

DOI: 10.13376/j.cbls/2023066

文章编号: 1004-0374(2023)05-0561-08

· 评述与综述 ·

Hsp40/DnaJ蛋白参与病毒复制与运动及相关抗病毒研究进展

潘文煜, 梁昌镛*

(扬州大学生物科学与技术学院, 扬州 225100)

摘要: 病毒是细胞寄生生物, 其生命周期需借助许多细胞蛋白才能得以完成。其中, 细胞的伴侣蛋白在大多数病毒侵染及增殖过程中起重要作用。Hsp40/DnaJ 家族蛋白属于分子伴侣蛋白一个大的亚群, 其通过直接或间接招募 Hsp70 蛋白的方式, 在病毒侵染和增殖过程中发挥重要作用。本文着重综述了目前 Hsp40/DnaJ 在病毒复制、病毒粒子在细胞间运动以及宿主抗病毒反应方面的研究进展, 以期为开发针对 Hsp40/DnaJ 靶点的抗病毒药物或策略提供参考。

关键词: Hsp40/DnaJ; 病毒; 复制; 运动; 分子伴侣

中图分类号: Q939.4 **文献标志码:** A

Research progress on the role of Hsp40/DnaJ in viral replication and movement and antiviral response

PAN Wen-Yu, LIANG Chang-Yong*

(College of Biological Science and Technology, Yangzhou University, Yangzhou 225100, China)

Abstract: Viruses are cell-parasitic organisms and their life cycles require the help of many cellular proteins to complete. Among those, proteins of the Hsp40/DnaJ family belong to a large subgroup of molecular chaperone proteins that play an important role in viral infiltration and proliferation, either directly or by recruiting Hsp70 protein. This article focuses on the current research progress of Hsp40/DnaJ in virus replication, intercellular movement of viral particles and antiviral response, aiming to provide new ideas for the development of antiviral drugs and strategies targeting Hsp40/DnaJ.

Key words: Hsp40/DnaJ; virus; replication; movement; molecular chaperones

病毒是严格活细胞寄生生物, 其增殖离不开宿主。病毒生命周期主要包括侵入宿主细胞、病毒基因组复制、病毒粒子组装和释放等阶段, 大多数病毒生命周期的多个阶段都需要借助宿主细胞因子完成。一般而言, 在病毒生命周期的不同阶段, 参与的宿主细胞因子是不一样的, 它们发挥的功能也并不相同。然而, 热休克蛋白 Hsp70 在病毒生命周期的多个阶段中都发挥重要作用, 这表明该蛋白是宿主参与调节病毒感染的多功能蛋白之一。Hsp70 是如何实现其功能多样性的? 研究发现, Hsp70 一般不单独起作用, 其活性通常需要 Hsp40/DnaJ 蛋白

来辅助调节^[1-2]。Hsp40/DnaJ 蛋白家族是最多样化的辅助分子伴侣家族之一, Hsp70 通过选择与不同 Hsp40/DnaJ 家族蛋白结合来展现其功能多样性和底物特异性^[3]。DnaJ 家族蛋白与 Hsp70 蛋白的相互作用可能存在多种方式, 通过不同的互作方式调节 Hsp70 的功能可能是 Hsp70 蛋白具有广泛细胞功能的关键。

收稿日期: 2022-12-10; 修回日期: 2023-03-15

基金项目: 国家自然科学基金项目(31600122)

*通信作者: E-mail: cyliang@yzu.edu.cn

Hsp40/DnaJ 家族蛋白通常具有 4 个功能域：N 端高度保守的 J 结构域 (J domain)、富含甘氨酸 / 苯丙氨酸的结构域 (G/F-rich domain)、含 4 个 CXXCXGXG 重复基序的锌指结构域 (CRR domain) 以及 1 个低同源性的 C 端结合结构域 (CTD domain)。根据 DnaJ 蛋白所含结构域的不同, 可将它们分为四类^[4]: I (A) 类具有以上 4 种结构域; II (B) 类不含 CRR domain; III (C) 类由一个完整的 J domain 和其他各种功能模块组成; IV (D) 类缺失核心结构 HPD 三肽, 统称为 DnaJ-like 蛋白 (图 1)。

Hsp40/DnaJ 家族蛋白通过与 Hsp70 蛋白结合参与病毒蛋白在细胞内和细胞间的转运, 本文综述了相关研究进展, 为以 Hsp40/DnaJ 为靶点的相关研究提供参考。

1 Hsp40/DnaJ在细胞内病毒转运中的作用

伴侣蛋白通过与病毒自身编码蛋白互作在不同程度上帮助病毒完成感染。研究表明, 在病毒侵入宿主细胞后, Hsp40/DnaJ 家族成员在协助病毒入核、参与病毒复制、帮助病毒蛋白正确折叠等环节都发挥重要作用。

1.1 Hsp40/DnaJ与病毒入核

病毒在细胞内的复制地点各不相同, 有些病毒需要进入宿主细胞核中进行复制和转录, 病毒入核的过程需要许多蛋白辅助和参与, 而 Hsp40/DnaJ 在病毒的核转位过程中发挥重要作用 (图 2)。

