

宿主激酶调控小 RNA 病毒感染的研究进展

窦雪儿^{1,2,3}, 连瑞雅^{1,2,3,4}, 王娜^{1,2,3}, 李莎莎^{1,2,3,4*}, 李慧霞^{1,2,3*}

- 1 西北民族大学, 生物医学研究中心, 细胞基质疫苗关键技术与产业化教育部工程研究中心, 甘肃 兰州
- 2 西北民族大学, 生物医学研究中心, 甘肃省动物细胞技术创新中心, 甘肃 兰州
- 3 西北民族大学, 生物医学研究中心, 生物工程与技术国家民委重点实验室, 甘肃 兰州
- 4 西北民族大学, 生命科学与工程学院, 甘肃 兰州

窦雪儿, 连瑞雅, 王娜, 李莎莎, 李慧霞. 宿主激酶调控小 RNA 病毒感染的研究进展[J]. 微生物学报, 2025, 65(2): 551-566.

DOU Xue'er, LIAN Ruiya, WANG Na, LI Shasha, LI Huixia. Research progress in regulation of picornavirus infections by host kinases[J]. *Acta Microbiologica Sinica*, 2025, 65(2): 551-566.

摘要: 激酶是一种通过磷酸化作用调控细胞内信号传导的蛋白质, 可催化高能供体分子的磷酸基团转移至特定底物上, 是细胞功能的关键调节分子。激酶的功能多样, 能够调控底物蛋白质的活化、亚细胞定位及构象改变。近年来, 越来越多的研究表明, 宿主激酶在小 RNA 病毒感染过程中发挥着重要的调控作用。小 RNA 病毒科成员可引起人和动物的多种疾病, 曾在全球范围内引发严重的公共卫生问题, 并造成巨大的经济负担。全面了解小 RNA 病毒的感染过程有助于预防和治疗这些疾病。本文综述了宿主激酶调控小 RNA 病毒感染的研究进展, 旨在更全面地阐述宿主激酶与小 RNA 病毒的相互作用机制, 同时讨论了宿主激酶作为预防疾病的有效措施及其药物靶点的可操作性, 以期为未来开发新的抗小 RNA 病毒药物和疫苗研发提供启示。

关键词: 宿主激酶; 小 RNA 病毒; 调控; 感染机制

资助项目: 甘肃省青年科技基金(23JRRA1742, 21JR1RA212); 中央高校基本科研业务费专项资金(31920240116); 西北民族大学引进人才项目(xbmuyjrc2020021)

This work was supported by the Gansu Youth Science and Technology Fund (23JRRA1742, 21JR1RA212), the Fundamental Research Funds for the Central Universities (31920240116), and the Talent Introduction Research Projects of Northwest Minzu University (xbmuyjrc2020021).

*Corresponding authors. E-mail: LI Shasha, lishsh91@163.com; LI Huixia, lihui.xia@163.com

Received: 2024-09-13; Accepted: 2024-10-18; Published online: 2024-12-13

Research progress in regulation of picornavirus infections by host kinases

DOU Xue'er^{1,2,3}, LIAN Ruiya^{1,2,3,4}, WANG Na^{1,2,3}, LI Shasha^{1,2,3,4*}, LI Huixia^{1,2,3*}

1 Engineering Research Center of Key Technology and Industrialization of Cell-based Vaccine, Ministry of Education, Biomedical Research Center, Northwest Minzu University, Lanzhou, Gansu, China

2 Gansu Tech Innovation Center of Animal Cell, Biomedical Research Center, Northwest Minzu University, Lanzhou, Gansu, China

3 Key Laboratory of Biotechnology and Bioengineering of State Ethnic Affairs Commission, Biomedical Research Center, Northwest Minzu University, Lanzhou, Gansu, China

4 School of Life Sciences and Engineering, Northwest Minzu University, Lanzhou, Gansu, China

Abstract: Kinases are the major category of proteins that regulate intracellular signal transduction by phosphorylating target proteins. They catalyze the transfer of phosphate groups of high-energy donor molecules to specific substrates, serving as the key regulators of cell functions. Host kinases constitute a large protein family with diverse functions, guiding the activation, subcellular localization, and conformational changes of target proteins. In recent years, more and more studies have shown that host kinases play a regulatory role in the processes of picornavirus infections. Picornaviruses can cause a variety of diseases in human and animals. They lead to serious public health problems and huge economic burden in a global scope. A comprehensive understanding of the infection processes of picornaviruses is helpful for the prevention and treatment of these diseases. This paper reviews the research progress in the regulation of picornavirus infections by host kinases, aiming to comprehensively elucidate the mechanisms for interactions between host kinases and picornaviruses. At the same time, we discuss the potential of host kinases as effective treatments and drug targets against picornaviruses infection, aiming to provide implications for the development of new anti-picornavirus agents and vaccines in the future.

Keywords: host kinases; picornaviruses; regulation; infection mechanisms

宿主激酶广泛存在于真核细胞中，其家族成员众多，可达 500 多种^[1]。激酶转移磷酸基团至底物蛋白的特定氨基酸残基上，调节其活性、定位或分子间的相互作用，进而调控细胞信号转导、细胞代谢、细胞周期以及细胞应激等生物过程^[2]。近年来，激酶已成为许多生物学研究和药物开发的重要靶标。据报道，宿主激酶参与多种病毒的感染过程，如嗜肝 DNA 病毒、疱疹病毒、冠状病毒、正黏病毒、副黏病毒、黄病毒和小 RNA 病毒(Picornaviruses)等^[3-4]。其中

大多数小 RNA 病毒能够引发人兽共患病，严重威胁公共卫生安全^[5]。随着对小 RNA 病毒研究的深入，越来越多的证据表明，激酶在小 RNA 病毒的生命周期中扮演着重要角色^[6]。因此，深入探讨宿主激酶在小 RNA 病毒感染过程中的作用机制，对于理解病毒的致病及开发新的抗病毒策略具有重要意义。本文综述了宿主激酶在不同小 RNA 病毒感染中的调控机制，旨在探讨宿主激酶作为潜在抗病毒靶点的可能性，为小 RNA 病毒抗病毒药物的研发提供理论依据。

1 宿主激酶的种类和功能

宿主激酶在细胞周期进程、细胞生长、分化、迁移、代谢和凋亡等关键细胞过程中对蛋白质活性的控制发挥着重要作用^[7]。根据宿主激酶所结合的受体氨基酸的不同, 可将蛋白激酶分为 5 类, 即以蛋白质醇基为受体的蛋白质-丝氨酸/苏氨酸激酶类、以蛋白质酚基为受体的蛋白质-酪氨酸激酶类、以蛋白质碱性氨基酸基团为受体的蛋白质-组氨酸激酶类、以蛋白质半胱氨酸基团为受体的蛋白质-半胱氨酸激酶类和以蛋白质酰基为受体的蛋白质-酰基或谷氨酰激酶类, 其中蛋白质丝氨酸/苏氨酸激酶和蛋白质酪氨酸激酶是研究最为深入的 2 类激酶^[8]。除此之外, 依据序列相似性、进化保守性和功能特性的不同, 宿主激酶还包括一些非典型激酶和类蛋白激酶^[9]。

1.1 蛋白质丝氨酸/苏氨酸激酶

蛋白质丝氨酸/苏氨酸激酶在宿主蛋白激酶中占据绝大多数, 根据功能与结合位点的不同可大致将其分为 5 组: (1) AGC 组即依赖于环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)的蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA)、依赖于环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)的蛋白激酶 G (protein kinase G, PKG)和依赖于钙离子和磷脂的蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC); (2) 钙/钙调素依赖性蛋白激酶(Ca/calmodulin-dependent protein kinase, CAMK)组; (3) 酪蛋白激酶 1 (casein kinase 1, CK1)组; (4) CMGC 组, 即细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin dependent kinases, CDK)、有丝分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)、糖原合成酶激酶 3 (glycogen synthesis kinase 3, GSK3)和类细胞分裂周期激酶(cell division cycle-like kinase, CLK); (5) STE (sterile)组。

AGC 组包括 PKA、PKG、PKC 家族, 其主要功能是参与许多关键的细胞内信号转导通路^[10], 如 PKC 能够激活核因子- κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)信号, 从而显著增强干扰素(interferon, IFN)基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)介导的免疫反应^[11], PKC 还可以参与干扰素调节因子 3 (interferon regulatory factor-3, IRF-3)的激活和 I 型干扰素(type I interferon, IFN-I)的合成^[12]。CAMK 组包含多种依赖钙离子/钙调素的蛋白激酶, 当钙调素(calmodulin, CaM)结合了 Ca^{2+} 后, 会与 CAMK C 端的钙结合蛋白结构域(Ca^{2+} /CaM binding domain, CBD)结合, 从而使其自抑制结构域(auto-inhibitory domain, AID)打开, 并释放出 N 端的催化域, 由此激活 CAMK; CAMK 广泛参与调节细胞的多种生物学功能, 包括氨基酸和脂质代谢、离子通道/受体及神经递质的合成与释放、维持细胞内钙稳态等^[13]。CK1 组各激酶高度保守且在机体中广谱表达, 主要参与 DNA 加工修复、细胞增殖、细胞骨架动力学、囊泡运输、细胞凋亡和细胞分化等多种生物学过程^[14]。然而, 目前关于 CAMK 组和 CK1 组的激酶与病毒的相互作用鲜有报道。CMGC 组包括 CDK、MAPK、GSK3 和 CLK 家族, 在多个细胞信号通路中发挥关键作用, 包括细胞周期调控、增殖、分化、凋亡和基因表达调控过程^[15]。研究表明, p38 MAPK 可以通过调节干扰素合成和随后的干扰素信号转导来控制高致病性禽流感病毒 (highly pathogenic avian influenza viruses, HPAIV) 诱导的基因表达^[16]。STE 组主要分为 Sterile7、Sterile11 和 Sterile20 三个家族, 是 MAPK 信号通路的关键节点^[17]。这些激酶在细胞的信号传导网络中相互作用, 形成复杂的调控网络, 以确保细胞能够适应外界环境的变化。

