

DOI:10.13350/j.cjpb.240322

• 综述 •

## 甲型流感病毒 NP 及相关宿主因子研究进展\*

高三利<sup>1,2</sup>, 孙欣<sup>1</sup>, 王盛羽<sup>1,2\*\*</sup>, 宋鸿<sup>1\*\*</sup>

(1. 遵义医科大学微生物学教研室, 贵州遵义 563000; 2. 遵义医科大学贵州省普通高等学校传染病与生物安全特色重点实验室)

**【摘要】** 甲型流感病毒 (influenza A virus, IAV) 严重威胁人类健康。病毒核心是核糖核蛋白复合物 (viral ribonucleoprotein complexes, vRNPs), 是病毒基因组转录和复制的最小功能单位。核蛋白 (nucleoprotein, NP) 是 vRNP 的重要组成部分之一, 在流感病毒整个生命周期起着关键作用。机体存在多种宿主因子通过 NP 影响病毒增殖。本文就通过 NP 影响 vRNP 核输入、病毒基因组转录和复制、vRNP 核输出以及 vRNP 组装这几个方面的宿主因子进行综述, 以期为治疗 IAV 新靶点的发现及新药物的研发提供参考。

**【关键词】** 甲型流感病毒; 核蛋白 NP; 宿主因子; 病毒增殖; 相互作用; 综述

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1673-5234(2024)03-0360-07

[Journal of Pathogen Biology. 2024 Mar.; 19(3): 360-366.]

**Research progress on NP and related host factors of influenza A virus**

GAO Sanli<sup>1,2</sup>, SUN Xin<sup>1</sup>, WANG Shengyu<sup>1,2</sup>, SONG Hong<sup>1</sup> (1. Department of Microbiology, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, China; 2. Key Laboratory of Infectious Diseases and Biosafety in Guizhou Universities of Zunyi Medical University, Zunyi)

**【Abstract】** Influenza A virus (IAV) poses a serious threat to human health. The core of virus is ribonucleoprotein complexes (vRNPs), which are the smallest functional units of the viral genome transcription and replication. Nucleoprotein (NP) is one of the important components of vRNP and plays a key role in entire influenza virus life cycle. There are multiple host factors in body that affect proliferation of virus through NP. In this paper, we review host factors that influence vRNP nuclear import, viral genome transcription and replication, vRNP nuclear export, and vRNP assembly through NP, which provides reference for the discovery of new targets and antiviral drug development.

**【Key words】** influenza A virus; nucleoprotein NP; host factors; proliferation of virus; interaction; review

\*\*\*甲型流感病毒 (influenza A virus, IAV) 是有包膜的单股负链 RNA 病毒, 基因组由 8 股 RNA 片段组成。IAV 宿主分布广泛, 主要感染哺乳动物和禽类, 可以突破种间屏障、变异性强且传染性高, 易导致全球性流感大爆发<sup>[1]</sup>。依据其血凝素 (hemagglutinin, HA) 和神经氨酸酶 (neuraminidase, NA) 抗原性的不同分为各种亚型<sup>[2]</sup>。当新的亚型出现时, 人群普遍缺乏相应免疫力, 造成流感病毒快速传播。病毒核心是核糖核蛋白复合物 (viral ribonucleoprotein complexes, vRNPs)。每个 vRNP 由一条病毒 RNA (viral RNA, vRNA)、核蛋白 (nucleoprotein, NP) 以及由聚合酶酸性蛋白 (polymerase acid protein, PA)、聚合酶碱性蛋白 1 (polymerase basic protein 1, PB1) 和聚合酶碱性蛋白 2 (polymerase basic protein 2, PB2) 形成的聚合酶三聚物组成, 是病毒基因组转录和复制的最小功能单位<sup>[3]</sup>。在 IAV 的生命周期过程中, 病毒吸附细胞, 穿入并脱壳。H<sup>+</sup> 通过基质蛋白 2 (matrix protein 2, M2) 离子通道进入病毒粒子内部, M1 和 vRNP 在酸性环境下发生解离<sup>[4]</sup>。vRNP 被释放到细胞质中, 采用主动运输的形式进入到细胞核<sup>[5]</sup>。vRNP 初级转录生成 mRNA, 出核后的 mRNA 在细胞质的核糖体中进行翻译, 合成包括 PA、PB1、PB2 和 NP 的子代病毒蛋白。这些新合成的病毒蛋白重新入核, 完成流感病毒基因组的转录复制<sup>[6-7]</sup>。在细胞核内, NP 包裹着聚合酶三聚物, 同 vRNA 合成新的 vRNP。此复合物出核到达质膜, 与 HA、NA、

M2 及 M1 组装形成新的子代病毒颗粒, 在 NA 和 M2 的介导下在质膜处出芽, 感染周围其他细胞, 完成流感病毒的生命周期<sup>[8-9]</sup>。在此过程中, 多种宿主因子与 NP 发生相互作用, 影响流感病毒的转录、复制、转运及装配, 最终影响 IAV 增殖<sup>[9-11]</sup>。这些相互作用可能有助于病毒利用宿主因子以完成其生命周期或有助于机体抵抗病毒<sup>[12]</sup>。NP 作为 vRNPs 的重要组成部分, 对 vRNA 的转录和复制至关重要, 是 vRNP 核转运和病毒粒子包装的先决条件<sup>[13-16]</sup>。IAV 病毒蛋白极易发生变异, 当流感病毒新型变异株出现时, 现有的流感疫苗和抗病毒药物难以充分发挥作用。因此将 NP 作为抗病毒靶点的研究十分必要。筛选与 NP 相关的宿主因子, 对靶标蛋白进行分析, 有助于深入理解流感病毒的致病机理, 并为抗流感药物的研发提供依据。

**1 影响 vRNP 核输入的宿主因子**

\* **【基金项目】** 国家自然科学基金项目 (No. 31902283); 遵义医科大学博士科研启动资金 (No. F-986)。

\*\* **【通讯作者】** 宋 鸿, E-mail: hongsong@zmu.edu.cn  
王盛羽, E-mail: sywang2012@126.com