Cheng 等^[5] 研究发现, Hsp40/DnaJB6 可与人类免疫缺陷病毒 2 型 (human immunodeficiency virus type 2, HIV-2) 病毒蛋白 X (viral protein X, Vpx) 结合。Vpx 含有核定位信号, 是病毒前整合复合体 (pre-integration complex, PIC) 核转位所必需的。过表达 Hsp40/DnaJB6 可增加 Vpx 的核定位, 进而促进病毒 PICs 进入宿主细胞核。相反, RNA 干扰 (RNAi) 下调 Hsp40/DnaJB6 的表达则可减少 Vpx 的

核定位, 从而抑制 PICs 的核输入和病毒复制。因此, Hsp40/DnaJB6 参与并调控 HIV-2 PICs 的核转运。Chiang 等^[6] 研究发现, 哺乳动物 DnaJ 的大亚型 MRJ-L 与人类免疫缺陷病毒 -1 (human immunodeficiency virus type 1, HIV-1) 病毒蛋白 R (viral protein regulatory, Vpr) 相互作用, Vpr 与 HIV-1 PIC 的核输入有关。MRJ-L 在单核细胞分化为巨噬细胞 (HIV-1 的主要靶标) 时富集, 并且在不同个体的巨噬细胞中表达水平不同, MRJ-L 水平高的个体更容易感染 HIV-1。体外实验表明, MRJ-L 促进 Vpr 依赖的病毒核定位, 进而提高了 HIV-1 的复制效率。Pei 等^[7] 研究发现, DnaJB6a 作为细胞核运输的特定细胞载体, 与 DnaJB6b 竞争结合人类巨细胞病毒 (human cytomegalovirus, HCMV) UL70 蛋白。当 DnaJB6b 表达减少时, 有利于 UL70 与 DnaJB6a 的结合从而促进 HCMV 入核, 导致细胞核中 UL70 水平升高且病毒 DNA 合成和复制增加。在甲型流感病毒 (influenza A virus, IAV) 感染的早期阶段, Hsp40/DnaJB1 与 IAV NP (nucleoprotein) 互作, 而 NP 又与 vRNPs (viral ribonucleoproteins) 结合, 从而协助 vRNPs 核易位^[8]。在 IAV 感染后, Hsp40 的亚细胞分布发生了显著变化, 细胞质中的 Hsp40 可能在感染早期与进入的 vRNPs 结合并重新定位到细胞核。利用药物或 RNAi 抑制 Hsp40 的表达可导致 vRNPs 核输入减少, 并抑制病毒复制。以上研究结果表明, 细胞 Hsp40/DnaJB1 可协助 IAV RNP 进行核转运, 从而有助于病毒在细胞核内复制。

病毒成功吸附于宿主细胞后, 通过内吞等不同方式将遗传物质注入宿主细胞中。细胞内 Hsp40/DnaJ 与病毒核转位相关复合体等相互作用, 促进病毒遗传物质等穿过核孔进入细胞核进行复制和转录。

