

Research Progress of ISG56/IFIT1 Family

Xiaoquan Li, Qian Tao, Yuxiao Li

College of Animal Sciences and Veterinary Medicine, Guangxi University, Nanning Guangxi
Email: dan1986_7@163.com

Received: May 15th, 2017; accepted: Jun. 1st, 2017; published: Jun. 7th, 2017

Abstract

ISG56/IFIIT1 family are the members of IFN-stimulated genes. They are regulated by virus or IFN, and they perform a variety of biological functions in antiviral immunity and the regulation of interferon signaling pathway. In this paper, the recent progress of ISG56 family, including gene structure, protein characteristics, regulatory pathway, expression characteristics and biological functions was summarized.

Keywords

ISG56, IFN Regulatory Pathway, Antiviral Activity

ISG56/IFIT1家族研究进展

李晓泉, 陶 倩, 李玉霄

广西大学动物科学技术学院, 广西 南宁
Email: dan1986_7@163.com

收稿日期: 2017年5月15日; 录用日期: 2017年6月1日; 发布日期: 2017年6月7日

摘 要

ISG56/IFIT1家族是干扰素刺激基因的成员, 其被病毒或干扰素调控, 在抗病毒免疫以及干扰素信号通路的调控中发挥了多种生物学功能。本文对ISG56家族基因结构、蛋白特点、调控通路、表达特点和生物学功能等最新研究进展进行总结和归纳。

关键词

ISG56, 干扰素调控通路, 抗病毒活性

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

干扰素刺激基因 56 (IFN-stimulated gene 56, ISG56) 又称为 IFIT1 基因, 除了干扰素(Interferon, IFN), 多种病毒均可以上调 ISG56 家族基因的表达。ISG56 家族有四个成员: ISG56/IFIT1、ISG54/IFIT2、ISG60/IFIT3、ISG58/IFIT5 [1]。

2. ISG56 家族的结构

2.1. ISG56 家族蛋白的结构特点

ISG56 家族蛋白包含多个 TPR (tetratricopeptide repeat) 结构域, 该结构域由 34 个氨基酸组成, 有两个反向平行的螺旋(螺旋 A 和螺旋 B)和八个松散的保守残基(W₄、L₇、G₈、Y₁₁、A₂₀、F₂₄、A₂₇ 和 P₃₂) [2]。包含 TPR 结构的蛋白能够形成蛋白复合物, 如分子伴侣复合物、分裂后期促进复合物和蛋白转运复合物等[3]。TPR 结构域是 ISG56 家族蛋白和其它蛋白相互作用的基础。

2.2. ISG56 家族基因组的结构特点

ISG56 家族基因组都含有类似的结构。它们含有两个外显子, 第一个外显子包含了 5'-UTR 和起始密码子, 第二个外显子编码剩余的 mRNA。除 ISG58 外, ISG56 家族基因的启动子包含 2 个干扰素刺激应答元件(IFN-stimulated response elements, ISRE), 它们位于 TATA 框上游 200 bp 的位置。ISRE 在干扰素调节因子(IFN regulatory factors, IRFs)的作用下, 激活 mRNA 的转录[4]。

3. ISG56 家族的调控和对 IFN-I 信号通路的调节

3.1. 调控 ISG56 家族的信号通路

固有免疫是对抗病原微生物的第一道防线, 细胞的模式识别受体(pattern recognition receptor, PRRs)在识别病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)后, 通过上调 IFN-I 和 ISGs 对抗病原微生物的入侵[5] [6]。

缺乏外界刺激时, 绝大多数细胞不表达 ISG56, 但多种刺激均可以诱导 ISG56 基因家族蛋白的表达。多种 RNA 或 DNA 病毒感染能上调 ISG56 的表达, 如仙台病毒(Sendai virus)、呼吸道合胞体病毒(respiratory syncytial virus, RSV)、水泡性口膜炎病毒(Vesicular stomatitis virus, VSV)等[1]。