**【作者简介】** 高三利 (1997-), 女, 山西吕梁人, 硕士在读, 主要研究方向: 病原微生物感染性疾病的防治研究。  
E-mail: gsl2022@126.com

**1.1 促进 vRNP 核输入** 在 vRNP 核输入过程中需要一些重要受体协助完成,主要有输入蛋白  $\alpha$ (importin- $\alpha$ , IMP- $\alpha$ )及输入蛋白  $\beta$ (importin- $\beta$ , IMP- $\beta$ )。IMP- $\alpha$  识别并结合 NP 的核定位信号(nuclear location signal, NLS),同时招募 IMP- $\beta$ ,最终促进 vRNPs 进入细胞核<sup>[17-18]</sup>。IAV 基因组的核输入是 IAV 在宿主细胞核中复制以及感染的关键步骤,参与核输入过程的宿主因子显得至关重要。核转运蛋白家族广泛存在于真核细胞中,参与细胞凋亡和信号转导等重要生命活动。其中核转运蛋白  $\alpha 1$  (nucleoprotein interactor 1, NPI-1) 和核转运蛋白  $\alpha 3$  (nucleoprotein interactor 3, NPI-3)作为核输入蛋白  $\alpha$  家族的成员,是首次被鉴定出促进 NP 核输入的蛋白<sup>[18-20]</sup>。核仁素(nucleolin, NCL)是真核细胞中高度保守的多功能蛋白质,其主要调控细胞增殖、生长、染色质复制及核仁的发生等过程,并具有抗细胞凋亡作用<sup>[21-22]</sup>。有研究发现 NCL 通过与 NP 相互作用促进 vRNP 核输入和病毒复制,但其发挥作用的机制有待探索<sup>[23]</sup>。宿主蛋白与 NP 的结合区域及作用位点,包括 N 端 RNA 结合域、PB2 结合域及 NP-NP 同源寡聚结构域,有望成为抗病毒药物的作用靶点<sup>[28]</sup>。热休克蛋白家族的细胞热休克蛋白 40(human heat shock protein 40, Hsp40/DnaJB1)在流感病毒感染早期,其 N 端 J 结构域与 IAV NP 的 RNA/PB2 结构域发生相互作用,促进了 NP 与 IMP- $\alpha$  结合,从而协助 vRNP 核输入、提高病毒聚合酶活性并增强病毒复制<sup>[24]</sup>。此外, Hsp40 还可以通过抑制双链 RNA 依赖性蛋白(protein kinase R, PKR)的表达,降低宿主的抗病毒免疫应答能力,最终促进流感病毒增殖<sup>[25-28]</sup>。这也就表明 Hsp40 通过多种途径参与 vRNP 核输入过程。

2022 年 9 月陈化兰院士课题组研究了宿主因子 BinCARD1 在 IAV 复制周期中的作用,发现该蛋白能够促进 NP 与 IMP- $\alpha 7$  结合,进而促进新合成 NP 的核输入,增强 vRNPs 的活性。与此同时 BinCARD1 触发了宿主防御系统中的两种机制—先天免疫信号转导和自噬降解。BinCARD1 通过介导 Lys63 连接的 TRAF3 泛素化,促进 RIG-I 介导的先天免疫信号转导,而 TBK1-p62 可以通过降解 BinCARD1 来抑制 BinCARD1 对 IAV 生命周期的促进作用<sup>[29]</sup>。通过阻止宿主因子参与 vRNP 的入核或者干扰 NP 与 IMP- $\alpha$  的结合,可以有效抑制流感病毒的增殖。

**1.2 抑制 vRNP 核输入** 随着对抗流感病毒研究的深入,越来越多具有抑制性效应的宿主蛋白被发现。任何影响 NP 与经典核输入通路 IMP- $\alpha$ /IMP- $\beta 1$  相互作用的宿主因子都会影响 vRNPs 的核输入,并最终影响 IAV 复制。已有报道几种宿主蛋白会阻碍经典的核输入途径,例如磷脂爬行酶 1 (phospholipid scramblase 1, PLSCR1)、宿主限制性因子莫罗尼白血病病毒 10 蛋白(moloney leukemia virus 10, MOV10)和真核生物翻译延长因子  $1\delta$  (eukaryotic translation elongation factor 1 delta, eEF1D)等,这些宿主蛋白通过影响 vRNPs 或 vRNP 亚基的核输入来抑制 IAV 增殖<sup>[30-32]</sup>。其中 PLSCR1 作为一种对钙离子浓度敏感的酶,在哺乳动物细胞中感染 IAV 后被激活,其通过与 NP、IMP- $\alpha$  形成三聚体复合物阻止了 IMP- $\alpha$  和 IMP- $\beta 1$  之间的结合,进而抑制 NP 的核输入,这表明通过调节宿主细胞钙离子浓度可间接抑制 NP 的核输入<sup>[30]</sup>。eEF1D 是 eEF1 复合物的重要组成成分,在真核生物蛋白质的

合成中发挥重要作用<sup>[33]</sup>。Gao 等<sup>[34]</sup> 研究发现 eEF1D 通过破坏 NP 与 IMP- $\alpha 5$  的相互作用,使 NP 滞留在细胞质且抑制 vRNP 的核输入。

Zhang 等<sup>[31]</sup> 使用串联亲和纯化并结合质谱法筛选到 MOV10,发现 MOV10 对 vRNP 的功能具有抑制作用。该蛋白不仅抑制 NP 与 RNA 相互作用,还阻止 NP 与 IMP- $\alpha$  的结合,导致 NP 滞留在细胞质,最终影响 NP 的核输入及 vRNPs 正常功能的发挥。MOV10 被确定为 IAV 生命周期的新型宿主限制因子。此外,周星等<sup>[35]</sup> 研究发现该蛋白能够抑制乙型流感病毒(influenza B virus, IBV)复制。有必要继续探究 MOV10 对其他类型流感病毒是否发挥同样的抑制效应。

三重基序(tripartite-motif, TRIM)家族蛋白广泛分布,有三个典型的结构域,从 N 端到 C 端依次为 RING 指结构域、1 个或 2 个 B-boxes 结构域及螺旋-螺旋结构域<sup>[36]</sup>。TRIM 家族蛋白参与多种生物学过程,涉及细胞周期调控、细胞凋亡、分化或病毒免疫应答等。泛素化是协调细胞生命活动的关键调节机制,包括信号转导、细胞凋亡和自噬等过程,被认为是蛋白质降解的信号,是最普遍的一种蛋白质翻译后修饰。泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)是真核细胞蛋白质降解的主要机制之一<sup>[37]</sup>。TRIM14 与 NP 相互作用诱导 K48 泛素化和 NP 蛋白酶体降解,有效地阻断 NP 入核。TRIM14 具有多个结构域,可以选择性地与 NP 相互作用来发挥不同的效应。结构域 PRYSPTY 对 NP 稳定性、vRNP 的形成和 IAV 复制发挥抑制作用,但结构域  $\Delta S2$  会与结构域 PRYSPTY 竞争性结合 NP 而促进 vRNP 合成<sup>[38]</sup>。TRIM 家族中的另外三个关键蛋白,即 TRIM41、TRIM22 和 TRIM19,同样发挥着抑制 IAV 复制的作用<sup>[39-41]</sup>。总之,TRIM 家族在宿主抗病毒过程中扮演着重要角色,其家族中多种蛋白可通过与 NP 相互作用而抑制流感病毒的复制,值得更多研究者对此家族其他蛋白的功能进行探究。流感病毒蛋白发生翻译后修饰可成为反映被感染细胞病理和生理状态的生物标志物,为有效控制流感病毒流行和寻找新的治疗方法提供参考价值。