1.2 蛋白质酪氨酸激酶

蛋白质酪氨酸激酶是分布在细胞膜表面的酶偶联型受体，一般分为受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTKs)和非受体酪氨酸激酶(non-receptor tyrosine kinases, NRTKs) 2类。RTKs 是一种跨膜糖蛋白，与同源配体结合后会被激活，并通过使受体本身(自体磷酸化)和下游信号蛋白上的酪氨酸残基磷酸化，将细胞外信号传递到细胞质中；据报道，受体酪氨酸激酶(anexelekto, Axl)是一种新型的新型冠状病毒(SARS-CoV-2)候选受体，它可能在促进人类呼吸系统的病毒感染中发挥重要作用，并且是未来临床干预策略的潜在目标^[18]。除了 RTKs 外，还有一个庞大的 NRTKs 家族，包括 Src、Jaks 和 Abl 等^[19]。研究表明，新城疫病毒(Newcastle disease virus, NDV)可以通过与含硅酸的神经节苷脂(gangliosides)结合，并诱导非受体酪氨酸激酶 Src 活化，通过 Src 激活多种信号通路以促进病毒通过小窝蛋白(caveolin)介导的内吞途径进入宿主巨噬细胞^[20]。日本乙型脑炎病毒(Japanese encephalitis virus, JEV)通过 caveolin 介导的内吞途径进入人脑微血管内皮细胞(human brain microvascular endothelial cells, HBMEC)时同样需要 Src 的参与^[21]。

除 RTKs 和 NRTKs 之外，还存在一种酪氨酸激酶样(tyrosine kinase-like, TKL)的蛋白激酶，其中的受体相互作用蛋白激酶(receptor-interacting protein kinase, RIPK)同时具有酪氨酸激酶和丝氨酸/苏氨酸激酶的活性^[22]。研究表明缺乏受体相互作用蛋白激酶 3 (receptor-interacting protein kinase-3, RIPK3)的小鼠极易感染西尼罗河病毒(West nile virus, WNV)，证明 RIPK3 对神经炎症具有重要的保护作用，并将 RIPK3 确立为控制神经病毒感染的关键宿主因子^[23]。

1.3 非典型蛋白激酶

非典型激酶是一类与传统蛋白激酶结构和作用机制不同的蛋白激酶^[24]，包括共济失调毛细血管扩张突变相关蛋白(ataxia-telangiectasia mutated proteins, ATM)、共济失调毛细血管扩张和 Rad3 相关蛋白(ataxia telangiectasia-mutated and Rad3-related kinase, ATR)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)等常见蛋白^[25]。它们在细胞生物学和病理生理学中具有重要意义。例如，mTOR 是磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B/mTOR, PI3K/Akt/mTOR)信号通路的关键激酶，该信号通路是细胞生长、增殖和存活的关键调节通路，与多种疾病尤其是癌症的发生和发展密切相关^[26]。Xiang 等研究表明 PI3K/Akt/mTOR 通路能够抑制乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)的复制过程^[27]。同时该通路还是 SARS-CoV-2 感染期间的重要信号通路，其能够促进 SARS-CoV-2 复制，使用该通路的抑制剂能够为抗 SARS-CoV-2 提供更为有效的治疗方法^[28]。因此，对非典型激酶的研究不仅有助于深入理解细胞信号传导的复杂机制，还能为相关疾病的治疗提供重要靶点。

1.4 类蛋白激酶

类蛋白激酶包括一系列脂质、糖类和其他小分子激酶，它们的功能与蛋白激酶相似，都是通过磷酸化脂质、糖类或其他小分子，在细胞内发挥重要的动态调节功能。例如，核黄素代谢中的关键酶核黄素激酶(riboflavin kinase, RFK)^[29]，它是一种类蛋白激酶，可以催化核黄素磷酸化为黄素单核苷酸(flavin mononucleotide, FMN)^[30]。胸苷激酶 1 (thymidine kinase 1, TK1) 是肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)发生发展进程中的一个关键驱动因素，敲除 TK1 能

有效缓解 HCC 的进展, 而过表达会显著加剧 HCC 的进展^[31]。

除此之外, 存在一些脂质的类蛋白激酶。例如, 脂质激酶家族中的 PI3K, 它能使细胞膜上磷脂酰肌醇环的 3-羟基磷酸化^[32]。Lambert 等研究表明, PI3K 与 MAPK 的信号通路在卡波氏肉瘤相关疱疹病毒(Kaposi's sarcoma-associated herpes virus, KSHV)感染和致病过程中发挥着至关重要的作用, 以这些通路为靶点能够抑制病毒的复制^[33]。

综上所述, 以上 4 类激酶都可参与调控病毒复制。本文重点讨论以上各类宿主激酶和小 RNA 病毒感染之间的相互作用关系, 表 1 列出了各类激酶与其调控的小 RNA 病毒。

2 宿主激酶对小 RNA 病毒感染的调控

小 RNA 病毒为无包膜、单股正链的 RNA 病毒, 它们的基因组从 7-10 kb 不等, 依次由 5' 非翻译区(untranslated region, UTR)、单个开放阅读框(open reading frame, ORF)、3' UTR 和 3' poly(A)尾组成^[63]。许多小 RNA 病毒是感染人类和家畜的重要病原体, 可感染中枢神经系统、肝脏、心脏、呼吸道和胃肠道; 根据组织嗜性不同, 小 RNA 病毒(picornavirus)可分为口蹄疫病毒属(Aphthovirus)、心病毒属(Cardiovirus)、肠病毒属(Enterovirus)、肝病毒属(Hepatovirus)和塞内卡病毒属(Senecavirus) 5 个属^[64]。

2.1 宿主激酶对口蹄疫病毒属病毒的调控机制

口蹄疫病毒(foot and mouth disease virus, FMDV)是口蹄疫病毒属的成员, 为口蹄疫的致病病原体; FMDV 基因组为正链 RNA, 长度约为 8.5 kb, 包含一个单股 RNA 分子, 基因组被包裹在由 4 种结构蛋白 VP1-VP4 形成的二十面

体衣壳中^[65]。FMDV 有 7 个血清型, 分别为 O、A、C、Asia1、SAT1、SAT2 和 SAT3 型, 各型之间无交叉保护反应; 这些亚型都可以感染哺乳动物, 特别是牛、猪和羊等偶蹄动物, 引起发烧、跛行以及口腔、蹄部、鼻和乳头上的水泡状病变等临床症状^[66]。此外, FMDV 还会损伤心脏, 从而引起感染, 导致幼畜高死亡率的发生; 然而 FMDV 并不会引起成年动物高死亡率的发生, 只会使动物体征衰弱包括体重减轻和产奶量下降等, 从而在长时间内丧失生产力^[67]。

FMDV 是对家畜危害最大的动物病毒之一。2021 年以来, 全球多个国家报告有口蹄疫疫情, 以亚洲和非洲最为严重; 境外毒株的传入, 造成我国口蹄疫疫情多发, 流行毒株较复杂, 需要持续强化针对性的高效疫苗研发和储备^[68]。因此, 急需深入阐明口蹄疫与宿主的相互作用机制。宿主激酶是一类参与宿主多个生物学过程的关键蛋白, 研究表明, 多个宿主激酶参与调控 FMDV 的感染过程, 具体的激酶与调控机制如下。

2.1.1 丝氨酸/苏氨酸激酶对口蹄疫病毒属病毒的调控机制

研究表明, 丝氨酸/苏氨酸激酶参与调控 FMDV 感染。Raf 丝氨酸/苏氨酸激酶的抑制剂索拉非尼(sorafenib)是一种抗癌药物, 索拉非尼剂量依赖地抑制 FMDV 复制; 进一步研究表明, 索拉非尼有望成为一种治疗 FMDV 感染的药物, 其作用机制可能是通过靶向丝氨酸/苏氨酸激酶来抑制 FMDV 复制^[69]。以上结果提示 Raf 可能对 FMDV 具有一定的调控作用, 但其详细机制还需进一步地探究。

AKT 又称蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB), 它能够激活 mTOR 信号通路进而调节自噬相关蛋白 5 (autophagy-related protein 5, ATG5)

