

# 热休克蛋白 8 影响病毒感染宿主细胞的研究进展

李嗣源<sup>1</sup>, 张祯涛<sup>2</sup>, 蔺彦龙<sup>3</sup>, 王菲<sup>4</sup>, 何晓波<sup>5</sup>, 杨建社<sup>1</sup>, 李维克<sup>1\*</sup>,  
周建胜<sup>2\*</sup>

- 1 中国农业科学院兰州兽医研究所, 动物疫病防控全国重点实验室, 甘肃 兰州
- 2 山东省动物卫生技术中心, 山东 济南
- 3 兰州生物制品研究所有限责任公司, 甘肃 兰州
- 4 青州市畜牧业发展中心, 山东 青州
- 5 山东灼华生物技术有限公司, 山东 聊城

李嗣源, 张祯涛, 蔺彦龙, 王菲, 何晓波, 杨建社, 李维克, 周建胜. 热休克蛋白 8 影响病毒感染宿主细胞的研究进展[J]. 微生物学报, 2026, 66(3): 990-1006.

LI Siyuan, ZHANG Zhentao, LIN Yanlong, WANG Fei, HE Xiaobo, YANG Jianshe, LI Weike, ZHOU Jiansheng. Research progress on the impact of heat shock protein family A member 8 on virus infection of host cells[J]. *Acta Microbiologica Sinica*, 2026, 66(3): 990-1006.

**摘要:** 热休克蛋白 8 (heat shock protein family A member 8, HSPA8) 是一种广泛存在于细胞内的分子伴侣蛋白。该蛋白参与多项细胞生理过程, 主要包括蛋白质的正确折叠与转运、应激反应、抗原蛋白呈递、自噬介导以及免疫调控等, 对维持细胞内环境稳态至关重要。此外, HSPA8 在病毒感染的多个过程中发挥关键作用。本文综述了 HSPA8 在病毒黏附、病毒糖蛋白-受体复合物形成、内化、脱壳、基因组复制、组装, 以及调节宿主代谢和免疫反应等过程中所发挥的重要作用及其分子机制, 为后续靶向 HSPA8 的抗病毒药物研发奠定了基础。

**关键词:** 热休克蛋白 8; 病毒感染; 调控机制

资助项目: 甘肃省科技重大专项(22ZD6NA001)

This work was supported by the Major Science and Technology Special Project of Gansu Province (22ZD6NA001).

\*Corresponding authors. E-mail: LI Weike, liweike@caas.cn; ZHOU Jiansheng, zhoujiansheng@shandong.cn

Received: 2025-09-19; Accepted: 2025-12-02; Published online: 2025-12-08

# Research progress on the impact of heat shock protein family A member 8 on virus infection of host cells

LI Siyuan<sup>1</sup>, ZHANG Zhentao<sup>2</sup>, LIN Yanlong<sup>3</sup>, WANG Fei<sup>4</sup>, HE Xiaobo<sup>5</sup>, YANG Jianshe<sup>1</sup>, LI Weike<sup>1\*</sup>, ZHOU Jiansheng<sup>2\*</sup>

1 State Key Laboratory for Animal Disease Control and Prevention, Lanzhou Veterinary Research Institute, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Lanzhou, Gansu, China

2 Shandong Animal Health Technology Center, Jinan, Shandong, China

3 Lanzhou Institute of Biological Products Co., Ltd., Lanzhou, Gansu, China

4 Qingzhou Animal Husbandry Development Center, Qingzhou, Shandong, China

5 Shandong Zhuohua Biotechnology Co., Ltd., Liaocheng, Shandong, China

**Abstract:** Heat shock protein family A member 8 (HSPA8) is a widely distributed molecular chaperone in cells. HSPA8 is involved in multiple cellular physiological processes, mainly including the correct folding and transport of proteins, stress responses, presentation of antigenic proteins, mediation of autophagy, and immune regulation. It is also crucial for maintaining the homeostasis of the intracellular environment. In addition, HSPA8 plays a key role in multiple processes of virus infections. This paper reviewed the important roles and molecular mechanisms of HSPA8 in processes such as virus adhesion, formation of virus glycoprotein-receptor complexes, internalization, uncoating, genome replication, assembly, and regulation of host metabolism and immune responses, with the hope of laying a foundation for the subsequent development of drugs targeting HSPA8 for the treatment of virus infections.

**Keywords:** HSPA8; virus infection; regulatory mechanism

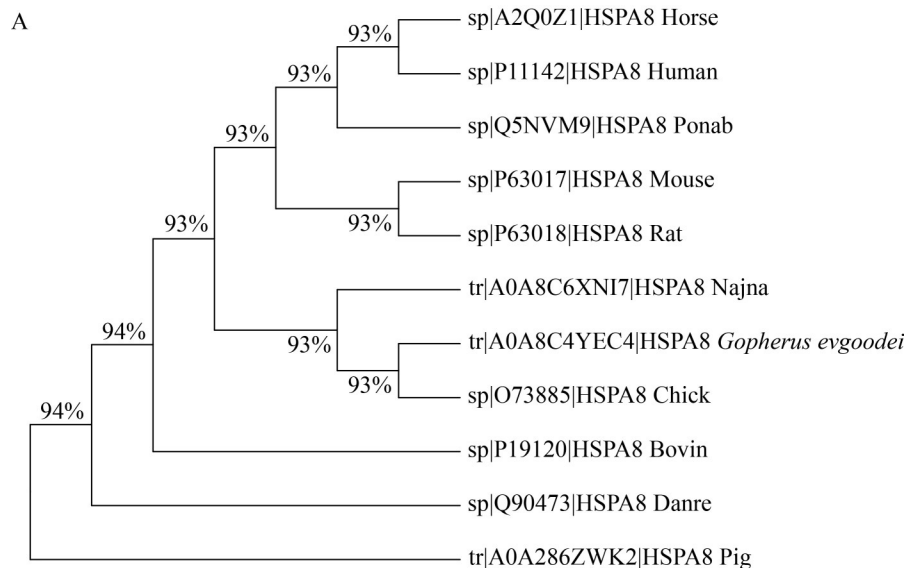
近年来, 越来越多新型病毒涌现, 严重威胁着人类的生命健康。例如, 2019 年的新型冠状病毒(severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2, SARS-CoV-2)感染再次敲响了病毒存在重大威胁的“警钟”<sup>[1]</sup>。此外, 2025 年 7 月中国广东省佛山市确诊超过 9 000 例基孔肯雅病毒(Chikungunya virus, CHIKV)感染患者<sup>[2]</sup>; 该病毒还在巴基斯坦、意大利等国大肆传播, 严重威胁全球公共卫生安全<sup>[3-4]</sup>。对于预防和治疗病毒感染, 研究病毒感染宿主细胞的具体过程及分子机制是重中之重。病毒感染宿主细胞是一个复杂的过程。首先, 在有囊膜病毒中病毒糖蛋白通过识别宿主细胞表面的受体蛋白并与之结合, 从而黏附在细胞表面<sup>[5]</sup>; 无囊膜病毒则主要

通过自身衣壳蛋白(coat protein, CP)直接与特定受体分子结合<sup>[6]</sup>。而后, 病毒粒子通过内吞、膜融合、直接穿透细胞膜等方式进入细胞内<sup>[7]</sup>。病毒进入细胞后完成脱壳, 释放其基因组 DNA/RNA, 并利用宿主资源进行基因组复制以及蛋白合成等过程<sup>[8]</sup>。随后, 病毒基因组与结构蛋白在细胞质或细胞核内组装成子代病毒颗粒。最后, 病毒粒子通过出芽释放(有囊膜的病毒, 如流感病毒<sup>[9]</sup>、人免疫缺陷病毒<sup>[10]</sup>)、细胞裂解(无囊膜的病毒, 如诺如病毒<sup>[11]</sup>)等方式释放, 进而感染其他细胞。值得注意的是, 有些病毒可直接实现细胞-细胞间的传播, 例如单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)通过细胞融合形成合胞体, 使病毒在细胞间直接扩散<sup>[12]</sup>。

在病毒感染细胞的过程中, 宿主的免疫系统会被激活以抑制或清除病毒感染。例如, 机体利用泛素-蛋白酶体系统快速降解 SARS-CoV-2 的主蛋白酶 NSP5 蛋白, 从而抑制 SARS-CoV-2 的复制<sup>[13]</sup>; 当细胞内出现异常 DNA 片段时宿主细胞启动环鸟苷酸-单磷酸腺苷合成酶家族 (cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate synthase, cGAS)-干扰素基因刺激因子 (stimulator of interferon genes, STING) 通路来诱导干扰素表达, 使免疫细胞直接杀伤被感染细胞, 从而彻底清除病毒的复制场所<sup>[14]</sup>。然而, “狡猾”的病毒会利用宿主细胞的一些蛋白破坏免疫系统从而实现免疫逃逸。例如, SARS-CoV-2 利用蛋白酶切割宿主细胞的半乳糖凝集素-8, 使其失活, 解除细胞的抗病毒防御; 同时, SARS-CoV-2 还会获取宿主的衰变加速因子 (decay accelerating factor, DAF)、膜攻击复合物抑制蛋白 (membrane attack complex inhibitory protein, MAC-IP), 逃避补体介导的裂解, 降低病毒清除效率<sup>[15]</sup>。然而, 病毒感染过程中并非仅有上述几种宿主蛋白参与, 分子伴侣蛋白在病毒感染周期中扮演“多功能调控者”的角色。例如, 在结节性皮肤病病毒 (lumpy skin disease virus, LSDV) 感染宿主细胞过程中, 分子伴侣参

与内质网应激通路的激活<sup>[16]</sup>。热休克蛋白 (heat shock proteins, HSPs) 凭借其分子伴侣特性协助其他蛋白折叠、组装或修复, 既参与病毒感染宿主细胞的过程, 也参与宿主免疫调控。

热休克蛋白是一类广泛存在于所有生物中的蛋白质家族, 分子量范围为 14–120 kDa, 其最初在布氏果蝇中被发现, 因在高温应激下被诱导表达而得名<sup>[17-18]</sup>。HSPs 通常按分子量分类, 可分为小 HSP、HSP40、HSP60、HSP70、HSP90 和较大的 HSPs<sup>[19]</sup>。在 HSPs 家族中热休克蛋白 8 (heat shock protein family A member 8, HSPA8), 也称为热休克同源蛋白 70 (heat shock cognate 70, HSC70), 分子大小约为 70 kDa, 在生物体中高度保守 (图 1A、1B)<sup>[20]</sup>。该蛋白在热休克时上调表达以维持细胞内蛋白质稳态, 保护细胞免受应激损伤<sup>[21]</sup>。同时, 作为分子伴侣, HSPA8 参与 ATP 代谢、蛋白质折叠和转运、抗原加工和呈递、自噬等多种生理过程, 在维持细胞内环境稳态中发挥重要作用<sup>[22]</sup>。HSPA8 在细胞中主要分布于细胞质和细胞核中, 在细胞膜和一些细胞器中也有少量分布, 如线粒体、内质网和溶酶体等<sup>[23]</sup>。HSPA8 由 N 端 ATP 结合结构域 (ATP-binding domain, ABD) 和 C 端底物结合域 (substrate-binding domain, SBD) 构成 (图 1C、1D),