## 2 影响 IAV 基因组转录和复制的宿主因子

**2.1 促进 IAV 基因组转录和复制** vRNPs 入核后,将在细胞核中完成转录和复制过程。microRNAs(miRs)是通过诱导靶基因 mRNA 降解和控制转录后翻译来发挥效应的小型非编码 RNA 家族,参与包括病毒感染在内的各种生物过程。已有研究表明 IAV 可利用 miR-9 改变宿主细胞环境以助于病毒生命周期的完成。另外,过表达 miR-9 会上调病毒 NP 基因和 M1 基因的表达,从而促进病毒的有效复制<sup>[42-43]</sup>。这表明 miRNAs 参与流感病毒的生命过程,有望成为新的防治病毒的研究方向。陈梦莘等<sup>[44]</sup> 采用蛋白质芯片技术筛选到与 IAV NP 特异性结合的宿主蛋白,包括蛋白酪氨酸激酶 2,PTK2)、ATP 酶蛋白酶体 26S 亚基 4(proteasome 26S subunit ATPase 2, PSMC4)和蛋白酶体活化蛋白 1(proteasome activator complex subunit 1, PSME1)。其中 PTK2 在流感病毒感染细胞时发生磷酸化,激活细胞内某些聚合酶活性,从而促进病毒的复制过程<sup>[45-47]</sup>。PSMC4 和 PSME1 这两种新发现的宿主蛋白参与蛋白质代谢和 MAPK 级联反应过程。PSMC4 通过结合 ATP 参与 19S 调节颗粒中六聚体功能单位的组成。19S 调节颗粒和 20S 核心颗粒组成的 26S 蛋白酶体是真核细胞

内负责蛋白质降解的主要分子机器。PSME1 是 11S 蛋白酶体调节因子  $\alpha$  亚基的编码基因<sup>[48-49]</sup>。这两个蛋白具体如何参与到与流感病毒相关的通路目前仍不清楚,需要进一步验证两个宿主蛋白与流感病毒 NP 的相互作用并探究其在流感病毒感染过程中发挥作用的具体机制。

目前认为泛素化修饰主要影响 NP 与新生互补 RNA (complementary RNA, cRNA) 的结合活性来调节流感病毒基因组的复制<sup>[50]</sup>。质谱鉴定结果显示 NP 表面存在多个泛素化位点,其中 K184、K227 和 K273 位于 NP 的 RNA 结合域上, K91 和 K351 位于结合域外。E3 泛素连接酶 Ccr4-Not 转录复合物亚基 4 (Ccr4-Not transcription complex subunit 4, CNOT4) 可以使 NP 的这五个位点发生泛素化,提高 vRNA 复制的效率,而细胞泛素蛋白酶 USP11 则降低 NP 的泛素化<sup>[51-52]</sup>。双链 RNA 结合蛋白 Stauf1 (Stau1) 属于双链 RNA 结合蛋白家族的一员,参与 mRNA 的转运、翻译以及降解。此外,Stau1 还参与影响某些 RNA 病毒的生命周期<sup>[53]</sup>。通过干扰流感病毒蛋白翻译后修饰的过程,影响蛋白质的功能,使流感病毒的增殖受到抑制。

**2.2 抑制 IAV 基因组转录和复制** 流感病毒严格寄生于宿主,依赖宿主细胞的翻译系统进行自身复制增殖。当真核细胞受到某些病毒感染后,细胞质的核糖核蛋白迅速凝集形成致密的颗粒即应激颗粒(stress granule, SG)<sup>[54]</sup>。SG 作为一种已知抗病毒复合物,在 NS1 蛋白缺陷型的流感病毒感染细胞后形成,同时 RNA 解旋酶 DEAD-box 3 (DEAD - box RNA helicase 3, DDX3) 的存在会促进 SG 的形成。有研究通过免疫沉淀实验证实 DDX3 可直接与 NP 相互作用来发挥抗病毒效应。表明 DDX3 在宿主细胞中发挥双重抗病毒作用,一方面直接与 NP 相互作用抑制流感病毒复制,另一方面通过调节 SG 的形成间接发挥抗病毒功能<sup>[55]</sup>。单核细胞趋化蛋白诱导蛋白 1 (monocyte chemotactic protein-induced protein 1, MCP1) 是一种已知能够靶向病毒并降解 vRNA 的 PIN 样 RNA 酶,其主要通过抑制病毒 M 和 NP 基因的表达和子代病毒的产生来发挥抗病毒效应<sup>[56-58]</sup>。miR-9 在 IAV 感染 A549 细胞后表达上调且有助于其子代病毒的产生,而过表达 MCP1 会抑制 miR-9 的这种促进作用<sup>[42]</sup>。

IAV 感染宿主细胞时,宿主细胞会启动细胞凋亡途径来防御病毒,其中肿瘤抑制蛋白 p53 是 IAV 诱导细胞凋亡所必需的。通过酵母双杂交筛选到一种抗 IAV 增殖的强抑制剂,即环指蛋白 43 (ring finger protein 43, RNF43)。RNF43 可诱导 p53 泛素化导致 p53 不稳定,但在流感病毒感染细胞后, RNF43 与 NP 的相互作用会稳定 p53,使其在感染细胞内积聚,增强了宿主细胞中的细胞凋亡水平<sup>[59]</sup>。NP-RNF43 相互作用的保守性进一步强调了 p53 在病毒复制和发病机制中的重要性,因此 RNF43 的抗病毒机制值得进一步探究。核不均一核糖核蛋白 (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein, hnRNP) 家族在诱导宿主先天免疫反应中发挥关键作用<sup>[60]</sup>。hnRNPA1 是其家族成员之一,参与许多 DNA 和 RNA 病毒的生命周期<sup>[61-62]</sup>。Kaur 等<sup>[63]</sup>研究发现, hnRNPA1 与 NP 在被感染的哺乳动物细胞核及线粒体中出现共定位并发生相互作用,导致 NP 基因无法正常表达。干扰素激活外切核酸酶基因 20 ku (interferon stimulated exonuclease gene 20 ku, ISG20) 和黏