表1 与各类宿主激酶相关的小RNA病毒

Table 1 Picornaviruses associated with various host kinases

Types of kinases	Kinases	Viruses	References
Serine/threonine kinases	AKT	FMDV	[34]
	TPL2	FMDV	[35]
	AKT2	CV	[36]
	MAPK	EMCV, TMEV, SVV	[37-40]
	p38MAPK	SVV	[40]
	AMPK	SVV	[40]
	ERK	TMEV, SVV, CV	[39-41]
	GSK-3 β	TMEV	[42]
	ILK	CV	[43]
	PKD	FMDV, HRV, PV	[44]
	Pak1	EV	[45]
	PKC α	EV	[45]
	MAP2K3	HAV	[46]
Tyrosine kinases	Tyrosine kinase	EMCV, HAV	[47-49]
	Abl	CV	[50]
	Fyn	CV	[50]
	p56Lck	CV	[51]
	JAK	EV, HAV	[52-53]
Other kinases	PI4KA	EMCV	[54]
	PI3K	EMCV	[55-57]
	PKR	FMDV, EMCV	[58-60]
	PERK	CV	[61]
	PIKFYVE	CV, PV, EV	[62]

FMDV: 口蹄疫病毒; CV: 柯萨奇病毒; EMCV: 脑心肌炎病毒; TMEV: 泰勒氏小鼠脑脊髓炎病毒; SVV: 塞内卡谷病毒; HAV: 甲型肝炎病毒; HRV: 人鼻病毒; PV: 脊髓灰质炎病毒; EV: 肠道病毒; AKT: 蛋白激酶B; AKT2: 蛋白激酶B2; TPL2: 肿瘤进展位点2; ERK: 细胞外信号调节激酶; GSK-3 β : 糖原合酶激酶3 β ; MAP2K3: 丝裂原活化蛋白激酶激酶3; PKD: 蛋白激酶D; ILK: 整合素连接激酶; Pak1: p21激活激酶; PKC α : 蛋白激酶C α ; AMPK: AMP激活的蛋白激酶; Abl, JAK: 酪氨酸激酶; p56Lck: 淋巴细胞特异性蛋白酪氨酸激酶; PI4KA: 磷脂酰肌醇4激酶III α ; PKR: 双链RNA依赖性蛋白激酶; PERK: PKR样内质网激酶; PIKFYVE: 含FYVE指磷酸肌醇激酶。

FMDV: Foot and mouth disease virus; CV: Coxsackievirus; EMCV: Encephalomyocarditis virus; TMEV: Theiler's murine encephalomyelitis virus; SVV: Seneca Valley virus; HAV: Hepatitis A virus; HRV: Human Rhinovirus; PV: Poliovirus; EV: Enterovirus; AKT: Protein kinase B; AKT2: Protein kinase B2; TPL2: Tumor progression locus 2; ERK: Extra-cellular signal-regulated kinase; GSK-3 β : Glycogen synthase kinase-3 β ; MAP2K3: Mitogen-activated protein kinase kinase-3; PKD: Protein kinase D; ILK: Integrin-linked kinase; Pak1: p21-activated kinases; PKC α : Protein kinase C α ; AMPK: AMP-activated protein kinase; Abl: Abelson kinase; JAK: Janus kinase; p56Lck: Lymphocyte-specific protein tyrosine kinase; PI4KA: Phosphatidylinositol 4-kinase III α ; PKR: Double-stranded RNA-dependent protein kinase; PERK: PKR-like endoplasmic reticulum kinase; PIKFYVE: Phosphoinositide kinase, five finger-containing.

的表达和自噬进程;有研究表明 AKT 激酶会协助 FMDV 完成其生命周期, AKT 通过与 FMDV 结构蛋白 VP3 合作在病毒感染期间促进自噬过程,在 AKT-mTOR-ATG5 依赖性自噬途径中与组蛋白去乙酰化酶 8 (histone deacetylase 8, HDAC8)相互作用,并降解 HDAC8, FMDV 得以逃避宿主的天然免疫反应;这是口蹄疫病毒进化出的一种策略,即在病毒感染期间通过自噬途径降解相关宿主蛋白来促进病毒复制^[34]。

病毒感染过程中与宿主的相互作用对感染的进程至关重要。TPL2 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,属于丝裂原活化蛋白激酶激酶(mitogen-activated protein kinase kinase kinase, MAP3K)家族,在病原感染中发挥着重要作用。Zhang 等的研究首次证明,宿主 TPL2 在 FMDV 复制过程中通过上调干扰素和抗病毒细胞因子的表达来发挥抗病毒作用^[35],间接抑制 FMDV 的复制。

2.1.2 其他激酶对口蹄疫病毒属病毒的调控机制

双链 RNA 依赖性蛋白激酶(double-stranded RNA-dependent protein kinase, PKR)在宿主抵抗病毒感染过程中发挥重要作用^[70]。病毒进入细胞开始复制后,细胞内 PKR 会检测到双链 RNA,随之被激活,进而磷酸化真核翻译起始因子 2 α (eukaryotic initiation factor 2 α , eIF2 α),这是一种翻译起始因子,其磷酸化会抑制蛋白质的合成,从而抑制病毒的复制和传播,这一研究说明了 PKR 具有抗病毒的特性^[71]。此外,Chinsangaram 等^[58]发现,PKR 可能抑制 FMDV 复制,为了证实这一猜想,作者用 PKR 抑制剂 2-氨基嘌呤处理猪和牛的细胞;与未处理的感染细胞相比,病毒的产量分别增加了 8.8 倍和 11.2 倍。上述研究证明了 PKR 在抑制 FMDV 复制中具有重要作用。同时在 FMDV 感染 PK-15 细胞的过程中, Li 等发现 FMDV 的非结构蛋白 3C^{pro}

通过溶酶体途径诱导 PKR 的降解,抑制细胞中 PKR 的表达和活化^[70],更加证实了 PKR 与 FMDV 二者存在相互拮抗作用。

综上所述,在病毒感染过程中,宿主激酶对病毒的调控方式多样。有些激酶能够抑制病毒的复制过程,同时在调控过程中也存在协同病毒进行生命周期的宿主激酶。

2.2 宿主激酶对心病毒属病毒的调控机制

心病毒属病毒可以感染多种哺乳动物,包括啮齿类动物和人类,其中研究较多的是脑心肌炎病毒(encephalomyocarditis virus, EMCV)和泰勒氏小鼠脑脊髓炎病毒(Theiler's murine encephalomyelitis virus, TMEV)^[72]。EMCV 可感染多种哺乳动物,导致脑炎、心肌炎、神经系统疾病、糖尿病和繁殖障碍等疾病,严重危害公共卫生安全^[73]。TMEV 可在易感株系小鼠的中枢神经系统中建立持续感染,并引发病状类似于人类多发性硬化症的自身免疫性脱髓鞘疾病, Tsunoda 等利用 TMEV 感染小鼠,诱导出了多发性硬化症、癫痫发作和心肌炎 3 种免疫媒介性的疾病模型^[74]。为了应对心病毒属病毒带来的公共卫生挑战,并利用这些病毒开发更多的疾病模型,对病毒的感染过程进行研究势在必行。已知多个宿主激酶控制心病毒属病毒感染的进程,具体激酶与调控机制如下。

2.2.1 丝氨酸/苏氨酸激酶对心病毒属病毒的调控机制

有报道称,EMCV 可能会通过反式激活应答 RNA 结合蛋白(transactivation response RNA-binding protein, TRBP)的磷酸化而减弱 IFN 应答,从而逃避宿主的天然免疫反应;机制研究显示,EMCV 感染宿主细胞后会引发 MAPK 对 TRBP 的磷酸化,从而激活 TRBP,减弱了 IFN 应答以促进病毒复制^[37]。该研究说明 MAPK 协

同 EMCV 复制过程。此外, 还有 2 种 MAPK 激酶, 细胞外信号调节激酶(extra-cellular signal-regulated kinase, ERK)和 p38 也可能影响 EMCV 复制, 研究发现, ERK 和 P38 的抑制剂(U0126 和 SB203580)能够阻断 EMCV 感染^[38], 证明 ERK 和 p38 在 EMCV 感染中可能存在一定的协同作用。

Moore 等^[39]报道, 在 TMEV 感染巨噬细胞期间, 内源性 IL-6 的表达依赖于 ERK 和 MAPK, 但在早期感染期间, IL-6 的表达量不足, 无法减少病毒复制, 而增加外源性 IL-6 可提高巨噬细胞对 TMEV 感染的抑制能力。此项研究为 ERK 和 MAPK 可能是抑制 TMEV 复制的潜在靶点提供理论依据。

Benítez-fernández 等构建出类似于原发进展型多发性硬化症(primary progressive multiple sclerosis, PPMS)的临床前模型, 即泰勒氏小鼠脑脊髓炎病毒诱导的脱髓鞘疾病(Theiler's mouse encephalomyelitis virus-induced demyelinated disease, TMEV-IDD), 通过该模型研究了糖原合酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) 的抑制剂即小分子 VP3.15; VP3.15 能延缓 TMEV 感染小鼠的进程, 改善运动障碍, 在治疗脱髓鞘疾病方面显示出了巨大的治疗潜力^[42]。研究证实, GSK-3 β 对于 TMEV 感染可能存在的协同作用。