ISG56 家族受到固有免疫多条通路的调控。Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)可以识别 PAMP, 激活接头分子 TRIF 和 MyD88 [7] [8], 类似地, RIG-I 样受体(RIG-I like receptors, RLRs)信号通路可以通过 RIG-I 和 MDA5 对 PAMP 对进行识别, 进而激活 MAVS 和 MITA。这些通路均能激活 IRF3、NF- κ B 和 c-Jun 等转录因子, 转录 IFN-I 和 ISG56 家族基因 mRNA [9]。Imaizumi 等证实在人星形细胞瘤中, TLR3 信号通路诱导了 ISG54 和 ISG56 基因的表达, ISG54 和 ISG56 的表达量与 CXCL10 的表达量有关[10], 他们还发现, TLR4 通过 MDA5 和 ISG56 介导了 CXCL10 的表达[11]。

ISG56 家族蛋白可以利用多种 IRFs 进行转录: ISGF3 复合物由 IRF9、Stat-1/2 组成, 该复合物被 IFN α/β 受体激活, 随后转录 ISG56 家族基因; 双链 RNA (double-stranded RNA, dsRNA)通过 TLR3 或 RIG-I/MDA5 激活 IRF3, 脂多糖(Lipopolysaccharides, LPS)通过 TLR4 激活 IRF3, 被激活的 IRF3 转录 ISG56 家族基因

mRNA [12] [13], ISG56 的表达常作为 IRF3 转录活性的标志。

最新发现, 调控染色质活性的蛋白参与 ISG56 家族基因调控。组蛋白 3 (histone 3) 异构体 H3.3 的表达是转录过程中染色质被激活的标志。实验发现, 在 IFN β 刺激下, H3.3 定位在 ISG56 基因 2 号外显子的部位, 而不是它的启动子区域。如果敲除 H3.3 基因, IFN β 诱导 ISG56 的过程无法进行[14]。

3.2. ISG56 家族基因诱导表达的特点

ISG56 基因家族蛋白在不同刺激以及不同细胞下所呈现的表达规律不同。Wacher 等[15]利用 LCMV 或 West Nile 病毒分别感染小鼠, 检测小鼠脑内 ISG56/54/49 的表达变化, 发现这三个基因 mRNA 都在感染后 6 天上调。在神经元细胞内, 这三个基因的上调需要病毒产生的 IFN-I, 该过程依赖 Stat-1/2 发挥作用。在非神经元细胞内, 病毒能够直接诱导这些基因的表达。这三个基因在脑不同细胞内的规律亦不同, 星形胶质细胞和海马细胞 CA1/CA2 椎体细胞主要表达 ISG56, 小颗粒细胞主要表达 ISG49, 而在嗅球中表达的 ISG54 水平最高。小鼠感染 VSV 后, Terenzi 等[16]在各个组织和器官中检测 ISG56 家族蛋白的表达情况, 结果表明, VSV 诱导的 ISG56 表达主要在肝和肾, ISG54 主要分布在肾, B 细胞主要表达 ISG54 而不表达 ISG56, CD4 或者 CD8 T 细胞能表达两种蛋白。

3.3. ISG56 对 IFN-I 信号通路的调节

ISG56 家族蛋白参与 IFN 信号的调控。ISG54 和 ISG56 均能正调控 TLR3/IFN- β /STAT1 信号通路[17]。RLR 信号通路中, 激活的 RIG-I 与 MAVS 形成的复合体招募下游 STING、TBK1 和 IRF3 等分子的激活。Sendai virus 感染条件下, ISG56 和 ISG54 能够与 STING 蛋白结合, 进而抑制了下游 IRF3 和 NF- κ B 等基因的激活, 从而阻断了 IFN-I 的转录生成, 该调节机制能避免细胞产生过量的抗病毒因子对细胞造成伤害。类似地, 用 siRNA 抑制 ISG56 的表达可以减少 VSV 在细胞内的复制, 该机制可能与抑制 ISG56 后 IFN-I 的表达上升有关[18]。

4. ISG56 家族抗病毒功能

ISG56 可以抑制多种病毒的转录和复制, 其机制不尽相同。丙肝病毒是单股正链 RNA 病毒, 它通过 IRES 依赖的核糖体招募机制进行翻译, 该机制与细胞帽子依赖的翻译方式相似, 均需要利用 eIF3。eIF3 是一个约 800 kDa 的大蛋白, 由 13 个亚基组成。eIF3 与核糖体 60S/40S 亚基的解离、eIF2/GTP/Met-tRNA 复合物的生成等生物学过程息息相关[19]。ISG56 和 ISG54 能够结合 eIF3e, 抑制转录起始复合物的生成, 导致翻译信号终止[20]。HCV IRES 介导的翻译比细胞内帽子依赖的翻译更依赖 eIF3, ISG56 更倾向于结合 HCV gRNA 和 eIF3, 抑制 HCV 的转录[9]。