病毒抵抗蛋白 (myxovirus-resistant protein, Mx) 作为 IFN 刺激基因产物,共同发挥着抗病毒作用。ISG20 可抑制流感病毒聚合酶活性并抑制 NP 基因和 M1 基因的转录和复制<sup>[64]</sup>; MxA 与 NP 相互作用抑制流感病毒基因组的转录<sup>[65]</sup>。两者在流感病毒生命周期的相同阶段发挥着协同效应,但两者之间是否存在联系需要进一步探究。与 NP 相互作用抑制病毒增殖的宿主因子还有核因子 90 (nuclear factor 90, NF90), 其与 H5N1 病毒 NP 的 C 端结合,降低病毒聚合酶活性,在感染早期抑制病毒基因组复制和 mRNA 转录,负调节病毒复制<sup>[66]</sup>。

### 3 影响 vRNP 核输出的宿主因子

**3.1 促进 vRNP 核输出** 在流感病毒感染晚期, vRNP 在核输出蛋白 (nuclear export protein, NEP) 的协助下出核到达细胞质膜周围完成装配和出芽,继续感染周围其他细胞<sup>[67]</sup>。NP 的核输出对病毒复制很重要,并且依赖于其核输出信号 (nuclear export signal, NES) 和寡聚化<sup>[68]</sup>。NP 的尾部环状结构与相邻的 NP 单体嵌合形成低聚物,对 vRNP 的结构维持起重要作用<sup>[69-70]</sup>。许多研究都表明了宿主因子在人流感病毒中的作用,但在禽类流感病毒方面的研究仍比较有限。Zhang 等<sup>[71]</sup>通过免疫沉淀实验结合质谱法在鸡 DF-1 细胞中鉴定出多种潜在与 NP 发生相互作用的宿主因子。其中 CCT5 伴侣蛋白分子与 NP、PB1 以及 PB2 均存在相互作用。伴侣素包含 T 复合蛋白 1 (chaperonin containing T-complex protein 1, CCT) 是真核细胞胞质中唯一一个伴侣素分子,参与某些哺乳动物蛋白折叠及病毒蛋白结合, CCT5 是其亚基之一<sup>[72-74]</sup>。进一步的实验研究表明在流感病毒感染宿主细胞后, CCT5 的表达水平上调,这促进了 NP 的核输出以及病毒聚合酶活性<sup>[71]</sup>。这提示,靶向 CCT5 能抑制 vRNP 核输出,达到防治流感病毒的效果。氧化应激是流感病毒感染宿主后引起的一种不良反应。NADPH 氧化酶 4 (NADPH oxidase 4, NOX4) 是此过程的主要参与者,在病毒感染人肺癌细胞系和小鼠原代气道上皮细胞后,其表达短暂增高。NOX4 介导活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生,而 ROS 的异常增多会激活非吞噬细胞内信号级联反应,例如包括 p38 在内的丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 途径和细胞外信号调节激酶 ERK, 这些激酶级联反应会协助 vRNP 核输出,成为病毒组装和释放的关键因素<sup>[75-77]</sup>。因此,有效缓解宿主氧化应激反应可以抑制流感病毒的增殖。核仁磷酸蛋白 1 (nucleophosmin 1, NPM1) 是一种广泛分布于细胞质的 RNA 伴侣,研究发现在病毒感染晚期 NPM1、DDX17 和 IAV NP 共定位于细胞质中,促进 vRNP 核输出,这提示 NPM1 和 DDX17 可能发挥协同作用,还需继续研究探究其具体作用机制<sup>[78]</sup>。多种宿主蛋白协助 IAV 完成正常生命周期,通过与 NP 直接或间接相互作用促进 IAV 的复制增殖,这些宿主因子可能成为抗病毒研究的靶点。了解其在流感病毒感染中发挥作用的具体机制,为抗病毒治疗提供新的方法。

流感病毒 vRNP 核输入后转录形成新的 mRNA。mRNA 出核到达细胞质,在核糖体进行翻译,产生子代病毒蛋白。蛋白质是生命功能的执行者,其表达水平和修饰状态可以反映宿主的免疫状态。目前,已有证据表明 IAV 利用宿主蛋白发生磷酸化和泛素化等翻译后修饰来调节其功能。一项质谱鉴定

结果显示 IAV NP 和核输出蛋白 NEP 均存在磷酸化修饰<sup>[79]</sup>。在 vRNP 的正常组装过程中, NP 作为功能核心, 通过结合 vRNA 且在其长链上发生寡聚化形成低聚物而发挥功能。然而 NP 的磷酸化修饰会导致其单体结构发生扭曲, 不能正常形成低聚物, 最终影响 vRNP 形成、病毒基因表达和病毒复制等过程<sup>[62-63]</sup>。去磷酸化修饰是磷酸化修饰的逆过程, 普遍存在 IAV 的生命周期中, 如细胞分裂周期因子 25B (cell division cycle 25 B, CDC25B) 是 CDC25 磷酸酶家族的成员, 主要介导细胞周期蛋白依赖性激酶的去磷酸化并调节细胞分裂周期。有新发现表明 CDC25B 可通过促进 NP 的去磷酸化, 从而提高流感病毒聚合酶活性、NP 的寡聚化和核输出, 这对于调节 NP 的功能和 IAV 的生命周期至关重要<sup>[64]</sup>。

**3.2 抑制 vRNP 核输出** 在感染晚期, vRNP 核输出对 IAV 感染性和致病性起关键作用, 抑制 vRNP 核输出是对抗流感增殖的有效策略之一。hnRNPAB 作为一种细胞核中丰富的 RNA 结合蛋白, 在 IAV 感染期间与 NP 相互作用<sup>[80-82]</sup>。其通过抑制病毒 mRNA 与输出因子结合蛋白 (RNA and export factor binding proteins, REF) 或核 RNA 输出因子 1 (nuclear RNA export factor 1, NXF1) 的结合来抑制病毒 mRNA 核输出<sup>[83]</sup>。Liu 等<sup>[84]</sup> 通过免疫荧光显微镜观察 IAV 感染 MDCK 细胞后不同时间点 NP 的定位情况, 发现人细胞极性蛋白 (lethal giant larvae 2, Lgl2) 过表达的细胞中 NP 在细胞核中发生滞留。与正常 MDCK 细胞相比, 发现细胞间闭合蛋白 Claudin-1 的分布发生了变化, 即过表达 Lgl2 会损害细胞间的紧密连接屏障功能, 进一步诱导细胞发生极性变化并抑制 NP 核输出。

