



RAD6A–RAD18 泛素化复合物调控亨尼帕病毒 M 蛋白核质转运和病毒出芽*

段志强^{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 亨尼帕病毒 (henipavirus, HNV) M 蛋白泛素化修饰对其核质转运和病毒出芽至关重要, 但具体调控机制仍是未解之谜。最近发表于 *Emerging Microbes & Infections* 杂志的一项研究表明, RAD6A–RAD18 泛素化复合物在 HNV M 蛋白核质转运和病毒出芽过程中发挥着独特且关键的作用。研究还发现, 使用 RAD6 抑制剂 TZ9 或 RAD18 RING 结构域结合短肽处理细胞, 可显著削弱 HNV M 蛋白的泛素化水平, 使其滞留在细胞核中并影响随后的病毒出芽及病毒复制。这一发现为研发针对 HNV 感染的新型抗病毒药物以及特异性抗病毒疗法奠定了理论基础, 同时也为其他副黏病毒 M 蛋白泛素化修饰的生物学功能以及病毒的复制和致病机理研究提供了重要参考。

关键词 亨尼帕病毒, M 蛋白, 泛素化复合物, 核质转运, 病毒出芽

中图分类号 R511, S857.8

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0027

CSTR: 32369.14.pibb.20260027

亨尼帕病毒 (henipavirus, HNV) 属于副黏病毒科、亨尼帕病毒属成员, 是一种新发的高致病性人兽共患病原体, 主要包括亨德拉病毒 (Hendra virus, HeV)、尼帕病毒 (Nipah virus, NiV) 和狼牙亨尼帕病毒 (Langya henipavirus, LayV) 等, 其感染动物或人可引起高病死率, 因而被世界卫生组织列为重点研究的病毒^[1]。目前, 国内外尚无针对 HNV 感染的特效疫苗和有效治疗方法, 对其复制和致病机理的解析以及开发新型抗病毒策略是当前迫切需求。与大多数副黏病毒 M 蛋白一样, HNV M 蛋白也是一种细胞核-细胞质穿梭蛋白, 其核心功能是参与病毒粒子的组装和出芽^[2]。早期研究表明, HNV M 蛋白核定位信号 (nuclear localization signal, NLS) 中高度保守的 K258 残基 (以 NiV 为例) 具有双重功能: 一是在病毒感染早期, 促进 M 蛋白的核输入; 二是在细胞核中发生泛素化修饰, 促进 M 蛋白的核输出及随后的病毒出芽^[3]。由于 HNV M 蛋白本身无泛素连接酶活性, 一直以来研究人员对何种细胞泛素连接酶参与调控这一过程至今不清楚。近期, Jin 等^[4]发现, NiV M 蛋白在细胞核中通过与 E3 泛素连接酶

RAD18 相互作用, 并进一步招募 E2 连接酶 RAD6A, 对 M 蛋白 K258 残基进行泛素化修饰, 从而帮助 M 蛋白完成核质转运和病毒出芽。该研究结果 2025 年发表于 *Emerging Microbes & Infections*, 这对深入认识副黏病毒 M 蛋白泛素化修饰的生物学功能以及开发新型抗病毒药物具有重要意义。

1 HNV M 蛋白核质穿梭的信号分子

许多分子质量小于 50 ku 的病毒蛋白同样携带有 NLS 和核输出信号 (nuclear export signal, NES), 并通过 NLS 和 NES 与细胞核转运受体蛋白 IMP α s 和/或 IMP β s 结合, 完成病毒蛋白的细胞核-细胞质穿梭过程^[5]。目前, 研究人员已在 NiV 和 HeV M 蛋白中分别鉴定出两个典型且保守的 NLSs 和 NESs (图 1a), 其中 NLS1 和 NLS2 与多种 IMP α s (如 IMP α 3/4/5) 结合, 而 NES1 和 NES2 则与染色体维持蛋白 1 (chromosome region

* 国家自然科学基金 (32360870, 31960698) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 0851-88298005, E-mail: zqduan@geu.edu.cn

收稿日期: 2026-01-19, 接受日期: 2026-02-02

maintenance 1, CRM1) 结合, 以此帮助M蛋白完成细胞核-细胞质转运^[6-8]。通过蛋白质序列多重比对分析, 同样发现 LayV M蛋白中存在相似的