2.2.2 酪氨酸激酶对心病毒属病毒的调控机制

Src 家族激酶(Src family kinases, SFKs)是一种非受体酪氨酸激酶。Freudenburg 等报道, 在病毒感染巨噬细胞时期的炎症基因表达中, SFKs 发挥了积极的调控作用, 抑制 SFKs 可减弱 EMCV 诱导的环氧化酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)等的表达, 从而减弱机体的抗病毒过程^[47]。同时, Dvorak 等^[48]发现, EMCV L 蛋白

的序列有一个位于中心位置的酪氨酸磷酸化基序(KYDEEWY), 该基序可被酪氨酸激酶识别; 在病毒感染过程中, EMCV 的 L 蛋白与锌结合后被磷酸化, 降低了病毒基因组翻译的效率。综上所述, SFKs 抑制了 EMCV 感染进程, 并对其复制过程有一定的抑制作用。然而并未证实发挥调控作用的具体 Src 激酶。

Li 等^[75]研究发现, Src 家族激酶对 EMCV 的感染过程有一定的调控作用, 证明 EMCV 通过内吞作用进入细胞, 其入侵 BHK21 细胞依赖于小窝蛋白-1 (caveolin-1)介导的内吞作用。据报道, 非受体酪氨酸激酶 Src 与 caveolin 介导的内吞途径相关^[20-21], 为进一步探究 EMCV 感染入侵的详细机制, 继续探索了 Src 在 EMCV 感染过程中的作用机制, 已确证 Src 促进 EMCV 的增殖(该数据尚未发表), 其具体机制的阐明将帮助我们深刻理解 Src 家族激酶与小 RNA 病毒的相互作用调控网络。

2.2.3 其他激酶对心病毒属病毒的调控机制

EMCV 在进行基因组复制时需要 PI4KA 的协助, 该激酶在 EMCV 的复制过程中起协同作用^[54]。雷帕霉素是磷脂酰肌醇 3 激酶-FK506 结合蛋白-雷帕霉素相关蛋白(phosphatidylinositol 3-kinase-FK506 binding protein-rapamycin-associated protein, PI3K-FKBP-FRAP)通路的抑制剂, 在 EMCV 感染后, 能轻度提升病毒蛋白质的合成水平, 并切断宿主细胞蛋白质的合成^[55], 反映出 PI3K 在病毒蛋白质合成过程中可能起到抑制作用。研究表明 PI3K 在 EMCV 感染巨噬细胞过程中起着核心作用, 当 EMCV 进入巨噬细胞后, PI3K 会被迅速短暂地激活并参与调控炎症基因的表达, 而将 PI3K 抑制后巨噬细胞就无法启动炎症反应和抗病毒反应, 并因细胞凋亡而死亡^[56]。同时, Prejean 等^[57]也证明了干扰素激活 PI3K 后, 可阻止 EMCV 诱导的细胞死

亡。综上所述, PI3K 在一定程度上能够抑制 EMCV 的感染过程, 延缓病毒引发的细胞死亡。

在建立 EMCV 持续感染模型的过程中发现, PKR 在原核细胞 U937 中的表达受到抑制后, 高度细胞溶解性的 EMCV 感染可转变为持续性感染; 由于 PKR 具有凋亡潜能, EMCV 在感染缺乏 PKR 的 U937 细胞后, 由病毒诱导的凋亡被延迟, 造成了在 U937 细胞中 EMCV 的持续感染^[59]。Khabar 等^[60]也发现, PKR 的缺失会适度促进 EMCV 的生长周期。由此可见, PKR 可调控 EMCV 感染, 促进病毒感染进程。

2.3 宿主激酶对肠病毒属病毒的调控机制

肠病毒属的小 RNA 病毒包含脊髓灰质炎病毒(Poliovirus, PV)、柯萨奇病毒(Coxsackievirus, CV)和肠道病毒(Enterovirus, EV)等^[76]。肠道病毒感染机体后会在肠道内增殖, 很少导致肠道疾病, 主要引起神经系统、呼吸系统和皮肤黏膜损伤, 如脊髓灰质炎、无菌性脑膜炎、疱疹性咽峡炎、手足口病和急性出血性结膜炎等^[77]。根据病毒的组织嗜性将小 RNA 病毒进行分类, 能够引起普通感冒的鼻病毒也属于肠病毒属^[64]。目前, 对于宿主激酶调控肠病毒属病毒感染的研究进展较多, 具体激酶与调控机制如下。

2.3.1 丝氨酸/苏氨酸激酶对肠病毒属病毒的调控机制

研究表明, AKT2 参与各种心肌细胞信号转导过程, 包括对生存和新陈代谢非常重要的过程; 已知柯萨奇病毒 B3 (coxsackievirus B3, CVB3)是引起人类心肌炎最常见的病原体之一, 由于 AKT2 在 CVB3 感染中的作用尚不清楚, Kim 等^[36]利用 AKT2 基因敲除小鼠与野生型小鼠进行对照开展实验, 以此确定 AKT2 在 CVB3 介导的心肌炎中发挥的作用; 在急性心肌炎期间, 心肌细胞中的 AKT2 通过激活先天性免疫

应答, 使心脏免受损伤。综上所述, AKT2 可缓解病毒感染后带来的心脏损伤, 但其具体作用机制尚不明确。ERK 对 CVB3 的复制至关重要, 据报道, ERK 会在 CVB3 感染后被激活, 进而协同 CVB3 的复制^[41]。

细胞外基质蛋白激活整合素时会触发整合素连接激酶(integrin-linked kinase, ILK), 进而激活下游靶标, 包括 AKT 和 GSK-3 β 。Lowenstein^[43]的研究表明, ILK 在 CV 的生命周期中起着关键作用; CV 感染后会激活 ILK, 从而触发 AKT 信号转导, 进而抑制细胞凋亡途径, 并促进病毒复制。

PKD 参与控制高尔基体囊泡和脂质转运, 同时小 RNA 病毒的复制会重塑高尔基体膜和内质网膜, 研究发现 PKD 可能协助病毒复制^[78-79]。Guedán 等^[44]通过实验证明, PKD 在病毒复制中发挥积极作用, 他们利用小分子靶向 PKD, HRV 和 PV 的复制被抑制, 因此, PKD 可能是一种新的抗病毒药物靶点。

B 型肠道病毒(enterovirus B, EVB)可导致多种不同程度的急性感染。Marjomäki 等^[45]对病毒感染的侵入途径进行研究, 发现它们都具有显著相似性, 同时还发现 Pak1 和 PKC α 可协助病毒的感染与进入。

2.3.2 酪氨酸激酶对肠病毒属病毒的调控机制

另一类常见的蛋白激酶酪氨酸蛋白激酶主要分布于细胞膜表面^[80]。研究表明, 酪氨酸激酶 Abl 和 Fyn 被激活后, 可协助柯萨奇病毒 B (coxsackievirus B, CVB)的侵入; CVB 在感染初期必须穿过上皮细胞屏障, 引起紧密连接的完整性被短暂破坏, 进而感染细胞, 然而病毒无法单独从细胞表面进入; Coyne 等^[50]发现, CVB 可以利用糖鞘脂锚定蛋白(glycosphingolipid-anchored protein, GPI)衰变加

速因子(decay accelerating factor, DAF)介导的信号通路跨越上皮屏障;病毒附着于细胞表面的 DAF 后能够激活酪氨酸激酶 Abl, 引发依赖性肌动蛋白重排, 从而允许病毒向紧密连接处移动;同时, 病毒与 DAF 的相互作用还能激活酪氨酸激酶 Fyn, 而 Fyn 激酶是小窝蛋白磷酸化和病毒通过小窝蛋白途径运输到细胞内所必需的激酶之一。胎儿感染 CVB 后会导致严重的疾病, Delorme-Axford 等^[81]使用滋养细胞系和原代人滋养细胞来证明 CVB 进入极化胎盘滋养细胞的机制, 研究发现, CVB 进入胎盘滋养细胞的机制与上述跨越上皮细胞屏障的机制十分相似, 也需要 DAF 的结合, 并涉及病毒从细胞表面到细胞间紧密连接的重新定位;同时 CVB 进入胎盘滋养细胞还需要酪氨酸激酶 Src 家族成员的参与, 但涉及到的具体激酶尚未可知。Liu 等^[51]的研究表明, Src 家族 p56Lck 是 CVB3 在 T 细胞系中有效复制, 以及病毒在体内复制和持续存在所必需的激酶, 发现 p56Lck 可能协同 CVB3 的复制过程;野生型小鼠感染人类致病性 CVB3 会引起急性和症状严重的心肌炎、脑膜炎和扩张性心肌病等, 而缺乏 p56Lck 基因的小鼠感染后未出现 CVB3 引起的急性致病性和慢性心脏病的明显症状。这表明 p56Lck 是调控 CVB3 复制过程和致病性的重要宿主因子。

IFN-I 已被证明可以抑制肠道病毒 71 (enterovirus 71, EV71)的复制过程, 但其下游的具体机制尚未可知。Zheng 等^[52]的研究揭示, EV71 感染早期完整的 IFN- β 1b/JAK/STAT1/OAS3 先天性免疫反应途径, 即由 IFN- β 1b 通过 IFN- β 1b/JAK/STAT1 途径诱导 2',5'-寡腺苷酸合成酶 3 (2'-5'-oligoadenylate synthetases 3, OAS3) 以达成抑制 EV71 感染的目的, 其中酪氨酸激酶 JAK 在抑制 EV71 感染的过程中发挥积极作用。

