

# 【学术前沿】钟波组发现MAVS和MITA泛素化修饰的新机制

细胞世界 细胞世界 2020-11-11



关注我们，获取更多相关资讯

病毒感染与复制的过程中产生的病毒核酸，通过结合宿主细胞内的相关模式识别受体（pattern-recognition receptor）激活一系列的信号级联反应，进而诱导I型干扰素、TNF等细胞因子和促炎因子的表达【1】。MAVS（又叫做VISA）以及MITA（也叫STING）作为重要的接头蛋白，分别介导胞浆中识别RNA的模式识别受体和识别DNA的模式识别受体所介导的信号转导。研究表明，MAVS和MITA的活性与稳定性受到泛素化与去泛素化修饰的严格调控【2】。目前有多个E3泛素连接酶参与病毒感染后MAVS泛素化，进而激活或抑制RNA病毒感染诱导的信号转导，但对于处于静息状态细胞中MAVS的调控及其生理意义尚未见报道。此外，DNA病毒感染诱导MITA发生K63链接的泛素化修饰，促进其寡聚化进而激活下游信号级联反应，但介导这一过程的E3泛素连接酶仍然不清楚【3-8】。

近日，武汉大学医学研究院/生命科学学院钟波教授带领的研究小组在 *Nature Communications* 发表了最新研究成果：*RNF115 plays dual roles in innate antiviral responses by catalyzing distinct ubiquitination of MAVS and MITA*。研究发现了天然免疫过程中，泛素连接酶RNF115调控MAVS和MITA不同时空泛素化以应对病毒感染的机制。



ARTICLE

Check for updates

<https://doi.org/10.1038/s41467-020-19318-3>

OPEN

## RNF115 plays dual roles in innate antiviral responses by catalyzing distinct ubiquitination of MAVS and MITA

Zhi-Dong Zhang <sup>1,2,3,6</sup>, Tian-Chen Xiong<sup>1,2,3,6</sup>, Shu-Qi Yao<sup>1,2,3</sup>, Ming-Cong Wei<sup>1,2,3</sup>, Ming Chen<sup>4</sup>, Dandan Lin <sup>5</sup> & Bo Zhong <sup>1,2,3</sup>✉

他们发现在静息状态下，E3泛素连接酶RNF115与MAVS持续相互作用，诱导MAVS发生K48链接的泛素化并促进其降解，防止细胞中MAVS的过度累积。在RNA病毒感染后，识别RNA的受体RIG-I通过招募MAVS进而阻断RNF115与MAVS相互作用，激活下游信号级联反应。敲除RNF115的组织和细胞中，MAVS的蛋白水平显著升高。与野生型小鼠相比，RNA病毒感染后RNF115敲除小鼠血清中I型干扰素等细胞因子表达水平升高，小鼠更加抵抗EMCV感染。这些结果表明，RNF115通过泛素修饰MAVS调控静息状态下MAVS的蛋白水平。

随后，该研究组发现DNA病毒感染诱导RNF115在内质网上聚集，并与MITA相互作用。RNF115诱导MITA发生K63链接的泛素化修饰，从而促进MITA的寡聚化、从内质网向ERGIC的迁移以及对下游蛋白激酶TBK1的招募。敲除RNF115显著抑制HSV-1感染诱导的I型干扰素的表达，RNF115敲除小鼠对HSV-1更加易感。有趣的是，研究者发现敲除RNF115并不影响病毒感染诱导MITA的二聚化，暗示MITA通过“二聚化-泛素化-寡聚化-迁移”四个顺序发生的步骤而活化。

**该研究阐明了E3泛素连接酶RNF115调控RNA和DNA病毒感染诱导I型干扰素表达的分子机制，同时揭示了MAVS与MITA在病毒感染的不同时空发生泛素化修饰的新机制，推动了我们对抗病毒天然免疫反应机理的理解，为未来开发抗病毒药物提供理论基础。**

据悉，武汉大学生命科学学院2018级博士研究生**张志东**和医学研究院2018级博士研究生**熊天晨**为该论文的共同第一作者。**钟波**教授是本研究的通讯作者。

**原文链接:**

<https://doi.org/10.1038/s41467-020-19318-3>

## 参考文献

- 1.Hu MM & Shu HB (2018) Cytoplasmic Mechanisms of Recognition and Defense of Microbial Nucleic Acids. *Annu Rev Cell Dev Bi* 34:357-379.
- 2.Li K & Zhong B (2018) Regulation of Cellular Antiviral Signaling by Modifications of Ubiquitin and Ubiquitin-like Molecules. *Immune Netw* 18(1).
- 3.Ni GX, Konno H, & Barber GN (2017) Ubiquitination of STING at lysine 224 controls IRF3 activation. *Sci Immunol* 2(11).
- 4.Seo GJ, et al. (2018) TRIM56-mediated monoubiquitination of cGAS for cytosolic DNA sensing. *Nat Commun* 9.
- 5.Tsuchida T, et al. (2010) The Ubiquitin Ligase TRIM56 Regulates Innate Immune Responses to Intracellular Double-Stranded DNA. *Immunity* 33(5):765-776.

6. Yang Q, et al. (2017) TRIM32-TAX1BP1-dependent selective autophagic degradation of TRIF negatively regulates TLR3/4-mediated innate immune responses. *Plos Pathog* 13(9).

7. Ye LY, et al. (2019) USP49 negatively regulates cellular antiviral responses via deconjugating K63-linked ubiquitination of MITA. *Plos Pathog* 15(4).

8. Zhang J, Hu MM, Wang YY, & Shu HB (2012) TRIM32 Protein Modulates Type I Interferon Induction and Cellular Antiviral Response by Targeting MITA/STING Protein for K63-linked Ubiquitination. *J Biol Chem* 287(34):28646-28655.

来源: BioArt



喜欢此内容的人还喜欢

**【科学普及】让快乐围绕在你身边 ——谈谈抑郁症患者的快感缺失**

细胞世界