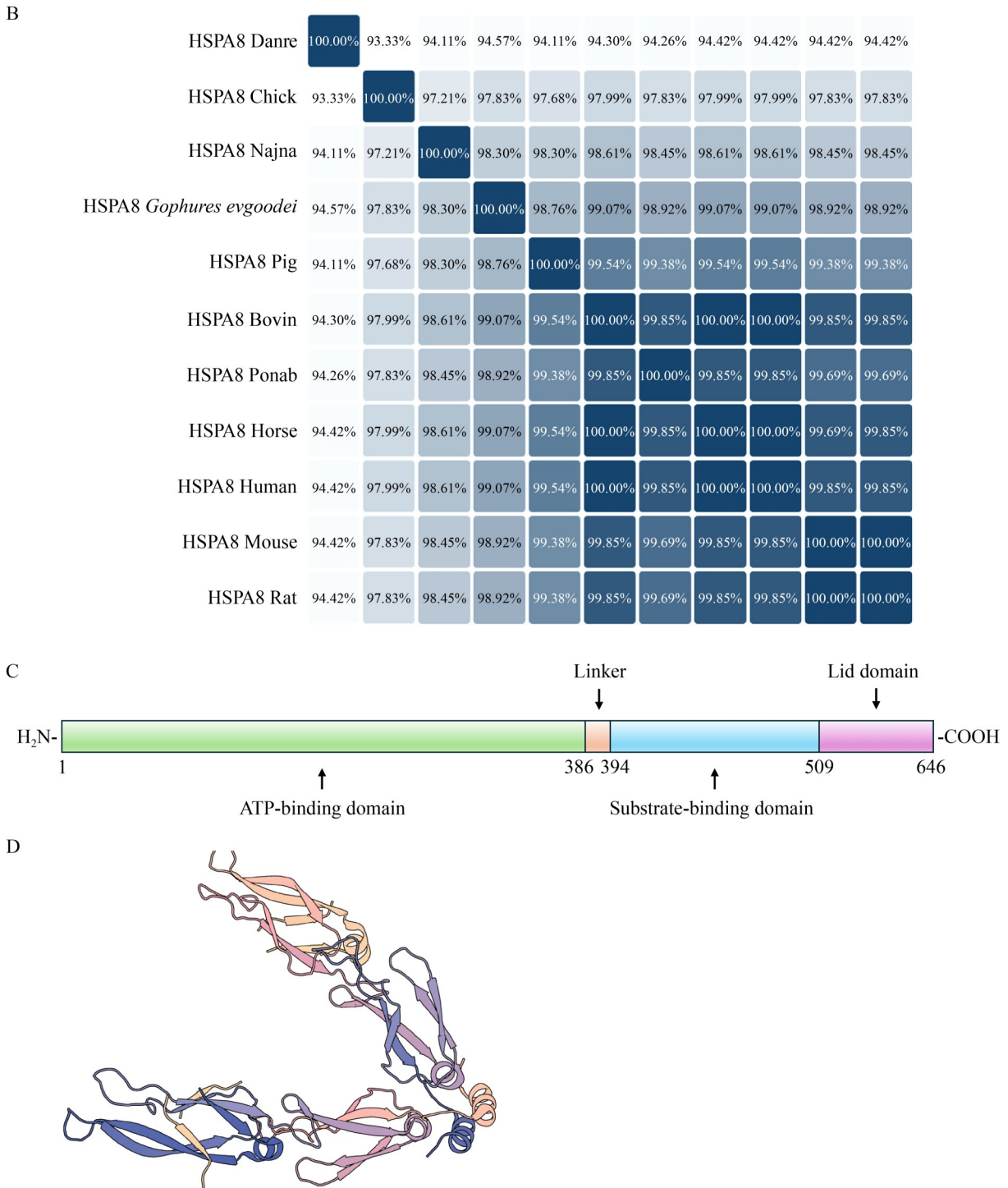


图1 HSPA8同源性分析和结构示意图。A: HSPA8系统发育树；B: HSPA8百分比一致性矩阵；C: HSPA8的结构域示意图；D: HSPA8的高级结构示意图(UniProt: P11142; PDB ID: 3AGY)。

Figure 1 HSPA8 homology analysis and structural schematic diagram. A: Phylogenetic tree of HSPA8; B: Percentage identity matrix of HSPA8; C: Schematic diagram of the domains of HSPA8; D: Schematic diagram of the higher-order structure of HSPA8 (UniProt: P11142; PDB ID: 3AGY).

蛋白的活性主要依赖于 N 端 ATP 结合结构域, 该结构域将 ATP 水解为 ADP 为客户蛋白折叠和释放供能<sup>[24]</sup>; 其 C 端底物结合结构域能够与多种配体结合并相互作用, 包括辅助错误折叠蛋白重折叠<sup>[25]</sup>、指导配体蛋白朝向溶酶体或泛素/蛋白酶体系统进行分解<sup>[26]</sup>、调节蛋白质易位进入内质网和细胞核<sup>[27]</sup>。此外, HSPA8 在病毒感染细胞过程中发挥重要作用, 主要涉及病毒黏附、组成病毒受体复合物、病毒内化、病毒复制、病毒组装以及调节宿主代谢和免疫等方面。

## 1 HSPA8 对病毒黏附和病毒-受体复合物形成的影响

黏附是病毒感染宿主细胞最关键的步骤, 研究表明禽传染性支气管炎病毒(avian infectious bronchitis virus, IBV)刺突蛋白的主要功能是识别宿主细胞表面的受体蛋白或黏附因子并与之结合, 从而使病毒粒子黏附在细胞表面<sup>[28]</sup>。而后病毒粒子被网格蛋白包被成囊泡, 通过网格蛋白介导的内吞途径(clathrin-mediated endocytosis, CME)进入细胞<sup>[29]</sup>。有研究表明 IBV 可通过其 S2 亚基中的硫酸乙酰肝素(heparan sulfate, HS)结合位点与 HS 结合<sup>[30]</sup>。Zhu 等<sup>[31]</sup>发现, HSPA8 可以和 IBV Beaudette 株的刺突蛋白相互作用, 且重组 HSPA8 可显著阻断 IBV 对鸡胚肾(chicken embryo kidney, CEK)细胞的黏附。为排除 HS 的干扰, 该研究用肝素酶 I (heparanase I)去除 HS 后, 重组 HSPA8 或 HSPA8 抗体处理都能有效阻断 IBV 对 Vero 细胞的黏附。上述结果表明, HSPA8 有助于 IBV 对宿主细胞的吸附, 且该过程是通过 HSPA8 与刺突蛋白结合, 而非与 HS 结合实现的<sup>[31]</sup>。

猪繁殖与呼吸综合征病毒(porcine reproductive and respiratory syndrome virus, PRRSV)是一种单股正链 RNA 病毒, 以母猪繁殖障碍(如流产、死胎)和仔猪呼吸道症状为主要特征, 给全球养猪业造成严重的经济损失<sup>[32]</sup>。Wang 等<sup>[33]</sup>的研究表

明, PRRSV 通过其糖蛋白 GP4 与 HSPA8 的 C 端底物结合结构域相互作用, 从而促进病毒的附着, 以 HSPA8 为靶点的化学抑制剂和小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA)显著抑制了 PRRSV 感染, 病毒的 RNA 丰度、传染性和滴度显著降低; 同时, 通过抗体或重组 HSPA8 蛋白阻断 GP4 与 HSPA8 的相互作用可以显著抑制 PRRSV 的感染。CD163 是 PRRSV 的已知受体, CD163 和 HSPA8 具有相互作用, BHK-21 细胞天然不感染 PRRSV, 单独表达 HSPA8 或 CD163 时仅 CD163 可使 BHK-21 细胞对 PRRSV 敏感; 而共表达 HSPA8 与 CD163 时病毒感染量显著高于单独表达 CD163 组, HSPA8 单独不足以像 CD163 那样支持 PRRSV 感染, 表明 HSPA8 参与了 PRRSV 的黏附和病毒-受体复合物的组成<sup>[34]</sup>。

神经坏死病毒(nervous necrosis virus, NNV)是一种危害鱼类的诺达病毒, 能够引起鱼类的病毒性神经坏死病<sup>[35]</sup>, 红点石斑鱼神经坏死病毒(red-spotted grouper nervous necrosis virus, RGNNV)是 NNV 中的一种<sup>[36]</sup>。Zhang 等<sup>[37]</sup>发现 MmHSP90ab1 (热休克蛋白 90 家族成员)与 RGNNV 的核衣壳蛋白具有相互作用, RGNNV 与细胞表面的结合效率依赖 MmHSP90ab1 的表达量; 免疫荧光和蛋白酶保护实验证实, MmHSP90ab1 定位于细胞表面, 参与病毒的结合与进入, 同时过表达可以赋予非易感细胞病毒易感性, 因此 MmHSP90ab1 是 RGNNV 的附着受体; 有趣的是, MmHSC70 (海洋青鳞热休克同源蛋白 70)与 MmHSP90ab1 之间也存在相互作用, 三者形成 MmHSC70-MmHSP90ab1-CP 复合物, 协同增强病毒结合效率。总之, HSPA8 及其同源蛋白 MmHSP90ab1 参与病毒-受体复合物的组成, 促进病毒与细胞表面结合。

综上所述, HSPA8 既可以与病毒表面蛋白结合, 也可以与病毒受体特异性结合而形成 HSPA8-病毒受体-病毒糖蛋白复合物, 介导病毒颗粒附着到宿主细胞表面, 增强病毒和宿主细

胞受体的结合效率, 进而辅助病毒感染细胞。

## 2 HSPA8 参与病毒内化和脱衣壳

病毒糖蛋白通过与宿主细胞表面受体结合附着在细胞膜后将启动病毒的内化过程, 该过程因病毒而异<sup>[7]</sup>。例如, 埃博拉病毒(Ebola virus, EBOV)主要通过巨胞饮和网格蛋白介导的内吞进入细胞<sup>[38]</sup>; 而尼帕病毒(Nipah virus, NiV)的内化则是通过糖蛋白 G 结合受体蛋白 EphrinB2/B3 而触发膜融合蛋白 F 的活性实现的<sup>[39]</sup>。研究发现 HSPA8 在众多病毒的内化过程中发挥重要作用。