2.3.3 其他激酶对肠病毒属病毒的调控机制

PERK 可参与调控 CVB3 的感染过程。内质网(endoplasmic reticulum, ER)是蛋白质合成、折叠和运输的重要细胞器, ER 功能受到干扰会导致未折叠或者错误折叠的蛋白质在 ER 腔内积累, 这种情况统称为内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERs); ERs 发生时, 会引发活化转录因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6) 和 PERK 的激活, 并诱导复杂的细胞保护信号通路活化, 以促进 ER 的平衡以及功能的恢复^[82]。C/EBP 同源蛋白 (C/EBP homologous protein, CHOP)是 ERs 相关凋亡途径中的重要分子, Cai 等^[61]在对 CVB3 诱导的急性病毒性心肌炎(acute viral myocarditis, AVMC)的研究中发现, CHOP 信号传导与该过程有关;实验证明 ERs/CHOP 信号通过促凋亡途径参与了 CVB3 诱导的 AVMC, 并为开发 AVMC 的治疗方案提供了新策略, 同时也是 PERK 间接调控病毒感染的有力证据。

Luo 等发现, 含 FYVE 指磷酸肌醇激酶 (phosphoinositide kinase, five finger-containing, PIKFYVE)可以调节内体分选转运复合体 (endosomal sorting complex required for transport, ESCRT)通路参与 RNA 病毒复制过程, 并在病毒的复制过程中起协同作用;且 PIKFYVE 的特异性抑制剂 YM201636 可以通过抑制 PIKFYVE 激酶从而阻断 ESCRT 通路和内体转运, 导致亚细胞组分中调控 EV71 进入和复制的复合物被破坏, 抑制细胞内 EV71 复制和病毒诱导的炎症反应;进一步研究发现, YM201636 能广泛抑制其他小 RNA 病毒的复制, 包括 CVB3 和 PV1^[62]。因此, 靶向 PIKFYVE 激酶的抑制剂有潜力成为开发小 RNA 病毒抗病毒药物的靶点。

2.4 宿主激酶对肝病毒属病毒的调控机制

肝病毒属中的甲型肝炎病毒 (hepatitis A

virus, HAV)是直径约 27 nm 的球形颗粒, 由 32 个壳微粒组成对称的二十面体核衣壳, 内含线型单股 RNA; HAV 具有 4 个结构蛋白, 即 VP1-VP4, 其中 VP1 与 VP3 为构成病毒衣壳蛋白的主要抗原多肽, 可诱导中和抗体的产生^[83]。HAV 是全球范围内急性病毒性肝炎的最主要诱因之一, 个别病例会出现急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)和慢加急性肝衰竭(acute on chronic liver failure, ACLF)^[84]。然而, 目前临床上还未出现有效的抗甲型肝炎病毒的药物, 因此急需揭示 HAV 与宿主之间的相互作用机制。宿主激酶是宿主进行生物学过程中必不可少的关键物质。据报道, 有多个宿主激酶调控 HAV 感染过程, 具体的激酶与调控机制如下。

2.4.1 丝氨酸/苏氨酸激酶对肝病毒属病毒的调控机制

丝氨酸/苏氨酸激酶丝裂原活化蛋白激酶激酶 3 (mitogen-activated protein kinase kinase-3, MAP2K3)可协助 HAV 的复制。氯化锌能有效对抗 HAV 感染, Kanda 等^[46]发现, 氯化锌抑制 HAV 复制可能与其抑制 MAP2K3 活性有关, 临床研究表明, MAP2K3 可以作为抗 HAV 感染的候选药物靶点, 并且通过抑制 MAP2K3 可防止感染 HAV 的患者最终发展为重症甲型肝炎。

2.4.2 酪氨酸激酶对肝病毒属病毒的调控机制

Sasaki-Tanaka 等^[49]利用稳定表达且携带萤火虫荧光素酶基因的 Huh7-HAV/Luc 细胞筛选抗 HAV 药物, 证明了酪氨酸激酶抑制剂马西替尼能抑制 HAV 亚基因组和基因组的复制, 同时抑制 HAV 蛋白的翻译, 证实了酪氨酸激酶对于 HAV 的复制具有一定的协同调控作用。此外, Kanda 等在非洲绿猴肾 GL37 细胞系中发现, JAK 抑制剂 SD-1029 和 AG490 通过降低 La 蛋白表达, 抑制 HAV 的内部核糖体进入位点

(internal ribosome entry sites, IRES)活性及病毒复制^[53], 表明 JAK 在 HAV 复制过程中发挥了重要作用。

2.5 宿主激酶对塞内卡病毒属病毒的调控机制

塞内卡谷病毒(Seneca Valley virus, SVV)是小 RNA 病毒科塞内卡病毒属的成员, 为单股正链 RNA 病毒, 基因组全长约 7.3 kb, 由 5'非编码区、单一且完整的 ORF、3'非编码区以及 poly (A)尾组成, 它的 ORF 编码一个多聚蛋白, 最终裂解为结构蛋白 VP1-VP4 和非结构蛋白 L、2A、2B、2C、3A、3B、3C 和 3D^[85]。SVV 感染引起猪口腔、口鼻和蹄部的水泡病变, 类似于口蹄疫的临床症状, 其他临床表现包括腹泻、厌食、嗜睡和神经系统症状等^[86]。近年来, SVV 疫情在中国、美国以及巴西等地不断报告, 造成了严重的经济损失^[87]。

SVV 能通过 PERK 和 ATF6 未折叠蛋白反应途径激活自噬, 并促进病毒复制; Song 等^[40]发现, SVV 感染激活丝氨酸/苏氨酸激酶 AMPK、ERK、MAPK 和 p38MAPK, 促进了自噬诱导和病毒复制的过程, 研究表明丝氨酸/苏氨酸激酶可调控 SVV 感染过程, 但是目前其他类宿主激酶调控 SVV 感染过程的研究较少, 该领域还有待深入探究。

综上所述, 各类宿主激酶可以在小 RNA 病毒的生命周期中发挥至关重要的作用, 但因其研究的局限性, 一些宿主激酶如何调控病毒的感染过程尚不清楚, 还需后续探索研究。如图 1 所示, 本文综述了在小 RNA 病毒感染细胞的不同阶段中, 各类宿主激酶与不同属别病毒之间的调控作用, 旨在揭示宿主激酶作为抗病毒药物潜在靶点的可能性, 为后续研究提供理论依据。

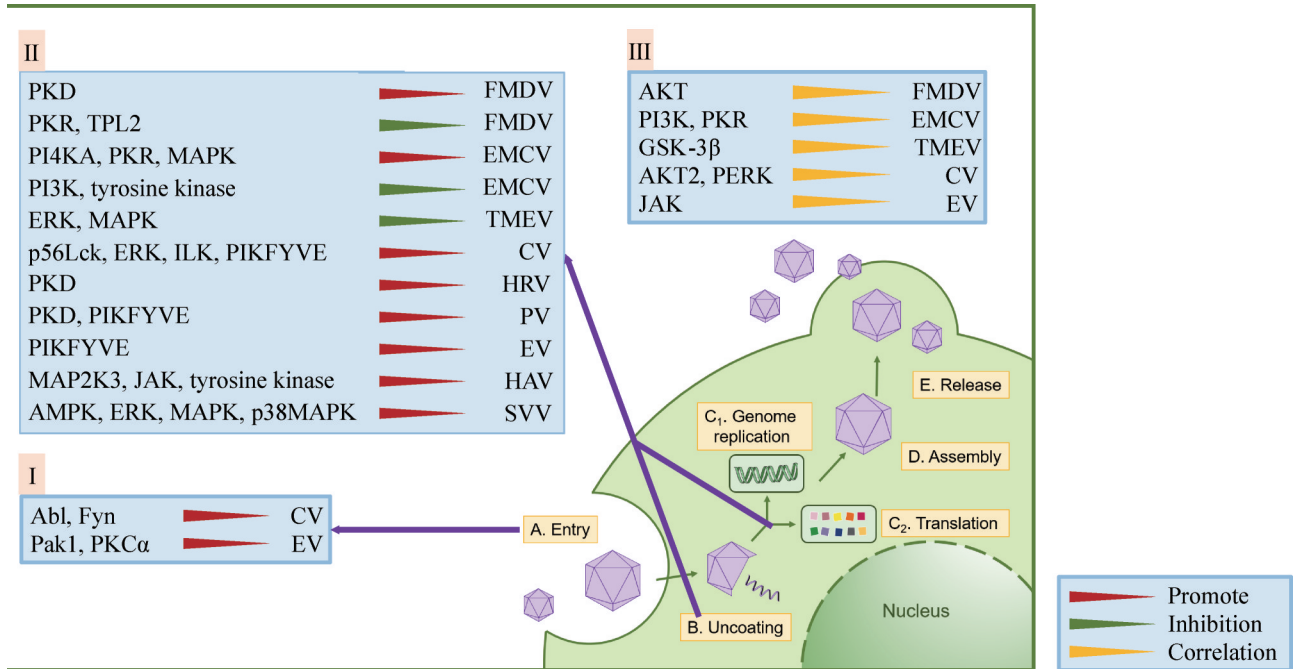


图1 宿主激酶对小RNA病毒感染过程的调控。I: 在小RNA病毒侵入宿主的过程中发挥调控作用的激酶; II: 小RNA病毒在宿主细胞内脱壳和复制过程中发挥调控作用的激酶; III: 参与小RNA病毒感染阶段但效应不明确的激酶。

Figure 1 The regulation of host kinase on the process of picornavirus infection. I: The kinases that regulate picornavirus entry; II: The kinases that involve in the uncoating and replication of picornavirus in host cells; III: The kinases that involve in picornavirus infection with unclear mechanisms.