1.2 Hsp40/DnaJ与病毒基因复制和转录

病毒进入细胞后需借助宿主细胞内的复制和转录相关因子, 从而组装自身的复制和转录复合体,

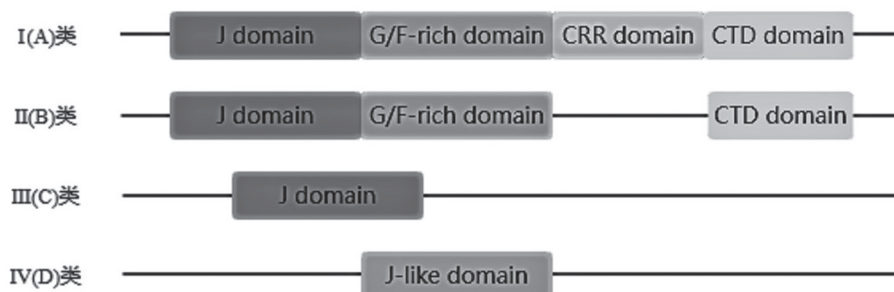


图1 DnaJ的类型

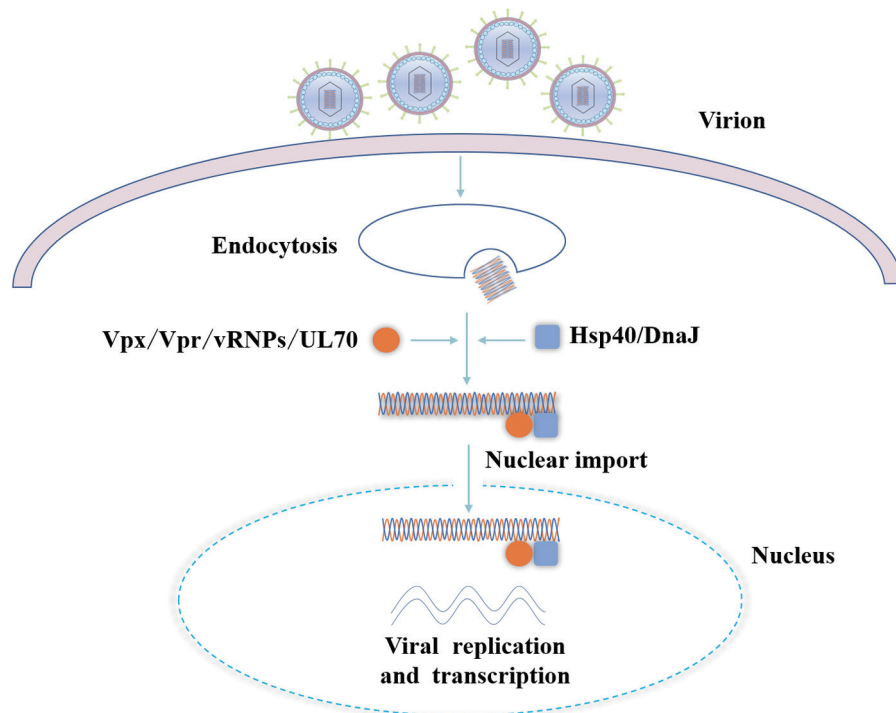


图2 Hsp40/DnaJ协助病毒入核^[8]

进一步启动基因的复制和转录。研究表明, 多个 Hsp40/DnaJ 家族成员参与调节这一过程, 这些蛋白通过参与复制起始位点识别、病毒基因组复制以及转录复合体组装从而调控病毒复制。在单纯疱疹病毒 I 型 (herpes simplex virus type 1, HSV-1) 复制起始时, DnaJ 伴侣蛋白家族成员 hTid-1 与病毒 UL9 蛋白互作, 诱导 UL9 蛋白构象发生改变, 从而增强 UL9 蛋白与 HSV-1 DNA 复制起始位点 (origin, Ori) 的结合进而启动病毒复制^[9]。Chen 等^[10]从黄斑鱼中分离到 EcHsp40, 发现过表达 EcHsp40 可抑制核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 和激活蛋白 1 (activator protein-1, AP-1) 的活性, 通过增强细胞内细胞凋亡蛋白酶 3 (caspase-3) 活性显著促进新加坡石斑鱼彩虹病毒 (Singapore grouper iridovirus, SGIV) 诱导的细胞凋亡, 进而促进病毒复制。Yi 等^[11]研究发现, 一种哺乳动物 Hsp40 伴侣蛋白 DnaJC14 在黄热病病毒 (yellow fever virus, YFV) RNA 复制中起重要作用, YFV 复制复合体 (replication complex, RC) 的装配需要最佳 DnaJC14 浓度。DnaJC14 过表达会抑制病毒 RNA 的积累, 从而对 YFV 诱导的细胞死亡起保护作用。进一步研究发现, 过表达内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 伴侣蛋白 DnaJC14 可影响 NS3/4A 切割位点, 扰乱蛋白质折叠过程, 进而抑制病毒 RC 的形成; YFV 病毒复制需要 DnaJC14

伴侣蛋白对 NS3/4A 位点的调控和切割效率达到最佳, 以确保生成适当数量的 YFV NS 蛋白 (nonstructural proteins), 用于 RC 的形成和病毒 RNA 复制^[12]。Hafren 等^[13-14]研究发现, 未磷酸化的马铃薯 A 病毒 (potato virus A, PVA) 外壳蛋白 (coat protein, CP) 与病毒 RNA 结合可抑制其翻译, 而 CPIP-Hsp70 介导的 CP 降解可防止 CP 聚集, 因此, CP 磷酸化和 CPIP-Hsp70 活性是 PVA 复制的重要条件。Kuma 等^[15]研究发现, HIV-1 Nef 蛋白可与 Hsp40 互作并在 HIV-1 感染细胞时诱导 Hsp40 的表达, 而 Hsp40 以依赖 Nef 的方式与病毒转录所需的细胞周期蛋白依赖性激酶 9 (cyclin-dependent kinase 9, CDK9) 相互作用, 整合到病毒转录复合体中, 导致长末端重复序列 (long terminal repeat, LTR) 介导的基因表达增强, 促进病毒复制。进一步研究显示, Nef 与 Hsp70 相互作用需要 Hsp40 存在; 在 HIV-1 感染和 Nef 转染的细胞中, Hsp70 和 Hsp40 都可与 Nef 相互作用并形成复合物; 在 Nef 存在的条件下, Hsp40 过表达可以挽救 Hsp70 对病毒基因表达和复制的抑制作用; 当 Hsp40 表达低于 Hsp70 时病毒复制受到抑制, 而当 Hsp70 表达低于 Hsp40 时病毒复制则增加, 说明 Hsp40 和 Hsp70 的差异表达可以调节病毒在感染细胞中的复制状态^[16]。

