蛋白酶体PSMD3抑制RIG-I介导的先天免疫信号转导

李建国[1],申 奥[1],张嘉文[1],刘 璇[1],徐 莉[1,2],刘志平[1,2],何天生[1,2]
(1. 赣南医科大学基础医学院;2. 赣南医科大学炎症与免疫中心,江西 赣州 341000)

摘 要:目的:探究蛋白酶体26S亚基非ATP酶3(Proteasome 26S Subunit, Non-ATPase 3,PSMD3)对细胞胞浆视黄酸诱导基因I(Retinoic acid-inducible gene-I,RIG-I)介导的先天免疫抗病毒信号转导的影响。**方法:**利用dsRNA类似物Poly I:C与仙台病毒SeV激活RIG-I介导的先天免疫反应,通过双荧光素酶报告基因系统检测PSMD3表达对IFN-β启动子活性的影响;利用实时荧光定量PCR技术检测PSMD3对Poly I:C或SeV诱导的IFN-β、ISG54与CXCL10表达的影响;另外,通过免疫印迹技术检测PSMD3对下游转录因子IRF3磷酸化的影响;使用RIG-I-N、MAVS或TBK1激活下游信号转导,以观察PSMD3是否影响他们激活的IFN-β表达水平;最后,通过GFP-trap技术分析PSMD3与MAVS的相互作用,并观察在MAVS激活先天免疫抗病毒信号时PSMD3对IRF3磷酸化的影响。**结果:**PSMD3表达抑制Poly I:C或SeV诱导的IFN-β启动子活性,以及IFN-β、ISG54与CXCL10表达。PSMD3也抑制Poly I:C或SeV诱导的IRF3磷酸化。PSMD3能抑制RIG-I-N与MAVS介导的IFN-β转录,但不影响TBK1介导的IFN-β表达水平。通过GFP-Trap技术明确PSMD3和MAVS具有相互作用,并抑制MAVS诱导的IRF3活化。**结论:**PSMD3作为一个负调节因子,通过靶向MAVS抑制RIG-I介导的先天免疫抗病毒信号转导,为蛋白酶体参与先天免疫抗病毒信号调控提供了新的科学依据。

关键词:蛋白酶体;先天免疫;抗病毒信号;蛋白酶体26S亚基非ATPase 3;线粒体抗病毒信号蛋白
中图分类号:R392.12 **文献标志码:**A **文章编号:**2097-7174(2026)10-0906-07
DOI:10.3969/j.issn.2097-7174.2026.10.002

The proteasome PSMD3 inhibits RIG-I-mediated innate immune signal transduction

LI Jianguo[1], SHEN Ao[1], ZHANG Jiawen[1], LIU Xuan[1], XU Li[1,2], LIU Zhiping[1,2], HE Tiansheng[1,2]
(1. School of Basic Medicine, Gannan Medical University; 2. Inflammation and Immunity Center, Gannan Medical University, Ganzhou, Jiangxi 341000)

Abstract: Objective: To investigate the effect of proteasome 26S subunit, non-ATPase 3 (PSMD3) on the innate immune antiviral signal transduction mediated by retinoic acid-inducible gene-I(RIG-I). **Methods:** The RIG-I-mediated innate immune response was activated using the Poly I:C (dsRNA analog) and Sendai virus (SeV). Using a dual-luciferase reporter assay and quantitative real-time PCR, we detected the effect of PSMD3 on IFN-β promoter activity and on the expression of IFN-β, ISG54, and CXCL10 induced by Poly(I:C) or SeV. Meanwhile, the influence of PSMD3 on the phosphorylation of IRF3 was analyzed by western blot. By directly activating downstream signal transduction using RIG-I-N, MAVS, or TBK1, we observed whether PSMD3 influences the levels of IFN-β expression activated by them. Finally, we analyzed the interaction between PSMD3 and MAVS using GFP-trap technology and the effect of PSMD3 on the phosphorylation of IRF3 induced by MAVS. **Results:** The expression of PSMD3 inhibited the activity of the IFN-β promoter induced by Poly I:C or SeV, as well as the expression of IFN-β, ISG54, and CXCL10. PSMD3 also suppressed the phosphorylation level of IRF3 induced by Poly I:C or SeV. PSMD3 could inhibit the transcription of IFN-β mediated by RIG-I-N and MAVS, but did not affect the expression level of IFN-β mediated by TBK1. Through GFP-

基金项目:国家自然科学基金项目(82572031);江西省自然科学基金项目(20252BAC24049);江西省卫生健康委员会科技计划项目(202311176);赣南医科大学研究生创新专项资金项目(YC2024-X012)
通信作者:何天生,男,博士,副教授,研究方向:先天免疫抗病毒机制研究。E-mail:hetiansheng361@163.com

Trap technology, it was confirmed that PSMD3 interacts with MAVS, and that PSMD3 inhibits the activation of IRF3 induced by MAVS. **Conclusion**: As a negative regulatory factor, PSMD3 can inhibit the innate immune antiviral signal transduction mediated by RIG-I by targeting MAVS, providing new scientific evidences for the involvement of the proteasome in regulating innate immune antiviral signals.