NLSs和NESs (图1a), 但其是否参与LayV M蛋白的核质穿梭过程还未得到证实。

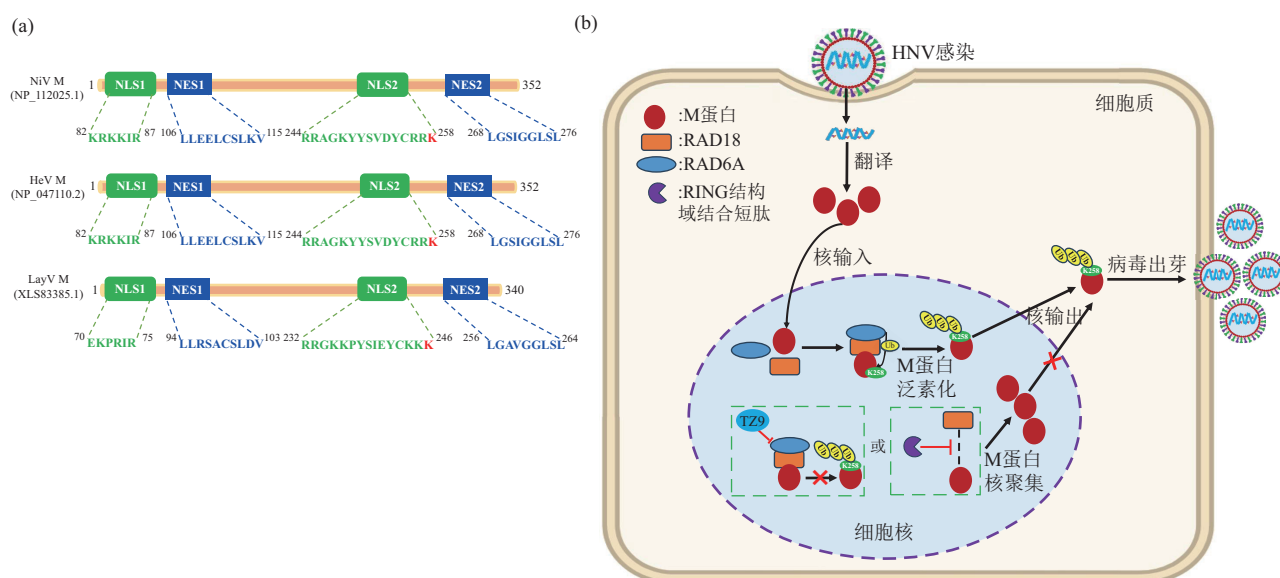


Fig. 1 Schematic diagram of the signal molecules and nuclear-cytoplasmic trafficking of the HNV M protein

图1 HNV M蛋白的信号分子及核质转运示意图

(a) HNV M蛋白中典型的NLS和NES, (b) HNV M蛋白泛素化调控其核质转运和病毒出芽。HNV M蛋白在细胞核与RAD18结合, 同时RAD18与RAD6A形成复合物, 促进泛素分子从RAD6A向RAD18转移, 使M蛋白中高度保守的K258残基(NLS2中红色K标示)发生泛素化修饰并向细胞质转移, 增强病毒粒子的出芽能力。而RAD6抑制剂TZ9或RAD18 RING结构域结合短肽会减弱M蛋白泛素化水平, 导致M蛋白核输出和病毒出芽受阻。

2 HNV M蛋白K258残基的功能作用

当前以NiV为代表的HNV M蛋白核质转运研究最为深入, 其中NLS2中高度保守的K258残基是NiV M蛋白发生入核转运和泛素化修饰的关键位点。例如, K258A突变使NiV M蛋白丧失核输入能力, 而K258R突变则使M蛋白不能被泛素化, 从而严重影响M蛋白的核输出和病毒的出芽效率^[3]。另外, K258残基也能介导NiV M蛋白与E3泛素连接酶三结构域蛋白6 (tripartite motif-containing protein 6, TRIM6) 相互作用并促进其降解, 降低与核因子κB激酶抑制剂ε (inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit epsilon, IKKε) 相关的非锚定K48连接的多泛素化修饰, 从而导致IKKε寡聚化受损、IKKε自身磷酸化水平及I型干扰素 (interferon, IFN) 表达的减少^[9]。最近, 研究新发现了牛副流感病毒3型 (bovine parainfluenza virus type 3, BPIV3)、仙台病毒