Hsp40/DnaJ 在宿主细胞中调控病毒生命周期

是一个精细调节的过程, Hsp40/DnaJ 低水平表达足以驱动 Hsp70-Hsp40/DnaJ 在蛋白质折叠中发挥作用, 而病毒在宿主细胞内的复制效率达到最佳依赖于 Hsp40/DnaJ 等分子伴侣的合理表达。

1.3 Hsp40/DnaJ与病毒蛋白表达及病毒组装

病毒蛋白表达进入内质网 (ER) 后会遇到分子伴侣网络系统, Hsp40/DnaJ 参与病毒蛋白在 ER 上折叠以及从 ER 释放。在 DNAJB6/MRJ 的大异构体 MRJ-L 缺失的细胞中, 呼吸道合胞病毒 (respiratory syncytial virus, RSV) F 蛋白表达显著降低, 该蛋白对 RSV 进入细胞、组装和从细胞中释放至关重要。MRJ-L 的缺失显著抑制病毒非结构蛋白 1 (non-structural protein 1, NS1)、包膜融合蛋白 (envelope fusion protein, F) 和 RNP 成分 M2-1 的转录^[17]。黄病毒包膜糖蛋白 prM 和 E 可促进病毒颗粒的组装, 并介导病毒粒子在 ER 膜萌芽。该过程需要低 pH 下的 prM/E 二聚体重排, 并暴露出 prM 裂解为“pr”和“M”时的切割位点, Hsp40 对于“pr”部分的形成起主要作用^[18]。Wen 等^[19]研究发现, Hsp90 和 ER 相关的 Hsp40/Erdj3 是卡波氏肉瘤相关疱疹病毒 (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, KSHV) 跨膜糖蛋白 K1 表达和抗凋亡作用所必需的, 可能参与 ER 内新合成、未组装或错误折叠 K1 的折叠; siRNA 沉默 Hsp40/Erdj3 会显著降低 K1 蛋白的表达, 抑制 K1 具有促进细胞存活和抑制细胞凋亡的作用。

2 Hsp40/DnaJ在细胞间病毒转运中的作用

2.1 Hsp40/DnaJ与病毒运动相关蛋白互作

病毒侵染细胞后在宿主细胞间运动扩散, 这一过程依赖于病毒编码的运动蛋白 (movement protein, MP) 或 CP 与宿主细胞因子的相互作用。例如, 当大豆花叶病毒 (soybean mosaic virus, SMV) 在宿主细胞间和系统中扩散时, 大豆 (*Glycine max*) 中一种 DnaJ 蛋白 GmCPIP 可在病毒感染早期与 CP 互作, 提高病毒在宿主中的积累量, 促进病毒感染^[20]。Haupt 等^[21]研究发现, 马铃薯帚顶病毒 (potato mop-top virus, PMTV) 的运动蛋白 TGB2 与 RME-8 家族中类似 DnaJ 的植物伴侣蛋白互作, 在内吞循环中发挥作用, 参与病毒在细胞内的运动。Shimizu 等^[22]研究发现, 烟草 (*Nicotiana tabacum*) 内源 NtMPIP1 属于 I 型 DnaJ 伴侣蛋白家族, 利用 RNAi 抑制 NtMPIP1 的表达可导致烟草花叶病毒 (tobacco mosaic virus, TMV) 侵染力减弱。NtMPIP1 与 TMV 的 MP 互作, 直接参与 MP 的正确折叠, 并介导病毒基因组通过

胞间连丝从感染细胞运输到邻近的未感染细胞。DnaJ 蛋白 NbMIP1s 可与烟草花叶病毒 MP、Tm-2²、SGT1 结合, 并作为辅助蛋白维持蛋白质的稳定^[23]。NbMIP1s 对病毒侵染是必需的, 沉默 NbMIP1s 会抑制 TMV 感染以及在细胞间的移动, 降低 Tm-2² 蛋白的稳定性, 导致 Tm-2² 介导的对番茄花叶病毒 (tomato mosaic virus, ToMV) 和 TMV 的抗性丧失。Cho 等^[24]研究发现, 一种来自烟草 (*N. tabacum*) 的 DnaJ 类蛋白 NbDnaJ 可与马铃薯病毒 X (potato virus X, PVX) 中 SL1 (stem-loop 1) RNA 的负链和病毒 CP 蛋白互作, NbDnaJ 的表达在 PVX RNA 开始积累时被暂时诱导, 在感染的早期阶段发挥作用。与野生型植株相比, 过表达 NbDnaJ 的植株中 PVX RNA 水平降低, 沉默 NbDnaJ 的植株中 PVX RNA 水平略有升高, 表明 NbDnaJ 可抑制 PVX RNA 的积累。NbDnaJ 与 PVX CP 之间有强相互作用, 沉默 NbDnaJ 的植株中 PVX 的运动增强, 推测 NbDnaJ 是 PVX 运动的负调控因子。NSvc4 是水稻条纹病毒 (rice stripe virus, RSV) 的运动蛋白, 是 RSV 感染的关键蛋白^[25]。Li 等^[26]发现 I 型 J 结构域蛋白 NbMIP1 可与 NSvc4 互作, 保护 NSvc4 免被自噬降解, 过表达 NbMIP1 可促进病毒的细胞间移动。

