

细胞基质蛋白3的功能及其参与病毒复制的分子机制

邓珊珊¹ 段志强^{1,2*} 嵇辛勤^{1,2*}

(¹贵州大学动物科学学院, 贵阳 550025; ²贵州大学高原山地动物遗传育种与繁殖教育部重点实验室, 贵阳 550025)

摘要 基质蛋白3(matrin 3, MATR3)是细胞核基质蛋白重要成员之一,它与细胞的基因转录调节、mRNA前体剪接和稳定性、DNA损伤修复以及细胞增殖等活动密切相关。近年来的研究表明, MATR3在逆转录病毒的复制过程中也有着重要作用。鉴于MATR3参与病毒复制的作用机制研究少有报道,该文主要从MATR3的结构特征、在细胞核中的功能、参与病毒复制的作用机制等方面进行综述,以期为深入研究MATR3在病毒生活史中的作用提供参考。

关键词 基质蛋白3; 核基质蛋白; 病毒复制

Function of Cellular Matrin 3 Protein and Its Molecular Mechanism Involved in Virus Replication

Deng Shanshan¹, Duan Zhiqiang^{1,2*}, Ji Xinqin^{1,2*}

(¹College of Animal Sciences, Guizhou University, Guiyang 550025, China; ²Key Laboratory of Animal Genetics, Breeding and Reproduction in Plateau Mountainous Region, Ministry of Education, Guizhou University, Guiyang 550025, China)

Abstract Matrin 3 (MATR3) protein is one of the important members of cellular nuclear matrix protein, which participates in the gene transcription regulation, the splicing and stability of pre-mRNA, DNA damage repair and cell proliferation. In recent years, it has been shown that MATR3 also plays important roles in the process of retrovirus replication. In view of the few reports on the mechanism of MATR3 involved in virus replication, this review mainly summarizes the structural characteristics of MATR3 and its function in the nucleus, and the mechanism of MATR3 in the replication of viruses, which will provide foundation for further studying the role of MATR3 in virus life cycle.

Keywords matrin 3; nuclear matrix protein; virus replication

细胞核是真核细胞内最大、最重要的细胞器,它是细胞遗传与代谢的控制中心,在细胞的代谢、生长和分化等方面起着重要作用。虽然真核生物细胞核形状多种多样,但基本结构却大致相同,主要由核被膜、染色质、核仁与核基质组成。其中,核基质的概念是Berezney等^[1]在1974年研究大鼠肝细

胞核亚结构时提出来的,是指真核细胞核除去核膜、染色质和可溶性蛋白后的核内网架结构,其主要成分是核基质蛋白(nuclear matrix proteins, NMPs)。细胞基质蛋白3(matrin 3, MATR3)是最早报道的12种主要NMPs之一^[2],它在细胞核内与基因转录调节、mRNA前体剪接和稳定性、DNA损伤修复以及细

收稿日期: 2018-07-25 接受日期: 2018-09-27

国家自然科学基金(批准号: 31760732、31502074)、贵州省科技计划项目(批准号: 黔科合平台人才[2017]5788号)、贵州省普通本科高等学校科技成果转化与产业化项目(批准号: 黔教合KY字[2017]055号)和贵州大学引进人才科研项目(批准号: 贵大人基合字[2014]10号)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0851-88298005, E-mail: zqduan@gzu.edu.cn; E-mail: jxq972@aliyun.com

Received: July 25, 2018 Accepted: September 27, 2018

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31760732, 31502074), the Science and Technology Project in Guizhou Province (Grant No.QKHPT-2017-5788), Achievement Transformation and Industrialization Project in Education Department of Guizhou Province (Grant No.QJHKY-2017-055) and the Scientific Research Project of Guizhou University Talents Fund (Grant No.GDRJHZ-2014-10)

*Corresponding authors. Tel: +86-851-88298005, E-mail: zqduan@gzu.edu.cn; jxq972@aliyun.com

网络出版时间: 2019-02-21 14:25:24

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20190221.1425.014.html>

胞增殖等功能密切相关^[3]。近年来, 由于MATR3表达水平降低或氨基酸发生突变与人类疾病相关, 如唐氏综合征^[4]、声带麻痹和肌萎缩性侧索硬化^[5-6], 因而受到了国内外研究人员的广泛关注。但是, 越来越多的研究发现, MATR3还可介导某些逆转录病毒RNA的核输出、病毒基因组的稳定性和表达调控过程, 进而促进病毒的复制。鉴于MATR3在病毒复制中的作用研究少有报道, 本文将从MATR3的结构特征、在细胞核中的功能、参与病毒复制的作用机制等方面进行综述, 以期为深入研究MATR3在病毒复制增殖中的作用机制提供参考。