传染性胃肠炎病毒(transmissible gastroenteritis virus, TGEV)是一种冠状病毒, 其基因组由单股正链 RNA 组成, 主要导致仔猪严重腹泻、呕吐和脱水, 具有高度传染性<sup>[40]</sup>。Ji 等<sup>[41]</sup>发现, 在 TGEV 感染的早期阶段, HSPA8 和 TGEV 的基质蛋白(matrix protein, M)共定位于细胞表面, HSPA8 通过其底物结合结构域与 TGEV 的 M 蛋白结合, 将 TGEV 与抗 M 血清预孵育可以阻断 M 和 HSPA8 的相互作用, 从而减少 TGEV 的内化; 这个过程通过 CME 途径实现, 抑制 HSPA8 的 ATP 酶活性会降低 CME 的效率。类似地, 日本脑炎病毒(Japanese encephalitis virus, JEV)是一种由蚊媒传播的黄病毒属 RNA 病毒, 主要引起中枢神经系统感染<sup>[42]</sup>。当病毒感染 C6/36 细胞 12 h 后, HSPA8 的 mRNA 水平和蛋白水平都显著上调; 使用 siRNA 敲低 HSPA8 后, JEV 的感染效率降低, 病毒非结构蛋白 3 (non-structural protein 3, NS3)表达减少, 病毒滴度显著降低, 表明 HSPA8 是 JEV 成功感染 C6/36 细胞的必需因子; 此外, 该研究还证明了 HSPA8 不影响 JEV 吸附到细胞表面, 但显著影响该病毒的内化过程; 该研究还发现敲降 HSPA8 会显著减少酸性囊泡(病毒脱壳释放基因组的关键结构)的形成, 表明 HSPA8 与病毒内化后细胞内囊

泡的酸化密切相关; 通过网格蛋白包被小泡(clathrin-coated vesicles, CCVs)追踪试验发现, 敲降 HSPA8 的表达后 CCVs 持续积累, 无法解离, 阻碍病毒基因组释放, 说明 HSPA8 是 CME 途径后期的关键调控因子<sup>[43]</sup>。综上所述, HSPA8 在 JEV 进入细胞的 CME 途径晚期阶段起关键作用, 促进病毒穿透、细胞内囊泡酸化及网格蛋白包被小泡解离, 帮助病毒释放基因组以完成复制。

轮状病毒是导致幼儿严重脱水腹泻的主要病原体, 其感染依赖病毒与细胞表面分子的一系列相互作用<sup>[44]</sup>。Pérez-Vargas 等<sup>[45]</sup>发现, HSPA8 能与轮状病毒的 3 层颗粒(triple-layered particles, TLPs)结合, 且已知的 HSPA8 配体羧甲基化乳清蛋白(carboxymethylated lactalbumin, CMLA)可以竞争性抑制这种结合, 阻断轮状病毒感染; HSPA8 在辅助伴侣 Hsp40 和 ATP 存在下处理病毒后, 病毒感染性下降 60%, 处理后的病毒对抗原抗体的反应性略有改变, 且对热和碱性条件更敏感, 说明 HSPA8 诱导病毒发生构象变化, 导致感染性降低; ADP 存在时 HSPA8 与病毒形成高亲和力复合物, 通过空间位阻轻微抑制感染; 在 ATP 存在时 HSPA8 与病毒短暂结合后脱离, 通过诱导病毒构象变化使病毒不可逆地降低感染性; HSPA8 与病毒的相互作用发生在细胞膜透化之后, 其通过诱导病毒构象变化促进病毒进入细胞质; 结果表明, HSPA8 通过底物结合结构域与轮状病毒结合, 依赖其 ATP 酶活性诱导病毒构象变化, 这一过程是轮状病毒进入宿主细胞的关键步骤。

在病毒感染过程中, 病毒脱壳是指病毒颗粒进入宿主细胞后, 通过衣壳结构的部分解离或完全降解释放出基因组的过程, 其效率直接决定病毒能否启动后续的基因组复制<sup>[8]</sup>。不同类型病毒的脱壳机制存在显著差异: 无囊膜病毒常依赖宿主细胞内的酶解作用或宿主因子诱导的衣壳构象变化实现脱壳<sup>[46]</sup>; 有囊膜病毒则多通过囊膜与宿主细胞膜融合, 伴随衣壳蛋白的

构象重排释放基因组<sup>[47]</sup>。在这一过程中, HSPA8 作为宿主分子伴侣蛋白成为多种病毒脱壳过程的关键调控因子。

非洲猪瘟病毒(African swine fever virus, ASFV)是目前已知唯一的虫媒 DNA 病毒, 具有高致病性和高死亡率, 对全球养猪业构成严重威胁, 其中 p72 是 ASFV 主要的衣壳蛋白<sup>[48]</sup>。在 Song 等<sup>[49]</sup>的研究中 p72 在病毒感染的早期 C 端发生泛素化修饰后, 被自噬受体 SQSTM1/p62 识别, E3 泛素连接酶 Stub1 通过 HSPA8 介导的选择性自噬促进 p72 的泛素化和降解; 其中 Stub1 是 HSPA8 的辅助因子, 敲低 HSPA8 抑制 STUB1 介导的 p72 降解, 同时 HSPA8 和 p72 具有互作关系。上述结果表明, HSPA8 通过自噬降解病毒的衣壳蛋白来促进病毒进入细胞后脱壳, 进行病毒基因组的释放。

甲型流感病毒(influenza A virus, IAV), 是具有高度传染性的正黏 RNA 病毒, 可引起人类和多种动物的急性呼吸道感染<sup>[50]</sup>。IAV 的血凝素蛋白(hemagglutinin protein, HA)构象变化是病毒脱壳的关键<sup>[51]</sup>。Feng 等<sup>[52]</sup>利用免疫荧光追踪病毒核蛋白的定位发现, 敲低 HSPA8 后, 感染早期(4、6、8 h)病毒核蛋白进入细胞核的比例显著减少, 且病毒核蛋白在核内积累, 难以向胞质及细胞膜转运; HSPA8 能够稳定 HA 的构象并促进其构象重排, HSPA8 缺失会破坏这种辅助作用, 导致 HA 构象变化异常, 阻碍基因组释放。该结果说明 HSPA8 的缺失会阻碍病毒脱壳后基因组的释放及后续病毒核糖核蛋白复合体的转运, 表明其在病毒脱壳及基因组释放的早期阶段发挥重要调控作用<sup>[52]</sup>。

HSPA8 在病毒内化阶段介导病毒与细胞的结合及内化定位, 助力病毒进入细胞(TGEV、轮状病毒), 调控病毒内化后细胞内过程, 保障病毒基因组释放与复制(JEV), 成为病毒成功感染宿主细胞的重要辅助因子。在病毒脱壳阶段, HSPA8 主要通过介导关键病毒蛋白(如 ASFV p72、IAV HA)的降解或构象稳定、促进病毒基

因组复合体在细胞内的转运, 确保基因组成功释放并到达复制场所, 在病毒脱壳阶段发挥关键调控作用。

### 3 HSPA8 调节病毒基因组复制和病毒组装

病毒基因组复制是病毒利用宿主细胞的物质与能量系统, 在自身蛋白或宿主因子调控下以自身基因组为模板合成子代基因组的过程<sup>[53]</sup>。在这一复杂过程中病毒需招募宿主分子伴侣蛋白以克服自身蛋白折叠错误、调控核酸与蛋白相互作用<sup>[54]</sup>。其中, HSPA8 凭借其结合核酸、稳定蛋白构象及介导分子互作的功能, 在调节病毒基因组复制中扮演着“关键者”的角色。

埃博拉病毒是一种单股负链 RNA 病毒[single-stranded negative-sense RNA viruses, (-)ssRNAV], 属于丝状病毒科<sup>[55]</sup>。EBOV 基因组的 3'端前导区和 5'端尾随区等非编码区被推测参与调控病毒的转录与复制<sup>[56]</sup>。Sztuba-Solinska 等<sup>[57]</sup>发现, HSPA8 可与 EBOV 尾随区的 1-116 nt 片段特异性结合, 序列分析显示, 尾随区存在 3 个潜在的 HSPA8 结合基序(5'-AUUUA-3'), 其中基序 1 是关键结合位点; 对基序 1 进行单点(5'-AUUUU-3')或双点(5'-UUUUU-3')突变后, EBOV 微型基因组的绿色荧光蛋白(green fluorescent protein, GFP)表达量显著下降, 病毒基因组 RNA 和复制中间体的合成量也显著降低, 表明基序 1 是病毒复制的关键顺式元件; 其中双突变的 EBOV 感染性克隆无法拯救出病毒, 单点突变体虽可拯救, 但复制动力学显著减慢, 且病毒基因组中出现补偿性突变; 敲低 HSPA8 或用抑制剂处理后, EBOV 感染效率显著降低, 表明 HSPA8 通过与基序 1 结合促进病毒基因组复制。总之, HSPA8 通过与 EBOV 尾随区的基序 1 结合, 参与调控病毒的复制过程。

狂犬病毒(rabies virus, RABV)的前导 RNA 通过与 RABV 的核衣壳蛋白(nucleocapsid protein,

N)竞争性结合病毒基因组 RNA, 干扰 N 蛋白与基因组 RNA 的相互作用, 而 N 蛋白是复制病毒核衣壳的必需成分, 因此前导 RNA (leader RNA, leRNA)可以抑制病毒复制<sup>[58]</sup>。Zhang 等<sup>[59]</sup>发现, RABV 的前导 RNA 可以与宿主的 HSPA8 特异性结合; 在 RABV 感染早期, HSPA8 表达下降, 前导 RNA 水平升高, 抑制病毒复制; 感染后期, HSPA8 表达上升, 前导 RNA 水平降低, 病毒复制增强。上述结果表明, HSPA8 可以通过结合前导 RNA 间接调控病毒复制。

登革热病毒(dengue virus, DENV)非结构蛋白中的非结构蛋白 3 (dengue virus non-structural protein 3, dvNS3)能够抑制人细胞系中的 RNA 干扰(RNA interference, RNAi), 进而抑制宿主免疫反应<sup>[60]</sup>。Kakumani 等<sup>[61]</sup>以 dvNS3 为诱饵蛋白进行下拉分析, 发现其与 HSPA8 存在相互作用; HSPA8 下调会导致登革热病毒基因组 RNA 积累, dvNS3 与 HSPA8 的相互作用通过取代 TAR RNA 结合蛋白(TAR RNA-binding protein, TRBP)并可能损害 miRNA 的下游活性, 扰乱了 RNA 诱导沉默复合物(RNA-induced silencing complex, RISC)的形成, 进而促进病毒基因组的复制。

犬微小病毒(minute virus of canines, MVC)的复制依赖宿主因子的参与<sup>[62]</sup>。Guo 等<sup>[63]</sup>利用免疫沉淀-质谱联用技术(immunoprecipitation-mass spectrometry, IP-MS)筛选出 HSPA8, 是与 MVC 的非结构蛋白 1 (non-structural protein 1, NS1)和病毒蛋白 2 (viral protein 2, VP2)相互作用的宿主蛋白之一; 同时, 在未感染病毒的细胞中 HSPA8 呈细胞质和细胞核弥散分布; MVC 感染后, HSPA8 与 NS1 或 VP2 蛋白共定位, 并随感染时间从细胞质转移到细胞核; 利用慢病毒敲低细胞中 HSPA8 的表达, 结果表明 MVC 的 NS1 和 VP2 蛋白表达显著降低, 病毒 DNA 复制减少约 50%–85%, 病毒颗粒产生减少约 40%–90%。以上表型说明, HSPA8 对 MVC 的复制起到正向促进作用, 是 MVC 复制所必需的宿主因子。