(Sendai virus, SeV)、麻疹病毒 (measles virus, MeV)、NiV等多种副黏病毒, 其M蛋白K258残基泛素化修饰还可介导细胞核中的甲基转移酶样蛋白3 (methyltransferase-like protein 3, METTL3) 向细胞质转运, 从而促进包涵体中病毒RNA的合成和翻译, 同时还降低β干扰素 (interferon-β, IFN-β) mRNA的m6A修饰和IFN-β的表达, 以此增强病毒在细胞内的复制^[10]。

3 RAD6A-RAD18泛素化复合物调控HNV M蛋白核质转运和病毒出芽

HNV M蛋白泛素化是其核质转运和病毒出芽的必要条件, 但M蛋白本身不具有泛素连接酶活性, 因而M蛋白泛素化级联反应的过程仍属空白。Jin等^[4]首先利用免疫共沉淀联合质谱分析的方法, 鉴定出多种与NiV M蛋白结合的细胞蛋白质, 其中E3泛素连接酶RAD18与M蛋白在细胞核中存在直接相互作用, 但与除HNV之外的其他副黏病

毒M蛋白不发生相互作用。另外, RAD18通过其RAD6结合域与E2连接酶RAD6A形成紧密的RAD6A-RAD18泛素化复合物, 促进泛素分子从RAD6A向RAD18转移并对NiV M蛋白K258残基进行K63连接的泛素化修饰, 从而有效促进M蛋白的核输出, 同时, K258残基泛素化修饰还可指导M蛋白精确定位在细胞膜内侧参与病毒的出芽(图1b)。更为重要的是, 使用RAD6抑制剂TZ9或RAD18 RING结构域结合短肽处理细胞, 可以显著削弱NiV M蛋白的泛素化水平, 使其滞留在细胞核中并影响随后的病毒出芽及病毒复制(图1b)。

4 研究意义和展望

目前, 多种副黏病毒(如NiV、MeV、BPIV3、新城疫病毒等)M蛋白均已报道了NLS和NES调节其核质穿梭过程, 这对病毒实现高效复制和完成生活周期具有重要作用。例如, 在病毒感染早期M蛋白定位在细胞核, 能抑制细胞基因转录并促进病毒基因组RNA合成和转录, 而在病毒感染后期M蛋白定位在细胞质, 能调节病毒蛋白表达、拮抗宿主天然免疫应答, 以及参与病毒粒子的组装和释放^[9-12]。越来越多的研究表明, 病毒与宿主泛素系统之间的相互作用有助于病毒的复制和致病性^[13-14]。对大多数副黏病毒M蛋白而言, 其NLS中的K残基发生泛素化修饰对M蛋白完成核质转运和病毒出芽尤为重要^[6, 10, 15], 但调控这一过程的关键细胞泛素连接酶至今未见报道。该研究首次发现了RAD6A-RAD18泛素化复合物在HNV M蛋白核输出和病毒复制中独特且关键的作用, 为其他副黏病毒M蛋白泛素化修饰的生物学功能以及病毒的复制和致病机理研究提供了重要借鉴。同时, 研究还发现了小分子抑制剂TZ9或RAD18 RING结构域结合短肽, 可抑制泛素化修饰介导的M蛋白出核转运, 显示其在阻断NiV生活周期和抗病毒治疗中的潜力, 这为研发针对HNV新型抗病毒药物以及特异性抗病毒疗法奠定了理论基础, 具有重要参考价值。