Key words: Proteasome; Innate immunity; Antiviral signaling; Proteasome 26S subunit, non-ATPase 3; Mitochondrial antiviral-signaling protein

先天免疫是机体在面对病原体入侵时的第一道防线，通过一系列固有免疫细胞和免疫分子对病原体进行快速响应。先天免疫系统的快速响应主要依赖于体内一类保守的分子，称为模式识别受体（Pattern recognition receptors，PRRs）[1]。PRRs具有识别病原体相关分子模式（Pathogen-associated molecular patterns，PAMPs）的能力，这些模式通常是广泛存在于多种病原微生物中的共有的不可或缺的分子结构。目前，宿主细胞参与先天免疫信号转导的PRRs主要包括：跨膜蛋白Toll样受体（Toll-like receptors，TLRs）[2]，细胞胞浆视黄酸诱导基因I（Retinoic acid-inducible gene-I，RIG-I）样受体（RIG-I like receptors，RLRs）[3]、NOD样受体（NOD-like receptors，NLRs）[4]和胞浆DNA受体[5]。PRRs使得先天免疫系统能够区分自身与非自身成分，从而有效地启动免疫应答，抵御外来病原体的侵害[6]。

RIG-I是一种位于细胞质中的模式识别受体，专门识别在病毒复制过程中产生的短链双链RNA（Short double-stranded RNA，dsRNA）和具有5′-三磷酸基团的单链RNA[2]。RIG-I结合并识别这些RNA分子后发生构象变化而激活，暴露其半胱天冬酶募集结构域（Caspase recruitment domain，CARD）[3]。一旦激活，RIG-I通过CARD结构域和线粒体外膜上的线粒体抗病毒信号蛋白（Mitochondrial antiviral signaling protein，MAVS）相互作用，进而触发下游一系列级联信号转导，促进细胞的抗病毒反应[4]。这一过程主要涉及招募TANK结合激酶1（TANK-binding kinase 1，TBK1）和干扰素调节因子IRF3活化，这些对于干扰素信号的传递都至关重要。TBK1可以活化转录因子IRF3或IRF7，使IRF3/7发生二聚化及磷酸化，并转运到细胞核，结合IFN-β启动子作用元件干扰素刺激反应元件（Interferon stimulated response element，ISRE），促进Ⅰ型干扰素（如IFN-β）以及多种炎症细胞因子的基因表达[3,5]。IFN-β与其特异性受体结合后，能够激活JAK-STAT信号通路，进而诱导干扰素刺激基因（Interferon stimulated genes，ISGs）的表达[6-7]。

近年来，蛋白酶体在多种生物学途径中的作用受到广泛关注，尤其是在免疫应答和炎症中的作用[8]。蛋白酶体的功能异常与多种疾病密切相关，包括病毒感染、癌症和自身免疫疾病等[9]。蛋白酶体26S亚基非ATP酶3（Proteasome 26S subunit，non-ATPase 3，PSMD3）是26S蛋白酶体的重要组分，其在识别、装配和转运待降解蛋白到20S蛋白酶体的核心颗粒中发挥作用[10]。PSMD3在细胞中高度保守，PSMD3对全血细胞，特别是中性粒细胞的生存至关重要[11-12]，并在肿瘤的发生发展以及预后中也发挥关键作用[13-14]。在造血系统中，PSMD3-CSF3位点通过调控粒细胞集落刺激因子（Granulocyte colony-stimulating factor，G-CSF）的表达决定外周血中性粒细胞基线数量[12]。PSMD3通过其变异位点（rs2305482/rs4794822）在骨髓抑制治疗中放大中性粒细胞下降幅度，提示PSMD3功能直接关联中性粒细胞的稳态维持与药物诱导的中性粒细胞减少风险[11]。研究显示，敲低PSMD3能抑制NF-κB核转位与转录活性，降低STAT3-NF-κB轴信号转导，诱导慢性髓性白血病细胞凋亡[14]。在HER2阳性乳腺癌中，PSMD3与HER2蛋白具有相互作用并抑制其泛素-蛋白酶体降解，维持HER2膜稳定性并驱动肿瘤细胞增殖，提示PSMD3是HER2阳性乳腺癌的潜在治疗靶点[13]。然而，PSMD3在先天免疫抗病毒反应中的具体作用尚不明确。本研究通过双荧光素酶报告系统、实时荧光定量PCR等技术，明确PSMD3对仙台病毒SeV与双链RNA类似物Poly I:C诱导的IFN-β表达的影响，并进一步探究PSMD3与RIG-I介导信号通路的联系。本研究在蛋白酶体对先天免疫调控机制方面的深入探讨，为理解其在慢性炎症和自身免疫疾病中的作用提供了新的理论依据。