1 MATR3的结构特征

MATR3是核基质蛋白的重要组成成分之一, 它在不同的细胞中均广泛表达。人MATR3基因位于第5号染色体, 是最先得到克隆鉴定的基因, 其开放阅读框全长2 544 bp, 编码847个氨基酸, 蛋白质分子量为125 kDa^[7]。对人MATR3的结构域研究发现, MATR3中存在四个明显的功能结构域, 包括两个锌指结构域(zinc-finger domain, ZnF)和两个RNA识别基序(RNA recognition motif, RRM)^[8]。除这些功能结构域外, MATR3中还存在一个核定位信号(nuclear localization signal, NLS)和一个核出口信号(nuclear export signal, NES)^[8-9]以及酪氨酸或丝氨酸/苏氨酸激酶的几个磷酸化位点^[10], 而剩余的大部分序列被预测是无序的。由于蛋白质之间相互作用的基序可能发生在无序区域^[11], 例如由7个氨基酸组成的PTB RRM相互作用基序(PTB RRM interaction motif, PRI)可介导多嘧啶序列结合蛋白(polypyrimidine tract

binding protein, PTB)与其他蛋白的相互作用^[12]。因此, MATR3中的无序区域可能参与了与其他细胞蛋白的相互作用。

目前, 国内外对MATR3 ZnF和RRM基序参与的细胞功能研究较多。研究发现, MATR3的两个锌指结构域ZnF1和ZnF2主要与DNA结合, 当ZnF1和ZnF2同时缺失时才损害与DNA的结合^[8,13-14]。同时, MATR3 ZnF结构域还与细胞核内的染色体定位、基因转录调节等过程密切相关^[3]。在MATR3 RRM基序的功能研究方面, 有学者发现, MATR3的RRM结构域与PTB蛋白和核不均一核糖核蛋白L(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein L, HNRNPL)的RRM结构域最为相似^[3,8], 其RRM1和RRM2结构域均可以和RNA结合^[8], 而这种结合对于MATR3在mRNA前体剪接和RNA稳定性中的作用是必需的。另外, 有研究人员通过对207种RNA结合蛋白的结合位点分析发现, AUCUU序列是MATR3 RRM结构域的最佳RNA结合位点, 并且RRM2在RNA结合中可能起主导作用^[15-16]。

对人和不同动物MATR3结构进行比较发现, 虽然人与哺乳动物、禽类及两栖类的MATR3在氨基酸长度上有差别, 但具有相似的结构特征: 均含有四个明显的功能结构域, 其中ZnF结构域由30~36个氨基酸组成, RRM结构域由76~80个氨基酸组成, 并且RRM结构域位于两个ZnF结构域中间(图1)。对MATR3四个功能结构域中的保守性氨基酸位点分析发现, 人与哺乳动物以及禽类之间的MATR3功能结构域氨基酸位点分别保持一致(表1), 说明MATR3的四个功能结构域在哺乳动物和禽类中分别具有保

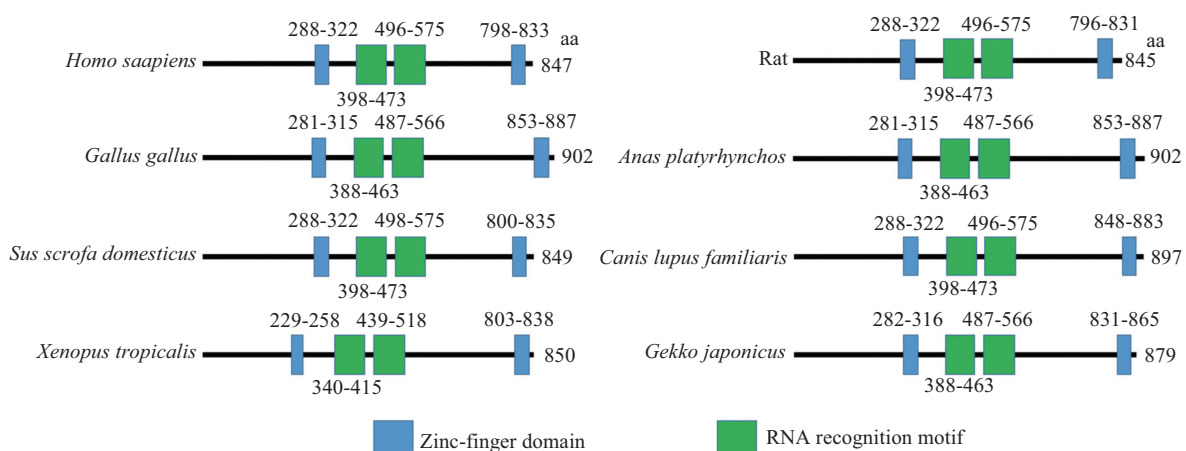


图1 不同物种MATR3蛋白结构示意图

Fig.1 Schematic structure of MATR3 in different species

表1 不同物种MATR3蛋白功能结构域氨基酸位点比较
Table 1 Comparison of the amino acid sites in MATR3 functional domains of different species

物种 Species	结构域 Functional domains																
	ZF1 (281-315)					ZF2 (853-887)		RRM1 (388-463)				RRM2 (487-566)					
	291	300	301	307	309	869	873	414	416	432	442	445	502	537	541	544	545
Human	L	S	Q	S	S	E	N	V	S	A	D	T	S	M	D	L	K
Mouse	L	S	Q	S	S	E	N	V	S	A	D	T	S	M	D	L	K
Horse	L	S	Q	S	S	E	N	V	S	A	D	T	S	M	D	L	K
Pig	L	S	Q	S	S	E	N	V	S	A	D	T	S	M	D	L	K
Chicken	M	N	H	T	G	D	K	I	T	S	E	S	N	L	E	A	N
Turkey	M	N	H	T	G	D	K	I	T	S	E	S	N	L	E	A	N
Quail	M	N	H	T	G	D	K	I	T	S	E	S	N	L	E	A	N
Mallard	M	N	H	T	G	D	K	I	T	S	E	S	N	L	E	A	N

