

DOI: 10.13376/j.cblls/2021077

文章编号: 1004-0374(2021)06-0726-10

# MAVS的免疫功能及在硬骨鱼类中的研究进展

唐俊纯<sup>1</sup>, 李莹<sup>2</sup>, 王艺磊<sup>1</sup>, 邹鹏飞<sup>1\*</sup>

(1 集美大学水产学院, 农业农村部东海海水健康养殖重点实验室, 厦门 361021;

2 厦门大学嘉庚学院, 河口生态安全与环境健康福建省高校重点实验室, 漳州 363105)

**摘要:** 线粒体抗病毒信号蛋白 (MAVS) 是模式识别受体 RLRs 的接头蛋白, 在脊椎动物的抗病毒免疫相关信号通路中发挥重要作用。硬骨鱼类作为脊椎动物的重要类群, 具有与哺乳动物类似的免疫系统, 且硬骨鱼类 MAVS 分子在其蛋白质结构上具有一定的保守性; 值得注意的是, 部分硬骨鱼类 RLRs 家族基因在进化过程中发生了“基因丢失”事件, 近年来还在硬骨鱼类中发现了 MAVS 剪接异构体的存在, 有关硬骨鱼类 MAVS 及其异构体在宿主抗病免疫反应中的作用越来越受到人们的广泛关注。因此, 该文主要对 MAVS 的结构、功能及其介导的免疫相关信号通路, MAVS 剪接异构体的功能及在硬骨鱼类中的研究进展进行综述, 为深入解析硬骨鱼类乃至哺乳动物 MAVS 及其介导的信号通路在宿主抗病免疫反应中的作用奠定基础。

**关键词:** 硬骨鱼类; 线粒体抗病毒信号蛋白; 固有免疫; 信号通路

中图分类号: S917.4

文献标志码: A

## Immune functional characterization of mitochondrial antiviral signaling protein (MAVS) and the research progress in teleost fish

TANG Jun-Chun<sup>1</sup>, LI Ying<sup>2</sup>, WANG Yi-Lei<sup>1</sup>, ZOU Peng-Fei<sup>1\*</sup>

(1 Key Laboratory of Healthy Mariculture for the East China Sea, Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Fisheries College, Jimei University, Xiamen 361021, China; 2 Key Laboratory of Estuarine Ecological Security and Environmental Health, Tan Kah Kee College, Xiamen University, Zhangzhou 363105, China)

**Abstract:** As an adaptor protein of retinoic acid inducible gene I (RIG-I)-like receptors (RLRs), mitochondrial antiviral signaling protein (MAVS) plays an important role in host antiviral immune signaling pathways in vertebrates. The protein structure of MAVS is relatively conserved in teleost fish, which is an important group of vertebrates and has an immune system similar to that found in mammals. Notably, some species of teleost fish have been demonstrated to have lost some members of RLRs family during the evolutionary process, together with the findings of MAVS splicing variants in teleost fish, the role of MAVS and its splicing variants in host immune response is attracting widespread interest. Therefore, the present article mainly reviews the structure of MAVS and its related immune signaling transduction as well as the function and regulatory mechanisms of MAVS and also the splicing variants in teleost fish, which could lay a foundation for future study on the functional characterization of MAVS and its signaling pathway mediated in host disease resistance and immune response in teleost fish as well as in mammals.

**Key words:** teleost fish; MAVS; innate immunity; signaling pathway

收稿日期: 2020-11-09; 修回日期: 2021-03-13

基金项目: 福建省自然科学基金杰出青年科学基金项目(2018J06008); 国家自然科学基金面上项目(31772878); 厦门市青年创新基金项目(3502Z20206017)

\*通信作者: E-mail: pengfeizou@jmu.edu.cn

在漫长的进化历程中, 脊椎动物发展出了完备的免疫系统, 包括固有免疫 (innate immunity) 和适应性免疫 (adaptive immunity)。其中, 固有免疫是机体抵抗外界病原体入侵的第一道防线, 在维持细胞内环境稳态和宿主抗病免疫反应过程中发挥着重要作用。

固有免疫主要通过模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs) 识别来自病原微生物的病原相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 和宿主本身的损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs), 进而激活下游的相关信号通路, 启动宿主的免疫反应<sup>[1-2]</sup>。目前已鉴定的模式识别受体包括 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs)、RIG 样受体 (retinoic acid inducible gene I-like receptors, RLRs)、NOD 样受体 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors, NLRs)、C 型凝集素受体 (C-type lectin receptors, CLR) 和 AIM2 样受体 (absent in melanoma 2-like receptors, ALRs) 等<sup>[2-7]</sup>。

模式识别受体 RLRs 所介导的信号通路在宿主的抗病毒免疫反应中具有重要作用。线粒体抗病毒信号蛋白 (mitochondrial antiviral signaling adaptor, MAVS) 是 RLRs 介导信号通路中的关键接头蛋白, 在宿主抗病毒免疫反应中承担重要功能。当病毒感染宿主细胞后, RLRs 可识别病毒的 ssRNA 或 dsRNA 等结构, 招募并激活接头蛋白 MAVS, MAVS 进一步与 TANK 结合激酶 1 (TANK-binding kinase 1, TBK1)、核转录因子  $\kappa$ B 抑制蛋白激酶 (inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase, IKK) 等相互作用, 激活核转录因子  $\kappa$ B (nuclear transcription factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 与干扰素调节因子 IRF3/7 (interferon regulatory factor 3/7), 诱导趋化因子、炎症因子和干扰素 (interferons, IFNs) 的产生, 触发宿主的抗病毒免疫反应和细胞凋亡<sup>[8-13]</sup>。

硬骨鱼类是重要的脊椎动物类群, 种类接近脊椎动物的一半, 在生物进化发育的进程中扮演着重要角色, 开展其免疫学基础的相关研究对于深入解析脊椎动物免疫系统的进化和鱼病防控都具有重要的意义<sup>[14]</sup>。

研究表明, MAVS 同源基因在硬骨鱼类中广泛存在, 且硬骨鱼类 MAVS 和哺乳动物 MAVS 在其蛋白质结构上具有一定的保守性<sup>[15]</sup>。值得注意的是, 部分硬骨鱼类 RLRs 家族基因在进化过程中发生了“基因丢失”事件, 而 MAVS 作为 RLRs 介导信号

通路的关键接头蛋白, 近年来还在硬骨鱼类中发现其剪接异构体的存在<sup>[12,15]</sup>, 有关硬骨鱼类 MAVS 及其异构体在宿主抗病免疫反应中的作用越来越受到人们的广泛关注。因此, 本文主要对 MAVS 的蛋白结构与时空表达特征、MAVS 依赖的信号通路及其调控、MAVS 剪接异构体及其功能的相关研究以及在硬骨鱼类中的研究进展进行综述, 为深入解析硬骨鱼类乃至哺乳动物 MAVS 在宿主抗病免疫反应中的作用与调控机制提供一些思路。

