

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456. 补

· 综述 ·

## 泛素连接酶F-Box家族抗病毒免疫调节的研究进展

孟祥博<sup>1,2</sup>, 李天琪<sup>1,2</sup>, 张彤<sup>1,2</sup>

1. 解放军医学院, 北京(100853); 2. 解放军总医院第一医学中心口腔科, 北京(100853)

**【摘要】** F-Box蛋白家族是存在于所有真核生物中的一个庞大且多样化的蛋白质家族,可根据蛋白C端二级结构的不同将其分为FBXW、FBXL、FBXO三类。F-Box蛋白可以通过与S期激酶相关蛋白1(S-phase kinase-associated protein 1, SKP1)、cullin 1、环盒蛋白1(ring-box 1, Rbx1)结合形成SCF复合体发挥E3泛素连接酶功能,可通过泛素-蛋白酶体途径或其他方式特异性识别底物蛋白,参与细胞周期调控、转录调控、细胞凋亡、细胞信号转导等生命活动。大量研究表明F-Box家族蛋白在宿主-病毒相互作用过程中发挥重要功能,作为SCF复合体的底物识别部分,可以与底物结合并使其K48泛素化后转运至蛋白酶体降解。根据降解的底物不同,F-Box家族蛋白一方面可以发挥抗病毒效果,另一方面可以被病毒利用产生免疫逃逸效果。部分F-Box蛋白可以特异性识别干扰素通路相关信号分子并通过泛素-蛋白酶体途径使其降解,从而上调或抑制干扰素信号,调节宿主相关免疫反应;一些F-Box蛋白可以识别病毒蛋白并通过泛素-蛋白酶体途径降解,抑制病毒的复制与传播;此外病毒还可以劫持F-Box蛋白以促使具有免疫功能的宿主蛋白降解,从而产生免疫逃逸效果。目前大量研究针对F-Box家族蛋白开发了数千种抑制剂,但利用F-Box蛋白进行抗病毒药物的研究鲜有报道。F-Box蛋白家族成员众多,其在病毒-宿主相互作用过程中所发挥功能与机制仍需大量探索,并可以成为开发抗病毒药物的新方向。

**【关键词】** F-Box蛋白; SCF复合体; 泛素-蛋白连接酶; 抗病毒; 泛素化; 天然免疫; 免疫逃逸; 干扰素

**【中图分类号】** R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2024)10-0805-08

**【引用著录格式】** 孟祥博, 李天琪, 张彤. 泛素连接酶F-Box家族抗病毒免疫调节的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2024, 32(10): 805- . doi:10.12016/j.issn.2096-1456. 补.

**Research progress on the antiviral immune regulation of ubiquitin ligase F-box family** MENG Xiangbo<sup>1,2</sup>, LI Tianqi<sup>1,2</sup>, ZHANG Tong<sup>1,2</sup>. 1. Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China; 2. Department of Stomatology, the First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: ZHANG Tong, Email: kqzhengji301@163.com, Tel:86-10-66937947

**【Abstract】** The F-box protein (FBP) family is a large and diverse protein family that is present in all eukaryotes. Based on the secondary structure of the C-terminal, FBPs can be classified as FBXW, FBXL, and FBXO. FBPs can form the SCF complex by binding with S-phase kinase-associated protein 1 (SKP1), cullin 1 (CUL1), and ring-box 1 (Rbx1), functioning as E3 ubiquitin ligase. They specifically recognize substrate proteins via the ubiquitin-proteasome pathway and participate in various biological activities, such as cell cycle regulation, transcriptional regulation, apoptosis, and cell signaling transduction. Numerous studies have shown that FBPs play important roles in host-virus interactions. Being the substrate recognition component of the SCF complex, FBPs bind, ubiquitinate (at K-48), and transport substrates for proteasomal degradation. Based on the type of substrate, F-Box family proteins can either exert antiviral or proviral (immune evasive) effects. Some FBPs can specifically recognize and degrade interferon pathway-associated signal molecules via the ubiquitin-proteasome pathway, thereby upregulating or inhibiting interferon signals and regulating host-related immune responses. Additionally, some FBPs can recognize and degrade viral proteins via the ubiquitin-pro-

**【收稿日期】** 2024-02-02; **【修回日期】** 2024-04-24

**【基金项目】** 北京市自然科学基金(面上项目)(7232154)

**【作者简介】** 孟祥博, 医师, 硕士, Email: ribymeng@163.com

**【通信作者】** 张彤, 教授, 博士, kqzhengji301@163.com, Tel: 86-10-66937947



微信公众号

teasome pathway, thereby inhibiting viral replication and transmission. However, viruses can hijack FBPs to promote the degradation of immunogenic host proteins, resulting in immune evasion. Although several FBP-targeting inhibitors have been developed, there are limited reports on the application of FBPs in antiviral drug research. Given the large number of FBP family members, further research is required on the functions and mechanisms of FBPs in virus-host interactions, to provide novel directions for the development of antiviral drugs.