守性, 这可能是物种长期进化过程中形成的一种适应性机制。

2 MATR3在细胞核中的功能

MATR3作为细胞核基质的重要组成部分, 不仅参与细胞核骨架的构成, 为细胞核活动提供结构性框架, 还和某些核蛋白发生相互作用参与细胞核功能, 其DNA和RNA结合特性表明, 它在核基质或核质相关的生物学过程中发挥了重要作用^[17]。大量的研究表明, MATR3与许多核蛋白相互作用参与了DNA、RNA、细胞信号转导和细胞凋亡等生物学过程(表2)。

目前, 对MATR3在细胞核中的相关生物学功能认识来源于与之相互作用蛋白的生物学功能。例如, 微染色体维持蛋白7(mini-chromosome maintenance protein 7, MCM7)是高度保守的微染色体维持蛋白家族成员之一, 对于DNA复制启动是必需的^[18]。Zeitz等^[17]使用酵母双杂交实验发现, MATR3可与MCM7相互作用参与DNA的复制。除MCM7外, MATR3还可与胸腺嘧啶DNA糖基化酶(thymine-DNA glycosylase, TDG)、生长停滞和DNA损伤诱导γ相互作用蛋白1(growth arrest and DNA-damage-inducible gamma interacting protein 1, GADD45GIP1)^[17], 以及Salton等^[19]运用免疫共沉淀发现的X射线修复交叉互补蛋白5(X-ray repair cross-complementing 5, XRCC5)、X射线修复交叉互补蛋白6(X-ray repair cross-complementing 6, XRCC6)相互作用参与DNA的复制修复。为进一步了解MATR3在DNA生物学功能中的作用, Zeitz等^[17]在

进行酵母双杂交筛选时发现, 溴区结构域相邻锌指蛋白1A(bromodomain adjacent to zinc finger domain protein 1A, BAZ1A)、染色质域-解旋酶-DNA结合蛋白3(chromodomain-helicase-DNA-binding protein 3, CHD3)和ATP依赖性染色质重构因子SMARCA4^[17]以及后来研究者相继发现的CCCTC结合因子(CCCTC-binding factor, CTCF)^[20]、去乙酰化酶6(sirtuin 6, SIRT6)^[21]均可与MATR3发生正相互作用参与染色质重塑。MATR3可与支架/基质附着区域(scaffold/matrix attachment regions, S/MARs)内的DNA区域相互作用, 增强基因的转录^[22-23]; 当该DNA区域发生甲基化时, MATR3的结合减少, 基因的转录活性也相应减少^[24]。进一步的研究表明, MATR3还可与转录调控相关因子相互作用, 如与POU-同源结构域转录因子1(POU-homeodomain transcription factor 1, PIT1)相互作用能有效地激活PIT1调控的增强子或编码基因的转录程序^[25]。在垂体发育过程中, PIT1对于小鼠和人类的促甲状腺激素、促乳激素和促生长激素类细胞的分化都是必要的^[26-27]。MATR3与PIT1依赖性调节元件的功能性相互作用需要DNA结合的PIT1与β-连环蛋白(β-catenin)和特殊的富含AT的序列结合蛋白1(special AT-rich sequence-binding protein 1, SATB1)的结合, 当缺乏MATR3时, 靶基因的表达效率会降低^[25]。此外, 研究还发现, 多种核蛋白如叉头框蛋白G1B(forkhead box protein G1B, FOXG1B)^[17]、ATP依赖的RNA解旋酶A(ATP-dependent RNA helicase A, RHA或DHX9)^[16]、ATP依赖的RNA聚合酶DDX3X^[28]、转录抑制因子NFX1^[29]

与MATR3相互作用参与基因的转录调控(表2)。

此外, MATR3还与mRNA生命周期(如RNA加工和翻译)密切相关(表2)。RNA结合蛋白在基因表达的每一个步骤中都扮演着重要的角色, 从调控细胞核内高度协调的共转录事件(如剪接和聚腺苷酸化)到细胞质中转录本的翻译和最终衰退。聚腺苷酸结合蛋白1(polyadenylate binding protein 1, PABPN1)是一种广泛表达的RNA结合蛋白, 在RNA代谢的多个步骤中起着至关重要的作用, *PABPN1*基因突变会导致一种特殊形式的肌肉营养不良, 称为动眼神经肌肉营养不良(oculopharyngeal muscular dystrophy, OPMD)^[30]。Banerjee等^[31]的研究发现, MATR3可与PABPN1蛋白在肌肉细胞中相互作用并调节RNA加工, 两者均可调节选择性聚腺苷酸化, 并有助于转录含有保留内含子的转录物。同时, 研究还发现, MATR3可结合并调控长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA) clean-1水平, 与PABPN1蛋白一起调节lncRNA Neat1水平来控制正常的细胞生理功能。在RNA加工过程中, MATR3还被鉴

定为抑制性剪接调节因子PTB的主要结合蛋白之一, 位于MATR3 ZF1和RRM1之间的无序区域PRI基序可与PTB蛋白的RRM2相互作用调节mRNA的剪接^[12]。另外, 神经肿瘤腹侧抗原1(neuro-oncological ventral antigen 1, NOVA1)和神经肿瘤腹侧抗原2(neuro-oncological ventral antigen 2, NOVA2)^[32]也可与MATR3相互作用参与mRNA的剪接, 而核不均一核糖核蛋白(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein, HNRNP)是另一种与RNA加工各个方面密切相关的蛋白, 参与调控剪接^[33-34]、mRNA稳定性^[35]和翻译^[36]等过程。MATR3可与各种HNRNP蛋白相互作用参与RNA加工, 如HNRNPK^[16]、HNRNPL^[17]以及HNRNPA1、HNRNPM和HNRNPU^[28]。除参与RNA剪接和稳定性之外, MATR3还涉及腺苷(A)至肌苷(I)编辑的RNA的核保留^[37]。同时, MATR3还可与核糖体蛋白S15A(ribosomal protein S15A, RPS15A)、核糖体蛋白L5(ribosomal protein L5, RPL5)、核糖体蛋白L18A(ribosomal protein L18A, RPL18A)和核糖体蛋白L10(ribosomal protein L10, RPL10)相互作用, 参

