
李密、舒红兵研究组——Phyaslin F经AFG3L2介导VISA/MAVS降解抑制RNA病毒固有免疫 MDPI Pathogens

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/39239.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！

李密、舒红兵研究组——Phyaslin F经AFG3L2介导VISA/MAVS降解抑制RNA病毒固有免疫 MDPI Pathogens。 论文标题：Physalin F Promotes AFG3L2-Mediated Degradation of VISA/MAVS to Suppress Innate Immune Response to RNA Virus

论文链接：<https://www.mdpi.com/2076-0817/15/1/74>

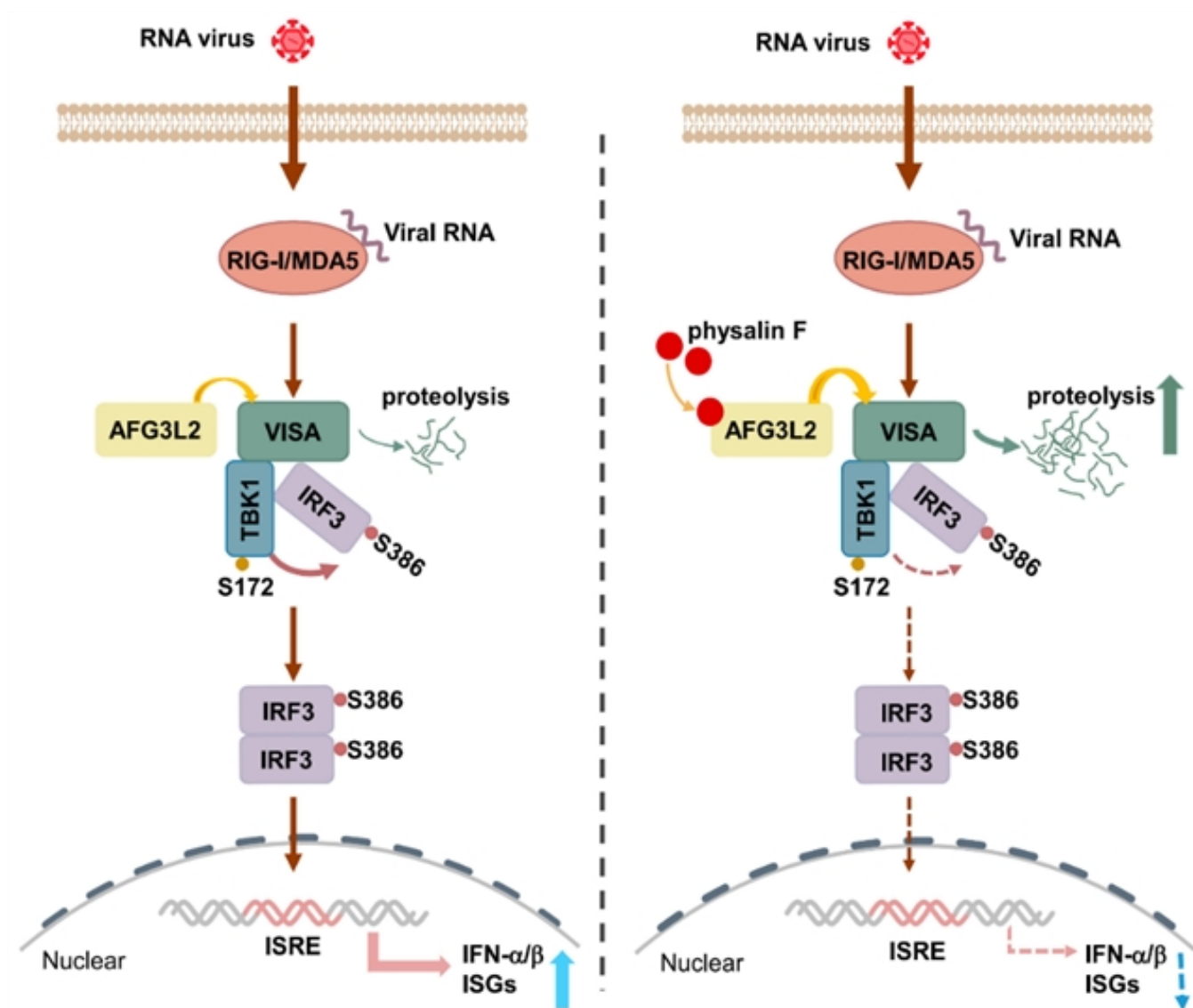
期刊名：Pathogens

期刊主页：www.mdpi.com/journal/pathogens

引言

RNA病毒感染后，病毒RNA被RIG-I样受体（RLRs）识别，与锚定在线粒体外膜上的病毒诱导信号接头蛋白VISA（又名MAVS、IPS-1）的CARD结构域发生相互作用，触发固有免疫应答（Innate Immune Response）。VISA的活性受到严格调控，其异常激活或抑制会导致免疫疾病或感染失控。关于由VISA介导的先天性抗病毒反应是如何受调控的，以及是否能够作为药物开发的靶点来对抗由RNA病毒感染所引发的疾病，这些都有待进一步研究。