在病毒周期的后段, 病毒在宿主细胞内将

自身结构蛋白和基因组精准结合, 在宿主因子的调控下逐步形成成熟、具有感染性的病毒颗粒<sup>[64]</sup>。在这一过程中, HSPA8 通过介导蛋白核转运、稳定蛋白构象及辅助多亚基聚合的功能, 在病毒结构蛋白的正确折叠、细胞内定位及有序聚合等环节发挥重要作用。

人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)的次要衣壳蛋白(minor capsid protein L2, L2)在病毒组装中至关重要, 可招募病毒成分至早幼粒细胞白血病小体(promyelocytic leukemia body, PML body) (病毒形态发生的位点)中<sup>[65]</sup>。Florin 等<sup>[66]</sup>在研究中发现, 在未表达 HPV L2 的细胞中 HSPA8 主要分散于细胞质; 而当 HPV L2 表达时 HSPA8 从细胞质显著转移至细胞核, 并与 L2 共定位于 PML 小体; 免疫共沉淀(co-immunoprecipitation, CO-IP)结果显示 HSPA8 与 L2 直接结合, 形成功能性复合物, 为组装奠定基础; 而且细胞质中 HSPA8 的消耗会导致 L2 滞留于细胞质, 形成核周聚集物, 说明 HSPA8 介导 L2 核转运至 PML 小体, 为组装提供场所; 蔗糖梯度离心分析显示, HSPA8 可与 L1-L2 病毒样颗粒(virus-like particles, VLPs)结合, 但不与仅含主要衣壳蛋白(major capsid protein L1, L1)或含 C 端截短 L2 的 VLPs 结合, 说明 HSPA8 通过与 L2 的 C 末端结合, 介导 L2 整合到由 L1 构成的衣壳结构中; 最后, 当 L1-L2 VLPs 包装 DNA 形成假病毒颗粒时 HSPA8 不再与病毒结合, 说明 HSPA8 协助 L2 整合到衣壳后随病毒组装完成而解离, 保障成熟病毒颗粒的形成。因此, HSPA8 全程参与 HPV 的组装过程, 是病毒完成形态发生的关键宿主因子。

黄瓜坏死病毒(cucumber necrosis virus, CNV)是一种正链 RNA 病毒<sup>[67]</sup>。在 Alam 等<sup>[68]</sup>的研究中病毒感染显著诱导 HSP70 家族的表达, HSPA8 直接与 CNV 的外壳蛋白(CP)结合, 稳定 CP 的构象为后续组装步骤奠定基础; 体外实验显示, 经变性处理的 CP 在 HSPA8 存在时可保持可溶性, 而在牛血清白蛋白对照或无 HSPA8 时 CP

主要以不溶形式存在于沉淀中,说明 HSPA8 通过分子伴侣功能促进 CP 的正确折叠,避免其因大量合成而聚集沉淀;在共浸润实验中,过表达 HSPA8 的细胞中 CNV 的 VLPs 组装量增加 3.5–4.2 倍,且增幅显著高于 CP 自身的积累,这表明 HSPA8 除促进 CP 折叠外,还通过辅助 CP 亚基的有序聚合直接加速病毒衣壳的形成,是 VLPs 组装的关键驱动因子。总体来说,HSPA8 通过与 CP 结合、维持其可溶性、直接促进 VLPs 组装,全程参与 CNV 的组装,是病毒完成形态发生的核心宿主因子。

HSPA8 在不同病毒的基因组复制中,一方面可以通过结合病毒核酸(EBOV、RABV),另一方面可以通过结合病毒蛋白(DENV、MVC),通过动态调控病毒核酸,稳定蛋白构象直接或间接地促进病毒基因组复制。在病毒组装阶段,HSPA8 通过协助病毒组分(如 HPV L2)定位到正确的细胞内组装位点、直接与病毒结构蛋白结合,促进它们整合到衣壳结构中或有序聚合成衣壳,动态调节组装进程。

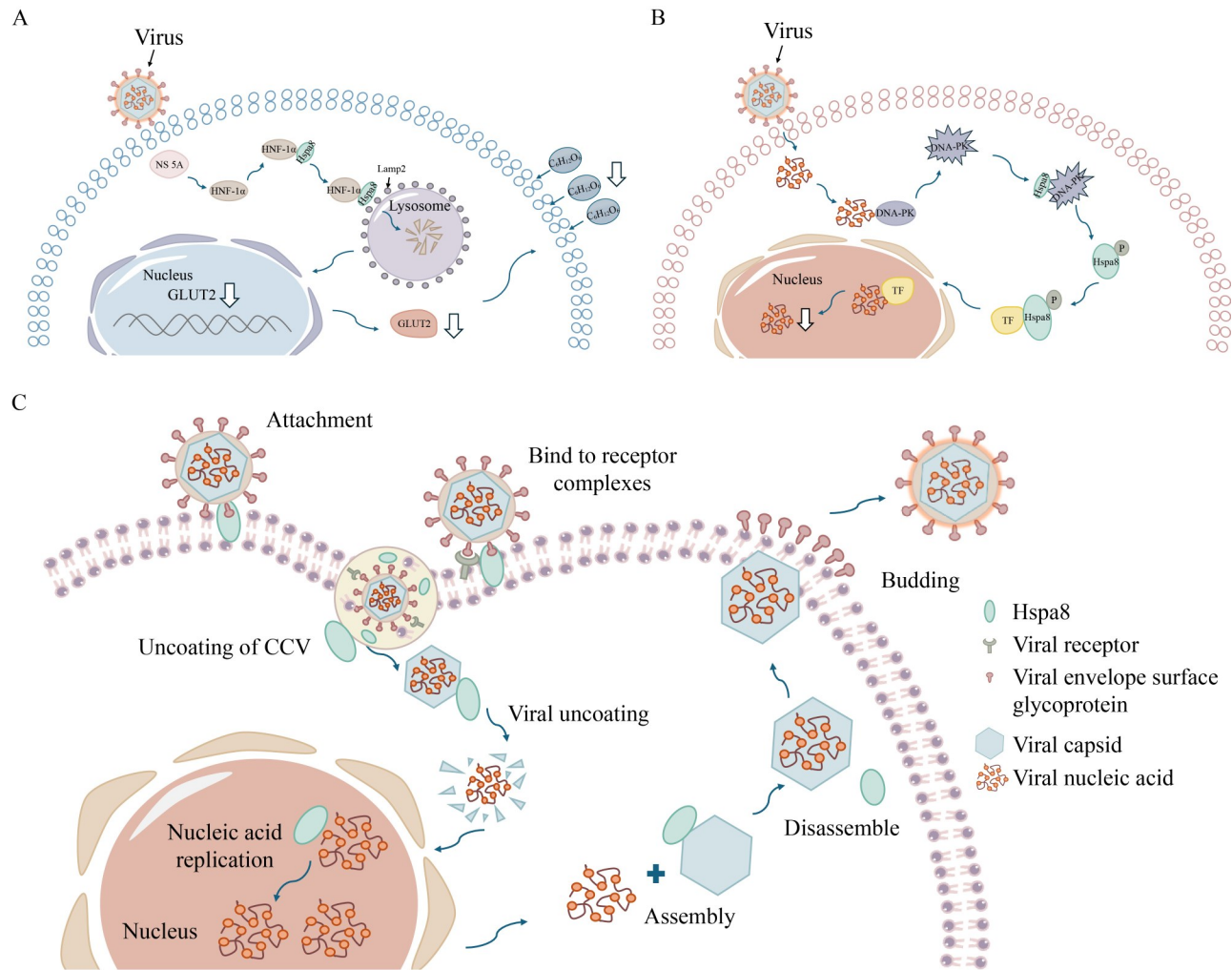
## 4 HSPA8 在病毒感染后对宿主代谢和免疫系统的调控

当病毒入侵宿主细胞后,其复制周期与致病过程通常会打破宿主正常的代谢平衡,并激活一系列先天免疫防御机制<sup>[69]</sup>。HSPA8 凭借独特的信号传导作用成为连接病毒感染信号与宿主代谢调控、免疫应答的关键分子枢纽。它既能够通过介导特定代谢相关蛋白的功能调节,参与宿主代谢稳态的重塑<sup>[70]</sup>;又可通过与免疫相关分子的相互作用,调控先天免疫通路的激活强度与持续时间,进而影响宿主对抗病毒感染的整体过程<sup>[71]</sup>。

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)能够引发慢性肝炎、肝硬化等肝脏疾病,还能导致 2 型糖尿病<sup>[72]</sup>。HCV 可通过 NS5A 蛋白诱导肝细胞核因子 1 $\alpha$  (hepatocyte nuclear factor 1 $\alpha$ ,

HNF-1 $\alpha$ )经分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA)途径降解,进而抑制葡萄糖转运蛋白 2 (glucose transporter 2, GLUT2)基因表达以抑制细胞葡萄糖摄取<sup>[73]</sup>。Zhang 等<sup>[74]</sup>研究发现,HNF-1 $\alpha$  的结构域中存在一段符合 CMA 途径靶向基序特征的五肽序列,该基序是 HSPA8 与 HNF-1 $\alpha$  结合的关键位点;HSPA8 是 CMA 途径中的核心胞质分子伴侣,其主要功能是通过识别底物蛋白中的 CMA 靶向基序,选择性结合靶蛋白并将其递送至溶酶体相关膜蛋白 2A (lysosome-associated membrane protein 2A, Lamp 2A),最终促进底物的溶酶体降解。敲低 HSPA8 后,HCV 感染细胞中 HNF-1 $\alpha$  的降解被显著抑制,其蛋白水平得以恢复,证实 HSPA8 是 HCV 诱导的 HNF-1 $\alpha$  溶酶体降解过程的必需分子<sup>[75]</sup>。上述研究表明,在 HCV 感染相关的 HNF-1 $\alpha$  降解过程中,HSPA8 是连接底物 HNF-1 $\alpha$ 、病毒蛋白 NS5A 与溶酶体降解机制的关键中介(图 2A)。

当病毒感染细胞时 cGAS-STING 通路会引导细胞内的 DNA 激活 I 型干扰素介导的先天免疫反应,从而防止病毒感染<sup>[76]</sup>。然而,人类细胞具有另一条独立于 STING 的 DNA 感知通路,即 STING 非依赖型 DNA 感知通路(STING-independent DNA-sensing pathway, SIDSP)<sup>[77]</sup>。Burleigh 等<sup>[78]</sup>的研究发现,HSPA8 在 SIDSP 激活后发生 Ser 638 位磷酸化,DNA 依赖的蛋白激酶识别外源病毒 DNA 并激活后,通过调控 HSPA8 的 Ser 638 位磷酸化传递信号;同时还发现该磷酸化可能通过调控 HSPA8 与共伴侣蛋白的相互作用,参与下游抗病毒基因的表达调控;HSPA8 通过 Ser 638 位磷酸化成为 SIDSP 通路的关键下游效应分子,其磷酸化状态直接反映该通路的激活水平,是连接 DNA 依赖的蛋白激酶与下游抗病毒基因表达的重要信号节点。总的来说,HSPA8 作为关键下游靶点,在人类细胞对抗外源病毒 DNA 的先天免疫反应中发挥核心作用(图 2B)。