**【Key words】** F-Box protein; SCF complex; Ubiquitin-protein ligases; antiviral; ubiquitination; natural immunity; immune evasion; interferons

**J Prev Treat Stomatol Dis, 2024, 32(10): 00-00.**

**【Competing interests】** The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from Beijing Natural Science Foundation (No. 7232154)

泛素化修饰是真核生物体内一种重要的翻译后修饰方式,对于细胞分化、细胞器的生物合成、细胞凋亡、DNA 修复、新蛋白生成、调控细胞增殖、蛋白质运输、免疫应答和应激反应等生理过程都起到很重要的作用<sup>[1]</sup>。F-Box 蛋白作为S期激酶相关蛋白1(S-phase kinase-associated protein 1, SKP1)-cullin 1(CUL1)-环盒蛋白1(ring-box 1, Rbx1)-F-Box 蛋白泛素连接酶复合物SCF的底物适配子,介导多种蛋白的蛋白酶体降解。自F-Box 蛋白家族被发现以来的20余年里,对其底物鉴别及其在多种细胞生理过程的研究愈加深入,本文对F-Box 蛋白家族及其在抗病毒免疫过程中的作用进行综述。

## 1 蛋白质泛素化机制

蛋白质的泛素化修饰是三类酶依次作用的结果,即泛素激活酶E1,泛素结合酶E2以及泛素蛋白连接酶E3。E1是泛素化修饰途径中的第一个酶,在其活性位点半胱氨酸残基和泛素的羧基末端甘氨酸残基之间形成高能硫酯键,随后由E1激活的泛素通过酯交换转移至E2的活性位点半胱氨酸残基,E3可以结合带有泛素的E2和底物,并促进泛素的羧基末端甘氨酸与底物的赖氨酸残基的氨基形成异肽键,即为泛素化过程<sup>[2]</sup>。该反应的一次运行会导致底物单泛素化,这通常会改变蛋白质的定位或功能。该反应的多次运行导致底物发生多泛素化修饰,K11和K48连接的泛素链引导该底物被蛋白酶体系统识别并随后降解<sup>[3]</sup>,或者以依赖于泛素之间的连接的方式改变蛋白功能<sup>[4]</sup>,参与DNA损伤修复、细胞信号转导,自噬等<sup>[5]</sup>。蛋白酶体是细胞内蛋白水解作用的大型蛋白质复合物,它被认为是细胞内的再生与回收中心,所有真核细胞都使用蛋白酶体通过及时去除关键蛋白质

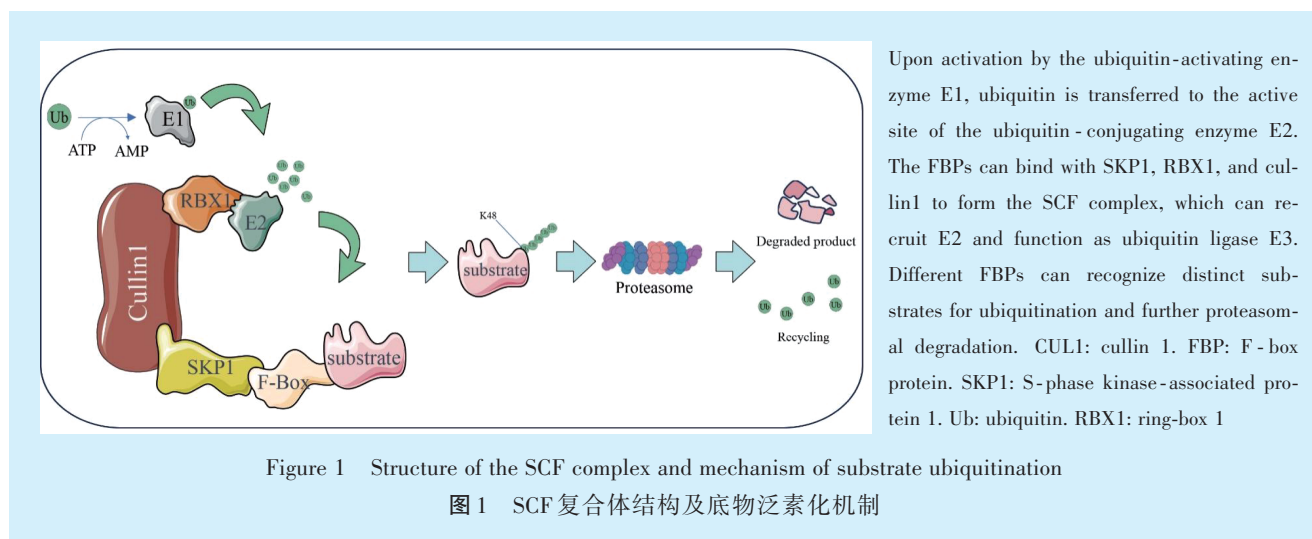
来控制无数的细胞通路<sup>[6]</sup>,泛素化的蛋白在此被分解为短肽和氨基酸,而泛素被回收再利用。

人类基因组可以编码2种泛素激活酶E1、至少38种泛素结合酶E2和600~1000种泛素连接酶E3<sup>[7]</sup>。E3是通过识别和结合特异的靶蛋白序列或降解决定子来特异性地调节靶蛋白的降解代谢,这使得泛素化对于细胞分化、细胞器的生物合成、细胞凋亡、DNA修复、新蛋白生成、调控细胞增殖、蛋白质运输、免疫应答和应激反应等生理过程都起到非常重要的作用<sup>[8]</sup>。病毒的感染过程中涉及多种泛素化修饰<sup>[9-10]</sup>,在病毒感染期间,病毒可以通过泛素化修饰病毒蛋白或宿主蛋白增强病毒复制、组装和释放达到促进病毒增殖的目的,并可以通过抑制宿主免疫活性尤其是干扰素通路,来作为其免疫逃逸策略之一。同理,机体的免疫反应也受到泛素-蛋白酶体途径调控<sup>[11]</sup>,如病毒感染的细胞也可以通过去除病毒蛋白泛素化修饰抑制病毒蛋白功能,以及通过泛素-蛋白酶体途径降解关键病毒蛋白<sup>[12]</sup>。

## 2 F-Box 蛋白家族简介

F-Box 蛋白家族由一类共同特征为含有F-Box 结构域的蛋白组成。F-Box 结构域包含40~50个氨基酸,可以与SKP1、Rbx1、Cullin1结合形成SCF复合物来发挥E3泛素连接酶功能(图1),调节细胞分裂、信号转导、转录、代谢、激素感知、昼夜节律、分化、发育等多种功能<sup>[13]</sup>。F-Box 蛋白的N端通常为F-Box 结构域,可与SCF复合体的SKP1或SKP1类似蛋白结合,不同的F-Box 蛋白可以通过C端来特异性识别不同的底物蛋白<sup>[14]</sup>。

