生物物理所揭示天然免疫调控γ疱疹病毒复制的新机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/22366.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！

生物物理所揭示天然免疫调控γ疱疹病毒复制的新机制

。γ疱疹病毒包括KSHV、EBV等病毒，临床上与卡波西氏肉瘤、原发渗出性淋巴瘤以及鼻咽癌等恶性肿瘤的发生密切相关。γ疱疹病毒生命周期具有两相性即潜伏感染期和裂解复制期。在潜伏感染期，病毒基因组以附加体（episome）形式存在，仅表达少量病毒基因，以逃逸机体免疫监视。当机体处于缺氧、微生物共感染、免疫力低下等病理生理条件时，病毒可以被再激活进入裂解复制期，表达大量病毒基因并组装释放具有感染性的子代病毒。

γ疱疹病毒生命周期的两相性是病毒无法被机体清除、宿主终生携带病毒并致病的根本原因。全面解析γ疱疹病毒生命周期的调控机制，有助于我们找寻防控病毒感染的有效方案，但疱疹病毒生命周期转换的调控机制颇为复杂，较多问题尚待解决。之前，领域内研究聚焦于病毒蛋白如RTA、LANA以及宿主表观遗传修饰因子等因素在KSHV生命周期调控中的作用，而关于宿主天然免疫在此过程中的作用知之甚少。既往研究表明，干扰素作为天然免疫抗病毒的重要细胞因子，可以高效抑制KSHV裂解复制，而干扰素缺失导致更多潜伏感染的病毒再激活进入裂解复制，表明干扰素在调控KSHV裂解复制和潜伏感染中具有重要作用，但其发挥作用的详细分子机制尚不清楚。

3月15日，中国科学院生物物理研究所邓红雨团队在《美国国家科学院院刊》（*PNAS*）上，在线发表了题为*RNF213 modulates γ-herpesvirus infection and reactivation via targeting the viral Replication and Transcription Activator*的研究论文。该研究首次揭示了干扰素诱导基因RNF213作为E3泛素连接酶促进KSHV“分子开关”蛋白RTA的泛素化修饰和降解、从而抑制病毒感染和裂解再激活的分子机制。

为了鉴定干扰素调控KSHV裂解复制和潜伏感染的效应因子，研究构建了干扰素诱导基因（Interferon-stimulated genes，ISGs）表达文库，并以研究KSHV、EBV的模式病毒MHV-68为筛选对象，鉴定了多个可抑制MHV-68复制的ISGs，其中RNF213具有显著抑制功能。研究对MHV-68感染复制各个关键步骤的检测发现，RNF213显著抑制病毒早期基因转录和基因组复制，而病毒蛋白RTA是启动这些下游步骤的“分子开关”。进一步的实验证实，RNF213通过下调RTA蛋白的表达水平，抑制RTA对早期基因的转录激活以及病毒基因组的复制。更重要的是，研究发现RNF213可