#### 4 影响 vRNP 组装的宿主因子

在细胞质翻译形成的子代病毒蛋白再次入核, 聚合酶三聚体同 NP、vRNA 合成新的 vRNP。vRNP 出核到达质膜进行组装和出芽, vRNP 的高效组装对于病毒生命周期同样至关重要<sup>[8]</sup>。DDX39B 属于 DDX 家族成员之一, 在 RNA 代谢的相关过程中发挥着重要作用。Morris 等<sup>[85]</sup> 发现 DDX39B 可通过介导 NP-RNA 相互作用进而促进 vRNP 组装。Ly-1 抗体反应克隆 (ly-1 antibody reactive clone, LYAR) 蛋白通过增强 NP-PA 之间的相互作用促进 NP 与聚合酶的结合或者在 vRNP 组装过程中为 NP 招募新产生的 vRNA 和 cRNA, 进而促进 vRNP 组装、病毒基因组的转录和复制<sup>[86-87]</sup>。在 vRNP 组装阶段也存在 NP 的磷酸化修饰。宿主蛋白激酶 C (Protein kinase C, PKC) 家族成员可以调节 vRNP 组装, 其中活化的 PKC $\delta$  与聚合酶亚基 PB2 相互作用, 并在 IAV 感染宿主期间使 NP 磷酸化, 促进 NP 寡聚化和 vRNP 组装<sup>[86]</sup>。众所周知, 脆性 X 智力低下蛋白 (fragile X mental retardation protein, FMRP) 作为一种 RNA 结合蛋白, 其表达减少或者缺失会导致脆性 X 综合征 (fragile X syndrome, FXS)。周卓等<sup>[88]</sup> 研究了 FMRP 在流感病毒感染中的作用, 证实 FMRP 通过与 NP 相互作用而刺激 vRNP 组装, 同时通过点突变实验验证了破坏 FMRP-NP 的结合可消除 FMRP 参与 vRNP 组装的能力, 进一步表明了 FMRP 是促进 vRNP 组装的关键宿主因子之一。干扰 NP 与 RNA 的结合过程会直接影响 vRNP 的组装, 进而影响流感病毒的出芽和释放, 导致流感病毒无法继续感染周围细胞。

#### 5 其他

对 IAV 复制具有抑制作用的宿主因子还有腺苷酸环化酶单蛋白-1 (adeny late cyclase-associated protein 1, CAP1)、宿主因子着丝粒蛋白 V (centromere protein V, CENPV, 又称为 p30) 等, 但具体作用机制尚不清楚<sup>[89-90]</sup>。上述这些宿主因子可能作为潜在抗流感病毒的靶点, 为完善宿主因子与 IAV NP 相互作用网络提供理论支持。宿主因子对 IAV 的抑制或促进作用与众多因素相关。宿主核素是一种核仁的主要 RNA 结合蛋白, 在流感病毒感染早期, 核素与 NP 在受感染细胞的细胞质中相互作用。Terrier 等<sup>[23]</sup> 发现宿主核素与 H3N2 的 NP 相互作用, 有助于 vRNP 核转运和病毒复制。然而 Kumar 等<sup>[91]</sup> 研究显示宿主核素与 2009 年大流行 H1N1 的 NP 相互作用后, 在感染晚期抑制病毒基因的表达。这可能是由于使用了不同毒株来源的核蛋白。一种宿主因子可能与不同的毒株存在相互作用, 但所发挥的效应具有毒株特异性。miRNA 是一类小型非编码单链 RNA, 在调节宿主与病毒蛋白的作用中发挥重要作用, 这与大量复杂机制相关, 目前尚未完全清楚。现有数据表明一种新的机制, IAV 在感染早期刺激 mTOR 通路, 而在感染晚期 miR-101 会抑制 mTOR 的表达, 影响流感病毒传播<sup>[92]</sup>。在寻找新靶点的同时, 人们逐渐意识到人体自身细胞免疫的重要性, 如记忆 T 细胞靶向识别流感病毒内部的保守蛋白, 可与流感病毒的多种亚型发生交叉反应, 随后对流感病毒感染的细胞提供一定的保护作用。交叉反应性记忆 T 细胞虽然不能预防流感病毒感染, 但能帮助机体更快地清除病毒<sup>[93]</sup>。

#### 6 问题及展望

根据世界卫生组织的数据显示, 全球每年约有 10 亿例季节性流感病例, 导致 29 万至 65 万人因严重的呼吸道疾病相关并发症而死亡, 其中 IAV 是造成感染和死亡的主要原因<sup>[94]</sup>。IAV 极易发生变异, 通过抗原漂移和抗原转变产生多种亚型来逃避宿主免疫防御机制。目前通常采用抗病毒药物和接种疫苗这两种方式来抵抗流感病毒。常用的抗流感病毒药物一种是金刚烷类药物, 其阻断的是流感病毒 M2 蛋白通道<sup>[95]</sup>; 另一种药物磷酸奥司他韦, 不是直接抑制 IAV 病毒蛋白的合成, 而是控制机体对抗流感时产生的炎症反应<sup>[96]</sup>。由于 IAV 病毒蛋白的强变异性和抗病毒药物的耐药性, 使抗病毒药物的研发价值受到限制。接种流感疫苗仍是预防流感病毒感染、控制重症流感和死亡是有效手段。而疫苗的研发时间长, 对于传播迅速且易变异的流感病毒来说, 疫苗发挥作用的时效性差。因此, 现有的抗病毒药物和流感疫苗对于抗原不断变异的流感病毒来说, 无法充分发挥作用。NP 作为 IAV 的核心蛋白, 结构高度保守, 介导病毒正常生命周期的进行, 成为抗流感病毒研究热点。因此以 NP 为靶点研发疫苗或设计新型抗病毒药物将引起更多科研工作者的关注。从现有资料了解宿主因子与 NP 相互作用的具体机制, 有助于了解 IAV 的致病机理, 为防治流感病毒的研究提供新思路。希望随着越来越多宿主因子的发现以及预防和治疗流感病毒手段技术的不断改进, 流感病毒感染导致的重症或死亡情况能够得到更有效的控制。

#### 【参考文献】

- [1] 赵宏伟, 谢正德, 许黎黎. 流感病毒相关性脑病/脑炎研究进展 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021(15): 1194-1198.
- [2] Cheung TKW, Poon LLM. Biology of influenza a virus [J]. Ann