表2 细胞蛋白与MATR3蛋白相互作用

Table 2 Cellular proteins interacting with MATR3

功能 Functions	相互作用蛋白 Interacting proteins	检测方法 Detection methods	参考文献 References
DNA replication/repair	MCM7, TDG, GADD45GIP1	Y2H	[17]
	XRCC5, XRCC6	IP	[19]
Chromatin/chromatin remodeling	BAZ1A, CHD3, SMARCA4	Y2H	[17]
	CTCF	GPD	[20]
	SIRT6	IP	[21]
	DHX9	IP	[16]
Transcription	FOXG1B, RGS6, SLTM, ZHX1, SAFB, YBX1, RPAP1	Y2H	[17]
	PIT1	IP	[25]
	DDX3X	IP ^R	[28]
	NFX1	IP	[29]
	DDX17, HNRNPK, ILF2, PABPC1	IP	[16]
RNA processing	DDX5, CLK1, SRPK2, HNRNPL, BAT1, PCBP2, SFRS7, U1SNRNP	Y2H	[17]
	HNRNPA1, HNRNPA2/B1, HNRNPC1/C2, HNRNPM, HNRNPU	IP ^R	[28]
	PABPN1	IP	[31]
	NOVA1, NOVA2	Y2H	[32]
	RPS15A, RPL5, RPL18A, RPL10	Y2H	[17]
Translation			
Signal transduction	PLCG1, CIB1	Y2H	[17]
Apoptosis	DAXX, HIPK1, BRE	Y2H	[17]
Nuclear organization	LMNA	GPD	[22]

Y2H: 酵母双杂交; GPD: GST融合蛋白沉降技术; IP: 免疫沉淀; ^R: 核糖核酸酶抗逆相互作用。

Y2H: Yeast two hybrid; GPD: GST pull down; IP: immunoprecipitation; ^R: ribonuclease resistant interaction.

与mRNA的翻译^[17]。

MATR3作为DNA和RNA结合蛋白,除在细胞核中参与DNA和RNA的相关生物学功能外, MATR3还参与多种信号反应,如NMDA受体的激活^[38]或者DNA双链断裂的诱导^[19],两者都通过丝氨酸残基的磷酸化导致MATR3的翻译后修饰,前者主要由蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)介导,主要针对第188位丝氨酸^[39];后者由激酶共济失调-毛细血管扩张症突变(kinase ataxia-telangiectasia mutated, ATM)介导,主要针对第208位酪氨酸^[19]。由于MATR3是神经元细胞中NMDA受体激活后PKA磷酸化的主要靶标,其最终导致MATR3的降解和神经元细胞死亡,而PKA抑制剂可阻断这些作用,阻止NMDA受体激活后神经元细胞的死亡^[38]。Zeitz等^[17]运用酵母双杂交实验还发现, MATR3可与磷脂酶C γ 1蛋白(phospholipase C gamma 1, PLC γ 1)、钙整合素结合蛋白1(calcium and integrin-binding protein 1, CIB1)相互作用参与信号转导,与细胞死亡相关蛋白(death-associated protein, DAXX)、同源域互作蛋白激酶1(homeodomain-interacting protein kinase 1, HIPK1)相互作用参与细胞凋亡^[17]。最近的研究发现, MATR3还可与核纤层蛋白A(lamin A, LMNA)相互作用,参与细胞核的装配^[40]。以上研究为探索病毒如何利用MATR3的生物学功能促进自身的复制和致病过程奠定了基础。

3 MATR3参与病毒复制的作用机制

3.1 MATR3参与病毒RNA的核输出

病毒是一类严格的细胞内寄生微生物,由于其基因组不能编码病毒复制所需的所有蛋白质,因此,病毒需要利用宿主细胞蛋白质或结构组分来促进它们的复制过程^[41]。相比DNA病毒而言, RNA病毒的基因组通常更小,因此,它们更需要依赖宿主细胞组分来完成病毒的复制进程^[42]。逆转录病毒作为RNA病毒的一员,需要通过某些细胞蛋白将病毒mRNA或病毒RNA输出细胞核,如人免疫缺陷病毒1型(human immunodeficiency virus 1, HIV-1)和人嗜T-淋巴细胞1型(human T-lymphotropic virus 1, HTLV-1)需要通过细胞染色体区域维持蛋白1(chromosome region maintenance 1, CRM1)将未剪接或部分剪接的病毒RNA由细胞核转运到细胞质,使其在细胞质中被翻译和组装成子代病毒粒子^[43-44]。