1　材料与方法

1.1　材料　本研究中使用的哺乳动物表达质粒HA-PSMD3、Myc-MAVS、N1-PSMD3和C1-PSMD3等由南开大学刘新奇教授惠赠。双荧光素酶报告基因试剂盒购自Promega公司，RNA提取试剂、实时荧光

定量PCR试剂盒购自全式金公司，逆转录试剂盒购自Takara公司；抗HA标签鼠源单克隆抗体购自Invitrogen公司，抗IRF3、抗p-IRF3（Ser396）的单克隆抗体购自Cell Signaling Technology公司，HRP偶联标记的羊抗兔IgG、羊抗鼠IgG购自博士德生物公司；引物由苏州金唯智生物科技有限公司合成。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 293T细胞培养于含有10%胎牛血清的DMEM培养基，并在37 ℃、5% CO_2的细胞培养箱中孵育。

1.2.2 细胞转染和双荧光素酶报告基因实验 293T细胞均匀接种到24孔板中，当细胞密度达到50%左右时，使用PEI试剂进行转染。每孔转染内参质粒pRL-TK（0.005 μg）、荧光素酶报告基因质粒IFN-β promoter（0.01 μg）、对照载体质粒Vector或表达质粒PSMD3（1 μg）。转染12 h后，用Poly I:C（1 μg/mL）或等体积完全培养基（Control）处理8 h；或转染表达质粒（Control、RIG-I-N、MAVS、TBK1（1 μg）处理12 h。收集细胞并用1×Passive lysis buffer进行裂解，最后利用双荧光素酶报告基因试剂盒检测荧光素酶的活性，数据处理为萤火虫荧光素酶活性与海肾荧光素酶活性的比值。

1.2.3 实时荧光定量PCR 293T细胞接种到6孔板中，细胞密度达到40%～45%时，采用PEI试剂将对照载体质粒Vector或表达质粒PSMD3转染到细胞中。转染10~12 h后，用仙台病毒SeV或双链RNA类似物Poly I:C处理8 h；未处理组加入等体积的完全培养基作为对照。收集细胞后，用RNA抽提试剂盒提取RNA，并反转录成为cDNA。利用cDNA作为模板，使用特异性引物进行SYBR Green荧光定量PCR反应。反应体系为10 μL，包含SYBR Green Master Mix（5 μL）、上下游引物（各0.5 μL）、cDNA模板（1 μL）以及RNase-free水（3 μL）。扩增程序设置为：95 ℃预变性30 s，95 ℃变性5 s，60 ℃退火/延伸30 s，共进行40个循环。以内参GAPDH对实验数据进行标准化处理。引物序列如下，GAPDH-F：5′-AGCCTCAAGATCATCAGCAATG-3′，GAPDH-R：5′-ATGGACTGTGGTCATGAGTCCTT-3′；IFN-β-F：5′-CTAACTGCAACCTTTCGAAGC-3′，IFN-β-R：5′-GGAAAGAGCTGTAGTGGAGAAG-3′；CXCL10-F：5′-GGTGAGAAGAGATGTCTGAATCC-3′，CXCL10-R：5′-GTCCATCCTTGGAAGCACTGCA-3′；ISG54-F：5′-CAGCTGAGAATTGCACTGCAA-3′，ISG54-R：5′-GTAGGCTGCTCTCCAAGGAA-3′。

1.2.4 GFP-trap实验和免疫印迹 293T细胞均匀铺板到100 mm培养皿中，当细胞密度达到60%左右时，运用PEI试剂将GFP-PSMD3与HA-MAVS各5 μg转染至细胞中。转染18 h后收集细胞，加入600 μL RIPA裂解液于冰上裂解1 h，12 000 r/min离心5 min，收集上清。取适量上清与SDS上样缓冲液混合，100 ℃孵育7 min用于免疫印迹。其余上清液中加入GFP-trap琼脂糖纯化树脂，并在4 ℃混合孵育过夜。12 000 r/min离心1 min后，沉淀用含1 mol/L NaCl的磷酸缓冲盐溶液漂洗3次。随后，加入SDS上样缓冲液混合，高温变性后用免疫印迹进行检测分析。SDS-PAGE分离蛋白后，转移至PVDF膜上，5%封闭液室温孵育1 h，然后与一抗孵育过夜。洗涤后，在室温下与相应二抗孵育1 h。抗HA标签抗体、抗IRF3、抗p-IRF3（Ser396）均按1∶1 000稀释使用；HRP标记的二抗稀释比例为1∶5 000。详细步骤可参考之前描述[15-17]。随后，使用ECL化学荧光显色溶液（Thermo Scientific）在ChemiDoc™成像系统进行曝光。