## 1 MAVS的分子特征与功能

### 1.1 MAVS的鉴定与分子特征

2005 年, 四个独立研究小组在人和小鼠中发现了同一种可诱导 NF- $\kappa$ B、IRF3 信号通路激活的蛋白, 分别命名为线粒体抗病毒信号蛋白 (MAVS)<sup>[16]</sup>、病毒诱导信号接头蛋白 (virus-induced signaling adaptor, VISA)<sup>[17]</sup>、诱导  $\beta$  干扰素产生含 CARD 结构域接头蛋白 (CARD adaptor inducing IFN- $\beta$  protein, Cardif)<sup>[18]</sup> 和  $\beta$  干扰素启动子刺激因子 1 (interferon-beta promoter stimulator, IPS-1)<sup>[19]</sup>。经典的 MAVS 蛋白由 N 端的 caspase 激活与募集域 (caspase activation and recruitment domains, CARD)、中部富含脯氨酸结构域 (proline-rich region, PRR) 以及 C 端的跨膜结构域 (transmembrane domain, TM) 组成。

2009 年, 研究人员在斑马鱼 (*Danio rerio*)、大西洋鲑 (*Salmo salar*) 和鲤 (*Cyprinus carpio*) 中分别克隆鉴定了 MAVS 的同源基因, 首次证明硬骨鱼类中存在 MAVS 依赖的 RLRs 介导的抗病毒免疫相关信号通路, 且硬骨鱼类 MAVS 蛋白的结构域相对保守, 都是由 N 端的 CARD 结构域、中部 PRR 结构域以及 C 端的 TM 结构域组成<sup>[20]</sup>。随着基因测序与分子生物学实验技术的不断发展, 近年来陆续在多种硬骨鱼类中发现了 MAVS 的同源基因, 包括尖吻鲈 (*Lates calcarifer*)<sup>[21]</sup>、花鲈 (*Lateolabrax japonicus*)<sup>[22]</sup>、大黄鱼 (*Larimichthys crocea*)<sup>[23]</sup>、斜带石斑鱼 (*Epinephelus coioides*)<sup>[24]</sup>、草鱼 (*Ctenopharyngodon idella*)<sup>[25]</sup>、牙鲮 (*Paralichthys olivaceus*)<sup>[26]</sup>、条石鲷 (*Oplegnathus fasciatus*)<sup>[27]</sup> 等。

### 1.2 MAVS的亚细胞定位

成熟蛋白质的亚细胞定位往往与其生物学功能息息相关。哺乳动物 MAVS 主要定位于线粒体<sup>[16]</sup>。线粒体是细胞生命活动的动力工厂, 具有调控机体内环境稳态、细胞自噬、炎症反应等多种细胞生理活动的功能, 这些生理过程是机体抗病免疫的

关键<sup>[28-32]</sup>。值得注意的是, MAVS 是否定位于线粒体与其免疫功能能否正常行使休戚相关<sup>[16,33]</sup>, 这说明 MAVS 所介导的免疫反应与线粒体有着密不可分的关系。

除线粒体之外, MAVS 也能在其他细胞器中发挥作用。人类 MAVS 可定位于小鼠胚胎成纤维细胞 (mouse embryonic fibroblasts, MEFs) 的过氧化物酶体, 此外, 在人肝癌 Huh7 细胞中也能检测到定位于过氧化物酶体的内源性 MAVS, 在呼肠孤病毒 3 型 (reovirus type 3, Reo3) 感染的 MEFs 中, 定位于过氧化物酶体的 MAVS 能提供快速且短暂的非干扰素依赖的抗病毒效应, 而定位于线粒体的 MAVS 则通过干扰素依赖的途径放大和维持宿主的抗病毒反应<sup>[34]</sup>; 人类 MAVS 还可定位于 Huh7 细胞的线粒体相关内质网膜 (mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane, MAM), 在丙型肝炎病毒 (hepatitis virus C, HCV) 感染时, 丙型肝炎病毒 NS3/4A 蛋白酶能水解定位于 MAM 上的 MAVS 蛋白<sup>[35]</sup>; MAM 相关的 E3 泛素连接酶 Gp78 能通过调控 MAVS 的表达影响干扰素的诱导活性<sup>[36]</sup>, 这些研究结果初步证实了 MAVS 免疫功能与 MAM 之间存在相互联系。截至目前, 哺乳动物中有关 MAVS 具体的亚细胞定位机制尚不清楚, 其亚细胞定位与介导的信号通路之间的精细调控机制尚未得到全面地解析, 但是从亚细胞定位的多样性可以推测 MAVS 的功能及其调控复杂性远高于现阶段的认知。

与哺乳动物相似, 硬骨鱼类 MAVS 也主要定位于线粒体。石斑鱼 MAVS 融合蛋白表达的荧光在石斑鱼脾脏细胞系 (grouper spleen, GS) 中与线粒体重合<sup>[24]</sup>; 大西洋鲑 MAVS 在鲤上皮瘤细胞系 (epithelima popuasum cuprini, EPC) 中定位于线粒体<sup>[20,37]</sup>; 青鱼 (*Mylopharyngodon piceus*) MAVS 在 MEFs 和 EPC 细胞中均定位于线粒体<sup>[38]</sup>, 且在鲤春病毒血症病毒 (spring viremia of carp virus, SVCV)、草鱼呼肠孤病毒 (reovirus of grass carp, GCRV) 感染后, 青鱼 MAVS 在 EPC 细胞中会形成与线粒体重合的聚集状斑点<sup>[39]</sup>; 然而, 绿河鲃 (*Tetraodon nigroviridis*) MAVS 的亚细胞定位与前面所述的鱼类不同, 其 MAVS 融合蛋白表达的荧光在胖头鲮肌肉细胞系 (fathead minnow cell line, FHM) 中并未与线粒体重合, 而是以聚集的状态呈现在细胞膜附近<sup>[40]</sup>。

此外, 硬骨鱼类 MAVS 是否能定位于除线粒体以外的其他细胞器, 如哺乳动物中发现的过氧化物酶体及 MAM 等的相关研究目前还未见报道; 硬

骨鱼类 MAVS 是否在线粒体之外的细胞器中行使免疫功能也值得探究。

### 1.3 MAVS的分子功能

哺乳动物 MAVS 的 C 端 TM 结构域及 N 端 CARD 结构域对其信号转导功能起关键作用。其中, CARD 结构域是与模式识别受体 RLRs 相结合的关键功能结构域。哺乳动物 RLRs 主要包含维甲酸诱导基因 I (retinoic acid-inducible gene I, RIG-I)、黑色素瘤分化相关基因 5 (melanoma differentiation-associated protein 5, MDA5) 以及遗传和生理学实验室蛋白 2 (laboratory of genetics and physiology 2, LGP2) 三个家族成员<sup>[41]</sup>, 它们均具有识别、结合病毒 RNA 的 ASP-Glu-xAsp/His (DExD/H)-box 结构域以及 C 端的 CTD (C-terminal domain) 结构域, 并通过自身分子结构特性识别不同类型的病毒核酸结构<sup>[42-43]</sup>。RIG-I、MDA5 在 N 端具有两个串联的 CARD 结构域, 可招募下游的接头蛋白以完成免疫相关的信号转导, 而 LGP2 缺乏 CARD 结构域, 一般认为在 RLR 信号通路中起调节作用<sup>[44]</sup>。当病毒感染宿主细胞后, 宿主 RIG-I、MDA5 识别病毒核酸结构并活化, 通过改变蛋白构象, 暴露 CARD 结构域, 并与 MAVS 的 CARD 结构域相互作用, 介导免疫相关信号的转导<sup>[45-46]</sup>。