由于F-Box 蛋白C端二级结构的不同,可基于其底物结合域将其分为三类:结构中存在WD40重复结构域的亚家族FBXW(F-Box and WD repeat



domain-containing protein),其特征为蛋白质相互作用中存在 $\beta$ -螺旋桨排列结构;富含亮氨酸重复序列的亚家族FBXL(F-Box and leucine-rich repeat protein),其特征为底物结合域的弧形 $\alpha$ - $\beta$ 重复结构;以及包含其他蛋白质结合结构域的亚家族FBXO(F-Box only protein),其底物结合域既不包含WD40重复序列,也不包含富含亮氨酸重复序列,但包含其他蛋白质结合部分,例如钙调蛋白同源域、细胞周期蛋白盒、类Traf结构域、碳水化合物相互作用域或锌指结构域等<sup>[4]</sup>。目前已知人类基因组可以编码69种F-Box蛋白,包括12种FBXW家族蛋白、21种FBXL家族蛋白以及36种F-Box家族蛋白<sup>[15]</sup>。F-Box依赖的泛素化在多种病理过程中发挥作用,在睡眠、情绪障碍、糖尿病、帕金森病、细菌和病毒感染、癌症等领域发挥广泛功能<sup>[14, 16-17]</sup>。

### 3 F-Box蛋白家族在病毒-宿主相互作用中发挥的功能

#### 3.1 依赖干扰素通路发挥的作用

干扰素(interferons, IFN)通过诱导病毒感染细胞的凋亡、使细胞抵抗病毒感染、激活获得性免疫以及刺激造血干细胞更新和增殖等功能,在抗病毒免疫反应中发挥核心作用。病毒感染后,宿主模式识别受体(pattern-recognition receptors, PRR),包括TLR、RLR和DNA传感器,感知病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMP),从而触发抗病毒免疫信号通路的激活。PRR发出的激活信号随后被多个接头分子转导,例如包含TIR结构域的接头诱导分子IFN- $\beta$ (TIR

domain-containing, adapter-inducing IFN- $\beta$ , TRIF)、线粒体抗病毒信号蛋白(mitochondrial antiviral signaling protein, MAVS)和IFN基因刺激剂(stimulator of IFN genes, STING),并进一步介导TANK结合激酶1(TANK binding kinase 1, TBK1)或IKK激酶 $\varepsilon$ (IKK kinase  $\varepsilon$ , IKK $\varepsilon$ 或IKKi)的激活。在该途径的更下游, TBK1与IKKi协调磷酸化IFN调节因子3(IFN-regulatory factor, IRF3),导致激活的IRF3从细胞质进入细胞核,从而诱导IFN基因表达<sup>[18-19]</sup>。IFN通路调控机制复杂且庞大, F-Box家族成员可以靶向通路上的多种不同蛋白进行泛素化修饰,活化其功能,或通过蛋白酶体途径降解,刺激或抑制IFN表达,调节抗病毒免疫反应,而其中IFN受体、IFN-I诱导的级联信号和IFN刺激基因都可以受到泛素化调节<sup>[20]</sup>。

RIG-I是模式识别受体RLRs中最重要的成员之一,可识别多种RNA病毒<sup>[21]</sup>,而F-Box家族成员FBXW7可以通过减少RIG-I的降解来发挥抗病毒效应。其机制是含SH2结构域蛋白酪氨酸磷酸酶2(Src homology-2-containing protein tyrosine phosphatase 2, SHP2)通过招募E3连接酶细胞周期蛋白B1(Cyclin B1, c-Cb1)来促进RIG-I的降解,而FBXW7能够介导SHP2的泛素化和蛋白酶体降解,从而破坏SHP2/c-Cb1复合体,导致RIG-I的降解下调,使其能够稳定激活下游干扰素通路的抗病毒功能<sup>[22]</sup>。早幼粒细胞白血病蛋白(promyelocytic leukemia protein, PML)可以通过抑制FBXW7的K48连接泛素化,增强FBXW7在抗流感病毒免疫中的表达,增强其与SHP2之间的相互作用,进而抑制甲型流感病毒(Influenza A virus, IAV)的复制<sup>[23]</sup>。另有研

究表明猪流行性腹泻病毒(porcine epidemic diarrhea virus, PEDV)所表达的非结构蛋白2(nonstructural protein 2, NSP2)能够与FBXW7相互作用,并通过泛素-蛋白酶体途径对FBXW7进行降解,以减弱宿主的抗病毒反应<sup>[24]</sup>。

在模式识别受体接受到PAMP的刺激后,引发信号级联反应,可导致IRF3磷酸化并转位入核,启动I型干扰素的转录和表达。Peng等<sup>[25]</sup>研究发现FBXO17可以通过募集蛋白磷酸酶2(protein phosphatase 2, PP2A),导致PP2A介导的IRF3去磷酸化作用增强,从而负向调节由病毒触发的IFN-1的信号传导。而此过程并非依赖E3连接酶SKP1-Cullin1-F-Box家族的典型功能,而是通过将PP2A和IRF3结合实现。Du等<sup>[26]</sup>研究发现FBXO6通过其FBA结构域与IRF3的IAD结构域相互作用,诱导IRF3 K48泛素化和降解,而无需SCF的参与,揭示了一种促进IRF3泛素化和降解的非经典机制。Gao等<sup>[27]</sup>证明FBXO11通过介导TNF受体相关因子3(TNF receptor associated factor 3, TRAF3)的K63泛素化,从而促进TRAF3-TBK1-IRF3复合物的组装,发挥IFN-I信号传导的重要增强剂的作用。