1.3 统计学处理

数据采用GraphPad Prism 8.0进行统计分析。计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，两组间比较采用t检验，多组间比较采用双因素方差分析和Tukey事后检验。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

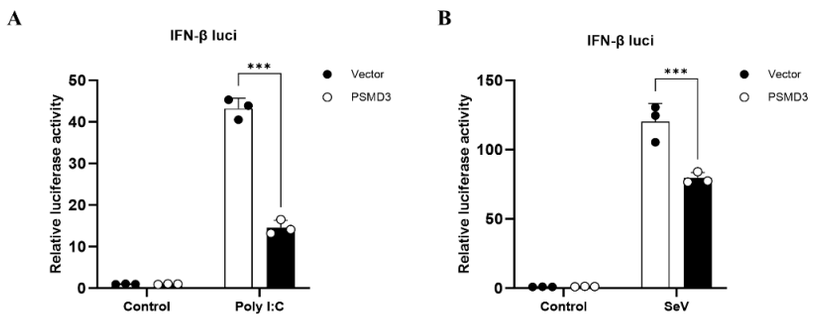
2.1 PSMD3对IFN-β启动子活性的影响

为探究蛋白酶体PSMD3在RIG-I介导的抗病毒信号中的功能，我们首先利用双荧光素酶报告基因系统研究PSMD3是否参与影响IFN-β启动子活性。结果发现Poly I:C刺激能显著增强IFN-β转录活性，而共表达PSMD3能够明显抑制Poly I:C诱导的IFN-β启动子活性；当使用RNA病毒SeV刺激细胞时，IFN-β启动子转录活性显著增强；当同时表达PSMD3时，PSMD3显著抑制SeV诱导的IFN-β启动子活性（图1）。因此，PSMD3抑制RNA病毒SeV与RNA核酸类似物Poly I:C诱导的IFN-β启动子活性。

2.2 PSMD3抑制Poly I:C/SeV诱导的IFN-β及ISGs表达

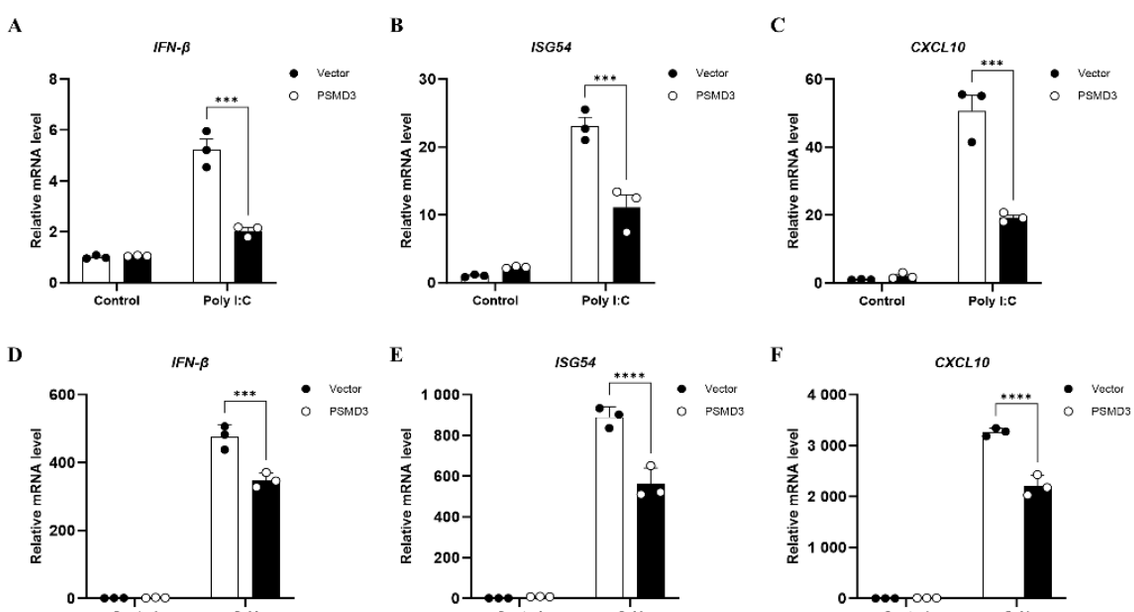
为进一步明确PSMD3对IFN-β及下游ISGs的影响，通过实时荧光定量PCR技术检测这些细胞因子的转录表达水平。结果显示，单独转染PSMD3时，并不影响IFN-β表达水平；给予Poly I:C刺激并同时共表达PSMD3时，*IFN-β*基因的转录