**图2 HSPA8影响病毒感染宿主细胞。** A: HSPA8调节宿主代谢(以HCV为例, HCV可通过NS5A诱导表达HNF-1 $\alpha$ , HSPA8可以选择性结合HNF-1 $\alpha$ , 并将其递送至溶酶体表面的Lamp 2A, 促进HNF-1 $\alpha$ 通过CMA途径降解, 进而抑制GLUT2基因表达来抑制细胞对葡萄糖的摄取); B: HSPA8调节宿主免疫通路[DNA-PK识别外源病毒DNA并激活, 调控HSPA8的Ser 638位磷酸化并传递信号, 磷酸化的HSPA8与共伴侣蛋白, 如转录因子(transcription factor, TF)相互作用, 参与下游抗病毒基因的表达调控]; C: HSPA8参与病毒感染宿主细胞。

Figure 2 HSPA8 affects the virus's infection of host cells. A: HSPA8 regulates host metabolism (Such as HCV, can induce the expression of HNF-1 $\alpha$  through NS5A. HSPA8 can selectively bind to HNF-1 $\alpha$  and deliver it to Lamp 2A on the surface of lysosomes, promoting the degradation of HNF-1 $\alpha$  through the CMA pathway, and then inhibiting the expression of the GLUT2 gene to suppress the cell's uptake of glucose); B: HSPA8 regulates the host immune pathway [DNA-PK recognizes foreign viral DNA and is activated, regulating the phosphorylation of HSPA8 at Ser 638 and transmitting signals. Phosphorylated HSPA8 interacts with co-chaperone proteins, such as TF, and participates in the regulation of the expression of downstream antiviral genes]; C: HSPA8 is involved in the infection of host cells by viruses.

## 5 总结与展望

HSPA8 作为一种高度保守的分子伴侣,其在病毒感染过程中的多功能性逐渐被揭示。病毒感染细胞的第一步是利用病毒表面蛋白质与宿主细胞表面的蛋白质、脂质和黏附因子相互作用附着于细胞表面<sup>[79]</sup>。然后,细胞表面的病毒受体促进信号传导,诱导质膜皱褶,激活内吞作用,并触发病毒颗粒的变化<sup>[80]</sup>,这个过程构成了病毒感染的初始阶段。在这个阶段,HSPA8 的作用呈现出辅助性特征。无论是作为 IBV 的额外附着因子,还是参与 PRRSV、RGNNV 的受体复合物组成,其核心功能是通过 C 端底物结合结构域与病毒表面蛋白,如刺突蛋白、核衣壳蛋白结合,增强病毒与细胞的吸附。

当病毒吸附到宿主细胞表面后,不同病毒通过多种方式进入宿主细胞,去除衣壳或囊膜,释放自身核酸,例如在吞噬作用中宿主细胞主动伸出伪足,将较大的病毒颗粒包裹形成吞噬体<sup>[81]</sup>;在胞饮作用中细胞可以非特异性地摄取液体及其中溶质<sup>[82]</sup>;在膜融合过程中病毒囊膜与宿主细胞膜直接融合,将病毒核衣壳释放到细胞质中无需形成内吞泡<sup>[83]</sup>。HSPA8 的分子伴侣活性与 ATP 酶功能成为关键驱动力。例如,TGEV 通过 M 蛋白与 HSPA8 结合,依赖其引导 CME 途径,JEV 的内化则依赖 HSPA8 调控囊泡酸化与网格蛋白小泡解离,这一过程与 HSPA8 的 ATP 结合结构域的供能密切相关。此外,ASFV 衣壳蛋白 p72 的泛素化降解依赖 HSPA8 介导的选择性自噬,进一步证明其通过自噬通路参与病毒脱壳的独特机制。HSPA8 通过调控各种细胞通路,为病毒入侵细胞创造条件。

病毒释放自身基因组后,随即在细胞内以自身基因组为模板合成子代核酸,随后子代核酸利用宿主细胞的翻译系统,以病毒核酸为模板合成自身蛋白质<sup>[84]</sup>,然后子代病毒核酸与结构蛋白在宿主细胞内特定部位有序组装,最终形成成熟的子代病毒颗粒<sup>[85]</sup>。在这个阶段,病

毒基因组的稳定性至关重要,如在负链 RNA 病毒的复制中核衣壳封装-解离的动态平衡是 NSVs 复制的核心限速步骤,基因组中嘌呤/嘧啶的含量及聚集状态调控 NSVs 的密码子使用偏好性,嘌呤富集序列可增强核衣壳稳定性,限制病毒 RNA 依赖性 RNA 聚合酶(viral RNA-dependent RNA polymerase, vRdRp)通过;嘧啶聚集则削弱稳定性,加速 RNA 释放<sup>[86]</sup>。HSPA8 可以结合病毒核酸(如 EBOV 的尾随区、RABV 的前导 RNA)或蛋白(如 DENV 的 NS3 蛋白、MVC 的 NS1 蛋白),通过稳定病毒成分构象或调控宿主因子促进复制,同时,HSPA8 分子伴侣功能为病毒组装提供保障,如 HPV L2 蛋白的核转运、CNV 外壳蛋白的正确折叠均依赖 HSPA8,且组装完成后 HSPA8 解离的特性体现了其对病毒生成过程的精准调控。

HSPA8 在病毒感染后对宿主的代谢和调控作用在临床具有重要意义。在 HCV 感染中 HSPA8 通过介导 HNF-1 $\alpha$  的溶酶体降解抑制细胞葡萄糖摄取,参与病毒诱导的代谢紊乱,损害宿主健康。在抗 DNA 病毒免疫中 HSPA8 的 Ser 638 位磷酸化激活 SIDSP 通路,触发先天免疫反应,抵抗病毒感染。同时,HSPA8 在 RNA 病毒感染激活的 TNF 免疫通路、补体激活路径中也具有调控作用,如在水疱性口炎病毒(vesicular stomatitis virus, VSV)感染 BHK-21 细胞中 TNF 通路关键分子 Ripk1 的表达下调、补体激活相关基因 Masp2 上调,HSPA8 可通过稳定 Ripk1 的构象影响其活性,其也参与了补体成分加工过程<sup>[87-88]</sup>。这种促病毒与抗病毒的矛盾角色可能与病毒种类、感染阶段及宿主细胞类型相关,所以 HSPA8 的功能受复杂调控网络的制约。

总之,HSPA8 在多种病毒的黏附、病毒糖蛋白-受体复合物组成、内化、脱壳、基因组复制、组装以及调节宿主代谢和免疫反应等过程中发挥重要作用(图 2C、表 1)。因此,针对靶向

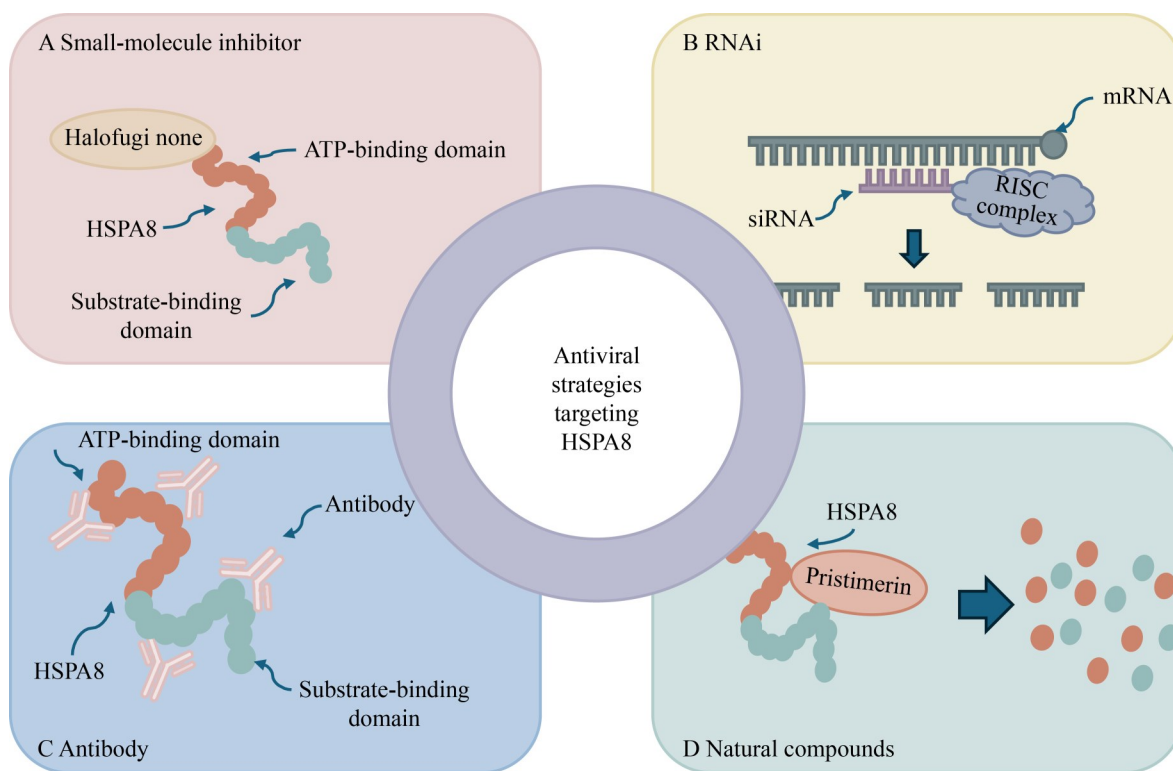
表1 HSPA8在不同病毒感染中的作用

Table 1 The role of HSPA8 in different viral infections

病毒感染阶段 Stages of viral infection	病毒 Virus	HSPA8定位 HSPA8 location	作用机制 Mechanism of action	参考文献 References
Attachment	IBV	Cellular	HSPA8 is the additional attachment factor	[31]
	PRRSV	membrane	HSPA8 and CD163 are involved in the formation of the viral receptor complex	[34]
	RGNNV		HSPA8 and MmHSP90ab1 are involved in the formation of the viral receptor complex	[37]
Penetration	TGEV	Cellular	HSPA8 directs virus internalization <i>via</i> CME	[41]
	JEV	membrane,	HSPA8 directs virus internalization <i>via</i> CME	[43]
	Rotavirus	cytoplasm	HSPA8 induces conformational changes in viral particles to facilitate viral entry	[45]
Uncoating	ASFV	Cytoplasm	HSPA8 promotes viral uncoating by degrading the viral capsid protein <i>via</i> autophagy	[49]
	IAV		HSPA8 promotes the release of the genome after viral uncoating and the subsequent transport of the viral ribonucleoprotein complex	[52]
Replication	EBOV	Cytoplasm,	HSPA8 binds to the trailing region of EBOV	[57]
	RABV	nucleus	HSPA8 binds to the lcrNA of RABV	[59]
	DENV		The interaction between dvNS3 and HSPA8 disrupts the formation of the RISC by displacing TRBP	[61]
	MVC		HSPA8 translocates NS1 or VP2 proteins to the nucleus	[63]
Assembly	HPV	PML	HSPA8 assists L2 in integrating into L1 and then dissociates upon completion of viral assembly	[66]
	CNV	Cytoplasm	HSPA8 binds to CP, maintains its solubility, and directly promotes VLP assembly	[68]