早期的研究证实, HIV-1未剪接和部分剪接的病毒RNA主要通过病毒Rev蛋白的转录活化和Rev蛋白应答元件(Rev response element, RRE)共同介导其核输出,如参与这一过程的细胞蛋白有RNA解旋酶DDX3、甲基转移酶PIMT和CRM1等^[45]。近年来, Kula等^[46]利用携带有Flag标签的MS2噬菌体蛋白亲和纯化HIV-1基因组RNA,从细胞裂解物中筛选能结合病毒RNA的细胞蛋白。该课题组研究发现, MATR3能结合HIV-1基因组RNA,并且只有当包含病毒基因组RNA的RRE被MATR3结合时才能增强Rev蛋白的活性,而抑制细胞内MATR3的表达则会降低Rev/RRE介导的未剪接HIV-1基因组RNA的核输出。此外,研究也证实, MATR3是增强HIV-1 Rev蛋白活性的细胞辅助因子,对HIV-1的复制和感染过程具有重要作用^[46-47]。MATR3作为Rev蛋白的辅助因子,促进未剪接和部分剪接的病毒mRNA的核输出,使其在细胞质中被翻译和组装成子代病毒粒子,这对病毒在宿主细胞内的复制非常重要。这一发现为将来以MATR3为药物靶标,开发特异性药物阻断HIV-1基因组RNA核输出来抑制病毒的复制过程提供了新思路。

3.2 MATR3调节病毒基因组稳定性和基因表达

病毒侵染宿主细胞后,细胞会产生某些抗病毒蛋白来降解病毒mRNA或抑制其翻译来干扰病毒的复制。如HIV-1感染宿主时,宿主细胞限制因子锌指抗病毒蛋白(zinc finger antiviral protein, ZAP)通过与HIV-1基因组特异序列结合并招募细胞内多种mRNA降解酶来介导mRNA降解以及抑制翻译过程来干扰其病毒的复制^[48]。除HIV-1以外, ZAP还可降解鼠白血病病毒(moloney murine leukemia virus, MMLV)^[49]、埃博拉病毒(ebolavirus, EBOV)、马尔堡病毒(marburg virus, MARV)^[50]和乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)^[51]的mRNA来抑制病毒基因组的翻译。最近有研究发现,宿主细胞通过多种方式抵抗病毒感染和复制的同时,病毒反之也会利用病毒蛋白与宿主细胞蛋白的相互作用来调节病毒基因组的稳定性和基因的表达来促进病毒的复制^[28,52-53]。

在HIV-1感染细胞后的复制机制研究方面, Erazo等^[28]利用过表达ZAP基因来检测VSV-G包裹的HIV-1假病毒载体pnl4.3env-luc+(HIV-luc)在293Trex-hZAP2细胞中的复制,并测定在敲除或没有敲除MATR3时ZAP的抑制活性,以此研究细胞MATR3在

HIV-1基因组表达中的调节作用。研究结果发现,当单独过表达ZAP基因和单独敲除MATR3基因时,细胞中ZAP介导的HIV-1的抑制效率分别为6倍和4倍,当过表达ZAP基因并同时敲除MATR3基因抑制效率可达到35倍。进一步检测细胞中HIV-1基因组表达水平,发现病毒RNA表达水平明显下降。以上研究结果表明,MATR3是ZAP的负调控因子,主要是通过抑制ZAP介导的病毒RNA降解来维持病毒基因组的稳定性,进而促进病毒的复制。

近年来的研究发现,MATR3还可以参与调节病毒基因的表达水平。Yedavalli等^[52]研究MATR3对Rev介导的HIV-1基因组表达的影响,结果发现,MATR3的存在使HIV-1 Gag基因的表达水平增加10倍,当用RNAi技术敲除MATR3基因后,Gag基因的表达水平下降3~4倍,而在敲除细胞中恢复MATR3的表达后,HIV-1 Gag基因的表达水平显著上升。另外,研究发现,只有在Rev存在时,MATR3才能增加Gag蛋白的表达,同时MATR3与依赖于Rev/RRE的RNA结合参与HIV-1未剪接和部分剪接mRNA的核输出,使其转录物稳定,增加病毒RNA在细胞质中的表达^[52]。以上研究结果说明,MATR3作为Rev蛋白的辅助因子,不仅可促进病毒基因组的核输出,还可调节病毒基因组在细胞质中的表达,从多个环节调控病毒的复制过程,这为阐明其他逆转录病毒复制和致病机制提供了理论基础和文献参考。

3.3 MATR3参与其他病毒复制的研究

最近我们课题组利用酵母双杂交技术从鸡胚成纤维细胞cDNA文库中发现鸡MATR3与新城疫病毒(Newcastle disease virus, NDV)基质蛋白(matrix protein, M)存在相互作用^[54]。M蛋白是NDV编码的一种非糖基化膜相关蛋白,在病毒感染细胞期间可以在细胞核-细胞质穿梭,并且在NDV整个感染周期中均发挥了重要作用^[55]。研究表明,M蛋白不仅能协助NDV子代病毒粒子进行组装和出芽,还可抑制宿主细胞表达固有促炎因子,促进病毒在体内的复制,并且对NDV的毒力与致病性也有着关键作用^[56-58]。

根据对其他副黏病毒M蛋白功能的研究发现,M蛋白早期定位在细胞核,能够有效地抑制宿主细胞基因的转录和翻译,并且提高病毒基因组的复制与转录效率^[59-61],但是M蛋白的这种功能在NDV中尚未得到证实。由于MATR3在细胞核中参与了细

胞基因的转录调节以及mRNA前体的剪接和稳定性,我们推测,NDV M蛋白通过与MATR3相互作用形成复合物,进而导致宿主细胞基因转录受到抑制。后期课题组将进一步研究MATR3和NDV M蛋白相互作用的生物学意义,为深入了解NDV M蛋白细胞核定位的功能提供工作基础。