水平相较于对照组显著受到抑制（图 2A）。IFN-β 通过其受体激活 JAK-STAT 等信号通路，导致下游干扰素刺激基因（*ISGs*）和炎症细胞因子表达，结果 PSMD3 的表达也抑制 Poly I∶C 诱导的 *ISG54* 和 *CXCL10* 基因的表达（图 2B 和 2C）。当使用 RNA 病毒 SeV 刺激细胞，以观察 PSMD3 对病毒诱导的细胞因子表达的影响，发现 PSMD3 显著抑制 SeV 诱导的 *IFN-β*、*ISG54* 和 *CXCL10* 基因的表达（图 2D ~ 2F）。



A∶PSMD3 对 Poly I∶C 诱导的 IFN-β 活化的影响；B∶PSMD3 对 SeV 诱导的 IFN-β 活化的影响。***P<0. 001。

图 1　PSMD3 对 IFN-β 启动子活性的影响

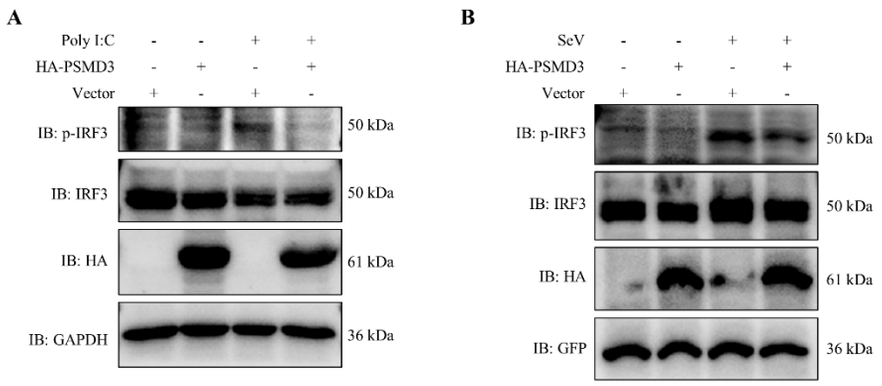


A-C∶PSMD3 对 Poly I∶C 诱导的 *IFN-β*、*ISG54* 与 *CXCL10* 基因转录水平的影响；D-F∶PSMD3 对 SeV 诱导的 *IFN-β*、*ISG54* 与 *CXCL10* 基因转录水平的影响。***P<0. 001，****P<0. 000 1。

图 2　PSMD3 对 *IFN-β* 与 *ISGs* 基因表达的影响

2. 3　PSMD3 抑制 Poly I∶C/SeV 诱导的 IRF3 活化　IRF3 是细胞抗病毒天然免疫反应的关键转录因子，在激活抗病毒基因表达以及协调免疫应答中发挥重要作用。在病毒感染时，IRF3 激活是细胞响应病原体入侵的关键一步，也是抗病毒信号活化的一个标志。当 RIG-I 等 PRRs 识别病毒核酸后，IRF3 会被迅速磷酸化并转移到细胞核内，结合到干扰素基因的启动子区域，启动 IFN-β 与 ISGs 表达。为了进一步探究 PSMD3 在 RIG-I 介导的抗病毒信号中的作用，我们检测了 PSMD3 对 IRF3 活化的影响。结果发现 Poly I∶C 刺激能显著增加 IRF3 的磷酸化水平；共转染 PSMD3 时，IRF3 的磷酸化显著受到抑制；RNA 病毒 SeV 刺激细胞时，PSMD3 也显著抑制 SeV 诱导的 IRF3 磷酸化（图 3）。因此，PSMD3 作为一个负调控因子，影响 RIG-I 介导的抗病毒信号转导。

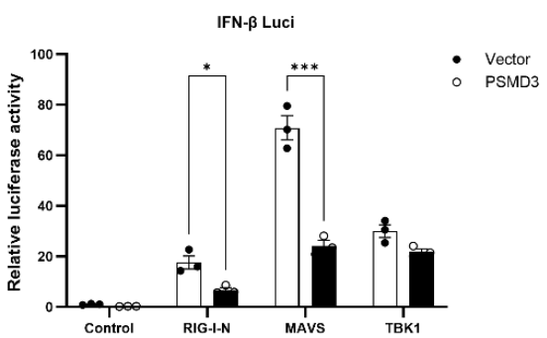
2. 4　PSMD3 抑制 MAVS 介导的下游信号转导　为进一步探究 PSMD3 调控 RIG-I 介导的信号转导，使用 RIG-I-N、MAVS 或 TBK1 直接激活干扰素信号，