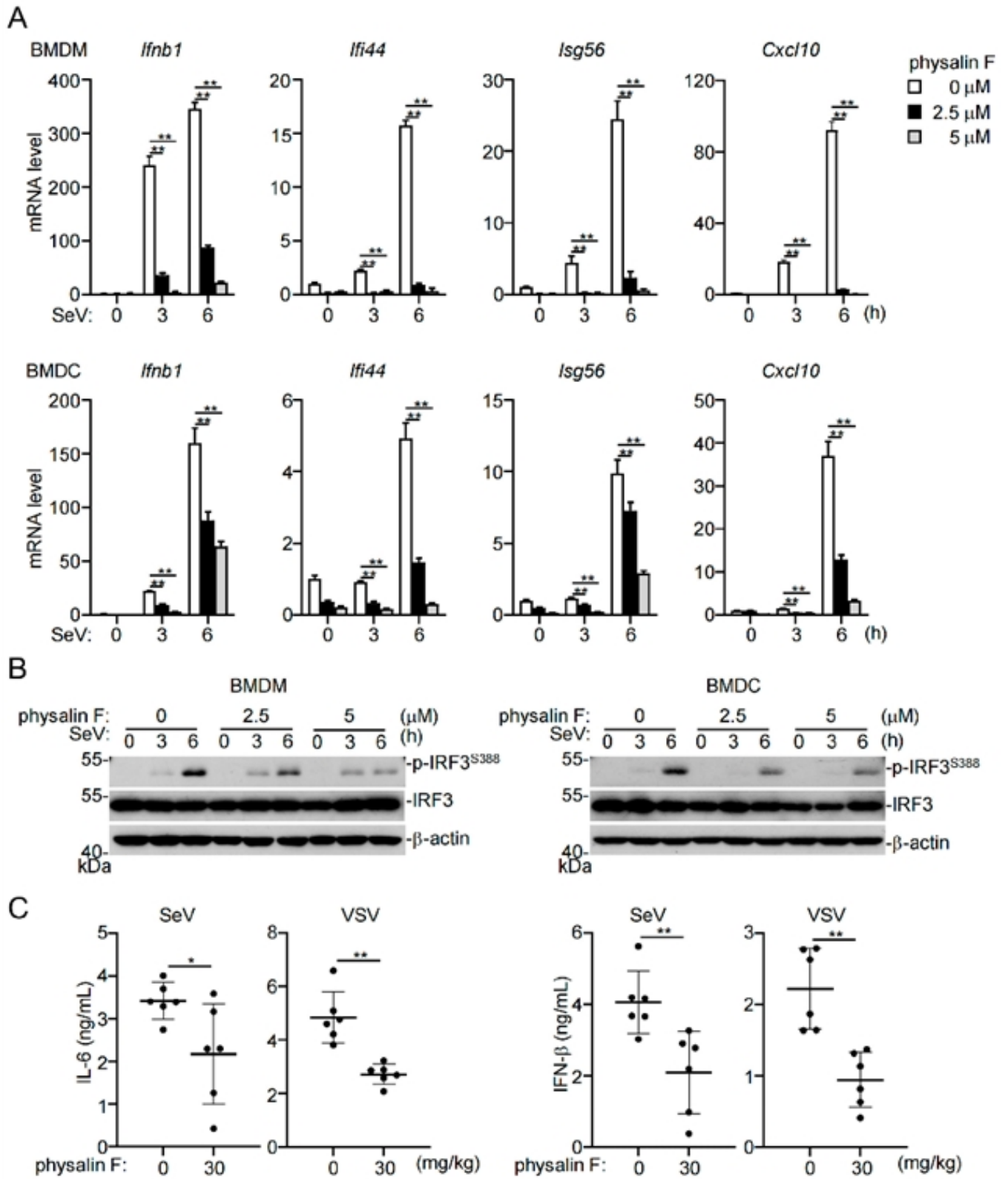
2026年1月，武汉大学李密、舒红兵研究组在Pathogens期刊发表了题为Physalin F Promotes AFG3L2-Mediated Degradation of VISA/MAVS to Suppress Innate Immune Response to RNA Virus的研究文章，首次发现天然化合物Physalin F能够通过直接结合并激活线粒体蛋白酶AFG3L2，促进先天免疫信号通路中的关键接头蛋白VISA/MAVS的降解，从而抑制宿主对RNA病毒的先天免疫反应。该研究不仅揭示了一种全新的RLR信号通路负调控机制，也为治疗由RNA病毒引起的过度免疫反应相关疾病提供了新的潜在药物靶点。