细胞凋亡信号调节激酶1(apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK1)是TLR信号及凋亡信号通路中的关键调控分子,是应激及免疫反应过程中一个重要的MAPK家族的激酶。Yu等<sup>[28]</sup>发现FBXO21可以对ASK1进行K29多聚泛素化修饰从而活化其功能,促进抗病毒天然免疫反应过程中IL-6、IFN- $\beta$ 的产生,并能够通过促进JNK1/2、P38的活化导致细胞凋亡。

NF- $\kappa$ B家族在调节哺乳动物先天免疫反应中发挥着重要作用,可以感知病毒入侵,激活干扰素通路,并且诱导炎症状态。 $\beta$ -转导蛋白重复序列的蛋白质( $\beta$ -transducin repeat-containing protein,  $\beta$ -TRCP)又称FBXW1,可以通过多种方式发挥抗病毒效应,其中最重要的就是通过启动I $\kappa$ B、p100的泛素化来激活NF- $\kappa$ B通路发挥抗病毒效应<sup>[29]</sup>。而Guo等<sup>[30]</sup>研究发现ADP-核糖转移酶多聚(ADP-核糖)聚合酶家族成员11[ADP-ribosyltransferase poly(ADP-ribose) polymerase family member 11, PARP11]可以对 $\beta$ -TRCP进行单-ADP-核糖基化修饰并进一步促进IFN $\alpha/\beta$ 受体亚基1(IFNAR1)泛素化和降解,来抑制I型干扰素激活。Tu等<sup>[31]</sup>也研究发现 $\beta$ -TRCP可以通过泛素化降解乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)表面抗原(HBsAg),降低HBsAg

水平,可能有助于慢性乙型肝炎患者达到功能性治愈的目标。

干扰素通路在抗病毒免疫过程极其关键,其不仅是抗病毒免疫的第一道防线,与后续的获得性免疫之间的联系也非常紧密。干扰素通路结构复杂,调控因素众多,其中很多蛋白可能是F-Box蛋白家族的泛素-蛋白酶体降解途径的底物,并且病毒感染后也有多种F-Box蛋白家族成员表达量发生变化<sup>[28]</sup>,但其究竟在病毒感染及免疫反应中如何发挥作用,以及病毒与F-Box家族和干扰素通路之间的联系,还需深入研究探索。

### 3.2 直接针对病毒蛋白发挥的作用

病毒结构简单,它们表达的蛋白在其生命周期中的多个环节至关重要,这些关键蛋白一旦被清除则会对病毒产生抑制效果。F-Box家族多个成员具有靶向这些病毒蛋白的作用,可以针对靶向病毒蛋白使其泛素化并通过蛋白酶体降解,发挥直接的抗病毒效应。

FBXO1,也被称为细胞周期蛋白F(Cyclin F protein),通过发挥泛素连接酶功能,在人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus-1, HIV-1)感染过程中,可以介导病毒蛋白HIV-1感染因子(HIV-1 viral infectivity factor, Vif)多泛素化并介导蛋白酶体降解,从而降低子代病毒粒子的感染性,发挥抗病毒功能<sup>[32]</sup>。

单纯疱疹病毒(herpes simplex virus 1, HSV-1)是一种嗜神经病毒,初次感染后可沿轴突逆行至三叉神经节潜伏感染。复制启动子蛋白9(replication-initiator protein, UL9)是启动HSV-1 DNA复制的关键蛋白,Em等<sup>[33]</sup>发现FBXO2可以多泛素化并通过26S蛋白酶体途径降解磷酸化的UL9,从而抑制HSV-1病毒DNA的复制,并可能导致病毒在神经元建立潜伏感染。Epstein-Barr病毒(EBV)是一种与人类癌症相关的病毒,与淋巴和上皮恶性肿瘤密切相关,EBV糖蛋白B(glycoprotein B, gB)通过促进细胞融合,在病毒进入B细胞和上皮细胞中发挥着重要作用。Zhang等<sup>[34]</sup>发现FBXO2还可以通过结合高甘露糖聚糖来靶向N-糖基化gB,并依靠泛素-蛋白酶体途径促使其降解,来减弱EBV感染能力。

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)的非结构蛋白5B(nonstructural protein 5B, NS5B)是一种依赖RNA的RNA聚合酶,负责在宿主细胞蛋白的帮助下复制整个丙型肝炎病毒基因组。Chen等<sup>[35]</sup>发

现NS5B是FBXW7的底物,可以通过K48泛素化并以蛋白酶体依赖的方式下调NS5B水平,从而抑制病毒复制。

综上,多种病毒蛋白被证明可以通过泛素-蛋白酶体途径降解,而降低病毒的感染、繁殖能力,目前已知病毒种类超过11000种<sup>[36]</sup>,F-Box蛋白家族成员众多,其与病毒蛋白的相互作用有待进一步探索。

### 3.3 病毒利用F-Box家族蛋白发挥免疫逃逸效果

除了宿主可以利用F-Box家族蛋白发挥抗病毒效应以外,很多病毒蛋白也可以利用宿主的多种不同的F-Box蛋白,对一些具有抗病毒功能的蛋白通过泛素化-蛋白酶体途径降解,从而降低宿主抗病毒免疫能力,或者建立潜伏感染。

如前所述, $\beta$ -TRCP(FBXW1)是激活NF- $\kappa$ B通路所必需的,并可以通过多种途径发挥抗病毒功能,而病毒也进化出了对抗它的手段。比如痘病毒(Poxvirus)表达的A49蛋白、轮状病毒(Rotavirus)表达的NSP1蛋白、IAV表达的NS1蛋白都可以与 $\beta$ -TRCP发生相互作用,或者与 $\beta$ -TrCP结合来限制其发挥功能<sup>[37-38]</sup>。