4 问题与展望

病毒成功感染宿主细胞并在细胞内进行高效的复制和感染需要与宿主细胞蛋白进行紧密的互动,因此,寻找与病毒复制和致病相关的细胞蛋白对阐明病毒的致病机理以及发现新的抗病毒靶点具有重要意义^[41,53]。研究表明,细胞核基质与DNA复制、RNA转录和加工、染色体组装以及病毒复制等生命活动密切相关^[3,16,62]。MATR3作为细胞核质蛋白重要组成成分之一,除了参与基因转录调节、mRNA前体剪接和稳定性、DNA损伤修复以及细胞增殖等活动外,多个研究小组还报道MATR3与逆转录病毒HIV-1基因组RNA的核输出、基因组稳定性和表达调控等过程密切相关,这为开发新的药物靶点来抑制HIV-1复制提供了新思路。

目前,MATR3参与病毒复制和致病机制主要见于逆转录病毒HIV-1,特别是在MATR3与HIV-1 Rev蛋白以及HIV-1基因组RNA相互作用研究方面,而MATR3参与其他病毒复制和致病机制的研究尚未见报道。MATR3在细胞核中与多种核蛋白相互作用参与DNA、RNA、细胞信号转导和细胞凋亡等生物学过程,是否还有其他病毒会利用MATR3的这些功能促进病毒的复制和致病有待于更多的研究来补充。最近我们课题组发现,鸡MATR3与NDV M存在相互作用,而M蛋白被认为能强烈抑制细胞基因的转录,M蛋白是否通过与MATR3相互作用劫持细胞转录系统值得深入研究。总之,随着病毒学研究技术的发展,MATR3在更多病毒复制和致病中的作用机制会越来越清晰,这为将来以MATR3作为潜在的药物靶标治疗病毒性疾病成为可能。

参考文献 (References)

- 1 Berezney R, Coffey DS. Identification of a nuclear protein matrix. *Biochem Biophys Res Commun* 1974; 60(4): 1410-7.
- 2 Nakayasu H, Berezney R. Nuclear matrins: identification of the major nuclear matrix proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88(22): 10312-6.