3 总结与展望

宿主体内激酶的种类众多，它们都在小RNA病毒感染的各个阶段执行着不同的使命。目前，宿主激酶参与调控口蹄疫病毒属、肠病毒属和心病毒属病毒感染过程的研究较多。PKR、AKT和MAPK等激酶还有酪氨酸激酶家族成员均在小RNA病毒感染阶段发挥调控作用。虽然部分激酶对小RNA病毒感染的具体调控机制尚不明确，还需后续进一步地研究和确认，但是各种激酶抑制剂的作用也可以从侧面反映一种宿主激酶作用小RNA病毒感染过程调控的可能性，也揭示了开发这些激酶作为抗病毒药物的潜在靶点的重要意义。此外，宿主激酶调控肝病毒属和塞内卡病毒属病毒感染的研

究目前仍处于起步阶段，具有广阔的未来与应用前景。

宿主激酶对宿主本身来说是一种必不可少s的关键蛋白，发挥着重要的调节作用，尤其是在炎症反应和免疫应答中。在宿主与病毒的共进化中，有些病毒会开发出一种策略，利用与宿主激酶协同的方式逃避宿主的先天性免疫应答，从而建立感染。在共进化的过程中，还有一些宿主激酶可以拮抗病毒感染过程，在其中发挥着关键性作用。在未来，可以进一步深入探究宿主激酶调控小RNA病毒感染的具体机制，通过研究宿主激酶与小RNA病毒的相互作用，可以揭示如何阻断病毒的入侵、复制和释放等关键步骤，阐明宿主激酶在病毒感染中的具体作用，为开发新型抗病毒药物和治疗策略

提供重要的科学依据。同时聚焦于开发针对宿主激酶的特异性抑制剂或激活剂,以增强抗病毒免疫反应,为小RNA病毒感染提供新的治疗策略。此外,还可以结合患者的具体情况,研究患者基因组与激酶活性之间的关系,探索个体化治疗方案,可能为个体化抗小RNA病毒感染的防治提供新的思路。最后,通过与分子生物学、免疫学和药理学等多学科合作,推动在这一领域内的研究,有助于揭示宿主激酶在病毒感染过程中的潜在应用价值。

总之,宿主激酶调控小RNA病毒感染的研究具有广阔的未来发展空间和重要的研究价值,通过深入了解宿主激酶与病毒相互作用的机制,将开发出更有效的抗病毒药物和治疗策略,为防控病毒感染和保障公共卫生做出重要贡献。

作者贡献声明

窦雪儿:数据收集和处理及论文撰写;连瑞雅:数据收集和处理及论文修改;王娜:论文绘图及参与论文讨论;李莎莎:论文整体框架的设计、论文审阅与修改;李慧霞:论文构思和设计、论文修改。

作者利益冲突公开声明

作者声明不存在任何可能会影响本文所报告工作的已知经济利益或个人关系。

参考文献

[1] ATTWOOD MM, FABBRO D, SOKOLOV AV, KNAPP S, SCHIÖTH HB. Trends in kinase drug discovery: targets, indications and inhibitor design[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2021, 20(11): 839-861.

[2] LEOPOLD AV, CHERNOV KG, VERKHUSHA VV. Optogenetically controlled protein kinases for regulation of cellular signaling[J]. *Chemical Society Reviews*, 2018, 47(7): 2454-2484.

[3] PILLAIYAR T, LAUFER S. Kinases as potential therapeutic targets for anti-coronaviral therapy[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2022, 65(2): 955-982.

[4] KEATING JA, STRIKER R. Phosphorylation events during viral infections provide potential therapeutic targets[J]. *Reviews in Medical Virology*, 2012, 22(3): 166-181.

[5] 章金钢. 小RNA病毒——新型的基因工程疫苗载体[J]. *生物科学信息*, 1990, 6: 246-247.
ZHANG JG. Picornaviruses—novel genetically engineered vaccine vectors[J]. *Chinese Bulletin of Life Sciences*, 1990, 6: 246-247 (in Chinese).

[6] GARCÍA-CÁRCELES J, CABALLERO E, GIL C, MARTÍNEZ A. Kinase inhibitors as underexplored antiviral agents[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2022, 65(2): 935-954.

[7] CASTELO-SOCCIO L, KIM H, GADINA M, SCHWARTZBERG PL, LAURENCE A, O’ SHEA JJ. Protein kinases: drug targets for immunological disorders[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2023, 23(12): 787-806.

[8] HUNTER T. Protein kinase classification[J]. *Methods in Enzymology*, 1991, 200: 3-37.

[9] KANEV GK, GRAAF C, ESCH IJP, LEURS R, WÜRDINGER T, WESTERMAN BA, KOOISTRA AJ. The landscape of atypical and eukaryotic protein kinases[J]. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2019, 40(11): 818-832.

[10] LEROUX AE, SCHULZE JO, BIONDI RM. AGC kinases, mechanisms of regulation and innovative drug development[J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2018, 48: 1-17.

[11] ZHANG LL, WEI XB, WANG ZM, LIU PY, HOU YF, XU YF, SU HL, KOCI MD, YIN H, ZHANG CG. NF- κ B activation enhances STING signaling by altering microtubule-mediated STING trafficking[J]. *Cell Reports*, 2023, 42(3): 112185.

[12] JOHNSON J, ALBARANI V, NGUYEN M, GOLDMAN M, WILLEMS F, AKSOY E. Protein kinase Calpha is involved in interferon regulatory factor 3 activation and type I interferon-beta synthesis[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2007, 282(20): 15022-15032.

[13] MAIER LS, BERS DM. Role of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase (CaMK) in excitation-contraction coupling in the heart[J]. *Cardiovascular Research*, 2007, 73(4): 631-640.

[14] SUNKARI YK, MEIJER L, FLAJOLET M. The protein kinase CK1: inhibition, activation, and possible allosteric modulation[J]. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2022, 9: 916232.

[15] CHOWDHURY I, DASHI G, KESKITALO S. CMGC kinases in health and cancer[J]. *Cancers*, 2023, 15(15): 3838.

[16] BÖRGELING Y, SCHMOLKE M, VIEMANN D, NORDHOFF C, ROTH J, LUDWIG S. Inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase impairs influenza virus-induced primary and secondary host gene responses and protects mice from lethal H5N1 infection[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2014, 289(1): 13-27.

[17] MÜLLER-TAUBENBERGER A, ISHIKAWA-ANKERHOLD HC, KASTNER PM, BURGHARDT E, GERISCH G. The STE group kinase SepA controls cleavage furrow formation in *Dictyostelium*[J]. *Cell Motility and the Cytoskeleton*, 2009, 66(11): 929-939.

[18] WANG S, QIU ZY, HOU YN, DENG XY, XU W, ZHENG TT, WU PH, XIE SF, BIAN WX, ZHANG C, SUN ZW, LIU KP, SHAN C, LIN AF, JIANG SB, XIE