HIV-1也可以利用多种F-Box蛋白家族成员免疫逃逸,它表达的辅助蛋白Vpu可以通过直接抑制 $\beta$ -TRCP的底物识别部位来抑制经典和非经典NF- $\kappa$ B通路。同时,进入宿主T细胞后,Vpu还能通过利用 $\beta$ -TRCP2(FBXW11)来降解T细胞表面的CD4受体,从而避免细胞的重复感染,增加病毒感染效率<sup>[39]</sup>。此外,异质性核糖核蛋白U(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein U, hnRNP U)是HIV-1潜伏维持相关的宿主因子,可以通过与HIV-1产生的mRNA相互作用来阻碍HIV-1的翻译,从而抑制HIV-1的激活,建立潜伏感染。FBXO34可以泛素化hnRNP U,并将其靶向蛋白酶体降解。Yang等<sup>[40]</sup>的研究证实了FBXO34的过表达可激活多个潜伏细胞系中的潜伏HIV-1。

裂谷热病毒(Rift Valley fever virus, RVFV)是一种严重的人畜共患新发病原体,可导致爆发性肝炎、脑炎、视网膜炎、失明或出血综合征等,Kainulainen等<sup>[41]</sup>发现RVFV的主要毒力因子,非结构蛋白(nonstructural protein NSs),能够通过招募FBXO3来破坏宿主细胞基础转录因子TFIIH的p62亚基,从而抑制先天免疫,此外有研究报道FBXO3可以介导IRF3和IRF7的泛素化-蛋白酶体降解而负调控抗病毒免疫反应<sup>[42]</sup>,BC-1215是靶向

FBXO3拮抗剂,研究发现,用BC-1215治疗或敲低FBXO3可以减轻假单胞菌H1N1流感病毒引起的肺组织炎症<sup>[43]</sup>。另有研究表明NSs可以通过募集含有FBXW11作为底物识别亚单位的SCF复合体来降解抗翻译抑制蛋白激酶(translation-inhibiting protein kinase, PKR),这种NSS对PKR的拮抗作用是RVFV在哺乳动物细胞中有效复制所必需的<sup>[44-45]</sup>。

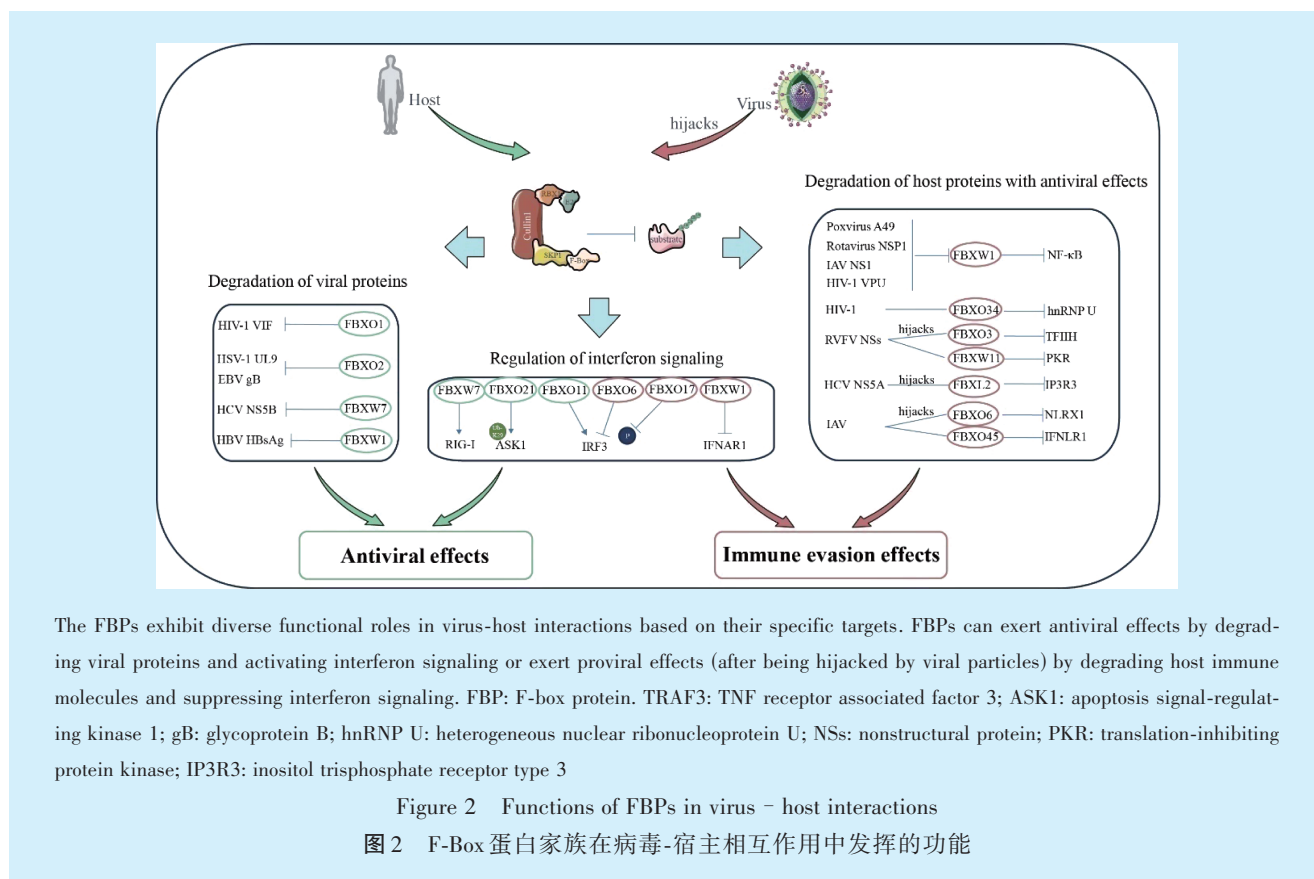
宿主细胞的肌醇三磷酸受体3型(inositol triphosphate receptor type 3, IP3R3)可以通过调控Ca<sup>2+</sup>通量并使细胞对凋亡敏感,HCV可以表达NS5A蛋白,此蛋白可以通过与FBXL2发生相互作用后,靶向IP3R进行泛素介导的降解,从而减弱了感染HCV细胞的凋亡,使其能够延长病毒复制时间,增加病毒产量,有助于病毒持续感染<sup>[46]</sup>。