HSPA8 的抗病毒策略的开发具有重要意义。基于 HSPA8 在病毒感染各阶段的核心作用, 可从其分子功能、互作界面特性设计抗病毒策略, 如抑制 HSPA8 分子伴侣活性, 可利用小分子抑制剂卤夫酮(halofuginone)靶向结合其 ATP 结合结构域, 抑制 ATP 酶功能, 进而阻断其介导的病毒蛋白折叠<sup>[89]</sup>; 利用 RNA 干扰技术, 如 siRNA 可以针对性地降解 HSPA8 的 mRNA<sup>[90]</sup>; 阻断 HSPA8 与病毒成分的互作, 利用靶向 HSPA8 的抗体干扰其与病毒表面蛋白或核酸的结合, 削弱病毒吸附、内化及基因组稳定能

力<sup>[91]</sup>; 此外, 天然化合物可以诱导机体降解 HSPA8, 如扁塑藤素(pristimerin)<sup>[92]</sup> (图 3)。此外, 目前关于 HSPA8 与不同病毒蛋白结合的结构差异, 以及 HSPA8 参与病毒入侵的具体机制的研究较少。未来或许可以通过解析 HSPA8 与病毒相互作用的三维结构并设计靶向 HSPA8 的特异性抑制剂, 为开发广谱抗病毒药物提供一个新思路。同时, 深入探究 HSPA8 在病毒免疫逃逸与宿主防御中的平衡机制, 将有助于揭示病毒持续感染的分子机制, 为传染病防控提供理论支撑。



**图3 靶向HSPA8的抗病毒策略。** A: HSPA8小分子抑制剂, 如卤夫酮(halofuginone)可以抑制其ATP结合结构域; B: 针对HSPA8的RNA干扰技术, 如siRNA可以降解HSPA8的mRNA; C: 靶向HSPA8抗体; D: 抑制HSPA8的天然化合物, 如扁塑藤素(pristimerin)可以诱导机体降解HSPA8。

Figure 3 Antiviral strategies of HSPA8. A: Small molecule inhibitors of HSPA8, such as halofuginone, can inhibit its ATP-binding domain; B: RNA interference technology targeting HSPA8, such as siRNA, can degrade the mRNA of HSPA8; C: Antibodies targeting HSPA8; D: Natural compounds that inhibit HSPA8, such as pristimerin, can induce the degradation of HSPA8.

### 作者贡献声明

李嗣源: 初稿撰写、研究构思及论文修改; 张祯涛: 审阅, 作图; 蔺彦龙: 格式修改; 王菲: 审阅; 何晓波: 监督指导; 杨建社: 框架设计; 李维克: 框架设计、监督指导和获取基金; 周建胜: 监督指导、审阅及论文修改。

### 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] PAN A, LIU L, WANG CL, GUO H, HAO XJ, WANG Q,

HUANG J, HE N, YU HJ, LIN X, WEI S, WU T. Association of public health interventions with the epidemiology of the COVID-19 outbreak in Wuhan, China[J]. *The Journal of the American Medical Association*, 2020, 323(19): 1915-1923.

[2] 宁欣航, 余晨阳, 程梓萌, 高荣, 唐海琳, 夏炳辉, 任浩. 我国检出的基孔肯雅病毒基因型分布特征及风险分析[J]. *中国媒介生物学及控制杂志*, 2025, 36(5): 557-567.

NING X, YU C, CHENG Z, GAO R, TANG H, XIA B, REN H. Genotype distribution and transmission risk of Chikungunya virus detected in China[J]. *Chinese Journal of Vector Biology and Control*, 2025, 36(5): 557-567 (in Chinese).

[3] UMAIR M, YASIR M, JAMAL Z, HAKIM R, SAEED SY, SALMAN M, IQBAL A, KHAN MQ, KHANZADA F, JAVED Y. Whole-genome sequencing of Chikungunya virus (CHIKV) from Pakistan: detection of the East/Central/South African (ECSA) genotype during the 2024 outbreak in Mansehra[J]. *PLoS One*, 2025, 20(8):

- e0329856.
- [4] GUZZETTA G, VAIRO F, MAMMONE A, LANINI S, POLETTI P, MANICA M, ROSA R, CAPUTO B, SOLIMINI A, TORRE AD, SCOGNAMIGLIO P, ZUMLA A, IPPOLITO G, MERLER S. Spatial modes for transmission of Chikungunya virus during a large Chikungunya outbreak in Italy: a modeling analysis[J]. BMC Medicine, 2020, 18(1): 226.
- [5] KOEHLER M, DELGUSTE M, SIEBEN C, GILLET L, ALSTEENS D. Initial step of virus entry: virion binding to cell-surface glycans[J]. Annual Review of Virology, 2020, 7(1): 143-165.
- [6] XIA X, WU W, CUI Y, ROY P, ZHOU Z. Bluetongue virus capsid protein VP5 perforates membranes at low endosomal pH during viral entry[J]. Nature Microbiology, 2021, 6(11): 1424-1432.
- [7] MERCER J, SCHELHAAS M, HELENIUS A. Virus entry by endocytosis[J]. Annual Review of Biochemistry, 2010, 79: 803-833.
- [8] GIFFORD LB, MELIKYAN GB. HIV-1 capsid uncoating is a multistep process that proceeds through defect formation followed by disassembly of the capsid lattice[J]. ACS Nano, 2024, 18(4): 2928-2947.
- [9] MARTYNA A, ROSSMAN J. Alterations of membrane curvature during influenza virus budding[J]. Biochemical Society Transactions, 2014, 42(5): 1425-1428.
- [10] MENG B, IP NCY, ABBINK TEM, KENYON JC, LEVER AML. ESCRT-II functions by linking to ESCRT-I in human immunodeficiency virus-1 budding[J]. Cellular Microbiology, 2020, 22(5): e13161.
- [11] WANG G, ZHANG D, ORCHARD RC, HANCKS DC, REESE TA. Norovirus MLKL-like protein initiates cell death to induce viral egress[J]. Nature, 2023, 616(7955): 152-158.
- [12] PATAKI Z, VIVEROS AR, HELDWEIN EE. Herpes simplex virus 1 entry glycoproteins form complexes before and during membrane fusion[J]. mBio, 2022, 13(5): e0203922.
- [13] ZHOU Y, FENG W, YANG C, WEI X, FAN L, WU Y, GAO X, SHEN X, ZHANG Z, ZHAO J. E3 ubiquitin ligase FBXO22 inhibits SARS-CoV-2 replication via promoting proteasome-dependent degradation of NSP5[J]. Journal of Medical Virology, 2024, 96(9): e29891.
- [14] SONG K, HASAN A, HAO W, WU Y, SUN Y, LI W, WANG L, LI S. Stimulator of interferon genes (STING) inhibits coronavirus infection by disrupting viral replication organelles[J]. Journal of Medical Virology, 2024, 96(11): e70020.
- [15] MINKOFF JM, TENOEVER B. Innate immune evasion strategies of SARS-CoV-2[J]. Nature Reviews Microbiology, 2023, 21(3): 178-194.
- [16] TAN J, LIU Y, LI WK, ZHANG Y, CHEN G, FANG Y, HE X, JING Z. Lumpy skin disease virus infection activates autophagy and endoplasmic reticulum stress-related cell apoptosis in primary bovine embryonic fibroblast cells[J]. Microorganisms, 2023, 11(8): 1883.
- [17] RITOSSA F. A new puffing pattern induced by temperature shock and DNP in *Drosophila*[J]. *Experientia*, 1962, 18(12): 571-573.
- [18] 樊欣, 彭仁. 热休克蛋白 70: 生物学功能与作用机制研究进展[J]. 生命科学, 2019, 31(3): 270-278.
- FAN X, PENG R. Heat shock protein 70: biological function and the mechanism for its function[J]. Chinese Bulletin of Life Sciences, 2019, 31(3): 270-278 (in Chinese).
- [19] JEE H. Size dependent classification of heat shock proteins: a mini-review[J]. Journal of Exercise Rehabilitation, 2016, 12(4): 255-259.
- [20] RADONS J. The human HSP70 family of chaperones: where do we stand[J]. Cell Stress and Chaperones, 2016, 21(3): 379-404.
- [21] GUIN D, GRUEBELE M. Chaperones Hsc70 and Hsp70 bind to the protein PGK differently inside living cells[J]. The Journal of Physical Chemistry B, 2020, 124(18): 3629-3635.
- [22] STRICHER F, MACRI C, RUFF M, MULLER S. HSPA8/HSC70 chaperone protein: structure, function, and chemical targeting[J]. Autophagy, 2013, 9(12): 1937-1954.
- [23] KOZIEŁ E, SUROWIECKI P, PRZEWODOWSKA A, BUJARSKI JJ, OTULAK-KOZIEŁ K. Modulation of expression of PVY<sup>NTN</sup> RNA-dependent RNA polymerase (NIB) and heat shock cognate host protein HSC70 in susceptible and hypersensitive potato cultivars[J]. Vaccines, 2021, 9(11): 1254.
- [24] BHASNE K, CLERICO EM, BOGOIAN-MULLEN A, GIERASCH LM. Elucidating the role of the HSC70 chaperone in snare complex assembly[J]. Biophysical Journal, 2023, 122(3): 152a.
- [25] GAN S, ZHOU S, MA J, XIONG M, XIONG W, FAN X, LIU K, GUI Y, CHEN B, ZHANG B, WANG X, WANG F, LI Z, YAN W, MA M, YUAN S. BAG5 regulates HSPA8-mediated protein folding required for sperm head-tail coupling apparatus assembly[J]. EMBO Reports, 2024, 25(4): 2045-2070.
- [26] SCHNEBERT S, GOGUET M, VÉLEZ EJ, DEPINCÉ A, BEAUMATIN F, HERPIN A, SEILIEZ I. Diving into the evolutionary history of HSC70-linked selective autophagy pathways: endosomal microautophagy and chaperone-mediated autophagy[J]. Cells, 2022, 11(12): 1945.
- [27] RABU C, WIPF P, BRODSKY JL, HIGH S. A precursor-specific role for HSP40/HSC70 during tail-anchored protein integration at the endoplasmic reticulum[J]. Journal of Biological Chemistry, 2008, 283(41): 27504-27513.
- [28] YOU R, LIU K, HUANG M, TANG L, ZHANG X, HUANG Y, ZHAO J, ZHAO Y, YE L, ZHANG G. Identification and comparison of the sialic acid-binding domain characteristics of avian coronavirus infectious bronchitis virus spike protein[J]. Journal of Virology, 2023, 97(5): e0048923.
- [29] WANG H, YUAN X, SUN Y, MAO X, MENG C, TAN L, SONG C, QIU X, DING C, LIAO Y. Infectious bronchitis virus entry mainly depends on clathrin mediated endocytosis and requires classical endosomal/lysosomal system[J]. Virology, 2019, 528: 118-136.