- 3 Coelho MB, Attig J, Ule J, Smith CW. Matrin3: connecting gene expression with the nuclear matrix. *Wiley Interdiscip Rev RNA* 2016; 7(3): 303-15.
- 4 Bernert G, Fountoulakis M, Lubec G. Manifold decreased protein levels of matrin 3, reduced motor protein HMP and hlark in fetal Down's syndrome brain. *Proteomics* 2015; 2(12): 1752-7.
- 5 Moloney C, Rayaprolu S, Howard J, Fromholt S, Brown H, Collins M, *et al.* Transgenic mice overexpressing the ALS-linked protein Matrin 3 develop a profound muscle phenotype. *Acta Neuropathol Com* 2016; 4(1): 122.
- 6 Marangi G, Lattante S, Doronzio PN, Conte A, Tasca G, Monforte M, *et al.* Matrin 3 variants are frequent in Italian ALS patients. *Neurobiol Aging* 2017; 49: e1-218.
- 7 Belgrader P, Dey R, Berezney R. Molecular cloning of matrin 3. A 125-kilodalton protein of the nuclear matrix contains an extensive acidic domain. *J Biol Chem* 1991; 266(15): 9893-9.
- 8 Hibino Y, Usui T, Morita Y, Hirose N, Okazaki M, Sugano N, *et al.* Molecular properties and intracellular localization of rat liver nuclear scaffold protein P130. *BBA-Gene Struct Expr* 2006; 1759(5): 195-207.
- 9 Hisada-Ishii S, Ebihara M, Kobayashi N, Kitagawa Y. Bipartite nuclear localization signal of matrin 3 is essential for vertebrate cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 354(1): 72-6.
- 10 Beausoleil SA, Jedrychowski M, Schwartz D, Elias JE, Villén J, Li JX, *et al.* Large-scale characterization of HeLa cell nuclear phosphoproteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(33): 12130-5.
- 11 Dinkel H, Van RK, Michael S, Davey NE, Weatheritt RJ, Born D, *et al.* The eukaryotic linear motif resource ELM: 10 years and counting. *Nucleic Acids Res* 2014; 42: D259-66.
- 12 Coelho MB, Attig J, Bellora N, König J, Hallegger M, Kayikci M, *et al.* Nuclear matrix protein Matrin3 regulates alternative splicing and forms overlapping regulatory networks with PTB. *EMBO J* 2015; 34(5): 653-68.
- 13 Hibino Y, Tsukada S, Sugano N. Properties of a DNA-binding protein from rat nuclear scaffold fraction. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 197(1): 336-42.
- 14 Hibino Y, Nakamura K, Tsukada S, Sugano N. Purification and characterization of nuclear scaffold proteins which bind to a highly repetitive bent DNA from rat liver. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1174(2): 162-70.
- 15 Ray D, Kazan H, Cook KB, Weirauch MT, Najafabadi HS, Li X, *et al.* A compendium of RNA-binding motifs for decoding gene regulation. *Nature* 2015; 499(7457): 172-7.
- 16 Salton M, Elkon R, Borodina T, Davydov A, Yaspo ML, Halperin E, *et al.* Matrin 3 Binds and Stabilizes mRNA. *PLoS One* 2011; 6(8): e23882.
- 17 Zeitz MJ, Malyavantham KS, Seifert B, Berezney R. Matrin 3: chromosomal distribution and protein interactions. *J Cell Biochem* 2009; 108(1): 125-33.
- 18 Maiorano D, Lutzmann M, Méchali M. MCM proteins and DNA replication. *Curr Opin Cell Biol* 2006; 18(2): 130-6.
- 19 Salton M, Lerenthal Y, Wang SY, Chen DJ, Shiloh Y. Involvement of Matrin 3 and SFPQ/NONO in the DNA damage response. *Cell Cycle* 2010; 9(8): 1568-76.
- 20 Fujita T, Fujii H. Direct identification of insulator components by insertional chromatin immunoprecipitation. *PLoS One* 2011; 6(10): e26109.
- 21 Simeoni F, Tasselli L, Tanaka S, Villanova L, Hayashi M, Kubota K, *et al.* Proteomic analysis of the SIRT6 interactome: novel links to genome maintenance and cellular stress signaling. *Sci Rep* 2013; 3(4): 3085.
- 22 Bode J, Goetze S, Heng H, Krawetz SA, Benham C. From DNA structure to gene expression: mediators of nuclear compartmentalization and dynamics. *Chromosome Res* 2003; 11(5): 435-45.
- 23 Hibino Y, Ohzeki H, Sugano N, Hiraga K. Transcription modulation by a rat nuclear scaffold protein, P130, and a rat highly repetitive DNA component or various types of animal and plant matrix or scaffold attachment regions. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 279(1): 282-7.
- 24 Hibino Y, Ohzeki H, Hirose N, Morita Y, Sugano N. Involvement of DNA methylation in binding of a highly repetitive DNA component to nuclear scaffold proteins from rat liver. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 252(2): 296-301.
- 25 Skowronskakrawczyk D, Ma Q, Schwartz M, Scully K, Li W, Liu Z, *et al.* Required enhancer-matrin-3 network interactions for a homeodomain transcription program. *Nature* 2014; 514(7521): 257-61.
- 26 Ingraham HA, Chen RP, Mangalam HJ, Elsholtz HP, Flynn SE, Lin CR, *et al.* A tissue-specific transcription factor containing a homeodomain specifies a pituitary phenotype. *Cell* 1988; 55(3): 519-29.
- 27 Zhu X, Wang J, Ju BG, Rosenfeld MG. Signaling and epigenetic regulation of pituitary development. *Curr Opin Cell Biol* 2007; 19: 605-11.
- 28 Erazo A, Goff SP. Nuclear matrix protein Matrin 3 is a regulator of ZAP-mediated retroviral restriction. *Retrovirology* 2015; 12: 57.
- 29 Katzenellenbogen RA, Egelkroun EM, Vlietregg P, Gewin LC, Gafken PR, Galloway DA, *et al.* NFX1-123 and poly(A) binding proteins synergistically augment activation of telomerase in human papillomavirus type 16 E6-expressing cells. *J Virol* 2007; 81(8): 3786-96.
- 30 Vest KE, Phillips BL, Banerjee A, Apponi LH, Dammer EB, Xu W, *et al.* Novel mouse models of oculopharyngeal muscular dystrophy (OPMD) reveal early onset mitochondrial defects and suggest loss of PABPN1 may contribute to pathology. *Hum Mol Genet* 2017; 26(17): 3235.
- 31 Banerjee A, Vest KE, Pavlath GK, Corbett AH. Nuclear poly(A) binding protein 1 (PABPN1) and Matrin3 interact in muscle cells and regulate RNA processing. *Nucleic Acids Res* 2017; 45(18): 10706-25.
- 32 Polydorides AD, Okano HJ, Yang YY, Stefani G, Darnell RB. A brain-enriched polypyrimidine tract-binding protein antagonizes the ability of Nova to regulate neuron-specific alternative splicing. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(12): 6350-5.
- 33 Zarnack K, König J, Tajnik M, Martincorena I, Eustermann S, Stévant S, *et al.* Direct competition between hnRNP C and U2AF65 protects the transcriptome from the exonization of Alu elements. *Cell* 2013; 152(3): 453-66.
- 34 Nasrin F, Rahman MA, Masuda A, Ohe K, Takeda J, Ohno K. hnRNP C, YB-1 and hnRNP L coordinately enhance skipping of human MUSK exon 10 to generate a Wnt-insensitive MuSK isoform. *Sci Rep* 2014; 4: 6841.
- 35 Shetty S. Regulation of urokinase receptor mRNA stability by hnRNP C in lung epithelial cells. *Mol Cell Biochem* 2005;