A：PSMD3抑制Poly I:C诱导的IRF3磷酸化水平；B：PSMD3抑制SeV诱导的IRF3磷酸化水平。

图3 PSMD3对Poly I:C/SeV诱导的IRF3活化的影响

以观察PSMD3对信号转导的影响。考虑到全长RIG-I在C末端含有自抑制结构域，因此我们使用仅含N端CARD结构域的RIG-I-N激活其下游信号。发现转染RIG-I-N、MAVS或TBK1后，都能显著促进*IFN-β*基因表达；且PSMD3能抑制RIG-I-N与MAVS介导的下游信号转导，但不影响TBK1介导的信号转导（图4）。因此，PSMD3可能通过靶向MAVS影响下游信号转导。



*P<0.05，***P<0.001。

图4 PSMD3抑制RIG-I/MAVS介导的IFN-β表达

2.5 PSMD3与MAVS具有相互作用 为进一步明确PSMD3是否直接影响MAVS活化，我们通过GFP-trap技术分析了PSMD3与MAVS的相互作用。构建了PSMD3在GFP N末端的N1-PSMD3和在GFP C末端的C1-PSMD3融合蛋白，分别与HA-MAVS转染进入293T细胞中。发现GFP本身并不能结合MAVS，但当插入PSMD3时，N1-PSMD3和C1-PSMD3都能结合MAVS（图5）。因此，综合这些研究结果表明PSMD3与MAVS具有相互作用，通过靶向MAVS影响下游IFN-β活化。

2.6 PSMD3抑制MAVS诱导的IRF3活化 为进一步探究PSMD3影响MAVS介导的下游信号转导，检测了PSMD3对MAVS活化后IRF3活化的影响。发现单独转染MAVS显著促进IRF3的磷酸化水平；当共表达PSMD3时，IRF3的磷酸化水平明显受到抑制（图6）。综上所述，PSMD3作为一个负调控因子通过靶向MAVS抑制其下游的抗病毒信号转导。

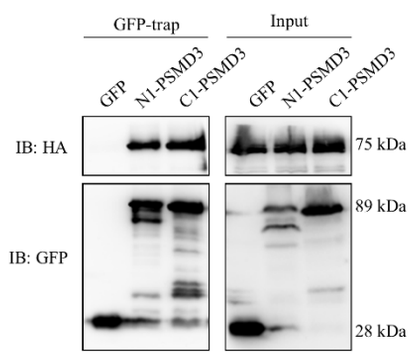


图5 PSMD3与MAVS具有相互作用

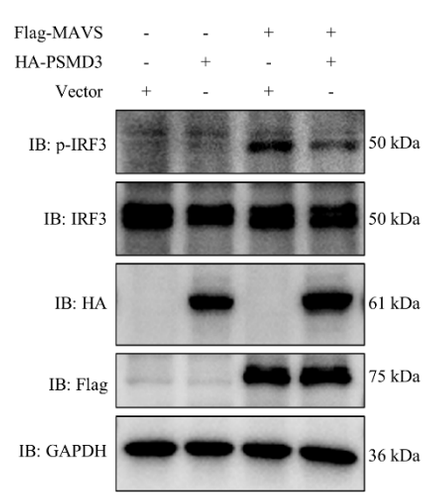


图6 PSMD3抑制MAVS诱导的IRF3活化

3　讨论

蛋白酶体在免疫反应和免疫细胞功能中具有至关重要的作用。蛋白酶体是细胞内主要的蛋白质降解途径，其功能不仅限于维持蛋白质质量控制，还涉及免疫应答和细胞信号转导等[18]。在适应性免疫反应中，抗原的加工和呈递是T细胞免疫反应识别的关键步骤，蛋白酶体系统在这一过程发挥不可或缺的作用。蛋白酶体能够将细胞内的抗原蛋白降解成小肽，这些肽段随后被装载到MHC Ⅰ类分子上，并呈递给$CD8^+$ T细胞。在病毒感染或肿瘤发生时，免疫蛋白酶体的功能尤为重要。他们能够处理病原体或肿瘤细胞来源的蛋白质，生成能够被T细胞识别的抗原肽段，从而促进T细胞介导的免疫反应。他们不仅参与病原体的清除，还调节免疫细胞的活性和分化[19]。免疫蛋白酶体LMP7的缺失或抑制会影响$CD4^+$ T细胞的分化，从而影响Th1和Th17细胞的产生，同时增强调节性T细胞的分化[20]。蛋白酶体复合物的组成在不同癌症中存在显著差异，并影响肿瘤-免疫相互作用及微环境。在非小细胞肺癌中，蛋白酶体调节因子PSME4表达上调会改变蛋白酶体活性、减少抗原呈递多样性，并与免疫治疗耐药相关[21]。

