

新闻

- > 图片新闻
- > 分院要闻
- > 中科院
- > 工作动态
- > 科研进展
- > 院地合作
- > 学术交流
- > 媒体聚焦
- > 视频新闻
- > 通知公告
- > 党的建设
- > 人事教育

首页 >> 新闻 >> 科研进展

科研进展

武汉病毒所罗敏华团队在人巨细胞病毒致神经损伤机制方面取得新进展

发表日期: 2023-02-24 来源: 武汉病毒研究所 浏览量: 25 【放大 缩小】

近日, 国际学术期刊《PLOS Pathogens》在线发表了中国科学院武汉病毒研究所罗敏华团队的最新研究成果, 论文题为“Human cytomegalovirus pUL97 upregulates SOCS3 expression via transcription factor RFX7 in neural progenitor cells” (《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》)。该工作揭示了人巨细胞病毒 (Human Cytomegalovirus, HCMV) 感染导致胎脑损伤的一种新机制。

先天性HCMV感染是引起新生儿中枢神经系统发育损伤最常见的感染性病因。先天性HCMV感染中最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)。

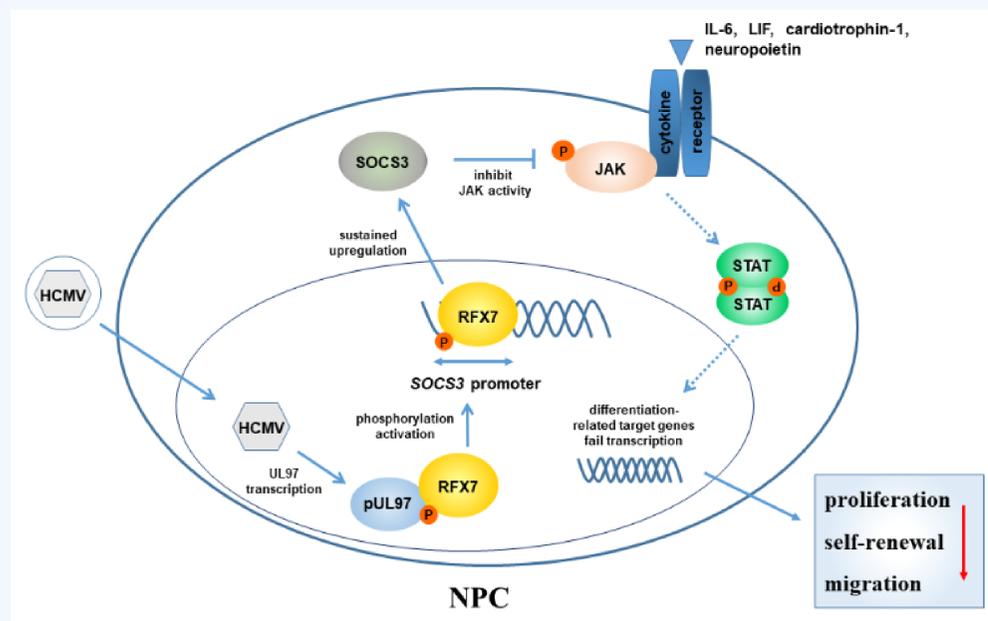
NPCs在神经发生过程中首先产生神经元, 随后在胶质细胞发生过程中产生胶质细胞; NPCs的分化伴随神经元从室管膜下区向大脑皮层迁移形成 I~VI 层脑皮质结构。这个过程受到细胞内外多种信号通路的协调控制, 确保胎脑结构及功能网络的有序发育。其中, IL-6细胞因子家族可以通过激活JAK/STAT3通路调控NPCs的自我更新和分化, 在决定NPC细胞命运上有着至关重要的作用。

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。基于该模型的研究发现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。通过病毒蛋白筛选发现pUL97是引起SOCS3表达上调的病毒因子。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, 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的磷酸化水平都会增加, 表明pUL97诱导RFX7磷酸化以驱动SOCS3转录激活。进一步探索了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一种新调控机制: 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, 为进一步探讨先天性HCMV感染致胎脑畸形机制提供新思路。

武汉病毒所博士生王洗章, 武汉病毒所-广州市妇女儿童医疗中心联合博士后温乐为共同第一作者; 武汉病毒所罗敏华研究员, 姜旋博士, 上海市公共卫生临床中心程汉副研究员为共同通讯作者。该研究得到了国家自然科学基金的资助。

论文链接: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1011166>



图示: HCMV感染NPCs上调SOCS3分子机制模式图