MAVS 的 TM 结构域是决定其亚细胞定位的关键结构域, 当 TM 结构域缺失时, MAVS 不会定位于线粒体上, 且其介导的免疫相关信号通路会被抑制<sup>[16,47]</sup>。此外, TM 结构域还是 MAVS 形成寡聚物进而招募下游信号蛋白的结构基础<sup>[48]</sup>。MAVS 的 PRR 结构域中主要包含了肿瘤坏死因子受体相关因子相互作用基序 (tumor necrosis factor receptor-associated factor (TRAF)-interacting motifs, TIMs), 可与 TRAF2/3/5/6 相互作用, 参与激活下游的信号级联反应<sup>[49]</sup>。

硬骨鱼类 MAVS 蛋白的功能结构域相对保守, CARD 结构域与 TM 结构域同样是其重要的功能结构域。研究表明, 缺失 CARD 或 TM 结构域的斑马鱼 MAVS 会显著地抑制 RIG-I 对干扰素启动子的激活作用<sup>[50]</sup>; 青鱼 MAVS 的 TM 结构域和 CARD 结构域是 MAVS 寡聚化的关键, 缺失 TM 结构域或 CARD 结构域均无法形成 MAVS 寡聚物, 且相较于只含有 TM 或 CARD 结构域的 MAVS 截短蛋白及未完成寡聚化的 MAVS 蛋白, MAVS 寡聚物具有更强的免疫活性<sup>[39]</sup>; 在大西洋鲑中, 缺失 CARD 结构域或 TM 结构域的 MAVS 突变体无法诱导 NF- $\kappa$ B 或干扰素启动子的激活<sup>[37]</sup>。

硬骨鱼类 RLRs (包含 RIG-I、MDA5 和 LGP2) 作为 MAVS 的上游模式识别受体, 有着与哺乳动物相似的结构与功能<sup>[51-54]</sup>。斑马鱼 RIG-I 和 MDA5 均能诱导 I 型干扰素启动子的激活, 且斑马鱼 MAVS 与 RIG-I 及 MDA5 之间存在直接的相互作用<sup>[55-56]</sup>。值得注意的是, *MDA5* 和 *LGP2* 的同源序列在硬骨鱼类中广泛存在, 但仅在鲤形目、鲇形目和鲑形目中发现 *RIG-I* 的同源序列, 意味着 *RIG-I* 基因可能在部分硬骨鱼类的进化过程中发生了“基因丢失”事件<sup>[15,57]</sup>。那么, 缺乏 RIG-I 的硬骨鱼类是否存在相应的免疫补偿机制, MAVS 在其中介导的信号通路与其他物种有何区别, 这些问题尚有待解答。

## 2 MAVS介导的免疫相关信号通路

### 2.1 哺乳动物MAVS介导的免疫相关信号通路

哺乳动物 MAVS 被 RIG-I 和 MDA5 激活后, 能形成 MAVS 寡聚物, 进一步活化下游的信号分子 IKK $\epsilon$ 、TBK1 等, 最终激活 NF- $\kappa$ B 和 IRF3/7, 诱导干扰素和炎性因子的表达, 参与宿主的抗病毒免疫<sup>[58-59]</sup>, 而 LGP2 能够干扰 RIG-I 和 MDA5 对病毒 RNA 的识别, 从而负调控 RLRs 介导的抗病毒免疫反应<sup>[60]</sup>。敲除 TRAF2/3/5/6 的 HEK 293T 细胞在受到仙台病毒 (Sendai virus, SeV) 感染时, 失去了 TBK1-

IRF3 诱导干扰素产生的活性, 且在分别对 TRAF2/3/5/6 进行补偿后, TBK1-IRF3 对干扰素的诱导活性得到不同程度地恢复; 免疫共沉淀实验结果表明, MAVS、TBK1 分别与 TRAF2/3/5/6 之间存在相互作用, 说明 TRAF2/3/5/6 在 MAVS-TBK1 介导的信号通路中发挥重要的调控作用<sup>[61]</sup>, 且 TRAF2/6 能与 MAVS 相互作用, 促进 NF- $\kappa$ B 的激活<sup>[17,62]</sup>(图 1)。除此之外, 人类 MAVS 能依赖活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 形成 MAVS 寡聚物, 促使线粒体超极化, 减少 ATP 的产生, 促进干扰素的生成<sup>[63]</sup>; 还能与含 pyrin 结构域 NOD 样受体家族蛋白 3 (NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 相互作用, 诱导 NLRP3 炎症小体的形成, 促使白介素 1 $\beta$  的合成, 参与炎症反应<sup>[64]</sup>(图 1)。

### 2.2 硬骨鱼类MAVS介导的免疫相关信号通路

近年来, 有关硬骨鱼类 MAVS 信号通路中发挥重要调控作用的信号分子相关研究也有重要进展。青鱼 TRAF2、TRAF6 与 MAVS 共表达时, 两者的亚细胞定位与 MAVS 重合, 且均具有对 NF- $\kappa$ B 的诱导活性, 但对于干扰素启动子的诱导活性并不相同, 低剂量的 TRAF6 对于 MAVS 诱导的干扰素激活有促进作用, 却在高剂量时作用减弱<sup>[65]</sup>; 但在同样的条件下, MAVS 对干扰素的诱导活性却随着