- [30] MADU IG, CHU VC, LEE H, REGAN AD, BAUMAN BE, WHITTAKER GR. Heparan sulfate is a selective attachment factor for the avian coronavirus infectious bronchitis virus Beaudette[J]. *Avian Diseases*, 2007, 51(1): 45-51.
- [31] ZHU P, LV C, FANG C, PENG X, SHENG H, XIAO P, OJHA NK, YAN Y, LIAO M, ZHOU JY. Heat shock protein member 8 is an attachment factor for infectious bronchitis virus[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2020, 11: 1630.
- [32] CHAN Y, YANG C, LIN C, WANG S, LIN W, CHIOU M, LIN C. Pathogenicity and antigenic characterization of a novel highly virulent lineage 3 porcine reproductive and respiratory syndrome virus 2[J]. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 2025, 58(2): 180-188.
- [33] WANG L, LI R, GENG R, ZHANG L, CHEN X, QIAO S, ZHANG G. Heat shock protein member 8 (HSPA8) is involved in porcine reproductive and respiratory syndrome virus attachment and internalization[J]. *Microbiology Spectrum*, 2022, 10(1): e0186021.
- [34] DAS PB, DINH PX, ANSARI IH, LIMA MD, OSORIO FA, PATNAIK AK. The minor envelope glycoproteins GP2a and GP4 of porcine reproductive and respiratory syndrome virus interact with the receptor CD163[J]. *Journal of Virology*, 2010, 84(4): 1731-1740.
- [35] VÁZQUEZ-SALGADO L, OLVEIRA JG, JURADO-RODEYRO M, DOPAZO CP, BANDÍN I. Genomic differences between nervous necrosis virus (NNV) reassortants isolated from wild and farmed fish: implications for viral fitness, temperature adaptation and virulence[J]. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2025, 2025(1): 8896753.
- [36] VOLPE E, PAGNINI N, SERRATORE P, CIULLI S. Fate of redspotted grouper nervous necrosis virus (RGNNV) in experimentally challenged manila clam *Ruditapes philippinarum*[J]. *Diseases of Aquatic Organisms*, 2017, 125(1): 53-61.
- [37] ZHANG WW, JIA KT, JIA P, XIANG YX, LU XB, LIU W, YI MS. Marine medaka heat shock protein 90ab1 is a receptor for red-spotted grouper nervous necrosis virus and promotes virus internalization through clathrin-mediated endocytosis[J]. *PLoS Pathogens*, 2020, 16(7): e1008668.
- [38] ALEKSANDROWICZ P, MARZI A, BIEDENKOPF N, BEIMFORDE N, BECKER S, HOENEN T, FELDMANN H, SCHNITTLER H. Ebola virus enters host cells by macropinocytosis and clathrin-mediated endocytosis[J]. *The Journal of Infectious Diseases*, 2011, 204(Suppl 3): S957-967.
- [39] BOSE S, JARDETZKY TS, LAMB RA. Timing is everything: fine-tuned molecular machines orchestrate paramyxovirus entry[J]. *Virology*, 2015, 479: 518-531.
- [40] OLECH M, ANTAS M. Transmissible gastroenteritis virus (TGEV) and porcine respiratory coronavirus (PRCV): epidemiology and molecular characteristics-an updated overview[J]. *Viruses*, 2025, 17(4): 493.
- [41] JI Z, DONG H, JIAO R, ZHU X, SHI H, CHEN J, SHI D, LIU J, JING Z, ZHANG J, WANG X, YE D, ZHANG J, ZHANG X, FENG L. The TGEV membrane protein interacts with HSC70 to direct virus internalization through clathrin-mediated endocytosis[J]. *Journal of Virology*, 2023, 97(4): e0012823.
- [42] LEE AR, KIM SH, HONG SY, LEE SH, OH JS, LEE KY, KIM SJ, ISHIKAWA T, SHIM SM, LEE HI, SEO SU. Characterization of genotype V Japanese encephalitis virus isolates from Republic of Korea[J]. *Emerging Microbes & Infections*, 2024, 13(1): 2362392.
- [43] CHUANG C, YANG T, CHEN T, YANG C, CHEN W. Heat shock cognate protein 70 isoform D is required for clathrin-dependent endocytosis of Japanese encephalitis virus in C6/36 cells[J]. *Journal of General Virology*, 2015, 96(Pt 4): 793-803.
- [44] BENNETT A, POLLOCK L, BAR-ZEEV N, LEWNARD JA, JERE KC, LOPMAN B, ITURRIZAGOMARA M, PITZER VE, CUNLIFFE NA. Community transmission of rotavirus infection in a vaccinated population in Blantyre, Malawi: a prospective household cohort study[J]. *The Lancet Infectious Diseases*, 2021, 21(5): 731-740.
- [45] PÉREZ-VARGAS J, ROMERO P, LÓPEZ S, ARIAS CF. The peptide-binding and ATPase domains of recombinant HSC70 are required to interact with rotavirus and reduce its infectivity[J]. *Journal of Virology*, 2006, 80(7): 3322-3331.
- [46] LOKSHMAN MK, SUHAG K, KUMAR D, BORKOTOKY S, BANERJEE M. A disassembly intermediate of a non-enveloped virus indicates the pathway of genome release[J]. *Journal of Molecular Biology*, 2025, 437(22): 169354.
- [47] HAYWOOD AM. Membrane uncoating of intact enveloped viruses[J]. *Journal of Virology*, 2010, 84(21): 10946-10955.
- [48] MIAO C, YANG S, SHAO J, ZHOU GQ, MA Y, WEN S, HOU Z, PENG D, GUO H, LIU W, CHANG H. Identification of p72 epitopes of African swine fever virus and preliminary application[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2023, 14: 1126794.
- [49] SONG J, LI JN, LI S, ZHAO GH, LI TT, CHEN X, HU BL, LIU J, LAI XY, LIU ST, ZHOU QQ, HUANG L, WENG CJ. Autophagy promotes p72 degradation and capsid disassembly during the early phase of African swine fever virus infection[J]. *Journal of Virology*, 2025, 99(1): e0170124.
- [50] GARG S, REINHART K, COUTURE A, KNISS K, DAVIS CT, KIRBY MK, MURRAY EL, ZHU S, KRAUSHAAR V, WADFORD DA, DREHOFF C, KOHNEN A, OWEN M, MORSE J, ECKEL S, GOSWITZ J, TURABELIDZE G, KRAGER S, UNUTZER A, GONZALES ER, et al. Highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus infections in humans[J]. *New England Journal of Medicine*, 2025, 392(9): 843-854.
- [51] CHAUHAN RP, GORDON ML. An overview of influenza A virus genes, protein functions, and replication cycle highlighting important updates[J]. *Virus Genes*, 2022, 58(4): 255-269.
- [52] FENG X, NING M, CHEN B, LI X, SUN H, PU J, LIU J,