- N Y Acad Sci, 2007, 1102:1-25.
- [3] Wright PF, Neumann G, Kawaoka Y. In fields virology[M]. 5th Edition. 2007.
- [4] Pinto LH, Holsinger LJ, Lamb RA. Influenza virus M2 protein has ion channel activity [J]. Cell, 1992, 69(3):517-528.
- [5] Te Velthuis AJW, Fodor E. Influenza virus RNA polymerase: insights into the mechanisms of viral RNA synthesis [J]. Nat Rev Microbiol, 2016, 14(8):479-493.
- [6] Fodor E, Smith M. The PA subunit is required for efficient nuclear accumulation of the PB1 subunit of the influenza A virus RNA polymerase complex [J]. J Virol, 2004, 78(17):9144-9153.
- [7] Deng T, Sharps J, Fodor E, et al. In vitro assembly of PB2 with a PB1-PA dimer supports a new model of assembly of influenza A virus polymerase subunits into a functional trimeric complex [J]. J Virol, 2005, 79(13):8669-8674.
- [8] Arranz R, Coloma R, Chichón FJ, et al. The structure of native influenza virion ribonucleoproteins [J]. Science, 2012, 338(6114):1634-1637.
- [9] Eisfeld AJ, Neumann G, Kawaoka Y. At the centre: influenza A virus ribonucleoproteins [J]. Nat Rev Microbiol, 2015, 13(1):28-41.
- [10] Wang L, Fu B, Li W, et al. Comparative influenza protein interactomes identify the role of plakophilin 2 in virus restriction [J]. Nat Commun, 2017, 8:13876.
- [11] Watanabe T, Kawakami E, Shoemaker JE, et al. Influenza virus-host interactome screen as a platform for antiviral drug development [J]. Cell Host Microbe, 2014, 16(6):795-805.
- [12] Zhao M, Wang L, Li S. Influenza A virus-host protein interactions control viral pathogenesis [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(8):1673.
- [13] Akarsu H, Burmeister W P, Petosa C, et al. Crystal structure of the M1 protein-binding domain of the influenza A virus nuclear export protein (NEP/NS2) [J]. EMBO J, 2003, 22(18):4646-4655.
- [14] Moreira EA, Weber A, Bolte H, et al. A conserved influenza A virus nucleoprotein code controls specific viral genome packaging [J]. Nat Commun, 2016, 7:12861.
- [15] Gui X, Ge P, Wang X, et al. Identification of a highly conserved and surface exposed B-cell epitope on the nucleoprotein of influenza A virus [J]. J Med Virol, 2014, 86(6):995-1002.
- [16] Vreede FT, Ng AKL, Shaw PC, et al. Stabilization of influenza virus replication intermediates is dependent on the RNA-binding but not the homo-oligomerization activity of the viral nucleoprotein [J]. J Virol, 2011, 85(22):12073-12078.
- [17] Hutchinson EC, Fodor E. Nuclear import of the influenza A virus transcriptional machinery [J]. Vaccine, 2012, 30(51):7353-7358.
- [18] Wang P, Palese P, O'Neill RE. The NPI-1/NPI-3 (karyopherin alpha) binding site on the influenza A virus nucleoprotein NP is a nonconventional nuclear localization signal [J]. J Virol, 1997, 71(3):1850-1856.
- [19] O'Neill RE, Palese P. NPI-1, the human homolog of SRP-1, interacts with influenza virus nucleoprotein [J]. Virology, 1995, 206(1):116-125.
- [20] Gabriel G, Herwig A, Klenk H-D. Interaction of polymerase subunit PB2 and NP with importin alpha 1 is a determinant of host range of influenza A virus [J]. PLoS Pathog, 2008, 4(2):e11.
- [21] Mi Y, Thomas SD, Xu X, et al. Apoptosis in leukemia cells is accompanied by alterations in the levels and localization of nucleolin [J]. J Biol Chem, 2003, 278(10):8572-8579.
- [22] Srivastava M, Pollard HB. Molecular dissection of nucleolin's role in growth and cell proliferation: new insights [J]. FASEB J, 1999, 13(14):1911-1922.
- [23] Terrier O, Carron C, De Chasse B, et al. Nucleolin interacts with influenza A nucleoprotein and contributes to viral ribonucleoprotein complexes nuclear trafficking and efficient influenza viral replication [J]. Sci Rep, 2016, 6:29006.
- [24] Batra J, Tripathi S, Kumar A, et al. Human Heat shock protein 40 (Hsp40/DnaJB1) promotes influenza A virus replication by assisting nuclear import of viral ribonucleoproteins [J]. Sci Rep, 2016, 6:19063.
- [25] Sharma K, Tripathi S, Ranjan P, et al. Influenza A virus nucleoprotein exploits Hsp40 to inhibit PKR activation [J]. PLoS One, 2011, 6(6):e20215.
- [26] Meurs E, Chong K, Galabru J, et al. Molecular cloning and characterization of the human double-stranded RNA-activated protein kinase induced by interferon [J]. Cell, 1990, 62(2):379-390.
- [27] Servant MJ, Grandvaux N, Hiscott J. Multiple signaling pathways leading to the activation of interferon regulatory factor 3 [J]. Biochem Pharmacol, 2002, 64(5-6):985-992.
- [28] Smith EJ, Marie I, Prakash A, et al. IRF3 and IRF7 phosphorylation in virus-infected cells does not require double-stranded RNA-dependent protein kinase R or Ikappa B kinase but is blocked by Vaccinia virus E3L protein [J]. J Biol Chem, 2001, 276(12):8951-8957.
- [29] Wang X, Jiang L, Wang G, et al. Influenza A virus use of BinCARD1 to facilitate the binding of viral NP to importin alpha 7 is counteracted by TBK1-p62 axis-mediated autophagy [J]. Cell Mol Immunol, 2022, 19(10):1168-1184.
- [30] Luo W, Zhang J, Liang L, et al. Phospholipid scramblase 1 interacts with influenza A virus NP, impairing its nuclear import and thereby suppressing virus replication [J]. PLoS Pathog, 2018, 14(1):e1006851.
- [31] Zhang J, Huang F, Tan L, et al. Host protein moloney leukemia virus 10 (mov10) acts as a restriction factor of influenza A virus by inhibiting the nuclear import of the viral nucleoprotein [J]. J Virol, 2016, 90(8):3966-3980.
- [32] Hsu WB, Shih JL, Shih JR, et al. Cellular protein HAX1 interacts with the influenza A virus PA polymerase subunit and impedes its nuclear translocation [J]. J Virol, 2013, 87(1):110-123.
- [33] Tafforeau L, Chantier T, Pradezynski F, et al. Generation and comprehensive analysis of an influenza virus polymerase cellular interaction network [J]. J Virol, 2011, 85(24):13010-13018.
- [34] Gao Q, Yang C, Ren C, et al. Eukaryotic translation elongation factor 1 delta inhibits the nuclear import of the nucleoprotein and PA-PB1 heterodimer of influenza A virus [J]. J Virol, 2020, 95(2):e01391-e01420.