在先天免疫反应中，蛋白酶体同样发挥重要的调节作用。蛋白酶体不仅通过产生抗原肽介导适应性免疫，还可在蛋白降解过程中结构性或感染诱导下生成大量抗菌肽，直接破坏细菌膜并抑制病原体生长，充当细胞自主性天然免疫的第一道防线[22]。蛋白酶体参与调节炎症介质的产生与降解，影响抗病毒免疫反应的强度。例如，蛋白酶体可以影响促炎细胞因子如IL-1β和TNF-α的成熟过程，这些细胞因子在激活和协调免疫细胞对抗病毒的攻击中起着关键作用。研究发现，鼻病毒（Rhinovirus，RV）感染或IFN-λ处理可以诱导LMP2和LMP7的表达，而使用免疫蛋白酶体特异性抑制剂ONX-0914处理细胞，则会降低抗病毒基因*MX1*和*OAS1*的表达，并增加RV的载量[23]。此外，LMP2缺陷的细胞和动物模型显示出更高的病毒载量和更强的中性粒细胞炎症反应，这表明免疫蛋白酶体在限制病毒感染和调节炎症反应中发挥着重要作用[23]。在RIG-I介导抗病毒信号中，研究发现蛋白酶体PSMA7能与MAVS结合，抑制由RIG-I和MAVS介导的IFN-β启动子活性[24]。过表达PSMA7导致MAVS蛋白减少，而病毒感染则引起PSMA7蛋白水平的短暂增加。这表明，蛋白酶体PSMA7是MAVS介导的先天免疫抗病毒反应的负调节因子。

本研究聚焦于蛋白酶体PSMD3在调控RIG-I介导的信号转导中的作用，并揭示了其潜在的分子机制。我们发现PSMD3作为一个关键的负调节因子，抑制RNA病毒诱导的IFN-β表达来调控宿主的抗病毒应答强度。此外，我们还发现PSMD3能抑制RIG-I-N与MAVS介导的下游信号转导，但不影响TBK1介导的信号转导。这表明PSMD3通过靶向MAVS影响其下游信号转导。MAVS是病毒感应后RIG-I样受体通路的核心适配器，其活性对引导抗病毒IFN-I的产生至关重要[25]。尽管PSMD3是26S蛋白酶体的组成亚基，但本研究发现其表达并不直接影响MAVS蛋白稳定性。这与已知蛋白酶体PSMA7介导MAVS降解的调控机制存在明显不同，凸显了PSMD3在MAVS信号调控中的独特性。MAVS的激活受多种翻译后修饰调控，包括泛素化、寡聚化等，影响其在调控抗病毒反应中的功能[26-27]。因此，我们推测PSMD3可能通过与MAVS直接结合，干扰MAVS在线粒体膜上的寡聚化或阻碍其与下游信号分子（如TBK1或IRF3）的互作，从而抑制先天免疫抗病毒信号转导。总之，我们鉴定了蛋白酶体PSMD3在调控RIG-I介导的信号转导中的负调控作用，通过靶向MAVS负调节Poly I:C或RNA病毒SeV诱导的IRF3的磷酸化水平，抑制IFN-β、ISG54与CXCL10表达。

4　结论

本研究探究了蛋白酶体PSMD3在调节RIG-I介导的抗病毒信号转导通路中的作用，发现PSMD3能与线粒体抗病毒信号蛋白MAVS相互作用，通过靶向MAVS抑制IFN-β与ISGs的表达，这一发现对理解蛋白酶体在先天免疫中的调控作用提供了新的理论支持。

所有作者均声明不存在利益冲突关系。

参考文献：

[1] Rousset F. Innate immunity: the bacterial connection[J]. Trends Immunol, 2023, 44(12): 945-953.

[2] Wang Y, Ludwig J, Schuberth C, et al. Structural and functional insights into 5′-ppp RNA pattern recognition by the innate immune receptor RIG-I[J]. Nat Struct Mol Biol, 2010, 17(7): 781-787.

