

一、项目名称

蛋白质泛素化调控抗病毒天然免疫的分子机制研究

二、申报奖种

自然科学奖

三、推荐单位

山东大学

四、项目简介

天然免疫是机体抗病原微生物的“第一道防线”，天然免疫的快速活化对于病毒的清除起着至关重要的作用，但天然免疫的异常活化会导致自身免疫病、炎性疾病以及肿瘤等人类重大疾病的发生，因此，天然免疫的活化必须要到严格调控。申请者及团队近十年来以病毒感染为模型，围绕天然免疫信号转导的调控机制这一核心科学问题，以 RIG-I-MAVS-TBK1-IRF3-IFN 为轴线，系统探索了蛋白质泛素化修饰在抗病毒天然免疫信号转导中的功能和调控机制，取得了多项原创性成果。

1, 揭示了 RLR 信号通路中接头分子 MAVS 泛素化调控的分子机制。线粒体蛋白 MAVS 是机体抗病毒天然免疫信号转导中的关键节点蛋白，我们在国际上首次报告了对 MAVS 进行 K63 位泛素化修饰的 E3 泛素连接酶 TRIM31，证明了 TRIM31 对 MAVS 进行 K63 位泛素化修饰是其形成聚合体及活化的重要条件，阐明了 TRIM31 调控 MAVS 泛素化修饰及机体抗病毒的分子机制 (Nat Immunol, 2017)。

2, 系统的阐述了天然免疫信号通路中蛋白激酶 TBK1 的泛素化调控机制。蛋白激酶 TBK1 是天然免疫抵抗 DNA 病毒及 RNA 病毒的关键激酶分子，其直接诱导 IRF3 的磷酸化及 I 型干扰素的生成。我们发现 E3 泛素连接酶 RNF128 可以促进 TBK1 发生 K63 位泛素化修饰及激酶活化，促进 I 型干扰素分泌 (Nat Immunol, 2016)；发现去泛素化酶 USP2b 可以去除 TBK1 的 K63 位泛素链，抑制 TBK1 的激酶活化 (J Immunol, 2014)；我们还发现了对 TBK1 直接进行 K48 位泛素化修饰

的 E3 连接酶 TRIP，阐明 TRIP 通过蛋白酶体途径降解 TBK1 并负向调控 I 型干扰素产生的机制 (J Exp Med, 2012)；我们发现泛素连接酶 TRIM38 可介导 TBK1 协同分子 NAP1 进行 K48 位泛素化修饰和降解，从而负向调控 TBK1 激酶的活性 (J Immunol, 2012)。

3，揭示了 RNA 识别受体 RIG-I 的去泛素化调控机制。RIG-I 是识别 RNA 病毒核酸成分 RNA 分子的关键受体，我们发现去泛素化酶 USP4 可以去除 RIG-I 上的 K48 位泛素化链，稳定 RIG-I 的表达，过表达 USP4 可以增强机体的抗病毒能力，这些为抗病毒药物设计提供了新靶点 (J Virol, 2013)。

4，揭示了干扰素合成及其介导信号转导终止的调控机制。IRF3 是抗病毒信号通路关键转录因子，可以直接结合到 I 型干扰素等启动子上，促进 IFN 的产生，IFN 可通过 JAK1-STAT1/STAT2 信号通路诱导大量 ISG 的表达，发挥抗病毒作用。我们发现 E3 泛素连接酶 TRIM26 可以在细胞核内与活化形式的 IRF3 结合，促进其发生 K48 位泛素化修饰及蛋白酶体途径降解，终止抗病毒信号通路的持续活化 (PLOS Pathog, 2015)；我们发现 E3 泛素连接酶 Smurf1 可介导 STAT1 进行 K48 位泛素化修饰，导致 STAT1 降解及 IFN 信号通路的关闭 (J Biol Chem, 2012)。