2.2 Hsp40/DnaJ招募Hsp70参与病毒运动

通过与 DnaJ 蛋白互作募集 Hsp70 从而促进运动蛋白功能是植物病毒广泛使用的另一机制。Hofius 等^[27]研究发现, 马铃薯病毒 Y (potato virus Y, PVY) 的 CP 能够与一系列 DnaJ-like 蛋白 (NtCPIPs) 互作, 而 NtCPIPs 介导烟草对 PVY 的易感性; 过表达 J 结构域缺失的 NtCPIPs 突变体可显著降低感染烟草叶片中的病毒量, 增强转基因烟草对 PVY 的抵抗能力; 进一步研究发现, 过表达 NtCPIPs 突变体可减弱病毒致病力是因为病毒在细胞间的运输延迟或减少, 推测在 PVY 感染过程中 NtCPIPs 可能通过招募 Hsp70 进行病毒组装和细胞间运动传播。Soellick 等^[28]筛选并鉴定出两个与番茄斑萎病毒 (tomato spotted wilt virus, TSWV) 运动蛋白 NSm 结合的 DnaJ 家族蛋白。NSm 和 DnaJ 家族蛋白之间的互作表明, 在 TSWV 运动过程中可能涉及一种依赖于 Hsp70 的机制, Hsp70 可能通过与 NSm 相互作用的 DnaJ 蛋白被募集到 TSWV 运输复合体。NSm 与植物 DnaJ 蛋白的互作将病毒与植物胞间连丝介导的细胞间运输机制相联系, 促进病毒在宿主植物体内扩散。

植物病毒及其蛋白在胞间运动是其系统侵染植

物的一个关键步骤, 病毒可以沿着高尔基体介导的运输途径运动, 也可以沿着微丝 (microfilament, MF) 运动 (图 3)。目前对影响植物病毒胞间运动的 Hsp40/DnaJ 研究较多, 在植物病毒穿过胞间连丝移动到临近细胞的过程中, 宿主细胞因子 Hsp40/DnaJ 与可增大胞间连丝孔径的病毒运动蛋白互作, 使早期病毒颗粒 (early virus granules, EVG) 或病毒复制复合体 (viral replication complex, VRC) 更容易移动到隔壁细胞, 但对于病毒在动物细胞间运动的研究较少。Liu 等^[29] 研究发现, 热激联合敲除 DnaJA4 显著影响 HaCaT 细胞的抗病毒免疫: 敲除 DnaJA4 后 HaCaT 细胞的丝状伪足明显减少, 而病毒可以沿着丝状伪足传播到细胞体, 导致细胞感染。目前仍需更多实验证明 DnaJA4 基因缺失导致的丝状伪足畸形减少是否会影响病毒在体内的传播速度。

3 Hsp40/DnaJ在抗病毒感染中的作用

尽管前面介绍的许多研究证明伴侣蛋白可帮助

病毒在细胞内繁殖, 但在某些情况下, 利用伴侣蛋白也可以是宿主抵抗病毒感染的策略之一。Hsp40/DnaJ 在宿主细胞内可通过多种途径抵抗病毒感染, 例如通过参与人体细胞内溶酶体降解途径和泛素-蛋白酶体降解途径来发挥抗病毒作用。Cao 等^[31] 研究发现, 在家禽腺病毒血清 4 型 (fowl adenovirus 4, FAdV-4) 感染的肉鸡中, Hsp70 在 DnaJC7 的帮助下与病毒 Hexon 相互作用, 然后通过自噬途径抑制 Hexon 蛋白活性从而负调控病毒复制。研究发现, Hsp40 家族蛋白 DNAJA3 可与猪流行性腹泻病毒 (porcine epidemic diarrhea virus, PEDV) S1 蛋白相互作用, DNAJA3 过表达显著抑制 PEDV 复制, 而敲低其表达则产生相反效果; 进一步分析发现, DNAJA3 可介导 PEDV 对宿主细胞的吸附, 并在 IPEC-J2 细胞中发挥抗病毒作用^[32]。Zhang 等^[33] 研究发现, 口蹄疫病毒 (foot-and-mouth disease virus, FMDV) 的结构蛋白 VP1 可抑制 IFN- β 信号通路以促进病毒复制和感染; 但是, DnaJA3 与 LC3 (细胞自噬标记