[3] 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.
[4] Vazquez C, Horner S M. MAVS coordination of antiviral innate immunity[J]. J Virol, 2015, 89(14): 6974-6977.
[5] Loo Y M, Gale M. Immune signaling by RIG-I-like receptors[J]. Immunity, 2011, 34(5): 680-692.
[6] Hiscott J, Nguyen T L, Arguello M, et al. Manipulation of the nuclear factor-kappaB pathway and the innate immune response by viruses [J]. Oncogene, 2006, 25(51): 6844-6867.
[7] Lee A J, Ashkar A A. The dual nature of type Ⅰ and type Ⅱ interferons[J]. Front Immunol, 2018, 9: 2061.
[8] Basler M, Kirk C J, Groettrup M. The immunoproteasome in antigen processing and other immunological functions [J]. Curr Opin Immunol, 2013, 25(1): 74-80.
[9] Rousseau A, Bertolotti A. Regulation of proteasome assembly and activity in health and disease [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2018, 19(11): 697-712.
[10] Tomko R J Jr, Hochstrasser M. Molecular architecture and assembly of the eukaryotic proteasome [J]. Annu Rev Biochem, 2013, 82: 415-445.
[11] Iio E, Matsuura K, Nishida N, et al. Genome-wide association study identifies a PSMD3 variant associated with neutropenia in interferon-based therapy for chronic hepatitis C[J]. Hum Genet, 2015, 134(3): 279-289.
[12] Gagnon M F, Provost S, Sun M, et al. Interplay between hereditary and acquired factors determines the neutrophil counts in older individuals[J]. Blood Adv, 2023, 7(13): 3232-3243.
[13] Fararjeh A S, Chen L C, Ho Y S, et al. Proteasome 26S subunit, non-ATPase 3 (PSMD3) regulates breast cancer by stabilizing HER2 from degradation [J]. Cancers, 2019, 11(4): 527.
[14] Bencomo-Alvarez A E, Rubio A J, Olivas I M, et al. Proteasome 26S subunit, non-ATPases 1 (PSMD1) and 3 (PSMD3), play an oncogenic role in chronic myeloid leukemia by stabilizing nuclear factor-kappa B [J]. Oncogene, 2021, 40(15): 2697-2710.
[15] He T S, Ji W, Zhang J, et al. ALG-2 couples T cell activation and apoptosis by regulating proteasome activity and influencing MCL1 stability [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(1): 5.
[16] He T S, Dang L, Zhang J, et al. The Hippo signaling component LATS2 enhances innate immunity to inhibit HIV-1 infection through PQBP1-cGAS pathway [J]. Cell Death Differ, 2022, 29(1): 192-205.
[17] He T S, Huang J, Chen T, et al. The kinase MAP4K1 inhibits cytosolic RNA-induced antiviral signaling by promoting proteasomal degradation of TBK1/IKKε [J]. Microbiol Spectr, 2021, 9(3): e0145821.
[18] Jankowska E, Stoj J, Karpowicz P, et al. The proteasome in health and disease[J]. Curr Pharm Des, 2013, 19(6): 1010-1028.
[19] Kammerl I E, Meiners S. Proteasome function shapes innate and adaptive immune responses[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2016, 311(2): L328-L336.
[20] Kalim K W, Basler M, Kirk C J, et al. Immunoproteasome subunit LMP7 deficiency and inhibition suppresses Th1 and Th17 but enhances regulatory T cell differentiation[J]. J Immunol, 2012, 189(8): 4182-4193.
[21] Javitt A, Shmueli M D, Kramer M P, et al. The proteasome regulator PSME4 modulates proteasome activity and antigen diversity to abrogate antitumor immunity in NSCLC[J]. Nat Cancer, 2023, 4(5): 629-647.
[22] Goldberg K, Lobov A, Antonello P, et al. Cell-autonomous innate immunity by proteasome-derived defence peptides[J]. Nature, 2025, 639(8056): 1032-1041.
[23] Dimasuay K G, Sanchez A, Schaefer N, et al. Immunoproteasomes as a novel antiviral mechanism in rhinovirus-infected airways[J]. Clin Sci (Lond), 2018, 132(15): 1711-1723.
[24] Jia Y, Song T, Wei C, et al. Negative regulation of MAVS-mediated innate immune response by PSMA7 [J]. J Immunol, 2009, 183(7): 4241-4248.
[25] Liu B, Gao C. Regulation of MAVS activation through post-translational modifications[J]. Curr Opin Immunol, 2018, 50: 75-81.
[26] Liu S, Chen J, Cai X, et al. MAVS recruits multiple ubiquitin E3 ligases to activate antiviral signaling cascades[J]. Elife, 2013, 2: e00785.
[27] Hou F, Sun L, Zheng H, et al. MAVS forms functional prion-like aggregates to activate and propagate antiviral innate immune response[J]. Cell, 2011, 146(3): 448-461.

（收稿：2026-07-11）（修回：2026-09-09）
（责任编辑：肖载宇）