- [35] 周星,毛彬力,申博存,等. 宿主限制性因子 MOV10 对 HBV 复制的影响[J]. 中华微生物学和免疫学杂志,2018,38(12):897-901.
- [36] Crawford LJ, Johnston CK, Irvine AE. TRIM proteins in blood cancers [J]. *J Cell Commun Signal*,2018,12(1):21-29.
- [37] Welchman RL, Gordon C, Mayer RJ. Ubiquitin and ubiquitin-like proteins as multifunctional signals [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*,2005,6(8):599-609.
- [38] Wu X, Wang J, Wang S, et al. Inhibition of influenza A virus replication by TRIM14 via its multifaceted protein-protein interaction with NP [J]. *Front Microbiol*,2019,10:344.
- [39] Patil G, Zhao M, Song K, et al. TRIM41-mediated ubiquitination of nucleoprotein limits influenza A virus infection [J]. *J Virol*,2018,92(16):e00905-18.
- [40] Di Pietro A, Kajaste-Rudnitski A, Oteiza A, et al. TRIM22 inhibits influenza A virus infection by targeting the viral nucleoprotein for degradation [J]. *J Virol*,2013,87(8):4523-4533.
- [41] Nisole S, Stoye JP, Saib A. TRIM family proteins: retroviral restriction and antiviral defence [J]. *Nat Rev Microbiol*,2005,3(10):799-808.
- [42] Dong C, Sun X, Guan Z, et al. Modulation of influenza A virus replication by microRNA-9 through targeting MCIPI1 [J]. *J Med Virol*,2017,89(1):41-48.
- [43] Liu C, Zhang A, Guo J, et al. Identification of human host proteins contributing to H5N1 influenza virus propagation by membrane proteomics [J]. *J Proteome Res*,2012,11(11):5396-5405.
- [44] 陈梦苹,崔晓兰,郭姗姗. 与甲型流感病毒 NP 蛋白相互作用的宿主因子的筛选与分析[J]. 病毒学报,2022,38(2):385-393.
- [45] Elbahesh H, Bergmann S, Russell C J. Focal adhesion kinase (FAK) regulates polymerase activity of multiple influenza A virus subtypes [J]. *Virology*,2016,499:369-374.
- [46] Bergmann S, Elbahesh H. Targeting the proviral host kinase, FAK, limits influenza a virus pathogenesis and NFkB-regulated pro-inflammatory responses [J]. *Virology*,2019,534:54-63.
- [47] Elbahesh H, Cline T, Baranovich T, et al. Novel roles of focal adhesion kinase in cytoplasmic entry and replication of influenza A viruses [J]. *J Virol*,2014,88(12):6714-6728.
- [48] 王丰,施一公. 26S 蛋白酶体的结构生物学研究进展[J]. 中国科学:生命科学,2014,44(10):965-974.
- [49] 余婷,关洪鑫,欧阳松应. 蛋白酶体调节颗粒的结构生物学特征及其功能 [J]. 中国生物化学与分子生物学报,2021,37(03):270-288.
- [50] Liao TL, Wu CY, Su WC, et al. Ubiquitination and deubiquitination of NP protein regulates influenza A virus RNA replication [J]. *EMBO J*,2010,29(22):3879-3890.
- [51] Collart MA, Panasenko OO. The Ccr4-not complex [J]. *Gene*,2012,492(1):42-53.
- [52] Lin YC, Jeng KS, Lai MMC. CNOT4-mediated ubiquitination of influenza A virus nucleoprotein promotes viral RNA replication [J]. *mBio*,2017,8(3):e00597-e00617.
- [53] de Lucas S, Peredo J, Marion RM, et al. Human stau1 protein interacts with influenza virus ribonucleoproteins and is required for efficient virus multiplication [J]. *J Virol*,2010,84(15):7603-7612.
- [54] McCormick C, Khapersky D A. Translation inhibition and stress granules in the antiviral immune response [J]. *Nat Rev Immunol*,2017,17(10):647-660.
- [55] Thulasi Raman SN, Liu G, Pyo HM, et al. DDX3 interacts with influenza A virus NS1 and NP proteins and exerts antiviral function through regulation of stress granule formation [J]. *J Virol*,2016,90(7):3661-3675.
- [56] Lin RJ, Chien HL, Lin SY, et al. MCIPI1 ribonuclease exhibits broad-spectrum antiviral effects through viral RNA binding and degradation [J]. *Nucleic Acids Res*,2013,41(5):3314-3326.
- [57] Lin RJ, Chu JS, Chien HL, et al. MCIPI1 suppresses hepatitis C virus replication and negatively regulates virus-induced proinflammatory cytokine responses [J]. *J Immunol*,2014,193(8):4159-4168.
- [58] Liu S, Qiu C, Miao R, et al. MCIPI1 restricts HIV infection and is rapidly degraded in activated CD4+ T cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2013,110(47):19083-19088.
- [59] Nailwal H, Sharma S, Mayank AK, et al. The nucleoprotein of influenza A virus induces p53 signaling and apoptosis via attenuation of host ubiquitin ligase RNF43 [J]. *Cell Death Dis*,2015,6:e1768.
- [60] Cao L, Liu S, Li Y, et al. The nuclear matrix protein SAFA surveils viral RNA and facilitates immunity by activating antiviral enhancers and super-enhancers [J]. *Cell Host Microbe*,2019,26(3):369-384.
- [61] Jean-Philippe J, Paz S, Caputi M. hnRNP A1: the Swiss army knife of gene expression [J]. *Int J Mol Sci*,2013,14(9):18999-19024.
- [62] Lemieux B, Blanchette M, Monette A, et al. A Function for the hnRNP A1/A2 Proteins in Transcription Elongation [J]. *PLoS One*,2015,10(5):e0126654.
- [63] Kaur R, Batra J, Stuchlik O, et al. Heterogeneous ribonucleoprotein A1 (hnRNP A1) interacts with the nucleoprotein of the influenza a virus and impedes virus replication [J]. *Viruses*,2022,14(2):199.
- [64] Qu H, Li J, Yang L, et al. Influenza A virus-induced expression of ISG20 inhibits viral replication by interacting with nucleoprotein [J]. *Virus Genes*,2016,52(6):759-767.
- [65] Turan K, Mibayashi M, Sugiyama K, et al. Nuclear MxA proteins form a complex with influenza virus NP and inhibit the transcription of the engineered influenza virus genome [J]. *Nucleic Acids Res*,2004,32(2):643-652.
- [66] Wang P, Song W, Mok B WY, et al. Nuclear factor 90 negatively regulates influenza virus replication by interacting with viral nucleoprotein [J]. *J Virol*,2009,83(16):7850-7861.
- [67] Rodriguez Boulan E, Sabatini DD. Asymmetric budding of viruses in epithelial monolayers: a model system for study of epithelial polarity [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,1978,75(10):5071-5075.
- [68] Yu M, Liu X, Cao S, et al. Identification and characterization of three novel nuclear export signals in the influenza A virus nucleoprotein [J]. *J Virol*,2012,86(9):4970-4980.
- [69] Ng A KL, Zhang H, Tan K, et al. Structure of the influenza virus A H5N1 nucleoprotein: implications for RNA binding,