肺泡巨噬细胞(alveolar macrophages, AMs)在维持肺泡稳态并对呼吸道病原体和颗粒物做出快速反应方面发挥着重要作用。IAV病毒聚合酶碱性蛋白1(polymerase basic protein 1-frame 2, PB1-F2)能够通过C端区域的碱性两亲性螺旋靶向线粒体,从而诱导巨噬细胞凋亡,而这一过程可以被核苷酸结合寡聚化结构域样受体X1(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor, NLRX1)抑制。Cen等<sup>[47]</sup>发现FBXO6促进NLRX1的蛋白酶体降解,促使AMs凋亡,损害其在IAV感染时的宿主抗病毒免疫力。Tsai等<sup>[48]</sup>研究观察到IAV感染触发FBXO45介导的干扰素 $\lambda$ (IFN- $\lambda$ )受体1(interferon lambda receptor 1, IFNLR1)降解,在上皮细胞中FBXO45可以通过泛素化和蛋白酶体途径靶向降解IFNLR1,从而损害IFN- $\lambda$ 信号传导,这可能是病毒破坏宿主免疫反应的潜在机制。

## 4 总结与展望

F-Box家族蛋白主要通过SKP1、Rbx1、CUL1形成SCF复合体的形式,发挥E3泛素连接酶功能对蛋白质进行泛素化修饰,F-Box蛋白主要通过调节先天免疫反应信号传导和直接降解病毒蛋白方式发挥抗病毒作用。然而F-Box蛋白家族成员也可能被病毒利用,如部分病毒在长期与宿主的博弈中进化出了各种各样的免疫逃逸能力,其中就包括利用宿主F-Box蛋白产生相应免疫逃逸功能(图2)。

F-Box家族成员众多,拥有识别多种底物的能力,是抗病毒免疫治疗的重要潜在靶点;病毒感染



后大量 F-Box 家族蛋白表达情况发生改变<sup>[28]</sup>,提示其在抗病毒免疫中可能发挥重要作用,通过基因筛选等方式对 F-Box 家族蛋白进行抗病毒功能的验证具有很大研究潜力。已有研究针对 F-Box 家族蛋白开发了数千种抑制剂<sup>[49]</sup>,并利用 F-Box 家族蛋白功能开发抗癌药物<sup>[50]</sup>,也有研究利用蛋白酶体抑制剂开发治疗癌症和神经退行性疾病的药物<sup>[51-52]</sup>,但鲜有利用 F-Box 蛋白进行抗病毒药物的研究。由于 F-Box 蛋白家族底物的多样性,以及 F-Box 识别底物的特异性,利用 F-Box 抑制剂开发新型抗病毒药物值得进一步研究探索。

**【Author contributions】** Meng XB, Li TQ collected the references and wrote the article. Zhang T conceptualized and reviewed the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

### 参考文献

[1] Cruz Walma DA, Chen Z, Bullock AN, et al. Ubiquitin ligases: guardians of mammalian development [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23(5): 350-367. doi: 10.1038/s41580-021-00448-5.

[2] Haakonsen DL, Rape M. Branching out: improved signaling by heterotypic ubiquitin chains [J]. *Trends Cell Biol*, 2019, 29(9): 704-716. doi: 10.1016/j.tcb.2019.06.003.

[3] Gao L, Zhang W, Shi XH, et al. The mechanism of linear ubiquitination in regulating cell death and correlative diseases [J]. *Cell*

*Death Dis*, 2023, 14(10): 659. doi: 10.1038/s41419-023-06183-3.

[4] NguyenKM, Busino L. The biology of F-box proteins: the SCF family of E3 ubiquitin ligases [J]. *AdvExpMedBiol*, 2020, 1217: 111-122. doi: 10.1007/978-981-15-1025-0\_8.

[5] Madiraju C, Novack JP, Reed JC, et al. K63 ubiquitination in immune signaling [J]. *Trends Immunol*, 2022, 43(2): 148-162. doi: 10.1016/j.it.2021.12.005.

[6] Sahu I, Glickman MH. Proteasome in action: substrate degradation by the 26S proteasome [J]. *Biochem Soc Trans*, 2021, 49(2): 629-644. doi: 10.1042/BST20200382.

[7] Gu H, Jan Fada B. Specificity in ubiquitination triggered by virus infection [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 4088. doi: 10.3390/ijms21114088.

[8] Toma-Fukai S, Shimizu T. Structural diversity of ubiquitin E3 ligase [J]. *Molecules*, 2021, 26(21): 6682. doi: 10.3390/molecules26216682.

[9] Zhao M, Zhang M, Yang Z, et al. Role of E3 ubiquitin ligases and deubiquitinating enzymes in SARS-CoV-2 infection [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1217383. doi: 10.3389/fcimb.2023.1217383.