Physalin F-AFG3L2抑制RNA病毒固有免疫应答

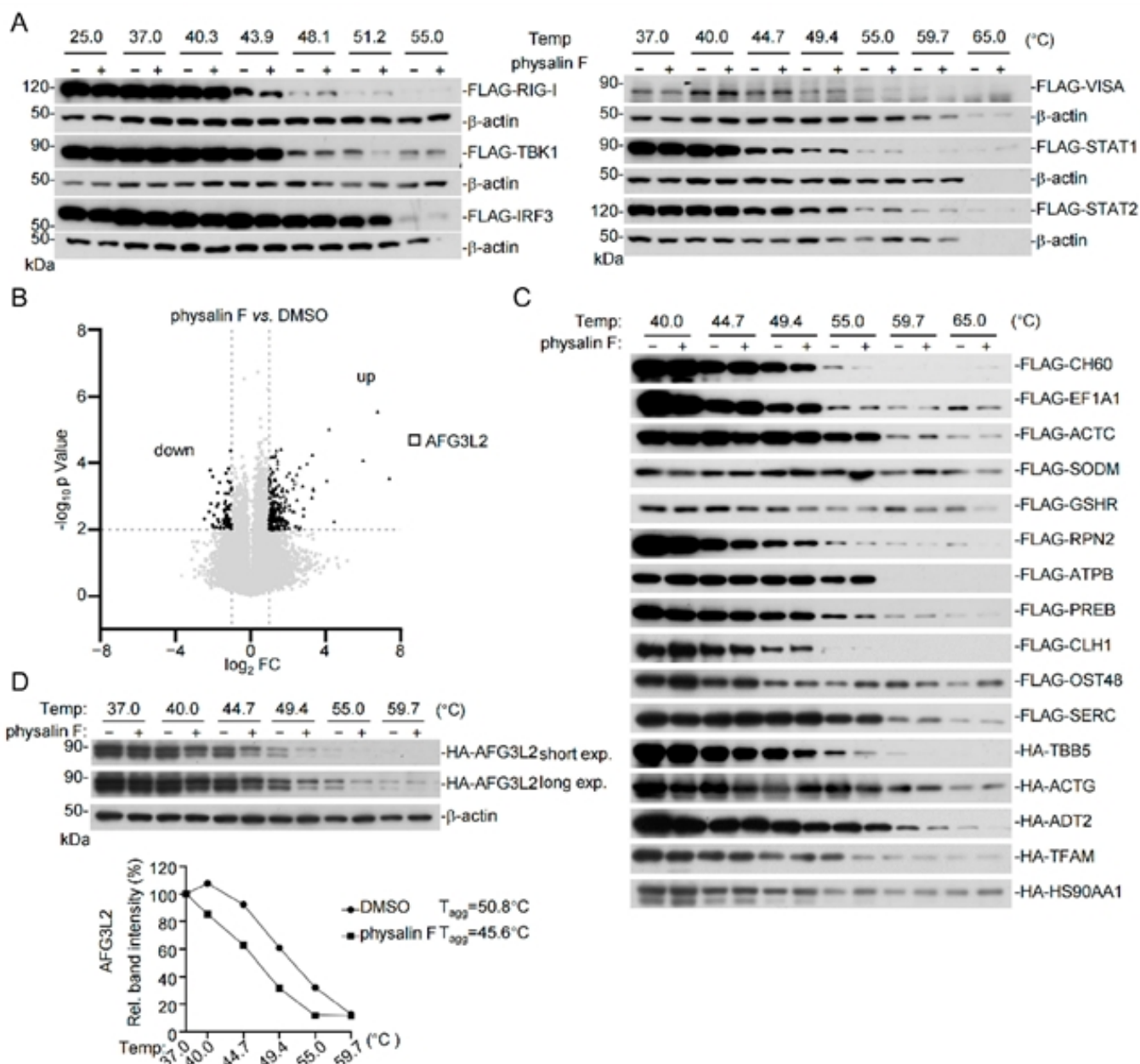
研究过程与结果

为了鉴定固有免疫应答的天然小分子抑制剂，作者设计了一种高通量功能性筛选方法，从一个包含903种来源于植物、微生物等天然小分子化合物库中，寻找能够抑制RNA病毒（如仙台病毒）诱导的抗病毒效应基因表达的活性分子。通过系统性的筛选，一种来源于灯笼果的环状多氧甾体类天然产物，Physalin F在多种人源细胞系、小鼠原代免疫细胞以及小鼠体内模型实验中，均显示出抑制RNA病毒触发的先天免疫信号的活性。



