

中国科学技术大学优秀博士学位论文推荐表

作者姓名	郎雪婷	学号	BA130080 80	出生年月	1988年 10月	民族	满
院系名称	生命科学 学院	联系电话	15956938 820	毕业去向	待定		
指导教师	周荣斌		获博士学位日期		本次申请		
一级学科名称	生物学		二级学科名称		细胞生物学		
本科毕业院校	贵州大学		硕士毕业院校		硕博连读		
承担主要社会工作		无					
获奖 情况	2015年第四届中科院天然免疫与慢性疾病重点实验室学术年会获“优秀报告奖” 2017年中国科学技术大学生命科学学院研究生年会获“优秀论文三等奖”						
学位论文题目		TRIM65在MDA-5抗病毒信号活化过程中的关键作用及其机制探究					
学位论文研究方向		固有免疫信号转导与调控					
学位论文评阅专家	刘健	崔隽	高成江	金腾川	江维		
学位论文答辩专家	刘健	梅一德	白丽	金腾川	江维		
论文答辩日期	2017年5月26日		论文答辩结果 (通过票数/不通过票数)			5 / 0	
学位论文中文摘要							
<p>天然免疫抗病毒信号活化是机体免疫系统抵抗外界病毒感染的第一道防线，而 RIG-I 样模式识别受体所调控的抗病毒信号活化是天然免疫抗病毒系统中非常重要的一个组成部分。RIG-I 样模式识别受体能够特异性地感知 RNA 病毒的入侵，活化下游信号通路，诱导 I 型干扰素及其他细胞因子的产生，诱发机体对病毒实施有效的抵抗。RIG-I 样模式识别受体家族主要有三个成员，分别是 RIG-I、MDA-5 以及 LGP2。其中 RIG-I 和 MDA-5 分别能够特异性地识别不同种类的 RNA 病毒，而 LGP2 主要是针对 RIG-I 和 MDA-5 的活化过程起到调控作用。RIG-I 或 MDA-5 功能的缺失会使得机体不能够有效抵抗 RNA 病毒的感染，导致机体出现多种病症甚至死亡。而二者功能的过度活化同样会导致机体稳态的失衡，出现一系列自身免疫性疾病，如红斑狼疮。可见 RIG-I 和 MDA-5 功能的正常发挥对于机体抵抗 RNA 病毒以及稳态的维持是不可或缺的。目前，对于 RIG-I 信号活化机制的探究相对较为清楚，但是对于 MDA-5 是如何被活化的目前的研究还知之甚少。目前已知 MDA-5 与 RIG-I 相似也会被 PP1 介导发生磷酸化修饰，而其他修饰类型是否在其中也起着重要的作用目前仍是未知的。尤其是在 RIG-I 的活化过程中起着关键作用的泛素化修饰，是否在 MDA-5 活化过程中也起着至关重要的作用，以及有哪些泛素连接酶参与到其中目前还不清楚。基于以上原因，本文以前人的研究为基础，针对 RNA 活化 MDA-5 的分子机制展开了一系列探讨。</p> <p>在本文的研究中，我们利用免疫共沉淀及质谱分析的方法筛选到与 MDA-5 可能存在相互作用的蛋白。在众多筛选到的蛋白中，我们发现，一种 E3 泛素连接酶—TRIM65，与 MDA-5 存在着非常强的相互作用。后续的一系列实验也证实了这一相互作用的存在。为了探究二者的相互作用对于 MDA-5 信号活化的作用，我们构建了 <i>Trim65</i> 缺陷小鼠，并用 MDA-5 信号特异性活化剂处理缺陷鼠以及缺陷鼠来源的细胞。结果发现，TRIM65 表达缺失后，MDA-5 抗病毒信号通路的活化受到了极大程度的抑制。在人源细胞中我们也得到了类似的结果。机制方面，我们发现 TRIM65 能够利用其自身的 E3 泛素连接酶的活性诱导 MDA-5 的 743 位赖氨酸发生 K63 连接方式的泛素化。进一步我们利用 SDD-AGE 以及激光共聚焦技术，发现了 TRIM65 对 MDA-5 泛素化的诱导能够显著促进 MDA-5 寡聚体的形成，而 MDA-5 寡聚体的形成是 MDA-5 抗病毒信号活化的关键步骤。</p> <p>通过以上研究，我们不仅发现了 TRIM65 是 MDA-5 信号活化过程中的一个关键组分，同时还证实了泛素化调控对于 MDA-5 寡聚化以及活化都是至关重要的，并且还为 MDA-5 相关疾病的治疗找到了新的关键靶点。</p>							

攻读博士期间与博士学位论文相关的代表性成果（限列 10 项）

发表学术论文数	1	本人第一论文数 (含导师第一本人第二)	1	专利及其它成果数	1
序号	成果名称	作者排名	期刊名称	发表时间	收录情况
1	TRIM65-catalized ubiquitination is essential for MDA5-mediated antiviral innate immunity	Xueting Lang* , Tiantian Tang* , Tengchuan Jin, Chen Ding, Rongbin Zhou, Wei Jiang. (*co-first author)	Journal of Experimental Medicine	2016 年 12 月 28 日	SCI 一区 IF 11.240
2	CLICs-dependent Chloride Efflux is an Essential and Proximal Upstream Event for NLRP3 Inflammasome Activation	Tiantian Tang* , Xueting Lang* , Congfei Xu, Jun Wang, Rongbin Zhou, Wei Jiang (*co-first author)	Nature Communications	2017 年 6 月 1 日 接收	SCI 一区 IF 11.329
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					