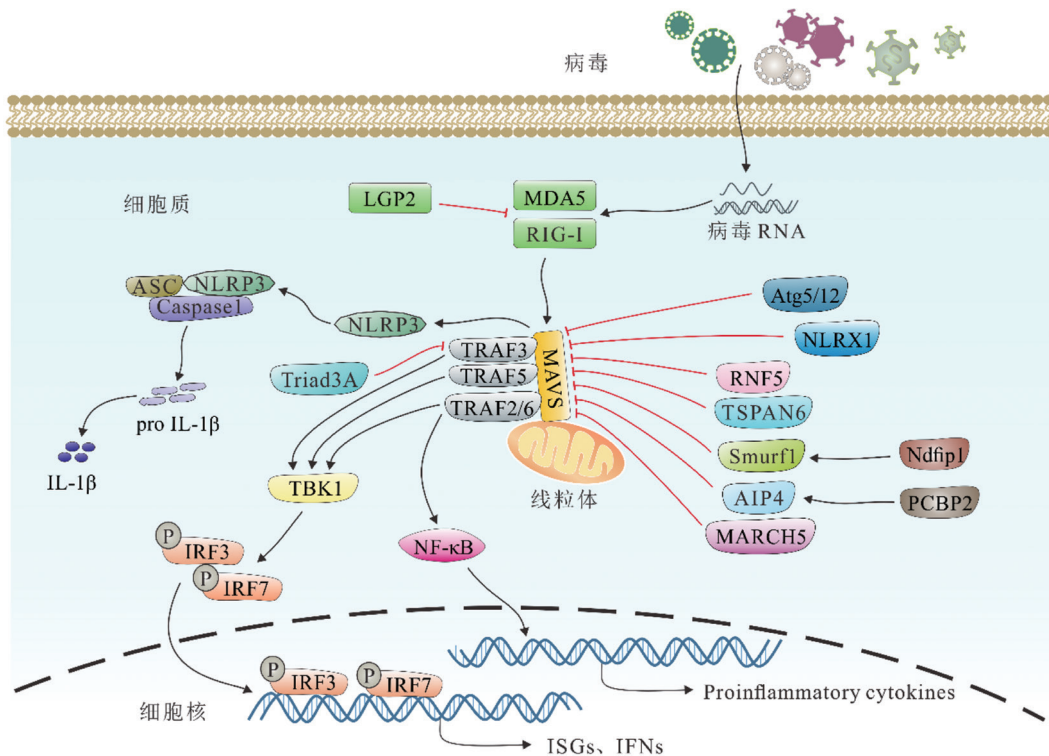


图1 哺乳动物MAVS介导的细胞信号转导通路

TRAF2 的剂量增加而增强<sup>[66]</sup>；鲫 (*Carassius carassius*) MAVS 可通过 TBK1 和 IRF3/7 激活干扰素启动子并诱导干扰素刺激基因 (interferon-stimulated genes, ISGs) 的表达<sup>[67]</sup>；组织表达分析结果发现，鲤 IRF3/7 的表达量与 RIG-I、MAVS、TRAF3 和 TBK1 有关，推测鲤 MAVS 可能通过 TRAF3、TBK1 调控干扰素的表达<sup>[68]</sup>；尼罗罗非鱼 MAVS 与 MDA5 共表达时会增强 NF- $\kappa$ B 的活性，而与 LGP2 共表达时会抑制 NF- $\kappa$ B 的活性，这也提示了硬骨鱼类 LGP2 可能在 RLRs 介导的免疫信号通路中起调节作用<sup>[69]</sup>(图 2)。

### 3 MAVS介导的免疫相关信号通路的负调控

#### 3.1 哺乳动物MAVS介导的免疫相关信号通路的负调控

在健康状态，机体的内环境会呈现一种持续的稳态，在被病原侵袭后，机体会进行一系列的免疫反应以消灭入侵的病原，并通过自我调节恢复稳态，避免发生过度免疫，而这种调节机制通常是通过负调控来实现的。

哺乳动物 MAVS 介导的信号通路的负调节主要依赖 E3 泛素连接酶对 MAVS 进行泛素化修饰及蛋白酶体的降解功能。环指蛋白 5 (ring-finger protein 5, RNF5) 能与 MAVS 的 TM 结构域相互作用，并对

MAVS 的 K360 和 K461 氨基酸位点进行泛素化修饰，致其降解，从而抑制其介导的免疫反应<sup>[70]</sup>。水疱性口炎病毒 (vesicular stomatitis virus, VSV) 感染可诱发 MAVS 寡聚化，而膜相关锌指蛋白 5 (membrane associated ring-CH-type finger 5, MARCH5) 的 RING 结构域与 MAVS 的 CARD 结构域相互作用，对 MAVS 的氨基酸位点 Lys7 和 Lys500 等进行泛素化修饰，干扰 MAVS 寡聚物的形成<sup>[71]</sup>。小鼠细胞自噬相关蛋白 Atg5 (autophagy protein 5) 和 Atg12 能通过 CARD 结构域与 RIG-I 和 MAVS 直接互动，抑制 MAVS 对 NF- $\kappa$ B 和干扰素启动子的诱导活性<sup>[72]</sup>。多聚胞嘧啶结合蛋白 2 (poly (C) binding protein 2, PCBP2) 可以招募泛素连接酶 AIP4 (atrophin-1 interacting protein 4) 促使 MAVS 降解<sup>[73]</sup>。Nedd4 家族相互作用蛋白 1 (Nedd4 family interacting protein 1, Ndfip1) 可以激活 SMAD 泛素化调节因子 1 (SMAD specific E3 ubiquitin protein ligase 1, Smurf1)，触发其对 MAVS 的泛素化修饰和降解<sup>[74]</sup>。E3 泛素连接酶 Triad3A 会与 TRAF3 相互作用，从而抑制 TRAF3 与 MAVS 的相互作用<sup>[75]</sup>(图 1)。此外，主要定位于线粒体的 NOD 样受体 X1 (NLR family member X1, NLRX1) 能有效诱导 ROS 的产生并参与宿主的免疫反应，同时 NLRX1 能够与 MAVS 相互作用，抑制

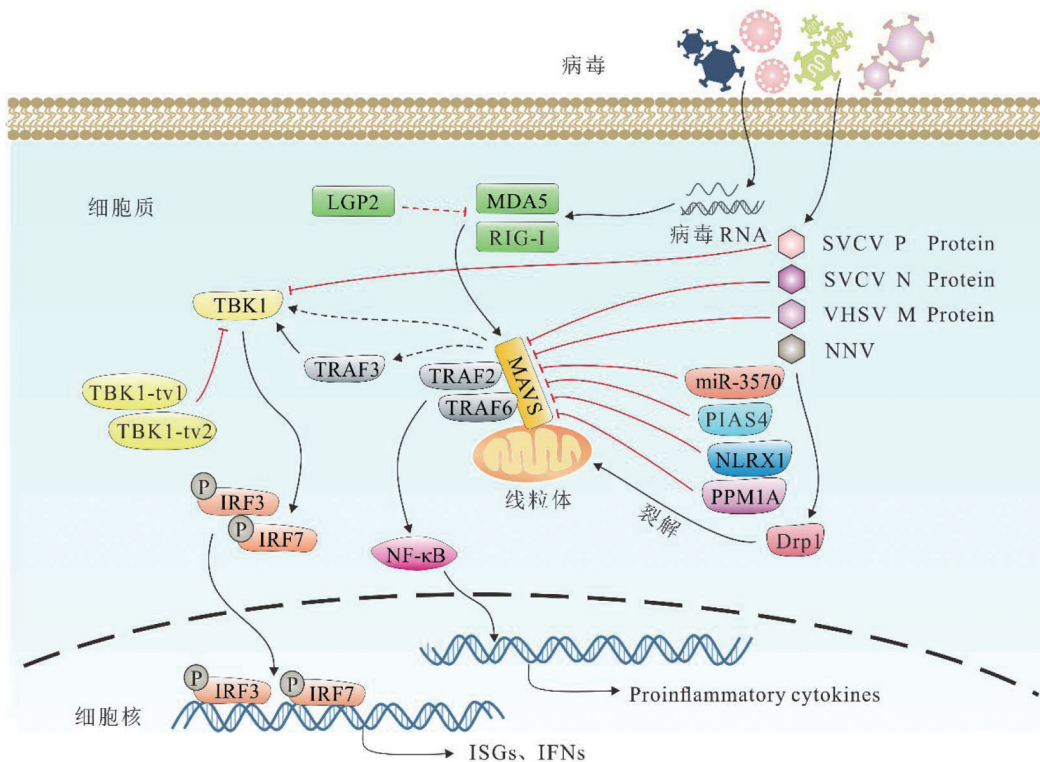


图2 硬骨鱼类MAVS介导的细胞信号转导通路

MAVS 介导的干扰素的产生<sup>[76-78]</sup>;但值得注意的是,研究发现 ROS 能促使人类 MAVS 的寡聚化,促进其介导的干扰素的产生<sup>[63]</sup>,这提示了宿主 NLRX1 对 MAVS 介导的抗病毒免疫反应存在“双调控”效应,那么,在什么情况下哪种调控效应占主导,其精细调控机制如何,这些科学问题值得更深入地研究。