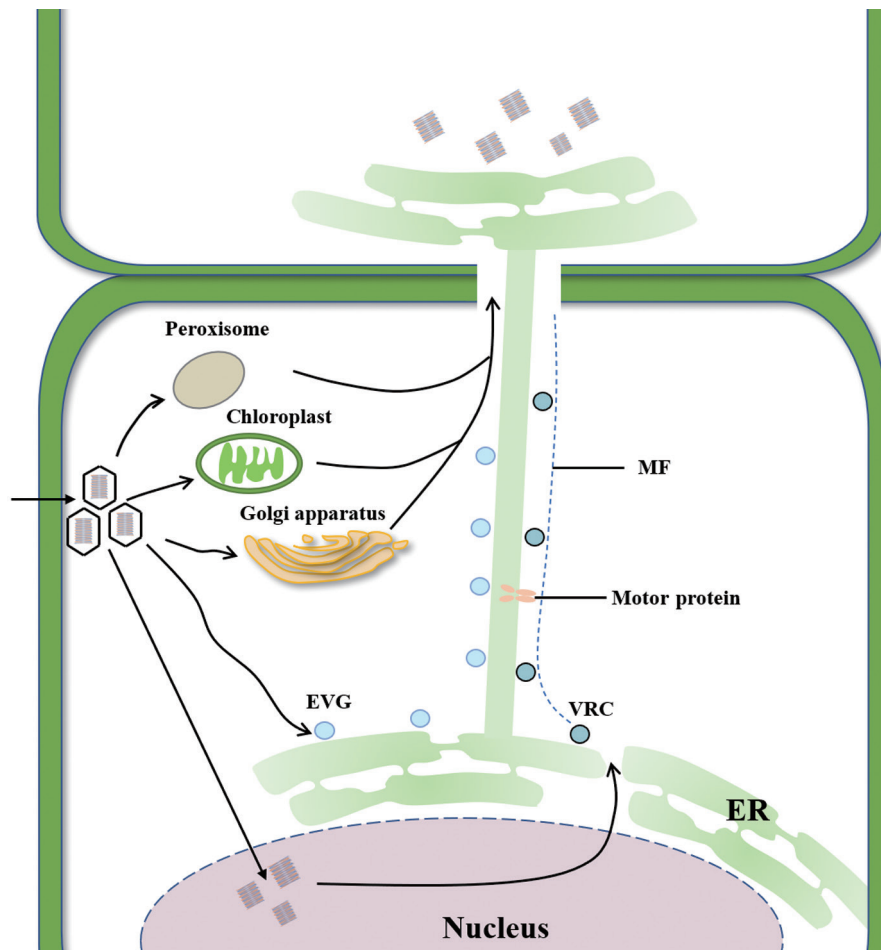


图3 病毒在植物细胞内和植物细胞间运输^[30]

蛋白) 互作可激活溶酶体降解途径, 诱导 VP1 降解, 减弱其抑制作用, 从而抑制病毒增殖。Guan 等^[34]研究发现, Hsp40 可与 P58^{IPK} 结合形成 Hsp40-P58^{IPK} 复合物, 成为 PKR 信号通路的调节因子。流感病毒感染后期, 其基质蛋白 M2 表达并与 Hsp40-P58^{IPK} 形成稳定的复合物, 阻碍 Hsp40-P58^{IPK} 解偶联, 进而促进 PKR 的自磷酸化和激活, 减少宿主蛋白合成, 诱导细胞凋亡, 抑制病毒复制和传播。Urano 等^[35]发现, Hsp40s (Hsp40A1、B1、B6 和 C5) 能通过降低病毒 mRNA 的水平进而特异性地限制 HIV-1 的产生。Hsp40 与 Hsp70 形成的 Hsp40-Hsp70 复合物可特异性地识别 HIV Rev, 并瞬时形成 Rev-Hsp70-Hsp40 复合物, 抑制 Rev 的翻译或加速其降解。Yu 等^[36]研究发现, DnaJB6 与非结构蛋白 NS3 相互作用, 在日本脑炎病毒 (Japanese encephalitis virus, JEV) 复制中具有负调控作用, DnaJB6 的表达会显著抑制 JEV 的 mRNA 表达进而抑制其在宿主细胞中的复制。Liu 等^[37]研究发现, 含有 DnaJ 结构域的核定位蛋白 GmHsp40.1 在大豆细胞死亡和抗病性中发挥关键作用: 沉默 GmHsp40.1 的表达可增强大豆植株对大豆花叶病毒 (SMV) 的易感性, 其在转基因拟南芥中的过表达可导致过敏性反应细胞死亡和早衰表型, 并伴有激活的防御反应; 而 GmHsp40.1 过表达引发的细胞死亡是通过激活含有 MAPKKK α 和 WIPK 的 MAP 激酶实现的。研究人员推测, GmHsp40.1 可能在前体 mRNA 的剪接和成熟以及小 RNA 的生物发生中起作用。病毒抗性小麦品种 Sonalika 和易感品种 WL711 的转录组分析结果表明, DnaJ 具有显著的差异性表达并在应激耐受性中发挥作用, 其可能有助于 Sonalika 的病毒抗性^[38]。Liu 等^[39]发现, 在小麦黄花叶病毒 (wheat yellow mosaic virus, WYMV) 侵染小麦 (*Triticum aestivum*) 后, 多个 TaDnaJ 基因表达上调从而参与植物防御反应。

越来越多的研究发现了 Hsp40/DnaJ 蛋白家族中可能参与动植物-病毒相互作用的候选基因, 其结构和生物学功能越来越受到人们的关注, 深入研究有助于理解宿主与病毒相互作用的机制。