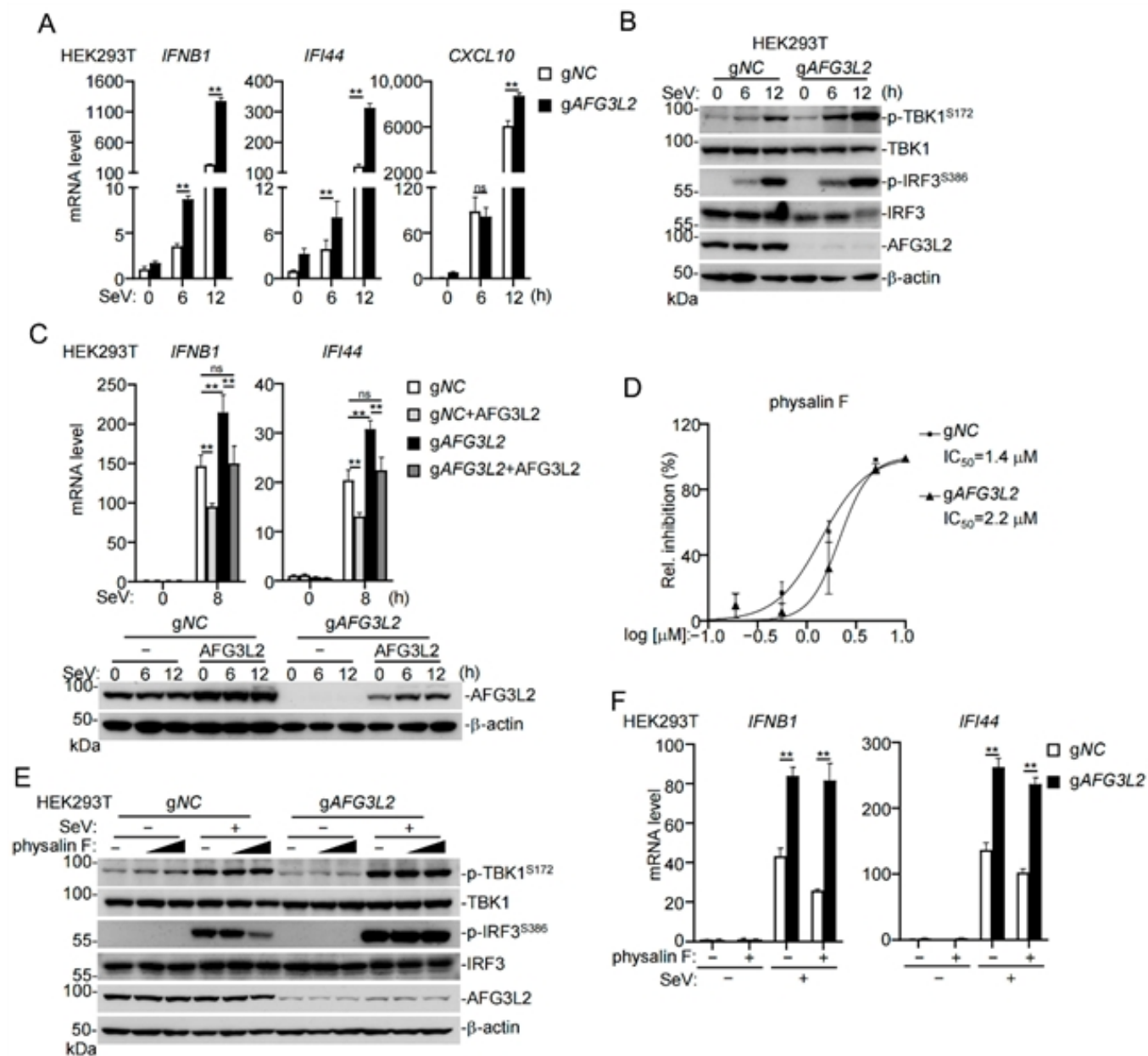
在原代小鼠细胞系和小鼠实验中，Physalin F抑制RNA病毒诱导的固有免疫应答（原文图2）

