

禽流感病毒激活细胞高尔基体应激反应中 TFE3 通路促进病毒复制的机制

摘要: 细胞器应激反应在病毒生命周期中发挥重要作用,而高尔基体应激反应在流感病毒感染过程中的作用尚不清楚。2024年12月9日,扬州大学兽医学院彭大新教授科研团队和上海交通大学/中国农业科学院上海兽医研究所丁铲研究员科研团队联合在 *PLoS Pathogens* 杂志上发表了题为“H5 subtype avian influenza virus induces Golgi apparatus stress response via TFE3 pathway to promote virus replication”的研究论文。该研究发现,H5亚型禽流感病毒(AIV)能够诱导细胞高尔基体肿胀碎片化,即典型的高尔基体应激。进一步研究显示 AIV 感染可强烈激活高尔基体应激反应中的 TFE3 通路,激活 TFE3 通路可通过早期促进内体酸化及后期诱导糖基化酶表达来促进病毒复制。沉默 TFE3 能显著抑制 AIV 在细胞上的复制并可显著降低 AIV 对小鼠的致病力。该研究成果不仅加深理解了细胞器应激反应在 AIV 感染中的作用,还为广谱抗病毒药物的研发提供了潜在的靶点。

关键词: H5 亚型禽流感病毒;高尔基体应激;TFE3 通路

高尔基体存在于绝大多数真核细胞中,是细胞质中很重要的一种膜型细胞器,其主要功能为蛋白质的翻译后修饰以及蛋白质的运输。当大量非折叠蛋白蓄积在内质网中时,内质网会启动内质网应激反应来恢复内质网的稳态并提高蛋白质的折叠能力。作为内质网的下游细胞器,当大量蛋白质急需运输时或大量未经修饰的蛋白质蓄积在高尔基体中时,高尔基体也会发生高尔基体应激反应。已有研究表明,高尔基体应激反应可激活 3 条信号通路:HSP47 通路、TFE3 通路和 CREB3-ARF4 通路。

H5 亚型高致病性禽流感病毒(AIV)对禽类种群和人类健康构成重大威胁,不仅对家禽产业造成巨大损失,还对全球公共卫生造成危险。2024年12月9日,扬州大学兽医学院彭大新教授科研团队和上海交通大学/中国农业科学院上海兽医研究所丁铲研究员科研团队联合在 *PLoS Pathogens* 杂志发表的题为“H5 subtype avian influenza virus induces Golgi apparatus stress response via TFE3 pathway to promote virus replication”的研究论文,首次发现 H5 亚型 AIV 感染能引起细胞高尔基体应激反应,揭示了高尔基体应激反应 TFE3 通路对病毒复制调控的新机制,为开发抗病毒策略提供了新的理论基础。

研究发现,H5 亚型 AIV 能够引起高尔基体应激,表现为高尔基体肿胀碎片化。此外,该现象在大多数亚型的流感病毒中均可发生。进一步研究发现,H5 亚型 AIV 感染后能够引起高尔基体应激反应通路中 TFE3 通路强烈激活,而 HSP47 通路在

AIV 感染早期被激活,CREB3-ARF4 通路未被激活。通过对 TFE3 通路的研究发现,该通路对 H5 亚型 AIV 的复制至关重要,沉默后能抑制病毒复制并显著降低其对哺乳动物的致病力。值得注意的是,沉默该通路不仅对 AIV 感染有抑制作用,同时对新城疫病毒、水疱性口炎病毒和单纯疱疹病毒等病毒感染均有抑制作用。

流感病毒感染细胞的生活史表明,流感病毒需经吸附、侵入、脱壳、转录/复制、翻译、翻译后修饰、组装和释放的过程,而脱壳过程发生于内体。研究发现,不同于正常感染的 H5 亚型 AIV M1 蛋白呈现出点状聚集-弥散-入核的动态变化,TFE3 沉默后 H5 亚型 AIV M1 蛋白始终呈现出点状聚集态,说明早期内体不能向晚期内体转化,导致病毒滞留于内体不能完成脱壳过程,从而证明 TFE3 通路可以通过影响内体酸化调控 H5 亚型 AIV 的复制。已有研究表明,细胞未发生应激时,TFE3 高度磷酸化而与 14-3-3 蛋白互作存在于细胞质中。当大量未完全修饰的蛋白蓄积在高尔基体时,TFE3 会去磷酸化入核转录翻译糖基化修饰酶,促进高尔基体中蛋白质的修饰。因此,研究还发现 H5 亚型 AIV 介导的 TFE3 通路激活能够通过显著上调糖基化修饰酶的表达,促进 H5 亚型 AIV 糖蛋白翻译后修饰,调控 H5 亚型 AIV 的复制。

综上,该研究首次发现 AIV 感染后能够诱导细胞高尔基体应激反应,并激活 TFE3 高尔基体应激反应通路,揭示了 TFE3 通路的激活可以在早期促

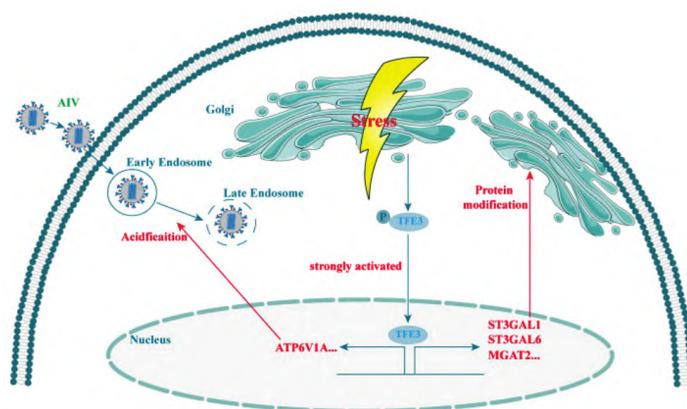


图 1 H5 亚型 AIV 经高尔基体应激反应 TFE3 通路调控病毒复制的分子机制

进内体成熟、在后期增强糖蛋白修饰帮助 AIV 复制的新机制(图 1)。此项研究结果有助于人们更好地理解细胞器应激在 AIV 感染中的作用,还为研发针对 AIV、新城疫病毒、水疱性口炎病毒等抗病毒药物提供了潜在的靶点。

评述论文链接:<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1012748>

评述论文来源:Yuncong Yin,Xianjin Kan,Xinyu Miao, Yingjie Sun,Sujuan Chen,Tao Qin,Chan Ding,Daxin Peng, Xiufan Liu.H5 subtype avian influenza virus induces Golgi apparatus stress response via TFE3 pathway to promote virus replication[J/OL]. *PLoS Pathogens*,2024 Dec 9;20(12):e1012748. doi:10.1371/journal.ppat.1012748.

(评述者 《中国兽医科学》编辑部;审核人 彭大新;责任编辑 张文举)