- oligomerization, and vaccine design [J]. *FASEB J*, 2008, 22 (10):3638-3647.
- [70] Chan WH, Ng AKL, Robb NC, et al. Functional analysis of the influenza virus H5N1 nucleoprotein tail loop reveals amino acids that are crucial for oligomerization and ribonucleoprotein activities [J]. *J Virol*, 2010, 84(14):7337-7345.
- [71] Zhang X, Lin X, Qin C, et al. Avian chaperonin containing TCP1 subunit 5 supports influenza A virus replication by interacting with viral nucleoprotein, PB1, and PB2 proteins [J]. *Front Microbiol*, 2020, 11:538355.
- [72] Kubota H. Function and regulation of cytosolic molecular chaperone CCT [J]. *Vitam Horm*, 2002, 65:313-331.
- [73] Bourke GJ, El Alami W, Wilson SJ, et al. Slow axonal transport of the cytosolic chaperonin CCT with Hsc73 and actin in motor neurons [J]. *J Neurosci Res*, 2002, 68(1):29-35.
- [74] Ye Q, Krug RM, Tao YJ. The mechanism by which influenza A virus nucleoprotein forms oligomers and binds RNA [J]. *Nature*, 2006, 444(7122):1078-1082.
- [75] Jaulmes A, Sansilvestri-Morel P, Rolland-Valognes G, et al. Nox4 mediates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 via p38 MAPK pathway in cultured human endothelial cells [J]. *Thromb Res*, 2009, 124(4):439-446.
- [76] Imai H, Shinya K, Takano R, et al. The HA and NS genes of human H5N1 influenza A virus contribute to high virulence in ferrets [J]. *PLoS Pathog*, 2010, 6(9):e1001106.
- [77] Nencioni L, De Chiara G, Sgarbanti R, et al. Bcl-2 expression and p38MAPK activity in cells infected with influenza A virus: impact on virally induced apoptosis and viral replication [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(23):16004-16015.
- [78] Bortz E, Westera L, Maamary J, et al. Host- and strain-specific regulation of influenza virus polymerase activity by interacting cellular proteins [J]. *mBio*, 2011, 2(4):e00151-11.
- [79] Hutchinson EC, Denham EM, Thomas B, et al. Mapping the phosphoproteome of influenza A and B viruses by mass spectrometry [J]. *PLoS Pathog*, 2012, 8(11):e1002993.
- [80] Berson A, Barbash S, Shaltiel G, et al. Cholinergic-associated loss of hnRNP-A/B in Alzheimer's disease impairs cortical splicing and cognitive function in mice [J]. *EMBO Mol Med*, 2012, 4(8):730-742.
- [81] Fukuda N, Fukuda T, Sinnamon J, et al. The transacting factor CBF-A/HnRNP binds to the A2RE/RTS element of protamine 2 mRNA and contributes to its translational regulation during mouse spermatogenesis [J]. *PLoS Genet*, 2013, 9(10):e1003858.
- [82] Raju CS, Gritz C, Nord Y, et al. In cultured oligodendrocytes the A/B-type hnRNP CBF-A accompanies MBP mRNA bound to mRNA trafficking sequences [J]. *Mol Biol Cell*, 2008, 19(7):3008-3019.
- [83] Wang X, Lin L, Zhong Y, et al. Cellular hnRNPAB binding to viral nucleoprotein inhibits flu virus replication by blocking nuclear export of viral mRNA [J]. *iScience*, 2021, 24(3):102160.
- [84] Liu J, Wang H, Fang M, et al. A human cell polarity protein Lgl2 regulates influenza A virus nucleoprotein exportation from nucleus in MDCK cells [J]. *J Biosci*, 2020, 45.
- [85] Morris AK, Wang Z, Ivey AL, et al. Cellular mRNA export factor UAP56 recognizes nucleic acid binding site of influenza virus NP protein [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 525(2):259-264.
- [86] Mondal A, Dawson AR, Potts GK, et al. Influenza virus recruits host protein kinase C to control assembly and activity of its replication machinery [J]. *Elife*, 2017, 6:e26910.
- [87] Yang C, Liu X, Gao Q, et al. The nucleolar protein LYAR facilitates ribonucleoprotein assembly of influenza A virus [J]. *J Virol*, 2018, 92(23):e01042-18.
- [88] Zhou Z, Cao M, Guo Y, et al. Fragile X mental retardation protein stimulates ribonucleoprotein assembly of influenza A virus [J]. *Nat Commun*, 2014, 5:3259.
- [89] 姜水涛, 赵玉辉, 周圆, 等. 流感病毒 NP 蛋白与宿主蛋白 CAP1 相互作用的研究 [J]. *中国预防兽医学报*, 2016, 38(7):513-517.
- [90] 温霞, 赵玉辉, 李奇兵, 等. 宿主因子 CENPV 与流感病毒 NP 蛋白相互作用的研究 [J]. *中国预防兽医学报*, 2021, 43(01):1-6.
- [91] Kumar D, Broor S, Rajala MS. Interaction of host nucleolin with influenza A virus nucleoprotein in the early phase of infection limits the late viral gene expression [J]. *PLoS One*, 2016, 11(10):e0164146.
- [92] Sharma S, Chatterjee A, Kumar P, et al. Upregulation of miR-101 during influenza A Virus infection abrogates viral life cycle by targeting mTOR pathway [J]. *Viruses*, 2020, 12(4):444.
- [93] 苏敏, 黄俊琼. 流感病毒交叉反应性记忆 T 细胞的研究进展 [J]. *微生物学通报*, 2022, 49(02):724-736.
- [94] World Health Organization. 2023, Influenza (Seasonal). [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
- [95] Hung HC, Liu CL, Hsu JTA, et al. Development of an anti-influenza drug screening assay targeting nucleoproteins with tryptophan fluorescence quenching [J]. *Anal Chem*, 2012, 84(15):6391-6399.
- [96] 陈冠达, 尹姣. 乌司他丁联合磷酸奥司他韦治疗重症甲型 H1N1 流感肺炎的效果 [J]. *中国药物经济学*, 2022, 17(6):90-92, 117.

【收稿日期】 2023-09-12 【修回日期】 2023-12-01