4 总结与展望

作为分子伴侣家族的一个亚群, Hsp40/DnaJ 蛋白单独或作为 Hsp70 的辅助成分在细胞内蛋白质翻译、折叠、转运和降解等方面起重要作用。而病毒作为一种专性活细胞内寄生的微生物, 需在宿主

细胞内完成其生命周期, 这一过程通常需要分子伴侣参与。Hsp40/DnaJ 通过与病毒蛋白互作直接或间接招募 Hsp70 参与病毒蛋白折叠以及病毒组装、复制及转运等过程, 进而正向或负向调控病毒的侵染。近年来研究发现 Hsp40/DnaJ 参与和调控多种病毒的生命活动, 对其在病毒侵染中的功能也有了越来越多的认识, 但其功能研究还不全面, 调控机制尚未明晰。目前已在多个物种中发现 Hsp40/DnaJ, 但昆虫中的研究报道较少, 有研究发现 DNAJs 在褐飞虱若虫发育、卵发生和雌性生殖中起着不可或缺的作用^[40]。本课题组在近期研究中发现水稻条纹病毒 (RSV) CP 蛋白与 DnaJA1 存在互作关系, 而 CP 是病毒复制的一个重要因子, 由此推测 DnaJA1 通过病毒 CP 蛋白调控 RSV 的复制, 后续研究将围绕该调控机制展开。

Hsp40/DnaJ 在不同病毒侵染及复制过程中的作用及调控方式存在较大差异, 因此未来需深入阐明 Hsp40/DnaJ 在不同病毒生命周期中的作用及分子调控机制, 为开发针对 Hsp40/DnaJ 靶点的抗病毒药物或策略提供理论依据。

[参 考 文 献]

- [1] Clerico EM, Meng W, Pozhidaeva A, et al. Hsp70 molecular chaperones: multifunctional allosteric holding and unfolding machines. *Biochem J*, 2019, 476: 1653-77
- [2] Solana JC, Bernardo L, Moreno J, et al. The astonishing large family of HSP40/DnaJ proteins existing in *Leishmania*. *Genes (Basel)*, 2022, 13: 742
- [3] Edkins A, Boshoff A. General structural and functional features of molecular chaperones. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1340: 11-73
- [4] Faust O, Abayev-Avraham M, Wentink AS, et al. HSP40 proteins use class-specific regulation to drive HSP70 functional diversity. *Nature*, 2020, 587: 489-94
- [5] Cheng XG, Belshan M, Ratner L. Hsp40 facilitates nuclear import of the human immunodeficiency virus type 2 Vpx-mediated preintegration complex. *J Virol*, 2008, 82: 1229-37
- [6] Chiang YP, Sheng WH, Shao PL, et al. Large isoform of mammalian relative of DnaJ is a major determinant of human susceptibility to HIV-1 infection. *EBioMedicine*, 2014, 1: 126-32
- [7] Pei Y, Fu W, Yang E, et al. A Hsp40 chaperone protein interacts with and modulates the cellular distribution of the primase protein of human cytomegalovirus. *PLoS Pathog*, 2012, 8: e1002968
- [8] 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. *Sci Rep*, 2016, 6: 19063