### 3.2 硬骨鱼类 MAVS 介导的免疫相关信号通路的负调控

目前,有关硬骨鱼类 MAVS 泛素化修饰等的相关研究较少,但近年来,一些与硬骨鱼类 MAVS 相互作用的非编码 RNA 和蛋白及其对 MAVS 免疫功能负调控的研究获得一些重要进展。鳊 (*Miichthys miiuy*) 的 miR-3570 (microRNA-3570) 可以抑制 MAVS 的表达,从而抑制 MAVS 介导的 NF- $\kappa$ B 和 IRF3 信号通路的激活<sup>[79]</sup>;斜带石斑鱼三结构域蛋白 35 (tripartite motif 35, TRIM35) 体外过表达后能显著增强病毒的复制,并且抑制 MAVS、STING 和 TBK1 诱导的干扰素的表达<sup>[80]</sup>,而三结构域蛋白 82 (tripartite motif 82, TRIM82) 会显著抑制 MAVS、STING 和 MDA5 对干扰素的诱导活性<sup>[81]</sup>;斑马鱼镁离子依赖的蛋白磷酸酶 1A (protein phosphatase magnesium-dependent 1A, PPM1A) 可以触发 MAVS/TBK1/IKK 蛋白复合体的去磷酸化,进而抑制 MAVS 介导的免疫相关信号通路的激活<sup>[82]</sup>;斑马鱼 STAT 活化抑制蛋白 (protein inhibitor of activated STAT 4, PIAS4) 也能显著抑制 MAVS 介导的免疫反应<sup>[83]</sup>(图 2);斑马鱼希佩尔林道蛋白 (von Hippel-Lindau, VHL) 可以诱导 MAVS 蛋白的降解,从而抑制其功能<sup>[84]</sup>;青鱼 NLRX1 也被发现可以显著抑制 MAVS 诱导的干扰素的产生,且其 NACHT 结构域是发挥抑制作用的关键功能结构域<sup>[85]</sup>,但尚不清楚硬骨鱼类 NLRX1 能否诱导 ROS 的产生。此外,一些信号分子的剪接异构体会与正常形式竞争性结合靶蛋白,抑制相关信号通路的激活,如斑马鱼 TBK1 的剪接异构体 TBK1-tv1、TBK1-tv2 会与 TBK1 正常形式竞争性结合 IRF3,抑制 TBK1-IRF3 蛋白复合物的形成,阻碍 TBK1 介导的 IRF3 磷酸化,且这两种 TBK1 剪接异构体的过表达会抑制 RIG-I、MAVS 和 TBK1 对干扰素启动子的诱导活性<sup>[86-87]</sup>(图 2)。

一些病毒能通过合成抑制 MAVS 介导信号通路的蛋白,逃逸宿主的抗病毒免疫反应。SVCV 的 N 蛋白能降解 MAVS, P 蛋白能与 TBK1 相互结合,抑制 TBK1 与 MAVS 的相互作用,干扰 IRF3 的磷

酸化,抑制 IRF3 诱导的干扰素的产生,从而抑制宿主的抗病毒免疫反应,提升病毒自身的复制效率<sup>[88-89]</sup>;病毒性出血性败血症病毒 (viral hemorrhagic septicemia virus, VHSV) 的 M 蛋白会抑制 MAVS 和干扰素的表达<sup>[90]</sup>;神经坏死病毒 (nervous necrosis virus, NNV) 主要感染鱼类,可使宿主罹患一种传染性的病毒性神经坏死病,动力蛋白相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, Drp1) 属于动力蛋白 GTP 酶超家族,在线粒体裂解中具有重要作用,而 NNV 可通过促进 Drp1 诱发的线粒体裂解,抑制宿主线粒体依赖的抗病毒免疫反应的发生,逃逸宿主的免疫反应<sup>[91]</sup>(图 2)。有关病毒的相关研究还有一些有趣的结果,如 RNA 病毒在复制过程中产生的缺陷病毒基因组 (defective viral genomes, DVGs) 会激发宿主的抗病毒免疫反应,但高水平的 DVGs 可通过激活宿主细胞 MAVS 和肿瘤坏死因子受体 2 (tumor necrosis factor receptor 2, TNFR2) 两种蛋白来避免 TNF 诱导的细胞凋亡,维持宿主细胞的存活状态,保证病毒自身复制的正常进行<sup>[92]</sup>。

## 4 MAVS 的剪接异构体

真核生物的基因包含外显子和内含子,基因转录形成成熟 mRNA 需要经过剪切和拼接,最后以成熟的 mRNA 为模板翻译成蛋白质。在 mRNA 的剪切和拼接过程中会因为剪接方式的不同而产生不同的剪接异构体,这些方式主要包括 5' 端可变剪接、3' 端可变剪接、外显子跳跃和内含子外显,这个过程被称为 RNA 的选择性剪接,也称可变剪接。RNA 的选择性剪接使真核生物基因表达和蛋白质功能更加复杂。

### 4.1 哺乳动物 MAVS 的剪接异构体

目前,已在人类中发现了多种 MAVS 剪接异构体的存在。其中,缺失两个外显子的 MAVS1a 具有一个 TRAF2 结合基序,可与 TRAF2 和受体相互作用蛋白激酶 1 (receptor-interacting protein 1, RIP1) 相互作用;缺失三个外显子的 MAVS1b 可与 RIP1、FADD (fas associated via death domain) 相互作用参与抗 VSV 的免疫反应<sup>[33]</sup>;而缺失了 CARD 结构域和部分 PRR 结构域的一种截短蛋白 mini-MAVS 会干扰 MAVS 诱导的干扰素的产生<sup>[93]</sup>。小鼠 MAVS 基因从第二个翻译起始位点开始翻译所形成的约 50 kDa 的异构体 MAVS50 会抑制干扰素的产生,但是它可以优先结合 TRAF2 和 TRAF6 以激活 NF- $\kappa$ B,这说明 MAVS 异构体的作用不单单是抑制 MAVS

的免疫功能,还能在不同条件下参与宿主的免疫反应<sup>[49]</sup>。

#### 4.2 硬骨鱼类MAVS的剪接异构体

目前,有关硬骨鱼类 MAVS 剪接异构体的研究主要包括在绿河鲑和斑马鱼中开展。绿河鲑 MAVS 正常形式由 4 个外显子组成,研究发现了它的三种剪接异构体,分别为缺失 3 号和 4 号外显子的 MAVS1a、缺失 4 号外显子的 MAVS1b 以及缺失 3 号外显子造成翻译提前终止的 MAVS1c,这三种剪接异构体均不能诱导 NF- $\kappa$ B 和干扰素刺激应答元件 (interferon-stimulated response element, ISRE) 的激活,并且能显著地抑制绿河鲑 MAVS 正常形式 *Tn*MAVS 对 NF- $\kappa$ B 的激活作用<sup>[40]</sup>;斑马鱼 MAVS 的正常形式 MAVS-tv1 及其缺失 TM 结构域的剪接异构体 MAVS-tv2 在体外均能激活 IFN1 和 IFN3 启动子,且 MAVS-tv1 过表达时,在 48 h 内会诱导抗病毒免疫因子 IFN1、Mxa (myxovirus resistance protein A)、Mxb、Mxe 和 RSAD2 (Radical S-adenosyl methionine domain containing 2) 的表达水平缓慢上调,而 MAVS-tv2 过表达时,会在 6 h 和 24 h 引起 IFN1、IFN2、IFN3、Mxc 和 RSAD2 的表达水平短暂而迅速的增加<sup>[94]</sup>;有意思的是,MAVS-tv2 的过表达能对 IRF7 介导的 IFN1 启动子激活产生抑制作用,说明 MAVS-tv2 可能通过靶向 IRF7 负调控 IFN1 的表达<sup>[12]</sup>。上述研究结果说明,硬骨鱼类 MAVS 异构体也并非简单地抑制 MAVS 所介导的免疫反应,不同剪接异构体甚至可以诱导激活不同的免疫相关信号级联反应,这与哺乳动物中的相关研究结果类似。尽管如此,目前有关 MAVS 及其异构体在硬骨鱼类中的相互作用及调控机制尚不明确,而在发生了 *RIG-I* “基因丢失”的硬骨鱼类中,MAVS 及其异构体又具有怎样的功能,这些都值得进一步探究。

