要的靶细胞是位于脑室区和脑室下区的神经前体细胞(neural progenitor cell，NPC)。NPCs在神经发生过程中首先产生神经元，随后在胶质细胞发生过程中产生胶质细胞;NPCs的分化伴随神经元从室管膜下区向大脑皮层迁移形成I~VI层脑皮质结构。该过程受到细胞内外多种信号通路的协调控制，确保胎脑结构与功能网络的有序发育。其中，IL-6细胞因子家族可以通过激活JAK/STAT3通路调控NPCs的自我更新和分化，对决定NPC细胞命运具有重要作用。

罗敏华团队前期建立了最接近临床的先天性HCMV感染的NPCs细胞模型。研究基于该模型发现，HCMV感染NPCs过程中上调IL-6/JAK/STAT3信号通路的负调控蛋白SOCS3的表达。研究通过病毒蛋白筛选发现pUL97是引起SOCS3表达上调的病毒因子。研究对pUL97相互作用宿主蛋白的蛋白质组学分析鉴定了参与调控SOCS3表达的宿主转录因子regulatory factor X 7(RFX7)。在NPCs中敲降UL97或RFX7表达均能阻断HCMV感染诱导的SOCS3上调。通过启动子-荧光素酶活性试验，研究发现pUL97的激酶活性和RFX7为SOCS3上调所必须，且在NPCs中表达UL97或感染HCMV，RFX7的磷酸化水平均会增加，表明pUL97诱导RFX7磷酸化以驱动SOCS3转录激活。进一步，该研究探索了SOCS3异常表达对神经发育的影响。在NPCs中持续过表达SOCS3可影响干细胞多能性，并抑制NPCs增殖和迁移;在小鼠胎脑发育过程中，SOCS3的过表达则导致NPCs成熟及迁移缺陷，影响胎脑发育。

该研究揭示了HCMV感染引起神经发育异常的新的调控机制，即HCMV感染诱导的SOCS3可抑制正常水平的IL-6细胞因子家族介导的信号通路，导致NPCs增殖和迁移缺陷，从而影响胎脑发育，这为进一步探讨先天性HCMV感染致胎脑畸形机制提供了新思路。研究工作得到国家自然科学基金的支持。
论文链接



HCMV感染NPCs上调SOCS3分子机制模式图

研究团队单位：武汉病毒研究所

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转发