[10] Oswald J, Constantine M, Adegbuyi A, et al. E3 ubiquitin ligases in gammaherpesviruses and HIV: areview of virus adaptation and exploitation [J]. *Viruses*, 2023, 15(9): 1935. doi: 10.3390/v15091935.

[11] Çetin G, Klafack S, Studencka-Turski M, et al. The ubiquitin-proteasome system in immune cells [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(1):

60. doi: 10.3390/biom11010060.
- [12] Park ES, Dezhbord M, Lee AR, et al. The roles of ubiquitination in pathogenesis of influenza virus infection [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9): 4593. doi: 10.3390/ijms23094593.
- [13] Harper JW, Schulman BA. Cullin-RING ubiquitin ligase regulatory circuits: a quarter century beyond the F-box hypothesis [J]. *Annu Rev Biochem*, 2021, 90: 403-429. doi: 10.1146/annurev-biochem-090120-013613.
- [14] Zhong Y, Li J, Ye M, et al. The characteristics of FBXO7 and its role in human diseases [J]. *Gene*, 2023, 851: 146972. doi: 10.1016/j.gene.2022.146972.
- [15] Khan AQ, Al-Tamimi M, Uddin S, et al. F-box proteins in cancer stemness: an emerging prognostic and therapeutic target [J]. *Drug Discov Today*, 2021, 26(12): 2905 - 2914. doi: 10.1016/j.drudis.2021.07.006.
- [16] Liu D, Xing R, Zhang Q, et al. The CREG1-FBXO27-LAMP2 axis alleviates diabetic cardiomyopathy by promoting autophagy in cardiomyocytes [J]. *Exp Mol Med*, 2023, 55(9): 2025 - 2038. doi: 10.1038/s12276-023-01081-2.
- [17] Wang W, Li Y, Wang L, et al. FBXL20 promotes synaptic impairment in depression disorder via degrading vesicle-associated proteins [J]. *J Affect Disord*, 2024, 349: 132 - 144. doi: 10.1016/j.jad.2024.01.01855.
- [18] Hu Y, Ye R, Su J, et al. cGAS-STING-mediated novel nonclassical antiviral activities [J]. *J Med Virol*, 2024, 96(2): e29403. doi: 10.1002/jmv.29403.
- [19] Thoresen D, Wang W, Galls D, et al. The molecular mechanism of RIG-I activation and signaling [J]. *Immunol Rev*, 2021, 304(1): 154-168. doi: 10.1111/imr.13022.
- [20] Zhao Q, Zhang R, Qiao C, et al. Ubiquitination network in the type I IFN-induced antiviral signaling pathway [J]. *Eur J Immunol*, 2023, 53(9): e2350384. doi: 10.1002/eji.202350384.
- [21] Ablasser A, Hur S. Regulation of cGAS- and RLR-mediated immunity to nucleic acids [J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(1): 17-29. doi: 10.1038/s41590-019-0556-1.
- [22] Song Y, Lai L, Chong Z, et al. E3 ligase FBXW7 is critical for RIG-I stabilization during antiviral responses [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14654. doi: 10.1038/ncomms14654.
- [23] Yan HY, Wang HQ, Zhong M, et al. PML suppresses influenza virus replication by promoting FBXW7 expression [J]. *Virol Sin*, 2021, 36(5): 1154-1164. doi: 10.1007/s12250-021-00399-3.
- [24] Li M, Wu Y, Chen J, et al. Innate immune evasion of porcine epidemic diarrhea virus through degradation of the FBXW7 protein via the ubiquitin-proteasome pathway [J]. *J Virol*, 2022, 96(5): e0088921. doi: 10.1128/JVI.00889-21.
- [25] Peng D, Wang Z, Huang A, et al. A novel function of F-box protein FBXO17 in negative regulation of type I IFN signaling by recruiting PP2A for IFN regulatory factor 3 deactivation [J]. *J Immunol*, 2017, 198(2): 808-819. doi: 10.4049/jimmunol.1601009.
- [26] Du X, Meng F, Peng D, et al. Noncanonical role of FBXO6 in regulating antiviral immunity [J]. *J Immunol*, 2019, 203(4): 1012-1020. doi: 10.4049/jimmunol.1801557.
- [27] Gao L, Gao Y, Han K, et al. FBXO11 amplifies type I interferon signaling to exert antiviral effects by facilitating the assemble of TRAF3 - TBK1 - IRF3 complex [J]. *J Med Virol*, 2023, 95(3): e28655. doi: 10.1002/jmv.28655.
- [28] Yu Z, Chen T, Li X, et al. Lys29-linkage of ASK1 by Skp1-Cullin 1-Fbxo21 ubiquitin ligase complex is required for antiviral innate response [J]. *Elife*, 2016, 5: e14087. doi: 10.7554/eLife.14087.
- [29] Orian A, Gonen H, Bercovich B, et al. SCF(beta)-TrCP ubiquitin ligase-mediated processing of NF-kappaB p105 requires phosphorylation of its C-terminus by I-kappaB kinase [J]. *EMBO J*, 2000, 19(11): 2580-2591. doi: 10.1093/emboj/19.11.2580.
- [30] Guo T, Zuo Y, Qian L, et al. ADP-ribosyltransferase PARP11 modulates the interferon antiviral response by mono-ADP-ribosylating the ubiquitin E3 ligase beta-TrCP [J]. *Nat Microbiol*, 2019, 4(11): 1872-1884. doi: 10.1038/s41564-019-0428-3.
- [31] Tu W, Liu J, Qian F, et al. Ubiquitin E3 ligase beta-TrCP negatively regulates surface protein of hepatitis B virus [J]. *J Med Virol*, 2023, 95(3): e28620. doi: 10.1002/jmv.28620.
- [32] Augustine T, Chaudhary P, Gupta K, et al. Cyclin F/FBXO1 interacts with HIV-1 viral infectivity factor (vif) and restricts progeny virion infectivity by ubiquitination and proteasomal degradation of vif protein through SCF/cyclin F E3 ligase machinery [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(13): 5349-5363. doi: 10.1074/jbc.M116.765842.
- [33] Eom CY, Lehman IR. Replication-initiator protein (UL9) of the herpes simplex virus 1 binds NFB42 and is degraded via the ubiquitin-proteasome pathway [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(17): 9803-9807. doi: 10.1073/pnas.1733876100.
- [34] Zhang HJ, Tian J, Qi XK, et al. Epstein-Barr virus activates F-box protein FBXO2 to limit viral infectivity by targeting glycoprotein B for degradation [J]. *PLoS Pathog*, 2018, 14(7): e1007208. doi: 10.1371/journal.ppat.1007208.
- [35] Chen J, Wu X, Chen S, et al. Ubiquitin ligase Fbw7 restricts the replication of hepatitis C virus by targeting NS5B for ubiquitination and degradation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 470(3): 697-703. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.01.076.
- [36] Zerbini FM, Siddell SG, Lefkowitz EJ, et al. Changes to virus taxonomy and the ICTV Statutes ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses (2023) [J]. *Arch Virol*, 2023, 168(7): 175. doi: 10.1007/s00705-023-05797-4.
- [37] Sun H, Wang K, Yao W, et al. Inter-fighting between influenza A virus NS1 and beta-TrCP: a novel mechanism of anti-influenza virus [J]. *Viruses*, 2022, 14(11): 2426. doi: 10.3390/v14112426.
- [38] Davis KA, Patton JT. Shutdown of interferon signaling by a viral-hijacked E3 ubiquitin ligase [J]. *Microb Cell*, 2017, 4(11): 387-389. doi: 10.15698/mic2017.11.600.
- [39] Pickering S, Sumner J, Kerridge C, et al. Differential dysregulation of beta-TrCP1 and -2 by HIV-1 Vpu leads to inhibition of canonical and non-canonical NF-kappaB pathways in infected cells [J]. *mBio*, 2023, 14(4): e0329322. doi: 10.1128/mbio.03293-22.
- [40] Yang X, Zhao X, Zhu Y, et al. FBXO34 promotes latent HIV-1 activation by post-transcriptional modulation [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2022, 11(1): 2785 - 2799. doi: 10.1080/22221751.2022.