#### 5 总结与展望

模式识别受体 RLRs 识别来自病毒的病原相关分子模式并激活后,其介导的免疫相关信号通路在宿主的抗病毒免疫反应中具有非常重要的作用,而 MAVS 作为 RLRs 的接头蛋白,可介导并激活下游的免疫相关分子,包括 TRAFs、TBK1、IRF3/7 和 NF- $\kappa$ B 等,在 RLRs 介导的抗病毒免疫相关信号通路中扮演着重要角色。MAVS 的正常形式及其剪接异构体在宿主的抗病免疫反应中均具有独特的功能,它们的表达受何种机制调控;又如何调控宿主

的免疫反应,维持内环境稳态,其分子机制如何;这些问题值得更加深入的研究。而目前在硬骨鱼类的相关研究中,MAVS 的功能及其介导的信号通路与精细调控机制的研究还不够深入,尚需进一步的挖掘;MAVS 在硬骨鱼类细胞中的定位机制及其对免疫功能的影响也值得进一步探究。

值得注意的是,近年来在鱼类多倍体育种的相关研究中发现,相较于二倍体 MAVS (2nMAVS)和四倍体 MAVS (4nMAVS)的红鲫 (*Carassius auratus* red variety),三倍体 MAVS (3nMAVS)的红鲫抗病毒侵袭能力明显增强<sup>[95]</sup>,这也提示在经济鱼类育种中,MAVS 可以作为抗病分子模块育种的重要参考基因纳入抗逆品种的选育。

#### [参 考 文 献]

- [1] Mario RR, Dayana PM, Camila CF. Innate immunity in vertebrates: an overview. *Immunology*, 2016, 148: 125-39
- [2] Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*, 2010, 140: 805-20
- [3] Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol*, 2010, 11: 373-84
- [4] Kawai T, Akira S. The roles of TLRs, RLRs and NLRs in pathogen recognition. *Int Immunol*, 2009, 21: 317-37
- [5] Meylan E, Tschopp J, Karin M. Intracellular pattern recognition receptors in the host response. *Nature*, 2006, 442: 39-44
- [6] Beutler B. Innate immunity: an overview. *Mol Immunol*, 2004, 40: 845-59
- [7] Brubaker SW, Bonham KS, Zanoni I, et al. Innate immune pattern recognition: a cell biological perspective. *Annu Rev Immunol*, 2015, 33: 257-90
- [8] Galani V, Kastamoulas M, Varouktsi A, et al. IFN $\alpha$ -signaling effects on lung cancer: an up-to-date pathway-specific review. *Clin Exp Med*, 2017, 17: 281-9
- [9] Ivashkiv LB, Donlin LT. Regulation of type I interferon responses. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14: 36-49
- [10] Pichlmair A, Reis e Sousa C. Innate recognition of viruses. *Immunity*, 2007, 27: 370-83
- [11] He Y, Pan H, Zhang G, et al. Comparative study on pattern recognition receptors in non-teleost ray-finned fishes and their evolutionary significance in primitive vertebrates. *Sci China Life Sci*, 2019, 62: 566-78
- [12] Lu LF, Li S, Lu XB, et al. Functions of the two zebrafish MAVS variants are opposite in the induction of IFN1 by targeting IRF7. *Fish Shellfish Immunol*, 2015, 45: 574-82
- [13] Takeuchi O, Akira S. Recognition of viruses by innate immunity. *Immunol Rev*, 2007, 220: 214-24
- [14] Magnadottir B. Immunological control of fish diseases. *Mar Biotechnol (NY)*, 2010, 12: 361-79
- [15] Chen SN, Zou PF, Nie P. Retinoic acid-inducible gene I (RIG-I)-like receptors (RLRs) in fish: current knowledge and future perspectives. *Immunology*, 2017, 151: 16-25