- [9] Eom C, Lehman I. The human DnaJ protein, hTid-1, enhances binding of a multimer of the herpes simplex virus type 1 UL9 protein to oris, an origin of viral DNA replication. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99: 1894-8
- [10] Chen HJ, Li PH, Yang Y, et al. Characterization and function analysis of *Epinephelus coioides* Hsp40 response to *Vibrio alginolyticus* and SGIV infection. *Fish Shellfish Immunol*, 2021, 118: 396-404
- [11] Yi Z, Sperzel L, Nurnberger C, et al. Identification and characterization of the host protein DNAJC14 as a broadly active flavivirus replication modulator. *PLoS Pathog*, 2011, 7: e1001255
- [12] Bozzacco L, Yi ZG, Andreo U, et al. Chaperone-assisted protein folding is critical for yellow fever virus NS3/4A cleavage and replication. *J Virol*, 2016, 90: 3212-28
- [13] Lohmus A, Hafren A, Makinen K. Coat protein regulation by CK2, CPIP, HSP70, and CHIP is required for potato virus A replication and coat protein accumulation. *J Virol*, 2017, 91: e01316-16
- [14] Hafren A, Hofius D, Ronnholm G, et al. HSP70 and its cochaperone CPIP promote potyvirus infection in *Nicotiana benthamiana* by regulating viral coat protein functions. *Plant Cell*, 2010, 22: 523-35
- [15] Kumar M, Mitra D. Heat shock protein 40 is necessary for human immunodeficiency virus-1 Nef-mediated enhancement of viral gene expression and replication. *J Biol Chem*, 2005, 280: 40041-50
- [16] Kumar M, Rawat P, Khan SZ, et al. Reciprocal regulation of human immunodeficiency virus-1 gene expression and replication by heat shock proteins 40 and 70. *J Mol Biol*, 2011, 410: 944-58
- [17] Ko SH, Liau YJ, Chi YH, et al. Interference of DNAJB6/MRJ isoform switch by *Morpholino* inhibits replication of HIV-1 and RSV. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 14: 251-61
- [18] Vaney MC, Dellarole M, Duquerroy S, et al. Evolution and activation mechanism of the flavivirus class II membrane-fusion machinery. *Nat Commun*, 2022, 13: 3718
- [19] Wen KW, Damania B. Hsp90 and Hsp40/Erdj3 are required for the expression and anti-apoptotic function of KSHV K1. *Oncogene*, 2010, 29: 3532-44
- [20] Zong T, Yin J, Jin T, et al. A DnaJ protein that interacts with soybean mosaic virus coat protein serves as a key susceptibility factor for viral infection. *Virus Res*, 2020, 281: 197870
- [21] Haupt S, Cowan GH, Ziegler A, et al. Two plant-viral movement proteins traffic in the endocytic recycling pathway. *Plant Cell*, 2005, 17: 164-81
- [22] Shimizu T, Yoshii A, Sakurai K, et al. Identification of a novel tobacco DnaJ-like protein that interacts with the movement protein of tobacco mosaic virus. *Arch Virol*, 2009, 154: 959-67
- [23] Du Y, Zhao J, Chen T, et al. Type I J-domain NbMIP1 proteins are required for both Tobacco mosaic virus infection and plant innate immunity. *PLoS Pathog*, 2013, 9: e1003659
- [24] Cho SY, Cho WK, Sohn SH, et al. Interaction of the host protein NbDnaJ with potato virus X minus-strand stem-loop 1 RNA and capsid protein affects viral replication and movement. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 417: 451-6
- [25] Xiong R, Wu J, Zhou Y, et al. Identification of a movement protein of the tenuivirus rice stripe virus. *J Virol*, 2008, 82: 12304-11
- [26] Li CY, Xu Y, Fu S, et al. The unfolded protein response plays dual roles in rice stripe virus infection through fine-tuning the movement protein accumulation. *PLoS Pathog*, 2021, 17: e1009370
- [27] Hofius D, Maier AT, Dietrich C, et al. Capsid protein-mediated recruitment of host DnaJ-like proteins is required for potato virus Y infection in tobacco plants. *J Virol*, 2007, 81: 11870-80
- [28] Soellick T, Uhrig JF, Bucher GL, et al. The movement protein NSm of tomato spotted wilt tospovirus (TSWV) RNA binding interaction with the TSWV N protein and identification of interacting plant proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97: 2373-8
- [29] Liu RJ, Niu XL, Yuan JP, et al. DnaJA4 is involved in responses to hyperthermia by regulating the expression of F-actin in HaCaT cells. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 134: 456-62
- [30] Harries PA, Schoelz JE, Nelson RS. Intracellular transport of viruses and their components utilizing the cytoskeleton and membrane highways. *Mol Plant Microbe Interact*, 2010, 23: 1381-93
- [31] Cao J, Liu SH, Liu M, et al. Hsp70 inhibits the replication of fowl adenovirus serotype 4 by suppressing viral Hexon with the assistance of DnaJC7. *J Virol*, 2022, 96: e0080722
- [32] Zheng J, Gao Q, Xu J, et al. DNAJA3 interacts with PEDV S1 protein and inhibits virus replication by affecting virus adsorption to host cells. *Viruses*, 2022, 14: 2413
- [33] Zhang W, Yang F, Zhu ZX, et al. Cellular DNAJA3, a novel VP1-interacting protein, inhibits foot-and-mouth disease virus replication by inducing lysosomal degradation of VP1 and attenuating its antagonistic role in the beta interferon signaling pathway. *J Virol*, 2019, 93: e00588-19
- [34] Guan ZH, Liu D, Mi SF, et al. Interaction of Hsp40 with influenza virus M2 protein: implications for PKR signaling pathway. *Protein Cell*, 2010, 1: 944-55
- [35] Urano E, Morikawa Y, Komano J. Novel role of HSP40/DNAJ in the regulation of HIV-1 replication. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2013, 64: 154-62
- [36] Yu QC, Lei Y, Qin Z, et al. Hsp40 protein DNAJB6 interacts with viral NS3 and inhibits the replication of the Japanese encephalitis virus. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 5719
- [37] Liu JZ, Whitham SA. Overexpression of a soybean nuclear localized typeIII DnaJ domain-containing HSP40 reveals its roles in cell death and disease resistance. *Plant J*, 2013, 74: 110-21
- [38] Kumar J, Rai KM, Kianian SF, et al. Study of *Triticum aestivum* resistome in response to wheat dwarf India virus

- infection. *Life (Basel)*, 2021, 11: 955
- [39] Liu TT, Xu MZ, Gao SQ, et al. Genome-wide identification and analysis of the regulation wheat DnaJ family genes following wheat yellow mosaic virus infection. *J Integr Agric*, 2022, 21: 153-69
- [40] Chen X, Li ZD, Li DT, et al. HSP70/DNAJ family of genes in the brown planthopper, *Nilaparvata lugens*: diversity and function. *Genes (Basel)*, 2021, 12: 394