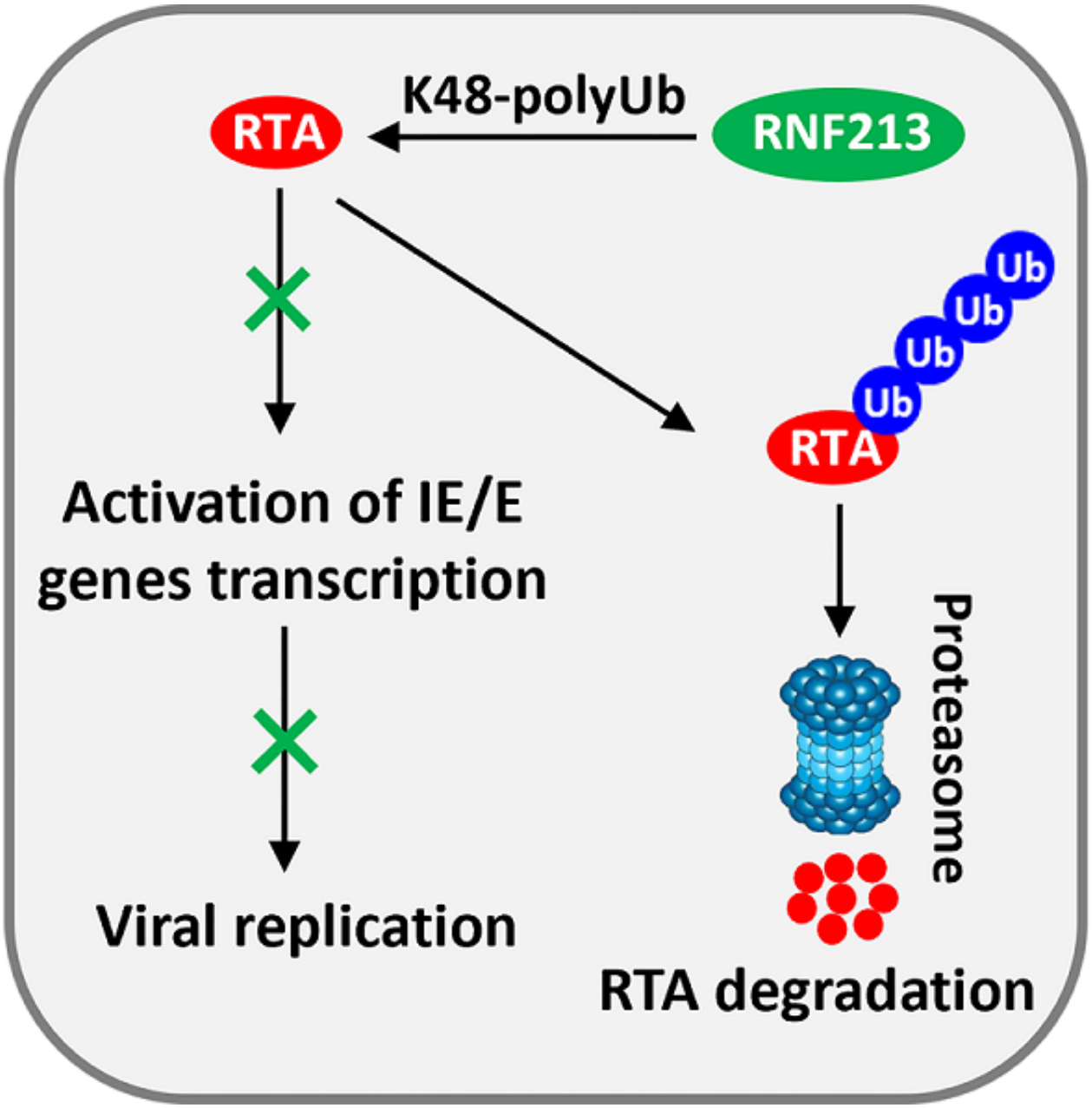
以同样下调KSHV编码的RTA蛋白的表达并抑制其转录激活功能，提示RNF213具有调控KSHV潜伏感染和裂解复制的潜在功能。后续功能实验证实，RNF213显著抑制了KSHV从头感染（*de novo* infection）和裂解再激活（lytic reactivation）过程。

那么，RNF213如何下调RTA蛋白表达水平？研究明确了RNF213通过蛋白酶体途径而非溶酶体途径降解RTA蛋白，且RNF213与RTA之间存在直接互作。分子生化实验证明，RNF213作为E3泛素连接酶以泛素K48连接方式促进RTA的多聚泛素化修饰，进而通过蛋白酶体降解RTA蛋白（如图）。

综上，该工作首次鉴定了干扰素诱导基因RNF213抑制γ疱疹病毒复制的功能，揭示了RNF213与病毒“分子开关”蛋白RTA互作并介导RTA泛素化修饰和降解的分子机制。该成果有助于探究天然免疫尤其是干扰素如何调控γ疱疹病毒潜伏感染和裂解复制，为有效防控病毒感染提供了新思路。

生物物理所高光侠团队、张立国团队和邓红雨团队共同构建了ISG表达文库。研究工作得到国家自然科学基金、北京市自然科学基金和中科院等的支持。

论文链接



RNF213抑制γ疱疹病毒复制的分子机制

研究团队单位：生物物理研究所

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