- YH, ZHOU Q, LU L, HUANG J, LI X. AXL is a candidate receptor for SARS-CoV-2 that promotes infection of pulmonary and bronchial epithelial cells[J]. *Cell Research*, 2021, 31(2): 126-140.
- [19] HUBBARD SR, TILL JH. Protein tyrosine kinase structure and function[J]. *Annual Review of Biochemistry*, 2000, 69: 373-398.
- [20] SHI QK, ZHAO R, CHEN LN, LIU TY, DI T, ZHANG CW, ZHANG ZY, WANG FF, HAN ZX, SUN JF, LIU SW. Newcastle disease virus activates diverse signaling pathways *via* Src to facilitate virus entry into host macrophages[J]. *Journal of Virology*, 2024, 98(3): e0191523.
- [21] LIU YG, CHEN Y, WANG XH, ZHAO P, ZHU YZ, QI ZT. Ezrin is essential for the entry of Japanese encephalitis virus into the human brain microvascular endothelial cells[J]. *Emerging Microbes & Infections*, 2020, 9(1): 1330-1341.
- [22] CUNY GD, DEGTEREV A. RIPK protein kinase family: atypical lives of typical kinases[J]. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 2021, 109: 96-105.
- [23] DANIELS BP, SNYDER AG, OLSEN TM, OROZCO S, OGUIN TH 3rd, TAIT SWG, MARTINEZ J, GALE M Jr, LOO YM, OBERST A. RIPK3 restricts viral pathogenesis *via* cell death-independent neuroinflammation[J]. *Cell*, 2017, 169(2): 301-313.e11.
- [24] SCHEEFF ED, BOURNE PE. Structural evolution of the protein kinase-like superfamily[J]. *PLoS Computational Biology*, 2005, 1(5): e49.
- [25] DENIZ O, HASYGAR K, HIETAKANGAS V. Cellular and physiological roles of the conserved atypical MAP kinase ERK7[J]. *FEBS Letters*, 2023, 597(5): 601-607.
- [26] ERSAHIN T, TUNCBAG N, CETIN-ATALAY R. The PI3K/AKT/mTOR interactive pathway[J]. *Molecular BioSystems*, 2015, 11(7): 1946-1954.
- [27] XIANG KL, WANG B. Role of the PI3K-AKT-mTOR pathway in hepatitis B virus infection and replication[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2018, 17(3): 4713-4719.
- [28] GARCIA G, SHARMA A, RAMAIAH A, SEN C, PURKAYASTHA A, KOHN DB, PARCELLS MS, BECK S, KIM H, BAKOWSKI MA, KIRKPATRICK MG, RIVA L, WOLFF KC, HAN B, YUEN C, ULMERT D, PURBEY PK, SCUMPIA P, BEUTLER N, ROGERS TF, et al. Antiviral drug screen identifies DNA-damage response inhibitor as potent blocker of SARS-CoV-2 replication[J]. *Cell Reports*, 2021, 35(1): 108940.
- [29] ZHANG MR, CHEN HQ, ZHANG WL, LIU Y, DING LY, GONG JW, MA RF, ZHENG SH, ZHANG YL. Biomimetic remodeling of microglial riboflavin metabolism ameliorates cognitive impairment by modulating neuroinflammation[J]. *Advanced Science*, 2023, 10(12): e2300180.
- [30] ANOZ-CARBONELL E, RIVERO M, POLO V, VELÁZQUEZ-CAMPOY A, MEDINA M. Human riboflavin kinase: species-specific traits in the biosynthesis of the FMN cofactor[J]. *FASEB Journal*, 2020, 34(8): 10871-10886.
- [31] LI Q, ZHANG LR, YANG Q, LI M, PAN XX, XU JL, ZHONG C, YAO FF, ZHANG RZ, ZHOU SQ, DAI XZ, SHI XL, DAI YJ, XU J, CHENG X, XIAO WC, SHE ZG, WANG K, QIAN XF, PU LY, et al. Thymidine kinase 1 drives hepatocellular carcinoma in enzyme-dependent and-independent manners[J]. *Cell Metabolism*, 2023, 35(6): 912-927.e7.
- [32] RAMEH LE, CANTLEY LC. The role of phosphoinositide 3-kinase lipid products in cell function[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1999, 274(13): 8347-8350.
- [33] LAMBERT PJ, SHAHRIER AZ, WHITMAN AG, DYSON OF, REBER AJ, McCUBREY JA, AKULA SM. Targeting the PI3K and MAPK pathways to treat Kaposi's sarcoma-associated herpes virus infection and pathogenesis[J]. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 2007, 11(5): 589-599.
- [34] ZHANG HJ, WANG XW, QU M, LI ZY, YIN XP, TANG LJ, LIU XT, SUN YF. Foot-and-mouth disease virus structural protein VP3 interacts with HDAC8 and promotes its autophagic degradation to facilitate viral replication[J]. *Autophagy*, 2023, 19(11): 2869-2883.
- [35] ZHANG KS, YAN MH, HAO JH, SHEN CC, ZHU ZX, ZHANG DJ, HOU J, XU GW, LI D, ZHENG HX, LIU XT. Foot-and-mouth disease virus structural protein VP1 destroys the stability of TPL2 trimer by degradation TPL2 to evade host antiviral immunity[J]. *Journal of Virology*, 2021, 95(7): e02149-20.
- [36] KIM SH, SHIN HH, KIM JH, PARK JH, JEON ES, LIM BK. Protein kinase B2 (PKB2/AKT2) is essential for host protection in CVB3-induced acute viral myocarditis[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(3): 1489.
- [37] CHUNHAPHINYOKUL B, HOSOKAI E, MIYAMOTO M, KOMURO A. Differential regulation of ATP hydrolysis of RIG-I-like receptors by transactivation response RNA-binding protein[J]. *Bioscience Reports*, 2023, 43(5): BSR20222152.
- [38] PORTER FW, BROWN B, PALMENBERG AC. Nucleoporin phosphorylation triggered by the encephalomyocarditis virus leader protein is mediated by mitogen-activated protein kinases[J]. *Journal of Virology*, 2010, 84(24): 12538-12548.
- [39] MOORE TC, BUSH KL, CODY L, BROWN DM, PETRO TM. Control of early Theiler's murine encephalomyelitis virus replication in macrophages by interleukin-6 occurs in conjunction with STAT1 activation and nitric oxide production[J]. *Journal of Virology*, 2012, 86(19): 10841-10851.
- [40] SONG JW, HOU L, QUAN R, WANG D, JIANG HJ, LIU J. Synergetic contributions of viral VP1, VP3, and 3C to activation of the AKT-AMPK-MAPK-MTOR signaling pathway for Seneca Valley virus-induced autophagy[J]. *Journal of Virology*, 2022, 96(2): e0155021.
- [41] XIN L, MA XL, XIAO ZH, YAO HL, LIU ZW. Cocksackievirus B3 induces autophagy in HeLa cells *via* the AMPK/MEK/ERK and Ras/Raf/MEK/ERK signaling pathways[J]. *Infection, Genetics and Evolution*, 2015, 36: 46-54.
- [42] BENÍTEZ-FERNÁNDEZ R, GIL C, GUAZA C, MESTRE L, MARTÍNEZ A. The dual PDE7-GSK3 β inhibitor, VP3.15, as neuroprotective disease-modifying treatment in a model of primary progressive multiple

- sclerosis[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(22): 14378.
- [43] LOWENSTEIN CJ. Integrin-linked kinase plays a key role in coxsackievirus replication[J]. *Circulation Research*, 2006, 99(4): 346-347.
- [44] GUEDÁN A, SWIEBODA D, CHARLES M, TOUSSAINT M, JOHNSTON SL, ASFOR A, PANJWANI A, TUTHILL TJ, DANAHAY H, RAYNHAM T, MOUSNIER A, SOLARI R. Investigation of the role of protein kinase D in human rhinovirus replication[J]. *Journal of Virology*, 2017, 91(9): e00217-17.
- [45] MARJOMÁKI V, TURKKI P, HUTTUNEN M. Infectious entry pathway of enterovirus B species[J]. *Viruses*, 2015, 7(12): 6387-6399.
- [46] KANDA T, SASAKI-TANAKA R, MASUZAKI R, MATSUMOTO N, OKAMOTO H, MORIYAMA M. Knockdown of mitogen-activated protein kinase 3 negatively regulates hepatitis A virus replication[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(14): 7420.
- [47] FREUDENBURG W, CORBETT JA. Src family kinases participate in the regulation of encephalomyocarditis virus-induced cyclooxygenase-2 expression by macrophages[J]. *The Journal of General Virology*, 2010, 91(Pt 9): 2278-2285.
- [48] DVORAK CMT, HALL DJ, HILL M, RIDDLE M, PRANTER A, DILLMAN J, DEIBEL M, PALMENBERG AC. Leader protein of encephalomyocarditis virus binds zinc, is phosphorylated during viral infection, and affects the efficiency of genome translation[J]. *Virology*, 2001, 290(2): 261-271.
- [49] SASAKI-TANAKA R, SHIBATA T, MORIYAMA M, KOGURE H, HIRAI-YUKI A, OKAMOTO H, KANDA T. Masitinib inhibits hepatitis A virus replication[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(11): 9708.
- [50] COYNE CB, BERGELSON JM. Virus-induced Abl and Fyn kinase signals permit coxsackievirus entry through epithelial tight junctions[J]. *Cell*, 2006, 124(1): 119-131.
- [51] LIU P, AITKEN K, KONG YY, OPAVSKY MA, MARTINO T, DAWOOD F, WEN WH, KOZIERADZKI I, BACHMAIER K, STRAUS D, MAK TW, PENNINGER JM. The tyrosine kinase p56lck is essential in coxsackievirus B3-mediated heart disease[J]. *Nature Medicine*, 2000, 6(4): 429-434.
- [52] ZHENG BS, ZHOU XL, TIAN L, WANG J, ZHANG WY. IFN- β 1b induces OAS3 to inhibit EV71 via IFN- β 1b/JAK/STAT1 pathway[J]. *Virologica Sinica*, 2022, 37(5): 676-684.
- [53] KANDA T, NAKAMOTO S, WU S, NAKAMURA M, JIANG X, HAGA Y, SASAKI R, YOKOSUKA O. Direct-acting antivirals and host-targeting agents against the hepatitis A virus[J]. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 2015, 3(3): 205-210.
- [54] DOROBANTU CM, HARAK C, KLEIN R, van der LINDEN L, STRATING JRP, van der SCHAAR HM, LOHMANN V, van KUPPEVELD FJM. Tyrphostin AG1478 inhibits encephalomyocarditis virus and hepatitis C virus by targeting phosphatidylinositol 4-kinase III α [J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2016, 60(10): 6402-6406.
- [55] SVITKIN YV, HAHN H, GINGRAS AC, PALMENBERG AC, SONENBERG N. Rapamycin and wortmannin enhance replication of a defective encephalomyocarditis virus[J]. *Journal of Virology*, 1998, 72(7): 5811-5819.
- [56] FREUDENBURG W, MORAN JM, LENTS NH, BALDASSARE JJ, CORBETT JA. Phosphatidylinositol 3-kinase regulates macrophage responses to double-stranded RNA and encephalomyocarditis virus[J]. *Journal of Innate Immunity*, 2010, 2(1): 77-86.
- [57] PREJEAN C, SARMA T, KURNASOV O, USACHEVA A, HEMMINGS B, CANTLEY L, FRUMAN DA, MORRISON LA, BULLER RM, COLAMONICI OR. Phosphatidylinositol 3-kinase confers resistance to encephalomyocarditis and herpes simplex virus-induced cell death through the activation of distinct downstream effectors[J]. *Journal of Immunology (Baltimore, Md)*, 2001, 167(8): 4553-4559.
- [58] CHINSANGARAM J, KOSTER M, GRUBMAN MJ. Inhibition of L-deleted foot-and-mouth disease virus replication by alpha/beta interferon involves double-stranded RNA-dependent protein kinase[J]. *Journal of Virology*, 2001, 75(12): 5498-5503.
- [59] YEUNG MC, CHANG DL, CAMANTIGUE RE, LAU AS. Inhibitory role of the host apoptogenic gene PKR in the establishment of persistent infection by encephalomyocarditis virus in U937 cells[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1999, 96(21): 11860-11865.
- [60] KHABAR KS, DHALLA M, SIDDIQUI Y, ZHOU A, AL-AHDAL MN, DER SD, SILVERMAN RH, WILLIAMS BR. Effect of deficiency of the double-stranded RNA-dependent protein kinase, PKR, on antiviral resistance in the presence or absence of ribonuclease L: HSV-1 replication is particularly sensitive to deficiency of the major IFN-mediated enzymes[J]. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 2000, 20(7): 653-659.
- [61] CAI ZJ, SHEN L, MA H, YANG J, YANG D, CHEN H, WEI J, LU QL, WANG DW, XIANG MX, WANG JA. Involvement of endoplasmic reticulum stress-mediated C/EBP homologous protein activation in coxsackievirus B3-induced acute viral myocarditis[J]. *Circulation Heart Failure*, 2015, 8(4): 809-818.
- [62] LUO Z, LIANG YC, TIAN MF, RUAN ZH, SU R, SHEREEN MA, YIN JL, WU KL, GUO J, ZHANG QW, LI YK, WU JG. Inhibition of PIKFYVE kinase interferes ESCRT pathway to suppress RNA virus replication[J]. *Journal of Medical Virology*, 2023, 95(2): e28527.
- [63] ZHANG XL, PAGET M, WANG CC, ZHU ZX, ZHENG HX. Innate immune evasion by picornaviruses[J]. *European Journal of Immunology*, 2020, 50(9): 1268-1282.
- [64] RYU WS. *Molecular Virology of human pathogenic viruses*[M]. London: Academic Press, 2017: 367-381.
- [65] DOMINGO E, BARANOWSKI E, ESCARMÍS C, SOBRINO F. Foot-and-mouth disease virus[J].

- Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases, 2002, 25(5/6): 297-308.
- [66] 杨小龙. 家畜口蹄疫的临床症状及预防措施[J]. 中国畜牧兽医文摘, 2016, 32(2): 165.
- [67] BROOKSBY JB. Portraits of viruses: foot-and-mouth disease virus[J]. *Intervirology*, 1982, 18(1/2): 1-23.
- [68] ZHANG R, QIN XD, YANG Y, ZHU XL, ZHAO SY, ZHANG ZX, SU QL, ZHAO ZX, YIN XP, MENG XL, ZHANG ZD, LI YM. STING1 is essential for an RNA-virus triggered autophagy[J]. *Autophagy*, 2022, 18(4): 816-828.
- [69] THEERAWATANASIRIKUL S, LUEANGARAMKUL V, SEMKUM P, LEKCHAROENSUK P. Antiviral mechanisms of sorafenib against foot-and-mouth disease virus via c-RAF and AKT/PI3K pathways[J]. *Veterinary Research Communications*, 2024, 48(1): 329-343.
- [70] LI CT, ZHU ZX, DU XL, CAO WJ, YANG F, ZHANG XL, FENG HH, LI D, ZHANG KS, LIU XT, ZHENG HX. Foot-and-mouth disease virus induces lysosomal degradation of host protein kinase PKR by 3C proteinase to facilitate virus replication[J]. *Virology*, 2017, 509: 222-231.
- [71] VISSER LJ, MEDINA GN, RABOUW HH, de GROOT RJ, LANGEREIS MA, de LOS SANTOS T, van KUPPEVELD FJM. Foot-and-mouth disease virus leader protease cleaves G3BP1 and G3BP2 and inhibits stress granule formation[J]. *Journal of Virology*, 2019, 93(2): e00922-18.
- [72] 张敏怡, 由芳菲, 陈清. 小核糖核酸病毒感染与人兽共患病的关系[J]. 中国人兽共患病学报, 2022, 38(10): 922-930.
- ZHANG MY, YOU FF, CHEN Q. Relationship between picornavirus infections and zoonotic diseases[J]. *Chinese Journal of Zoonoses*, 2022, 38(10): 922-930 (in Chinese).
- [73] LI L, FAN H, SONG ZB, LIU XW, BAI J, JIANG P. Encephalomyocarditis virus 2C protein antagonizes interferon- β signaling pathway through interaction with MDA5[J]. *Antiviral Research*, 2019, 161: 70-84.
- [74] TSUNODA I, SATO F, OMURA S, FUJITA M, SAKIYAMA N, PARK AM. Three immune-mediated disease models induced by Theiler's virus: multiple sclerosis, seizures and myocarditis[J]. *Clinical & Experimental Neuroimmunology*, 2016, 7(4): 330-345.
- [75] LI QY, LIU Y, XU SJ, ZHAO KX, LING Y, LIU RX, ALI A, BAI JL. Caveolin-1 is involved in encephalomyocarditis virus replication in BHK-21 cells[J]. *Virology Journal*, 2021, 18(1): 63.
- [76] 陈伟, 王明丽. 肠道病毒71型感染研究进展[J]. 中国热带医学, 2009, 9(2): 370-372, 388.
- CHEN W, WANG ML. Advance in the research of enterovirus 71 infection[J]. *China Tropical Medicine*, 2009, 9(2): 370-372, 388 (in Chinese).
- [77] TEBRUEGGE M, CURTIS N. Enterovirus infections in neonates[J]. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 2009, 14(4): 222-227.
- [78] STALDER D, GERSHLICK DC. Direct trafficking pathways from the Golgi apparatus to the plasma membrane[J]. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 2020, 107: 112-125.
- [79] BELOV GA. Dynamic lipid landscape of picornavirus replication organelles[J]. *Current Opinion in Virology*, 2016, 19: 1-6.
- [80] JIAO QL, BI L, REN YD, SONG SL, WANG Q, WANG YS. Advances in studies of tyrosine kinase inhibitors and their acquired resistance[J]. *Molecular Cancer*, 2018, 17(1): 36.
- [81] DELORME-AXFORD E, SADOVSKY Y, COYNE CB. Lipid raft- and SRC family kinase-dependent entry of coxsackievirus B into human placental trophoblasts[J]. *Journal of Virology*, 2013, 87(15): 8569-8581.
- [82] CHEN XY, SHI CR, HE MH, XIONG SQ, XIA XB. Endoplasmic reticulum stress: molecular mechanism and therapeutic targets[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2023, 8(1): 352.
- [83] STUART DI, REN JS, WANG XX, RAO ZH, FRY EE. Hepatitis A virus capsid structure[J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2019, 9(5): a031807.
- [84] KANDA T, SASAKI R, MASUZAKI R, TAKAHASHI H, MIZUTANI T, MATSUMOTO N, NIREI K, MORIYAMA M. Co-occurrence of hepatitis A infection and chronic liver disease[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(17): 6384.
- [85] BURKE MJ. Oncolytic Seneca Valley virus: past perspectives and future directions[J]. *Oncolytic Virotherapy*, 2016, 5: 81-89.
- [86] BENNETT B, URZÚA-ENCINA C, PARDO-ROA C, ARIYAMA N, LECOCQ C, RIVERA C, BADÍA C, SUÁREZ P, AGREDO M, AGUAYO C, ÁVILA C, ARAYA H, PÉREZ P, BERRIOS F, AGÜERO B, MENDIETA V, PITUCO EM, de ALMEIDA IG, MEDINA R, BRITO B, et al. First report and genetic characterization of Seneca Valley virus (SVV) in Chile[J]. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2022, 69(6): e3462-e3468.
- [87] ZHANG XL, ZHU ZX, YANG F, CAO WJ, TIAN H, ZHANG KS, ZHENG HX, LIU XT. Review of Seneca Valley virus: a call for increased surveillance and research[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2018, 9: 940.