- 2140605.
- [41] Kainulainen M, Habjan M, Hubel P, et al. Virulence factor NSs of rift valley fever virus recruits the F-box protein FBXO3 to degrade subunit p62 of general transcription factor TFIID [J]. *J Virol*, 2014, 88(6): 3464-3473. doi: 10.1128/JVI.02914-13.
- [42] Li Z, Fan S, Wang J, et al. Zebrafish F-box protein fbx3 negatively regulates antiviral response through promoting K27-Linked polyubiquitination of the transcription factors irf3 and irf7 [J]. *J Immunol*, 2020, 205(7): 1897 - 1908. doi: 10.4049/jimmunol.2000305.
- [43] Zhang Z, Bao Z, Gao P, et al. Diverse roles of F-BoxProtein3 in regulation of various cellular functions [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 802204. doi: 10.3389/fcell.2021.802204.
- [44] Ingham RJ, Loubich Facundo F, Dong J. Poxviral ANKR/F-box proteins: substrate adapters for ubiquitylation and more [J]. *Pathogens*, 2022, 11(8): 875. doi: 10.3390/pathogens11080875.
- [45] Mudhasani R, Tran JP, Retterer C, et al. Protein kinase R degradation is essential for rift valley fever virus infection and is regulated by SKP1-CUL1-F-box (SCF)FBXW11-NSs E3 ligase [J]. *PLoS Pathog*, 2016, 12(2): e1005437. doi: 10.1371/journal.ppat.1005437.
- [46] Kuchay S, Saeed M, Giorgi C, et al. NS5A promotes constitutive degradation of IP3R3 to counteract apoptosis induced by hepatitis C virus [J]. *Cell Rep*, 2018, 25(4): 833-840.e3. doi: 10.1016/j.celrep.2018.09.088.
- [47] Cen M, Ouyang W, Lin X, et al. FBXO6 regulates the antiviral immune responses via mediating alveolar macrophages survival [J]. *J Med Virol*, 2023, 95(1): e28203. doi: 10.1002/jmv.28203.
- [48] Tsai M, Osman W, Adair J, et al. The E3 ligase subunit FBXO45 binds the interferon- $\lambda$  receptor and promotes its degradation during influenza virus infection [J]. *J Biol Chem*, 2022, 298(12): 102698. doi: 10.1016/j.jbc.2022.102698.
- [49] Naseem Y, Zhang C, Zhou X, et al. Inhibitors targeting the F-BOX proteins [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2023, 81(4): 577 - 597. doi: 10.1007/s12013-023-01160-1.
- [50] Tekcham DS, Chen D, Liu Y, et al. F-box proteins and cancer: an update from functional and regulatory mechanism to therapeutic clinical prospects [J]. *Theranostics*, 2020, 10(9): 4150-4167. doi: 10.7150/thno.42735.
- [51] Moon S, Muniyappan S, Lee SB, et al. Small-molecule inhibitors targeting proteasome-associated deubiquitinases [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6213. doi: 10.3390/ijms22126213.
- [52] Kisselev AF. Site-specific proteasome inhibitors [J]. *Biomolecules*, 2021, 12(1): 54. doi: 10.3390/biom12010054.

(编辑 张琳)



Open Access

This article is licensed under a Creative Commons

Attribution 4.0 International License.

Copyright © 2024 by Editorial Department of Journal of

Prevention and Treatment for Stomatological Diseases



官网