- [16] Seth RB, Sun L, Ea CK, et al. Identification and characterization of MAVS, a mitochondrial antiviral signaling protein that activates NF- $\kappa$ B and IRF 3. *Cell*, 2005, 122: 669-82
- [17] Xu LG, Wang YY, Han KJ, et al. VISA is an adapter protein required for virus-triggered IFN- $\beta$  signaling. *Mol Cell*, 2005, 19: 727-40
- [18] Meylan E, Curran J, Hofmann K, et al. Cardif is an adaptor protein in the RIG-I antiviral pathway and is targeted by hepatitis C virus. *Nature*, 2005, 437: 1167-72
- [19] Kawai T, Takahashi K, Sato S, et al. IPS-1, an adaptor triggering RIG-I- and MDA5-mediated type I interferon induction. *Nat Immunol*, 2005, 6: 981-8
- [20] Biacchesi S, LeBerre M, Lamoureux A, et al. Mitochondrial antiviral signaling protein plays a major role in induction of the fish innate immune response against RNA and DNA viruses. *J Virol*, 2009, 83: 7815-27
- [21] Krishnan R, Girish Babu P, Jeena K, et al. Molecular characterization, ontogeny and expression profiling of mitochondrial antiviral signaling adapter, MAVS from Asian seabass *Lates calcarifer*, Bloch (1790). *Dev Comp Immunol*, 2018, 79: 175-85
- [22] Jia P, Jin Y, Chen L, et al. Molecular characterization and expression analysis of mitochondrial antiviral signaling protein gene in sea perch, *Lateolabrax japonicus*. *Dev Comp Immunol*, 2016, 55: 188-93
- [23] Shen B, Hu Y, Zhang S, et al. Molecular characterization and expression analyses of three RIG-I-like receptor signaling pathway genes (MDA5, LGP2 and MAVS) in *Larimichthys crocea*. *Fish Shellfish Immunol*, 2016, 55: 535-49
- [24] Huang Y, Zhang J, Ouyang Z, et al. Grouper MAVS functions as a crucial antiviral molecule against nervous necrosis virus infection. *Fish Shellfish Immunol*, 2018, 72: 14-22
- [25] Su J, Huang T, Yang C, et al. Molecular cloning, characterization and expression analysis of interferon- $\beta$  promoter stimulator 1 (IPS-1) gene from grass carp *Ctenopharyngodon idella*. *Fish Shellfish Immunol*, 2011, 30: 317-23
- [26] Simora RM, Ohtani M, Hikima J, et al. Molecular cloning and antiviral activity of IFN- $\beta$  promoter stimulator-1 (IPS-1) gene in Japanese flounder, *Paralichthys olivaceus*. *Fish Shellfish Immunol*, 2010, 29: 979-86
- [27] Kasthuri SR, Wan Q, Whang I, et al. Functional characterization of the evolutionarily preserved mitochondrial antiviral signaling protein (MAVS) from rock bream, *Oplegnathus fasciatus*. *Fish Shellfish Immunol*, 2014, 40: 399-406
- [28] Mohanty A, Tiwari-Pandey R, Pandey NR. Mitochondria: the indispensable players in innate immunity and guardians of the inflammatory response. *J Cell Commun Signal*, 2019, 13: 303-18
- [29] Sandhir R, Halder A, Sunkaria A. Mitochondria as a centrally positioned hub in the innate immune response. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863: 1090-7
- [30] Misawa T, Takahama M, Saitoh T. Mitochondria-endoplasmic reticulum contact sites mediate innate immune responses. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 997: 187-97
- [31] West AP, Khoury-Hanold W, Staron M, et al. Mitochondrial DNA stress primes the antiviral innate immune response. *Nature*, 2015, 520: 553-7
- [32] Chan DC. Fusion and fission: interlinked processes critical for mitochondrial health. *Annu Rev Genet*, 2012, 46: 265-87
- [33] Lad SP, Yang G, Scott DA, et al. Identification of MAVS splicing variants that interfere with RIG-I/MAVS pathway signaling. *Mol Immunol*, 2008, 45: 2277-87
- [34] Dixit E, Boulant S, Zhang Y, et al. Peroxisomes are signaling platforms for antiviral innate immunity. *Cell*, 2010, 141: 668-81
- [35] Horner SM, Liu HM, Park HS, et al. Mitochondrial-associated endoplasmic reticulum membranes (MAM) form innate immune synapses and are targeted by hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 14590-5
- [36] Jacobs JL, Zhu J, Sarkar SN, et al. Regulation of mitochondrial antiviral signaling (MAVS) expression and signaling by the mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane (MAM) protein Gp78. *J Biol Chem*, 2014, 289: 1604-16
- [37] Lauksund S, Svingerud T, Bergan V, et al. Atlantic salmon IPS-1 mediates induction of IFN $\alpha$ 1 and activation of NF- $\kappa$ B and localizes to mitochondria. *Dev Comp Immunol*, 2009, 33: 1196-204
- [38] Zhou W, Zhou J, Lv Y, et al. Identification and characterization of MAVS from black carp *Mylopharyngodon piceus*. *Fish Shellfish Immunol*, 2015, 43: 460-8
- [39] Xiao J, Yan C, Zhou W, et al. CARD and TM of MAVS of black carp play the key role in its self-association and antiviral ability. *Fish Shellfish Immunol*, 2017, 63: 261-9
- [40] Xiang Z, Qi L, Chen W, et al. Characterization of a TnMAVS protein from *Tetraodon nigroviridis*. *Dev Comp Immunol*, 2011, 35: 1103-15
- [41] Eisenacher K, Krug A. Regulation of RLR-mediated innate immune signaling--it is all about keeping the balance. *Eur J Cell Biol*, 2012, 91: 36-47
- [42] Martin S. Master sensors of pathogenic RNA-RIG-I like receptors. *Immunobiology*, 2013, 218: 1322-35
- [43] Delphine G, Martin S, Safia D, et al. Antiviral immunity via RIG-I-mediated recognition of RNA bearing 5'-diphosphates. *Nature*, 2014, 514: 372-5
- [44] Rodriguez KR, Bruns AM, Horvath CM. MDA5 and LGP2: accomplices and antagonists of antiviral signal transduction. *J Virol*, 2014, 88: 8194-200
- [45] Zeng W, Sun L, Jiang X, et al. Reconstitution of the RIG-I pathway reveals a signaling role of unanchored polyubiquitin chains in innate immunity. *Cell*, 2010, 141: 315-30
- [46] Zerbe CM, Mouser DJ, Cole JL. Oligomerization of RIG-I and MDA5 2CARD domains. *Protein Sci*, 2020, 29: 521-6
- [47] Chan YK, Gack MU. RIG-I-like receptor regulation in virus infection and immunity. *Curr Opin Virol*, 2015, 12: 7-14
- [48] Baril M, Racine ME, Penin F, et al. MAVS dimer is a crucial signaling component of innate immunity and the