- 272(1/2): 107-18.
- 36 Bannai H, Fukatsu K, Mizutani A, Natsume T, Iemura S, Ikegami T, *et al.* An RNA-interacting protein, SYNCRIP (heterogeneous nuclear ribonuclear protein Q1/NSAP1) is a component of mRNA granule transported with inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 1 mRNA in neuronal dendrites. *J Biol Chem* 2004; 279(51): 53427-34.
 - 37 Zhang Z, Carmichael GG. The fate of dsRNA in the nucleus: a p54(nrb)-containing complex mediates the nuclear retention of promiscuously A-to-I edited RNAs. *Cell* 2001; 106(4): 465-76.
 - 38 Giordano G, Sánchezpérez AM, Montoliu C, Berezney R, Malyavantham K, Costa LG, *et al.* Activation of NMDA receptors induces protein kinase A-mediated phosphorylation and degradation of matrin 3. Blocking these effects prevents NMDA-induced neuronal death. *J Neurochem* 2010; 94(3): 808-18.
 - 39 Erazo A, Yee MB, Banfield BW, Kinchington PR. The alphaherpesvirus US3/ORF66 protein kinases direct phosphorylation of the nuclear matrix protein matrin 3. *J Virol* 2011; 85(1): 568-81.
 - 40 Depreux FF, Puckelwartz MJ, Augustynowicz A, Wolfgeher D, Labno CM, Pierrelouis D, *et al.* Disruption of the lamin A and matrin-3 interaction by myopathic LMNA mutations. *Hum Mol Genet* 2015; 24(15): 4284.
 - 41 Zakaryan H, Stamminger T. Nuclear remodelling during viral infections. *Cell Microbiol* 2011; 13(6): 806-13.
 - 42 Hiscox JA. RNA viruses: hijacking the dynamic nucleolus. *Nat Rev Microbiol* 2007; 5(2): 119-27.
 - 43 Cullen BR. Nuclear mRNA export: insights from virology. *Trends Biochem Sci* 2003; 28(8): 419-24.
 - 44 Hutten S, Kehlenbach RH. CRM1-mediated nuclear export: to the pore and beyond. *Trends Cell Biol* 2007; 17(4): 193-201.
 - 45 Yedavalli VS, Jeang KT. Rev-ing up post-transcriptional HIV-1 RNA expression. *RNA Biol* 2011; 8(2): 195.
 - 46 Kula A, Guerra J, Knezevich A, Kleva D, Myers MP, Marcello A. Characterization of the HIV-1 RNA associated proteome identifies Matrin 3 as a nuclear cofactor of Rev function. *Retrovirology* 2011; 8(1): 60.
 - 47 Dayton AI. Matrin 3 and HIV rev regulation of mRNA. *Retrovirology* 2011; 8(1): 62.
 - 48 Zhu Y, Chen G, Lv F, Wang X, Ji X, Xu Y, *et al.* Zinc-finger antiviral protein inhibits HIV-1 infection by selectively targeting multiply spliced viral mRNAs for degradation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(38): 15834.
 - 49 Gao G, Guo X, Goff SP. Inhibition of retroviral RNA production by ZAP, a CCCH-type Zinc finger protein. *Science* 2002; 297(5587): 1703.
 - 50 Müller S, Möller P, Bick MJ, Wurr S, Becker S, Günther S, *et al.* Inhibition of filovirus replication by the zinc finger antiviral protein. *J Virol* 2007; 81(5): 2391-400.
 - 51 Mao R, Nie H, Cai D, Zhang J, Liu H, Yan R, *et al.* Inhibition of Hepatitis B virus replication by the host zinc finger antiviral protein. *PLoS Pathog* 2013; 9(7): e1003494.
 - 52 Yedavalli VS, Jeang KT. Matrin 3 is a co-factor for HIV-1 Rev in regulating post-transcriptional viral gene expression. *Retrovirology* 2011; 8(1): 61.
 - 53 Lundberg L, Pinkham C, Baer A, Amaya M, Narayanan A, Wagstaff KM, *et al.* Nuclear import and export inhibitors alter capsid protein distribution in mammalian cells and reduce Venezuelan equine encephalitis virus replication. *Antiviral Res* 2013; 100(3): 662-72.
 - 54 Duan Z, Xu H, Ji X, Zhao J, Xu H, Hu Y, *et al.* Importin $\alpha 5$ negatively regulates importin $\beta 1$ -mediated nuclear import of Newcastle disease virus matrix protein and viral replication and pathogenicity in chicken fibroblasts. *Virulence* 2018; 9(1): 783-803.
 - 55 段志强, 胡顺林, 刘秀梵. 新城疫病毒与其它副黏病毒基质蛋白功能的比较. *微生物学报* (Duan Zhiqiang, Hu Shunlin, Liu Xiufan. Function comparison of the matrix protein between Newcastle disease virus and other paramyxoviruses-A review. *Acta Microbiologica Sinica*) 2016; 56(7): 1070-8.
 - 56 Pantua HD, McGinnes LW, Peeples ME, Morrison TG. Requirements for the assembly and release of Newcastle disease virus-Like particles. *J Virol* 2006; 80(22): 11062-73.
 - 57 Duan Z, Li J, Zhu J, Chen J, Xu H, Wang Y, *et al.* A single amino acid mutation, R42A, in the Newcastle disease virus matrix protein abrogates its nuclear localization and attenuates viral replication and pathogenicity. *J Gen Virol* 2014; 95(5): 1067-73.
 - 58 Duan Z, Chen J, Xu H, Zhu J, Li Q, He L, *et al.* The nucleolar phosphoprotein B23 targets Newcastle disease virus matrix protein to the nucleoli and facilitates viral replication. *Virology* 2014; 452-453: 212-22.
 - 59 Ghildyal R, Ho A, Jans DA. Central role of the respiratory syncytial virus matrix protein in infection. *FEMS Microbiol Rev* 2006; 30(5): 692-705.
 - 60 Pentecost M, Vashisht AA, Lester T, Voros T, Beaty SM, Park A, *et al.* Evidence for ubiquitin-regulated nuclear and subnuclear trafficking among *Paramyxovirinae* matrix proteins. *PLoS Pathog* 2015; 11(3): e1004739.
 - 61 Watkinson RE, Lee B. Nipah virus matrix protein: expert hacker of cellular machines. *FEBS Lett* 2016; 590(15): 2494-511.
 - 62 Cohen TV, Hernandez L, Stewart CL. Functions of the nuclear envelope and lamina in development and disease. *Biochem Soc Trans* 2008; 36(6): 1329-34.