接下来，作者通过有限蛋白酶解耦质谱（LiP-MS）和细胞热转移实验（CETSA），鉴定出线粒体m-AAA蛋白酶AFG3L2是Physalin F的直接结合靶点。

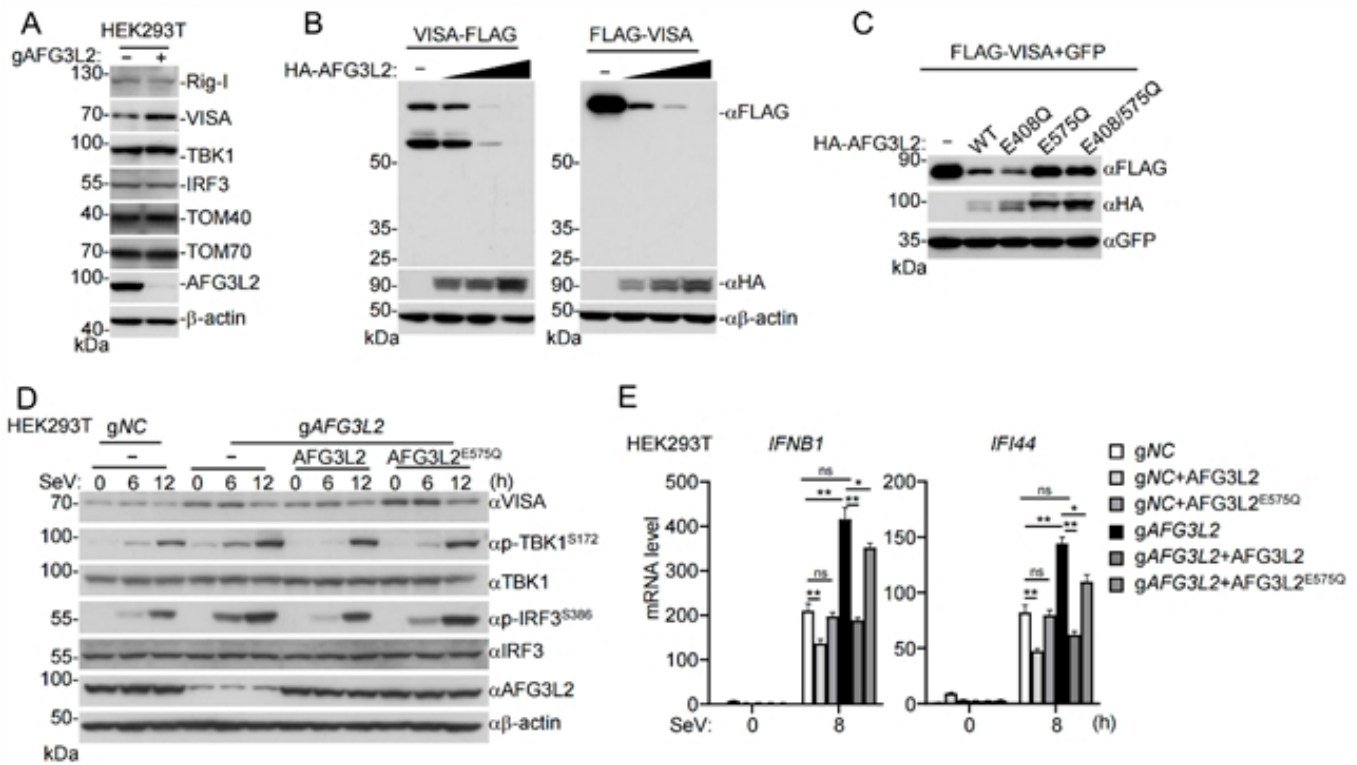


鉴定AFG3L2为Physalin F的作用靶点（原文图3）

作者进一步探究并验证了 AFG3L2 能够通过Physalin F来抑制先天性抗病毒信号传导，并通过实验探索了其中的作用机制。AFG3L2在生理条件下持续降解位于线粒体外膜的先天免疫信号枢纽蛋白VISA，以维持其基础水平，防止自身免疫激活。Physalin F结合AFG3L2后，增强其蛋白酶活性，从而加速VISA的降解，进而抑制由RIG-I样受体介导的整个下游抗病毒信号通路。敲低AFG3L2会增强抗病毒信号并升高VISA蛋白水平；而过表达AFG3L2则抑制信号。更重要的是，AFG3L2的蛋白酶活性缺失突变体无法介导VISA降解和Physalin F的抑制作用，证明了其蛋白酶活性的关键作用。