- target of hepatitis C virus NS3/4A protease. *J Virol*, 2009, 83: 1299-311
- [49] Minassian A, Zhang J, He S, et al. An internally translated MAVS variant exposes its amino-terminal TRAF-binding motifs to deregulate interferon induction. *PLoS Pathog*, 2015, 11: e1005060
- [50] Biacchesi S, Merour E, Lamoureux A, et al. Both STING and MAVS fish orthologs contribute to the induction of interferon mediated by RIG-I. *PLoS One*, 2012, 7: e47737
- [51] Liu S, Liu Y, Yang S, et al. Evolutionary conservation of molecular structure and antiviral function of a viral receptor, LGP2, in amphioxus *Branchiostoma japonicum*. *Eur J Immunol*, 2015, 45: 3404-16
- [52] Lazarte JMS, Thompson KD, Jung TS. Pattern recognition by melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) in teleost fish: a review. *Front Immunol*, 2019, 10: 906
- [53] Robertsen B. The interferon system of teleost fish. *Fish Shellfish Immunol*, 2006, 20: 172-91
- [54] Cao XL, Chen JJ, Cao Y, et al. Identification and expression of the laboratory of genetics and physiology 2 gene in common carp *Cyprinus carpio*. *J Fish Biol*, 2015, 86: 74-91
- [55] Zou PF, Chang MX, Li Y, et al. Higher antiviral response of RIG-I through enhancing RIG-I/MAVS-mediated signaling by its long insertion variant in zebrafish. *Fish Shellfish Immunol*, 2015, 43: 13-24
- [56] Zou PF, Chang MX, Xue NN, et al. Melanoma differentiation-associated gene 5 in zebrafish provoking higher interferon-promoter activity through signalling enhancing of its shorter splicing variant. *Immunology*, 2014, 141: 192-202
- [57] Zou J, Chang M, Nie P, et al. Origin and evolution of the RIG-I like RNA helicase gene family. *BMC Evol Biol*, 2009, 9: 85
- [58] Hou F, Sun L, Zheng H, et al. MAVS forms functional prion-like aggregates to activate and propagate antiviral innate immune response. *Cell*, 2011, 146: 448-61
- [59] Cheng Y, Zhu W, Ding C, et al. IRF7 is involved in both STING and MAVS mediating IFN- $\beta$  signaling in IRF3-lacking chickens. *J Immunol*, 2019, 203: 1930-42
- [60] Yoneyama M, Kikuchi M, Matsumoto K, et al. Shared and unique functions of the DExD/H-box helicases RIG-I, MDA5, and LGP2 in antiviral innate immunity. *J Immunol*, 2005, 175: 2851-8
- [61] Fang R, Jiang Q, Zhou X, et al. MAVS activates TBK1 and IKK $\epsilon$  through TRAFs in NEMO dependent and independent manner. *PLoS Pathog*, 2017, 13: e1006720
- [62] Zhou B, Li C, Yang Y, et al. RIG-I promotes cell death in hepatocellular carcinoma by inducing M1 polarization of perineal macrophages through the RIG-I/MAVS/NF- $\kappa$ B pathway. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 8783-94
- [63] Buskiewicz IA, Montgomery T, Yasewicz EC, et al. Reactive oxygen species induce virus-independent MAVS oligomerization in systemic lupus erythematosus. *Sci Signal*, 2016, 9: ra115
- [64] Subramanian N, Natarajan K, Clatworthy MR, et al. The adaptor MAVS promotes NLRP3 mitochondrial localization and inflammasome activation. *Cell*, 2013, 153: 348-61
- [65] Jiang S, Xiao J, Li J, et al. Characterization of the black carp TRAF6 signaling molecule in innate immune defense. *Fish Shellfish Immunol*, 2017, 67: 147-58
- [66] Chen H, Xiao J, Li J, et al. TRAF2 of black carp upregulates MAVS-mediated antiviral signaling during innate immune response. *Fish Shellfish Immunol*, 2017, 71: 1-9
- [67] Zhang J, Zhang YB, Wu M, et al. Fish MAVS is involved in RLR pathway-mediated IFN response. *Fish Shellfish Immunol*, 2014, 41: 222-30
- [68] Feng H, Liu H, Kong R, et al. Expression profiles of carp IRF3/7 correlate with the up-regulation of RIG-I/MAVS/TRAF3/TBK1, four pivotal molecules in RIG-I signaling pathway. *Fish Shellfish Immunol*, 2011, 30: 1159-69
- [69] Gao FY, Lu MX, Wang M, et al. Molecular characterization and function analysis of three RIG-I-like receptor signaling pathway genes (MDA5, LGP2 and MAVS) in *Oreochromis niloticus*. *Fish Shellfish Immunol*, 2018, 82: 101-14
- [70] Zhong B, Zhang Y, Tan B, et al. The E3 ubiquitin ligase RNF5 targets virus-induced signaling adaptor for ubiquitination and degradation. *J Immunol*, 2010, 184: 6249-55
- [71] Yoo YS, Park YY, Kim JH, et al. The mitochondrial ubiquitin ligase MARCH5 resolves MAVS aggregates during antiviral signalling. *Nat Commun*, 2015, 6: 7910
- [72] Jounai N, Takeshita F, Kobiyama K, et al. The Atg5 Atg12 conjugate associates with innate antiviral immune responses. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 14050-5
- [73] You F, Sun H, Zhou X, et al. PCBP2 mediates degradation of the adaptor MAVS via the HECT ubiquitin ligase AIP4. *Nat Immunol*, 2009, 10: 1300-8
- [74] Wang Y, Tong X, Ye X. Ndfip1 negatively regulates RIG-I-dependent immune signaling by enhancing E3 ligase Smurf1-mediated MAVS degradation. *J Immunol*, 2012, 189: 5304-13
- [75] Nakhaei P, Mesplede T, Solis M, et al. The E3 ubiquitin ligase Triad3A negatively regulates the RIG-I/MAVS signaling pathway by targeting TRAF3 for degradation. *PLoS Pathog*, 2009, 5: e1000650
- [76] Moore CB, Bergstralh DT, Duncan JA, et al. NLRX1 is a regulator of mitochondrial antiviral immunity. *Nature*, 2008, 451: 573-7
- [77] Tattoli I, Carneiro LA, Jehanno M, et al. NLRX1 is a mitochondrial NOD-like receptor that amplifies NF- $\kappa$ B and JNK pathways by inducing reactive oxygen species production. *EMBO Rep*, 2008, 9: 293-300
- [78] Koshiba T. Mitochondrial-mediated antiviral immunity. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1833: 225-32
- [79] Xu T, Chu Q, Cui J, et al. Inducible microRNA-3570 feedback inhibits the RIG-I-dependent innate immune response to rhabdovirus in teleost fish by targeting MAVS/IPS-1. *J Virol*, 2018, 92: e01594-17
- [80] Huang Y, Zhang J, Liu J, et al. Fish TRIM35 negatively regulates the interferon signaling pathway in response to grouper nodavirus infection. *Fish Shellfish Immunol*,

- 2017, 69: 142-52
- [81] Lv S, Zhang Y, Zheng J, et al. Negative regulation of the interferon response by finTRIM82 in the orange spotted grouper. *Fish Shellfish Immunol*, 2019, 88: 391-402
- [82] Xiang W, Zhang Q, Lin X, et al. PPM1A silences cytosolic RNA sensing and antiviral defense through direct dephosphorylation of MAVS and TBK1. *Sci Adv*, 2016, 2: e1501889
- [83] Xiong R, Nie L, Xiang LX, et al. Characterization of a PIAS4 homologue from zebrafish: insights into its conserved negative regulatory mechanism in the TRIF, MAVS, and IFN signaling pathways during vertebrate evolution. *J Immunol*, 2012, 188: 2653-68
- [84] Du J, Zhang D, Zhang W, et al. pVHL negatively regulates antiviral signaling by targeting MAVS for proteasomal degradation. *J Immunol*, 2015, 195: 1782-90
- [85] Song X, Li W, Xie X, et al. NLRX1 of black carp suppresses MAVS-mediated antiviral signaling through its NACHT domain. *Dev Comp Immunol*, 2019, 96: 68-77
- [86] Hu YW, Zhang J, Wu XM, et al. TANK-binding kinase 1 (TBK1) isoforms negatively regulate type I interferon induction by inhibiting TBK1-IRF3 interaction and IRF3 phosphorylation. *Front Immunol*, 2018, 9: 84
- [87] Zhang L, Chen WQ, Hu YW, et al. TBK1-like transcript negatively regulates the production of IFN and IFN-stimulated genes through RLRs-MAVS-TBK1 pathway. *Fish Shellfish Immunol*, 2016, 54: 135-43
- [88] Lu LF, Li S, Lu XB, et al. Spring viremia of carp virus N protein suppresses fish IFN $\alpha$ 1 production by targeting the mitochondrial antiviral signaling protein. *J Immunol*, 2016, 196: 3744-53
- [89] Li S, Lu LF, Wang ZX, et al. The P protein of spring viremia of carp virus negatively regulates the fish interferon response by inhibiting the kinase activity of TANK-binding kinase 1. *J Virol*, 2016, 90: 10728-37
- [90] Ke Q, Weaver W, Pore A, et al. Role of viral hemorrhagic septicemia virus matrix (M) protein in suppressing host transcription. *J Virol*, 2017, 91: e00279-17
- [91] Krishnan R, Jeena K, Prasad KP. Preliminary investigations on the role of Drp-1 dependent mitochondrial fission in attenuating RLR downstream signaling during nervous necrosis virus infection. *Fish Shellfish Immunol*, 2018, 80: 618-23
- [92] Xu J, Sun Y, Li Y, et al. Replication defective viral genomes exploit a cellular pro-survival mechanism to establish paramyxovirus persistence. *Nat Commun*, 2017, 8: 799
- [93] Brubaker SW, Gauthier AE, Mills EW, et al. A bicistronic MAVS transcript highlights a class of truncated variants in antiviral immunity. *Cell*, 2014, 156: 800-11
- [94] Chen WQ, Hu YW, Zou PF, et al. MAVS splicing variants contribute to the induction of interferon and interferon-stimulated genes mediated by RIG-I-like receptors. *Dev Comp Immunol*, 2015, 49: 19-30
- [95] Xiao J, Fu Y, Wu H, et al. MAVS of triploid hybrid of red crucian carp and allotetraploid possesses the improved antiviral activity compared with the counterparts of its parents. *Fish Shellfish Immunol*, 2019, 89: 18-26