在人乳头瘤状病毒中(HPV)中, ISG56 可以与病毒 E1 蛋白结合。一方面, 被 ISG56 结合的 E1 蛋白解旋酶活性显著降低, 另一方面, 大量被 ISG56 结合的 E1 蛋白停留在了细胞质, 无法与病毒基因组结合[21]。ISG56 还能识别病毒的 2'-O methylation 和 5'-ppp ssRNA, ISG54 能结合某些细胞内的 RNA 修饰如富含 AU 的 RNA [2], 激活固有免疫反应。Stawowczyk 等[22]发现 IFN-I 上调的 ISG54 具有诱导凋亡的功能。过量表达 ISG54、ISG56 和 ISG49 的小鼠感染 Sindbis 病毒, 小鼠的成活率从 25%提升到了 40%, 证实 ISG56 能抑制 Sindbis 病毒, 但其机理仍不明确[23]。

5. 结论与展望

ISG56 作为众多 ISGs 的一员, 在 IFN-I 信号的调控和抗病毒等过程发挥了重要的生物学功能。目前虽已证实 ISG56 可针对多种病原微生物发挥作用, 但很多详细的机理仍需要研究。深入了解 ISG56 抗病毒的机理以及在 IFN-I 信号通路中发挥的作用, 能使我们更好的了解动物机体发挥抗病毒免疫以及免疫

调控的机制，为更有效地防控动物疫病提供理论依据。

参考文献 (References)