本项目 8 篇代表作包括 Nat Immunol (2 篇)、J Exp Med (1 篇)、PLOS Pathog (1 篇)、J Immunol (2 篇)、J Virol (1 篇)、J Biol Chem (1 篇)，其中 IF>20 的 2 篇、IF>10 的 3 篇。发表的代表性论文被 Nat Rev Drug Discov、Annu Rev Immunol、Physiol Rev、Annu Rev Cell Dev Biol、Nat Immunol 等知名杂志引用 273 次，他引 246 次，发表的论文获评 F1000 Prime 推荐论文，J Immunol 亮点文章等。团队培养长江学者，国家百千万人才，国家杰青，国家优青等高层次人才多名；获得国家自然科学基金重点项目、国家重点研发计划子课题等 20 余项。

五、主要完成人情况表

1、姓名：高成江 排名：1 技术职称：教授

工作单位：山东大学

完成单位：山东大学

对本项目技术创造性贡献：

(1) 为本项目负责人，总体学术思路和研究方案的提出者，负责本项目的规划和实施；

(2) 对本项目所有发现点均作出实质性贡献；

(3) 为代表性论文 3 的并列通讯作者（第一通讯），其余 7 篇代表性论文的独立通讯作者。

曾获科技奖励情况：

(1) 葡萄膜炎病证结合诊疗体系构建研究与临床应用，国家科学技术进步二等奖，2018 年，第四位

(2) 表观遗传学的免疫调控关键技术及其抗肿瘤作用，中华医学科技奖三等奖，2014 年，第二位

2、姓名：张猛 排名：2 技术职称：副研究员

工作单位：山东大学齐鲁医院

完成单位：山东大学

对本项目技术创造性贡献：

(1) 负责本项目部分课题的具体实施、论文写作等工作；

(2) 对本项目发现点 1 和发现点 2 作出实质性贡献；

(3) 为代表性论文 1、代表性论文 5 的并列第一作者，代表性论文 3 的独立第一作者。

曾获科技奖励情况：

E3 连接酶 TRIP 通过降解 TBK1 负向调控 IFN- β 的产生和抗病毒免疫反应，山东省优秀博士论文，2014 年，唯一作者

3、姓名：宋冠华 排名：3 技术职称：副研究员

工作单位：山东省医学科学院基础医学研究所

完成单位：山东大学

对本项目技术创造性贡献：

(1) 负责本项目部分课题的具体实施、论文写作等工作；

(2) 对本项目发现点 2 作出实质性贡献；

(3) 为代表性论文 2 的独立第一作者。

曾获科技奖励情况：

白血病细胞及其微环境血管内皮细胞的靶向诱导干预研究，中华医学科技奖三等奖，2017 年，第四位

4、姓名：刘冰玉 排名：4 技术职称：助理研究员

工作单位：山东大学

完成单位：山东大学

对本项目技术创造性贡献：

(1) 负责本项目部分课题的具体实施、论文写作等工作；

(2) 对本项目发现点 1 作出实质性贡献；

(3) 为代表性论文 1 的并列第一作者。

曾获科技奖励情况：

TRIM31 在抗病毒天然免疫中的作用及机制研究，山东省优秀博士论文，2018 年，唯一作者

5、姓名：赵伟 排名：5 技术职称：教授

工作单位：山东大学

完成单位：山东大学

对本项目技术创造性贡献：

- (1) 负责本项目部分课题的具体实施、论文写作等工作；
- (2) 对本项目发现点 2 作出实质性贡献；
- (3) 为代表性论文 3 的并列通讯及代表性论文 5 的并列第一作者。

曾获科技奖励情况：

无

6、姓名：王鹏 排名：6 技术职称：助理研究员

工作单位：山东大学第二医院

完成单位：山东大学

对本项目技术创造性贡献：

- (1) 负责本项目部分课题的具体实施、论文写作等工作；
- (2) 对本项目发现点 4 作出实质性贡献；
- (3) 为代表性论文 4 的独立第一作者。

曾获科技奖励情况：

E3 连接酶 TRIM26 通过泛素化降解核内的 IRF3 负向调控 IFN- β 的产生和抗病毒免疫反应，山东省优秀博士论文，2017 年，唯一作者

7、姓名：王丽娟 排名：7 技术职称：助理研究员

工作单位：山东大学齐鲁医院

完成单位：山东大学

对本项目技术创造性贡献：

- (1) 负责本项目部分课题的具体实施、论文写作等工作；
- (2) 对本项目发现点 3 作出实质性贡献；
- (3) 为代表性论文 5 的并列第一及代表性论文 8 的独立第一作者。