参 考 文 献

- [1] Kaza B, Aguilar H C. Pathogenicity and virulence of henipaviruses. *Virulence*, 2023, **14**(1): 2273684
- [2] Donnelly C M, Roby J A, Scott C J, *et al*. The structural features of henipavirus matrix protein driving intracellular trafficking. *Viral Immunol*, 2021, **34**(1): 27-40
- [3] Wang Y E, Park A, Lake M, *et al*. Ubiquitin-regulated nuclear-cytoplasmic trafficking of the Nipah virus matrix protein is important for viral budding. *PLoS Pathog*, 2010, **6**(11): e1001186
- [4] Jin D, Zhang L, Peng C, *et al*. The E3 ligase RAD18-mediated ubiquitination of henipavirus matrix protein promotes its nuclear-cytoplasmic trafficking and viral egress. *Emerg Microbes Infect*, 2025, **14**(1): 2432344
- [5] Chien C Y, Mobbs G W, Ehrenkranz J, *et al*. Viral interference of nucleocytoplasmic transport. *J Biol Chem*, 2025, **301**(12): 110815
- [6] Pentecost M, Vashisht A A, Lester T, *et al*. Evidence for ubiquitin-regulated nuclear and subnuclear trafficking among Paramyxovirinae matrix proteins. *PLoS Pathog*, 2015, **11**(3): e1004739
- [7] Donnelly C M, Vogel O A, Edwards M R, *et al*. Henipavirus matrix protein employs a non-classical nuclear localization signal binding mechanism. *Viruses*, 2023, **15**(6): 1302
- [8] Tripp M N, Rawlinson S M, Edwards S J, *et al*. The intracellular virus-host interface of henipaviruses. *J Virol*, 2025, **99**(8): e0077025
- [9] Bharaj P, Wang Y E, Dawes B E, *et al*. The matrix protein of Nipah virus targets the E3-ubiquitin ligase TRIM6 to inhibit the IKKε kinase-mediated type-I IFN antiviral response. *PLoS Pathog*, 2016, **12**(9): e1005880
- [10] Okura T, Nakai Y, Kameya T, *et al*. Paramyxovirus matrix protein redirects METTL3 for dual regulation of viral replication and immune evasion. *PLoS Pathog*, 2025, **21**(12): e1013755
- [11] Watkinson R E, Lee B. Nipah virus matrix protein: expert hacker of cellular machines. *FEBS Lett*, 2016, **590**(15): 2494 ~ 2511
- [12] Duan Z, Zhang Q, Liu M, *et al*. Multifunctionality of matrix protein in the replication and pathogenesis of Newcastle disease virus: a review. *Int J Biol Macromol*, 2023, **249**: 126089
- [13] Mukherjee R, Dikic I. Regulation of host-pathogen interactions via the ubiquitin system. *Annu Rev Microbiol*, 2022, **76**: 211-233
- [14] He Z, Liu M, Xie Q, *et al*. Autophagy and ubiquitination in important swine viral infections: host defense and viral antagonism. *Virulence*, 2026, **17**(1): 2605370
- [15] Peng T, Qiu X, Tan L, *et al*. Ubiquitination on lysine 247 of Newcastle disease virus matrix protein enhances viral replication and virulence by driving nuclear-cytoplasmic trafficking. *J Virol*, 2022, **96**(2): e0162921

RAD6A–RAD18 Ubiquitination Complex–mediated Nuclear–cytoplasmic Trafficking and Viral Budding of Henipavirus M Protein*

DUAN Zhi-Qiang^{1,2)**}

⁽¹⁾College of Animal Science, Guizhou University, Guiyang 550025, China;

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

Abstract The ubiquitination modification of henipavirus (HNV) M protein is essential for its nuclear–cytoplasmic trafficking and viral budding, but the precise regulatory mechanism has remained unclear. A recent study published in *Emerging Microbes & Infections* demonstrated that the RAD6A–RAD18 ubiquitination complex plays a unique and pivotal role in the nuclear–cytoplasmic trafficking of the HNV M protein and the process of viral budding. Furthermore, this study revealed that treating cells with TZ9 (a RAD6 inhibitor) or RAD18 RING domain-binding peptides markedly impaired the ubiquitination level of HNV M protein, resulting in its nuclear retention and subsequent impairment of viral budding and replication. These findings lay a theoretical foundation for the development of novel antiviral drugs and specific antiviral therapies targeting HNV infections, and provide valuable references for investigating the biological functions of M protein's ubiquitination as well as the replication and pathogenic mechanisms of other paramyxoviruses.

Key words henipavirus, M protein, ubiquitination complex, nuclear–cytoplasmic trafficking, viral budding

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0027

CSTR: 32369.14.pibb.20260027

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (32360870, 31960698).

** Corresponding author.

Tel: 86-851-88298005, E-mail: zqduan@gzu.edu.cn

Received: January 19, 2026 Accepted: February 2, 2026