- WANG N, HUANG Y. Comparative IP-MS reveals HSPA5 and HSPA8 interacting with hemagglutinin protein to promote the replication of influenza A virus[J]. *Pathogens*, 2025, 14(6): 535.
- [53] ZOU W, WANG Z, XIONG M, CHEN A, XU P, GANAIE SS, BADAWI Y, KLEIBOEKER S, NISHIMUNE H, YE S, QIU J. Human parvovirus B19 utilizes cellular DNA replication machinery for viral DNA replication[J]. *Journal of Virology*, 2018, 92(5): e01881-17.
- [54] SAKATA M, KATOH H, OTSUKI N, OKAMOTO K, NAKATSU Y, LIM C, SAIJO M, TAKEDA M, MORI Y. Heat shock protein 90 ensures the integrity of rubella virus p150 protein and supports viral replication[J]. *Journal of Virology*, 2019, 93(22): e01142-19.
- [55] NKUBA-NDAYE A, DILU-KETI A, TOVAR-SANCHEZ T, DIALLO MSK, MUKADI-BAMULEKA D, KITENGE R, FORMENTY P, LEGAND A, EDIDI-ATANI F, THAURIGNAC G, PELLOQUIN R, MBALAKINGEBENI P, TOURE A, AYOUBA A, MUYEMBE-TAMFUM J, DELAPORTE E, PEETERS M, AHUKAMUNDEKE S. Effect of anti-ebola virus monoclonal antibodies on endogenous antibody production in survivors of ebola virus disease in the democratic republic of the congo: an observational cohort study[J]. *The Lancet Infectious Diseases*, 2024, 24(3): 266-274.
- [56] FAN LJ, WANG YL, HUANG HX, WANG ZQ, LIANG CD, YANG XF, YE PF, LIN JY, SHI WD, ZHOU YD, YAN HJ, LONG ZY, WANG ZY, LIU LN, QIAN J. Binding motifRNA 4 inhibits the replication of ebolavirus by directly targeting 3'-leader region of genomic RNA[J]. *Emerging Microbes & Infections*, 2024, 13(1): 2300762.
- [57] SZTUBA-SOLINSKA J, DIAZ L, KUMAR MR, KOLB G, WILEY MR, JOZWICK L, KUHN JH, PALACIOS G, RADOSHITZKY SR, GRICE SFJL, JOHNSON RF. A small stem-loop structure of the Ebola virus trailer is essential for replication and interacts with heat-shock protein A8[J]. *Nucleic Acids Research*, 2016, 44(20): 9831-9846.
- [58] ZHAN JY, CHAKRABORTY S, SETHI A, MOK Y, YAN F, MOSELEY GW, GOOLEY PR. Analysis of mechanisms of the rabies virus P protein-nucleocapsid interaction using engineered N-protein peptides and potential applications in antivirals design[J]. *Antiviral Research*, 2025, 234: 106075.
- [59] ZHANG R, LIU CG, CAO YZ, JAMAL M, CHEN X, ZHENG JF, LI L, YOU J, ZHU Q, LIU SY, DAI JX, CUI M, FU ZF, CAO G. Rabies viruses leader RNA interacts with host HSC70 and inhibits virus replication[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(27): 43822-43837.
- [60] KAPTEIN SJF, GOETHALS O, KIEMEL D, MARCHAND A, KESTELEYN B, BONFANTI J, BARDIOT D, STOOBS B, JONCKERS THM, DALLMEIER K, GELUYKENS P, THYS K, CRABBE M, CHATEL-CHAIX L, MÜNSTER M, QUERAT G, TOURET F, LAMBALLERIE XD, RABOISSON P, SIMMEN K, et al. A pan-serotype dengue virus inhibitor targeting the NS3-NS4B interaction[J]. *Nature*, 2021, 598(7881): 504-509.
- [61] KAKUMANI PK, RAJGOKUL KS, PONIA SS, KAUR I, MAHANTY S, MEDIGESHI GR, BANERJEA AC, CHOPRA AP, MALHOTRA P, MUKHERJEE SK, BHATNAGAR RK. Dengue NS3, an RNAi suppressor, modulates the human miRNA pathways through its interacting partner[J]. *Biochemical Journal*, 2015, 471(1): 89-99.
- [62] ZHANG X, QIN S, HUANG F, LIU H, WANG J, CHEN Z, HAO H, DING S, LIU L, YU B, LIU Y, LIU H, GUAN W. N4-acetylcytidine coordinates with NP1 and CPSF5 to facilitate alternative RNA processing during the replication of minute virus of canines[J]. *Nucleic Acids Research*, 2025, 53(6): gkaf229.
- [63] GUO JH, YAN Y, SUN JH, JI K, HEI ZP, ZENG L, XU HZ, REN X, SUN YN. Chaperones HSC70 and HSP70 play distinct roles in the replication of bocaparvovirus minute virus of canines[J]. *Molecular Microbiology*, 2024, 121(6): 1127-1147.
- [64] CHEN SC, HARRIS M. NS5A domain I antagonises PKR to facilitate the assembly of infectious hepatitis C virus particles[J]. *PLoS Pathogens*, 2023, 19(2): e1010812.
- [65] MARIZ FC, PUTZKER K, SEHR P, MÜLLER M. Advances on two serological assays for human papillomavirus provide insights on the reactivity of antibodies against a cross-neutralization epitope of the minor capsid protein L2[J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14: 1272018.
- [66] FLORIN L, BECKER KA, SAPP C, LAMBERT C, SIRMA H, MÜLLER M, STREECK RE, SAPP M. Nuclear translocation of papillomavirus minor capsid protein L2 requires HSC70[J]. *Journal of Virology*, 2004, 78(11): 5546-5553.
- [67] LEFKOWITZ EJ, DEMPSEY DM, HENDRICKSON RC, ORTON RJ, SIDDELL SG, SMITH DB. Virus taxonomy: the database of the international committee on taxonomy of viruses (ICTV)[J]. *Nucleic Acids Research*, 2018, 46(D1): D708-D717.
- [68] ALAM SB, ROCHON D. Cucumber necrosis virus recruits cellular heat shock protein 70 homologs at several stages of infection[J]. *Journal of Virology*, 2015, 90(7): 3302-3317.
- [69] QIN C, XIE TL, YEH WW, SAVAS AC, FENG PH. Metabolic enzymes in viral infection and host innate immunity[J]. *Viruses*, 2023, 16(1): 35.
- [70] SAXENA T, TANDON B, SHARMA S, CHAMEETTACHAL S, RAY P, RAY AR, KULSHRESHTHA R. Combined miRNA and mRNA signature identifies key molecular players and pathways involved in Chikungunya virus infection in human cells[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e79886.
- [71] TIAN H, DING M, GUO Y, ZHU Z, YU Y, TIAN Y, LI K, SUN G, JIANG R, HAN R, YAN F, KANG X. Effect of HSPA8 gene on the proliferation, apoptosis and immune function of HD11 cells[J]. *Developmental and Comparative Immunology*, 2023, 142: 104666.
- [72] ANTONELLI A, FERRARI SM, GIUGGIOLI D, DOMENICANTONIO AD, RUFFILLI I, CORRADO A, FABIANI S, MARCHI S, FERRI C, FERRANNINI E,

- FALLAHI P. Hepatitis C virus infection and type 1 and type 2 diabetes mellitus[J]. *World Journal of Diabetes*, 2014, 5(5): 586-600.
- [73] MATSUI C, SHOJI I, KANEDA S, SIANIPAR IR, DENG L, HOTTA H. Hepatitis C virus infection suppresses GLUT2 gene expression *via* downregulation of hepatocyte nuclear factor 1 $\alpha$ [J]. *Journal of Virology*, 2012, 86(23): 12903-12911.
- [74] ZHANG G, XIANG MY, GU LK, ZHOU J, ZHANG BZ, TIAN W, DENG DJ. The essential role of TTC28 in maintaining chromosomal stability *via* HSPA8 chaperone-mediated autophagy[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2024, 121(50): e2409447121.
- [75] MATSUI C, DENG L, MINAMI N, ABE T, KOIKE K, SHOJI I. Hepatitis C virus NS5A protein promotes the lysosomal degradation of hepatocyte nuclear factor 1 $\alpha$  *via* chaperone-mediated autophagy[J]. *Journal of Virology*, 2018, 92(13): e00639-18.
- [76] KONG ZJ, CHEN X, GONG LL, WANG LL, ZHANG YF, GUAN KF, YAO WZ, KANG Y, LU XY, ZHANG YH, DU YK, SUN AJ, ZHUANG GQ, ZHAO JG, WAN B, ZHANG GP. Pseudorabies virus tegument protein US<sub>2</sub> antagonizes antiviral innate immunity by targeting cGAS-STING signaling pathway[J]. *Frontiers in Immunology*, 2024, 15: 1403070.
- [77] WANG Y, FU ZY, LI XT, LIANG YM, PEI SY, HAO SM, ZHU QC, YU T, PEI YF, YUAN J, YE JL, FU JM, XU J, HONG J, YANG RR, HOU H, HUANG XF, PENG C, ZHENG MY, XIAO YC. Cytoplasmic DNA sensing by KU complex in aged CD4<sup>+</sup> T cell potentiates T cell activation and aging-related autoimmune inflammation[J]. *Immunity*, 2021, 54(4): 632-647.
- [78] BURLEIGH K, MALTBAEK JH, CAMBIER S, GREEN R, GALE M, JAMES RC, STETSON DB. Human DNA-PK activates a STING-independent DNA sensing pathway[J]. *Science Immunology*, 2020, 5(43): eaba4219.
- [79] SHANG J, WAN YS, LIU C, YOUNT B, GULLY K, YANG Y, AUERBACH A, PENG GQ, BARIC R, LI F. Structure of mouse coronavirus spike protein complexed with receptor reveals mechanism for viral entry[J]. *PLoS Pathogens*, 2020, 16(3): e1008392.
- [80] SCHMIDT AG, THERKELSEN MD, STEWART S, KEPLER TB, LIAO HX, MOODY MA, HAYNES BF, HARRISON SC. Viral receptor-binding site antibodies with diverse germline origins[J]. *Cell*, 2015, 161(5): 1026-1034.
- [81] 杨云龙, 冯永智, 高琦, 郑佳琛, 王衡, 张桂红, 龚浪. 非洲猪瘟病毒诱导猪红细胞凋亡并促进猪外周血单核细胞的吞噬作用[J]. *畜牧兽医学报*, 2022, 53(11): 3948-3955.
- YANG Y, FENG Y, GAO Q, ZHENG J, WANG H, ZHANG G, GONG L. African swine fever virus induces porcine red blood cells apoptosis and promotes phagocytosis of porcine peripheral blood mononuclear cells[J]. *Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica*, 2022, 53(11): 3948-3955 (in Chinese).
- [82] KAKSONEN M, ROUX A. Mechanisms of clathrin-mediated endocytosis[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2018, 19(5): 313-326.
- [83] WHITE JM, WARD AE, ODONGO L, TAMM LK. Viral membrane fusion: a dance between proteins and lipids[J]. *Annual Review of Virology*, 2023, 10(1): 139-161.
- [84] 蔡镇远, 陈文哲, 杨发誉, 魏衍全, 何继军, 郑海学, 包世俊, 朱紫祥. 宿主线粒体通道蛋白促进干扰素应答抑制口蹄疫病毒复制的分子机制[J]. *微生物学报*, 2025, 65(9): 3935-3945.
- CAI ZY, CHEN WZ, YANG FY, WEI YQ, HE JJ, ZHENG HX, BAO SJ, ZHU ZX. Voltage dependent anion-selective channel 2 promotes interferon response to inhibit foot-and-mouth disease virus replication[J]. *Acta Microbiologica Sinica*, 2025, 65(9): 3935-3945 (in Chinese).
- [85] ZHANG W, LI W, YANG Y, CAO W, SHAO W, HUANG M, WANG J, CHEN Z, CAI J, LIU H, ZHAO X, DONG X, ZHOU T, TIAN H, ZHU Z, YANG F, ZHENG H. RING finger protein 5 is a key anti-FMDV host factor through inhibition of virion assembly[J]. *PLoS Pathogens*, 2025, 21(1): e1012848.
- [86] GUMPPER RH, LI WK, LUO M. Constraints of viral RNA synthesis on codon usage of negative-strand RNA virus[J]. *Journal of Virology*, 2019, 93(5): e01775-18.
- [87] HAN W, FEI X, YANG F, SUN X, YANG J, QIU J, ZHANG L, ZHANG W, CHEN G, HAN W, HE X, LIU Y, LI W. Transcriptome analysis of long non-coding RNA and mRNA profiles in VSV-infected BHK-21 cells[J]. *BMC Genomics*, 2024, 25(1): 62.
- [88] TEDESCO B, VENDREDY L, TIMMERMAN V, POLETTI A. The chaperone-assisted selective autophagy complex dynamics and dysfunctions[J]. *Autophagy*, 2023, 19(6): 1619-1641.
- [89] TANG YY, WU H, YAN P, YUE ZX, HU ZY, LIAO XQ, WANG YL, LIN Y, LI LQ, CAI X. Targeting overexpressed HSPA8 by Halofuginone suppresses aberrant proliferation and invasion of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes[J]. *Pharmacological Research*, 2025, 216: 107762.
- [90] ABOSALHA AK, AHMAD W, BOYAJIAN J, ISLAM P, GHEBRETATIOS M, SCHALY S, THAREJA R, ARORA K, PRAKASH S. A comprehensive update of siRNA delivery design strategies for targeted and effective gene silencing in gene therapy and other applications[J]. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 2023, 18(2): 149-161.
- [91] BARNES CO, JETTE CA, ABERNATHY ME, DAM KA, ESSWEIN SR, GRISTICK HB, MALYUTIN AG, SHARAF NG, HUEY-TUBMAN KE, LEE YE, ROBBIANI DF, NUSSENZWEIG MC, WEST AP, BJORKMAN PJ. SARS-CoV-2 neutralizing antibody structures inform therapeutic strategies[J]. *Nature*, 2020, 588(7839): 682-687.
- [92] LIU QW, FAN QL, CHEN JY, LIU JX, LI Y, LUO Q, CHEN YP, WU HT, XU AQ, WANG S, LU AP, GUAN DG. Pristimerin promotes ubiquitination of HSPA8 and activates the VAV1/ERK pathway to suppress TNBC proliferation[J]. *Advanced Science*, 2025, 12(10): 2413174.