- [1] Fensterl, V. and Sen, G.C. (2011) The ISG56/IFIT1 Gene Family. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, **31**, 71-78. <https://doi.org/10.1089/jir.2010.0101>
- [2] Yang, Z., Liang, H., Zhou, Q., *et al.* (2012) Crystal Structure of ISG54 Reveals a Novel RNA Binding Structure and Potential Functional Mechanisms. *Cell Research*, **22**, 1328-1338. <https://doi.org/10.1038/cr.2012.111>
- [3] Cortajarena, A.L. and Regan, L. (2006) Ligand Binding by TPR Domains. *Protein Science*, **15**, 1193-1198. <https://doi.org/10.1110/ps.062092506>
- [4] Savitsky, D., Tamura, T., Yanai, H., *et al.* (2010) Regulation of Immunity and Oncogenesis by the IRF Transcription Factor Family. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **59**, 489-510. <https://doi.org/10.1007/s00262-009-0804-6>
- [5] Leifer, C.A. and Medvedev, A.E. (2016) Molecular Mechanisms of Regulation of Toll-Like Receptor Signaling. *Journal of Leukocyte Biology*, **100**, 927-941. <https://doi.org/10.1189/jlb.2MR0316-117RR>
- [6] Kawasaki, T. and Kawai, T. (2014) Toll-Like Receptor Signaling Pathways. *Frontiers in Immunology*, **5**, 461. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00461>
- [7] Sarkar, S.N., Peters, K.L., Elco, C.P., *et al.* (2004) Novel Roles of TLR3 Tyrosine Phosphorylation and PI3 Kinase in Double-Stranded RNA Signaling. *Nature Structural & Molecular Biology*, **11**, 1060-1067. <https://doi.org/10.1038/nsmb847>
- [8] Ogawa, S., Lozach, J., Benner, C., *et al.* (2005) Molecular Determinants of Crosstalk between Nuclear Receptors and Toll-Like Receptors. *Cell*, **122**, 707-721.
- [9] Wang, C., Pflugheber, J., Sumpter, R.J., *et al.* (2003) Alpha Interferon Induces Distinct Translational Control Programs to Suppress Hepatitis C Virus RNA Replication. *Journal of Virology*, **77**, 3898-3912. <https://doi.org/10.1128/JVI.77.7.3898-3912.2003>
- [10] Imaizumi, T., Numata, A., Yano, C., *et al.* (2014) ISG54 and ISG56 Are Induced by TLR3 Signaling in U373MG Human Astrocytoma Cells: Possible Involvement in CXCL10 Expression. *Neuroscience Research*, **84**, 34-42.
- [11] Imaizumi, T., Murakami, K., Ohta, K., *et al.* (2013) MDA5 and ISG56 Mediate CXCL10 Expression Induced by Toll-Like Receptor 4 Activation in U373MG Human Astrocytoma Cells. *Neuroscience Research*, **76**, 195-206. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2013.05.002>
- [12] Han, Y.W., Choi, J.Y., Uyangaa, E., *et al.* (2014) Distinct Dictation of Japanese Encephalitis Virus-Induced Neuroinflammation and Lethality via Triggering TLR3 and TLR4 Signal Pathways. *PLoS Pathogens*, **10**, e1004319. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004319>
- [13] Sheikh, F., Dickensheets, H., Gamero, A.M., *et al.* (2014) An Essential Role for IFN-Beta in the Induction of IFN-Stimulated Gene Expression by LPS in Macrophages. *Journal of Leukocyte Biology*, **96**, 591-600. <https://doi.org/10.1189/jlb.2A0414-191R>
- [14] Tamura, T., Smith, M., Kanno, T., *et al.* (2009) Inducible Deposition of the Histone Variant H3.3 in Interferon-Stimulated Genes. *Journal of Biological Chemistry*, **284**, 12217-12225. <https://doi.org/10.1074/jbc.M805651200>
- [15] Wachter, C., Muller, M., Hofer, M.J., *et al.* (2007) Coordinated Regulation and Widespread Cellular Expression of Interferon-Stimulated Genes (ISG) ISG-49, ISG-54, and ISG-56 in the Central Nervous System after Infection with Distinct Viruses. *Journal of Virology*, **81**, 860-871. <https://doi.org/10.1128/JVI.01167-06>
- [16] Terenzi, F., Hui, D.J., Merrick, W.C. and Sen, G.C. (2006) Distinct Induction Patterns and Functions of Two Closely Related Interferon-Inducible Human Genes, ISG54 and ISG56. *Journal of Biological Chemistry*, **281**, 34064-34071. <https://doi.org/10.1074/jbc.M605771200>
- [17] Imaizumi, T., Yoshida, H., Hayakari, R., *et al.* (2016) Interferon-Stimulated Gene (ISG) 60, as Well as ISG56 and ISG54, Positively Regulates TLR3/IFN-beta/STAT1 Axis in U373MG Human Astrocytoma Cells. *Neuroscience Research*, **105**, 35-41. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2015.09.002>
- [18] Li, Y., Li, C., Xue, P., *et al.* (2009) ISG56 Is a Negative-Feedback Regulator of Virus-Triggered Signaling and Cellular Antiviral Response. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **106**, 7945-7950. <https://doi.org/10.1073/pnas.0900818106>
- [19] Hinnebusch, A.G. (2006) eIF3: A Versatile Scaffold for Translation Initiation Complexes. *Trends in Biochemical Sciences*, **31**, 553-562. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2006.08.005>
- [20] Hui, D.J., Terenzi, F., Merrick, W.C. and Sen, G.C. (2005) Mouse p56 Blocks a Distinct Function of Eukaryotic Initiation Factor 3 in Translation Initiation. *Journal of Biological Chemistry*, **280**, 3433-3440. <https://doi.org/10.1074/jbc.M406700200>

-
- [21] Terenzi, F., Saikia, P. and Sen, G.C. (2008) Interferon-Inducible Protein, P56, Inhibits HPV DNA Replication by Binding to the Viral Protein E1. *The EMBO Journal*, **27**, 3311-3321. <https://doi.org/10.1038/emboj.2008.241>
- [22] Stawowczyk, M., Van Scoy, S., Kumar, K.P. and Reich, N.C. (2011) The Interferon Stimulated Gene 54 Promotes Apoptosis. *Journal of Biological Chemistry*, **286**, 7257-7266. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.207068>
- [23] Zhang, Y., Burke, C.W., Ryman, K.D. and Klimstra, W.B. (2007) Identification and Characterization of Interferon-Induced Proteins That Inhibit Alphavirus Replication. *Journal of Virology*, **81**, 11246-11255. <https://doi.org/10.1128/JVI.01282-07>

期刊投稿者将享受如下服务:

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: bp@hanspub.org