

功能獲得基因篩選鑑定出 TMEM120A 通過 STING 活化的抗病毒功能

Gain-of-function genetic screening identifies the antiviral function of TMEM120A via STING activation

Speaker: You-Tzu Lo (羅佑慈)

Time: 13:00 – 14:00, May 10, 2023

Commentator: Chia-Yi Yu, Ph.D. (余佳益老師) **Place:** Lecture room 601

Authors: Shuo Li *et al.*

Journal: *Nature Communications* 13: 105, 2022

摘要

茲卡病毒 (ZIKV) 是一種蚊媒傳播、有套膜的 RNA 黃熱病毒 [1]。ZIKV 感染可導致胎兒小頭畸形症，和在成人身上造成格林-巴利症候群 [2]。並且目前尚無用於預防或治療 ZIKV 感染的批准疫苗或藥物。因此，了解 ZIKV 感染期間宿主與病毒的相互作用或許可以為開發新療法提供目標。

為了解 ZIKV 感染期間宿主與病毒的相互作用，本篇使用功能獲得基因篩選來確定 ZIKV 感染的宿主限制因子。作者使用免疫熒光染色檢查 TMEM120A 和 stimulator of interferon genes (STING) 的位置。並通過免疫沉澱檢測 TMEM120A 與 STING 的相互作用。在動物實驗中，作者使用 CRISPR/Cas9 基因編輯系統產生 *Tmem120a* knockout (KO) 小鼠。並從 *Tmem120a* KO 小鼠分離 mouse embryonic fibroblasts (MEF)，將 MEF 感染 ZIKV 以檢測 TMEM120A 的抗病毒功能。

TMEM120A 被鑑定為 ZIKV 感染的宿主限制因子。免疫熒光染色結果顯示 TMEM120A 與 STING 在細胞中的位置有高度的重疊。此外 TMEM120A 的抗病毒功能依賴於 STING。TMEM120A 與 STING 相互作用並促進其從內質網 (ER) 轉移到 ER-Golgi intermediate compartment，並增強 TBK1 和 IRF3 的磷酸化，導致多種抗病毒細胞因子和干擾素刺激基因的表達。此外作者觀察到 *Tmem120a* KO 對小鼠是致命的。而 *Tmem120a* 的缺失不僅增強了 MEF 中 ZIKV 的感染，並下調了 STING 下游信號路徑的傳遞。

總結，作者證明 TMEM120A 是 ZIKV 感染的新型宿主限制因子。TMEM120A 通過促進病毒感染後的 STING 易位來抑制病毒的複製。

參考資料

1. Tsetsarkin, K. A. *et al.*, *Nat. Commun.* 9: 5350, 2018
2. Hoen, B. *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 378: 985, 2018