曾获科技奖励情况：

无

8、姓名：张磊 排名：8 技术职称：实验师

工作单位：山东大学

完成单位：山东大学

对本项目技术创造性贡献：

- (1) 负责本项目部分课题的具体实施、论文写作等工作；
- (2) 对本项目发现点 2 作出实质性贡献；
- (3) 为代表性论文 6 的独立第一作者。

曾获科技奖励情况：

无

9、姓名：袁超 排名：9 技术职称：主管技师

工作单位：山东大学第二医院

完成单位：山东大学

对本项目技术创造性贡献：

- (1) 负责本项目部分课题的具体实施、论文写作等工作；
- (2) 对本项目发现点 4 作出实质性贡献；
- (3) 为代表性论文 7 的独立第一作者。

曾获科技奖励情况：

无

六、代表性论文专著目录

- (1) Liu B[#], Zhang M[#], Chu H, Zhang H, Wu H, Song G, Wang P, Zhao K, Hou J, Wang X, Zhang L, Gao C*. 2017(2016 Dec Online). The ubiquitin E3 ligase TRIM31 promotes aggregation and activation of the signaling adaptor MAVS through Lys63-linked polyubiquitination. *Nat Immunol.* 18(2):214-224. (IF: 21.974)
- (2) Song G[#], Liu B, Li Z, Wu H, Wang P, Zhao K, Jiang G, Zhang L, Gao C*. 2016. E3 ubiquitin ligase RNF128 promotes innate antiviral immunity through K63-linked ubiquitination of TBK1. *Nat Immunol.* 17(12):1342-1351. (IF: 21.974)
- (3) Zhang M[#], Wang L, Zhao X, Zhao K, Meng H, Zhao W*, Gao C*. 2012. TRAF-interacting protein (TRIP) negatively regulates IFN- β production and antiviral response by promoting proteasomal degradation of TANK-binding kinase 1. *J. Exp. Med.* 209(10): 1703-1711. (IF: 11.929)
- (4) Wang P[#], Zhao W, Zhao K, Zhang L, Gao C*. 2015. TRIM26 negatively regulates interferon- β production and antiviral response through polyubiquitination and degradation of nuclear IRF3. *Plos Pathog.* 11(3), e1004726. (IF: 6.957)
- (5) Zhao W[#], Wang L[#], Zhang M[#], Wang P, Yuan C, Qi J, Meng H, Gao C*. 2012. Tripartite Motif-Containing Protein 38 Negatively Regulates TLR3/4- and RIG-I-Mediated IFN- β Production and Antiviral Response by Targeting NAP1. *J. Immunol.* 188(11):5311-5318. (IF: 4.99)
- (6) Zhang L[#], Zhao X, Zhang M, Zhao W, Gao C*. 2014. Ubiquitin-specific protease 2b negatively regulates IFN- β production and antiviral activity by targeting TANK-binding kinase 1. *J. Immunol.* 193(5):2230-2237. (IF:

4. 99)

(7) Yuan C[#], Qi J, Zhao X, Gao C*. 2012. Smurf1 Protein Negatively Regulates Interferon- γ Signaling through Promoting STAT1 Protein Ubiquitination and Degradation. *J. Biol. Chem.* 287(21):17006–17015. (IF: 4.254)

(8) Wang L[#], Zhao W, Zhang M, Wang P, Zhao K, Zhao X, Yang S, Gao C*. 2013. USP4 positively regulates RIG-I-mediated antiviral response through deubiquitination and stabilization of RIG-I. *J. Virol.* 87(8):4507–4515. (IF: 4.13)