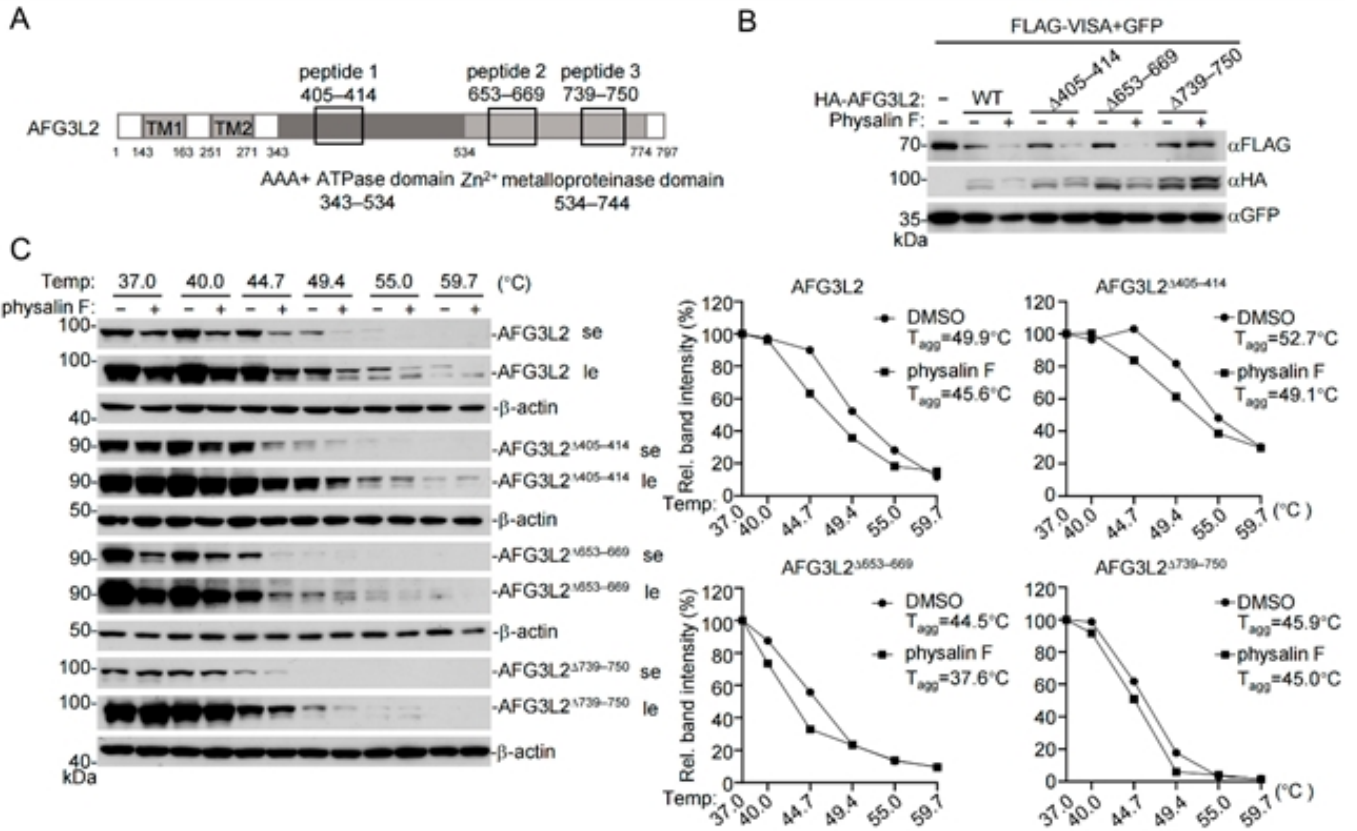


Physalin F通过靶向AFG3L2负反馈调节先天抗病毒反应（原文图4）



AFG3L2通过降解VISA负反馈调节抗病毒先天免疫（原文图5）

最后，结合作者过往研究成果，通过构建三种AFG3L2截断体，精确定位Physalin F结合域及功能关键位点，发现Physalin F结合于AFG3L2的锌金属蛋白酶结构域，具体位于氨基酸739-750区域。



AFG3L2中physalin F位点的定位（原文图6）

研究总结

本文聚焦于RNA病毒触发的先天免疫反应调控机制，是一项从现象到机制、从靶点发现到功能验证的系统性工作。研究团队从903种天然小分子化合物中，通过高通量筛选发现Physalin F（来源于灯笼果的环状多氧甾体）能显著抑制仙台病毒诱导的I型干扰素表达。进一步机制研究揭示，Physalin F通过直接结合线粒体m-AAA蛋白酶AFG3L2（位于线粒体内膜），增强其蛋白酶活性，从而加速先天免疫信号枢纽蛋白VISA/MAVS的降解。该研究首次提出AFG3L2介导的VISA降解是RLR通路的生理性负反馈机制，发现了一条全新的免疫负调控通路，为理解免疫稳态调控提供了新视角，同时为开发基于天然产物的免疫调节剂奠定了理论基础，指出了潜在的药物研发新方向。

Pathogens期刊介绍

主编：Moriya Tsuji, Texas AM University, USA

期刊涵盖有关病原体和病原体与宿主相互作用的所有方面研究，为该领域提供前沿的学术交流平台。期刊已经被Scopus、SCIE(Web of Science)、PubMed、PMC、MEDLINE 等数据库收录。

2024 Impact Factor 3.3 2024 CiteScore 6.8 Time to First Decision 14.1 Acceptance to Publication 2.6

来源：Pathogens

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](https://www.iikx.com)转发