

蛋白激酶在流感病毒生命周期不同阶段的作用

杨宣叶^{1,2}, 高明阳^{1,2}, 胡欣妍^{1,2}, 刘倩芸^{1,2}, 吴玉湖^{1,2}, 马晓霞^{*1,2}

1 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 730030

2 西北民族大学 生命科学与工程学院, 甘肃 兰州 730010

杨宣叶, 高明阳, 胡欣妍, 刘倩芸, 吴玉湖, 马晓霞. 蛋白激酶在流感病毒生命周期不同阶段的作用[J]. 微生物学通报, 2025, 52(1): 90-100.

YANG Xuanye, GAO Mingyang, HU Xinyan, LIU Qianyun, WU Yuhu, MA Xiaoxia. Roles of kinases in the life cycle of influenza virus[J]. Microbiology China, 2025, 52(1): 90-100.

摘要: 流感病毒持续危害全球公共卫生安全, 引起人类和动物的传染性呼吸道疾病, 每年导致全球数十万人死亡。流感病毒能够通过抗原转变和抗原漂移进化出新型毒株, 从而对现有药物和疫苗产生耐药性。为了解决这个问题, 亟须研究新的抗病毒靶点来开发新型抗病毒药物。流感病毒的基因产物通过多种宿主激酶的磷酸化而被广泛修饰。丝氨酸、苏氨酸或酪氨酸残基的可逆磷酸化动态调节病毒蛋白在其生命周期不同阶段的结构、功能和亚细胞定位。此外, 蛋白激酶参与多个宿主信号传导过程, 这些信号传导途径通过调节宿主细胞环境来影响病毒的复制, 从而建立关键的病毒-宿主关系。这种对宿主激酶的依赖性为开发激酶抑制剂作为下一代宿主靶向疗法的抗流感病毒药物提供了理论基础。为了充分利用这一潜力, 阐明流感病毒-宿主激酶相互作用网络至关重要。本综述的重点是概述宿主激酶参与调节流感病毒生命周期不同阶段(从吸附到组装出芽)的分子机制。通过评估不同宿主激酶及其在病毒生命周期中特定磷酸化的作用, 对病毒-宿主激酶相互作用网络进行全面概述, 这可能有助于揭示新型抗病毒药物的潜在作用靶点。

关键词: 流感病毒; 激酶; 生命周期; 感染

资助项目: 中央高校基本科研业务费专项资金(31920220134); 甘肃省自然科学基金(20JR5RA505)

This work was supported by the Special Fund for Basic Scientific Research of Central Universities (31920220134) and the Natural Science Foundation of Gansu Province (20JR5RA505).

*Corresponding author. E-mail: maxiaoxia956@163.com

Received: 2024-04-20; Accepted: 2024-07-31; Published online: 2024-08-22

Roles of kinases in the life cycle of influenza virus

YANG Xuanye^{1,2}, GAO Mingyang^{1,2}, HU Xinyan^{1,2}, LIU Qianyun^{1,2}, WU Yuhu^{1,2}, MA Xiaoxia^{*1,2}

1 Key Laboratory of Biotechnology and Bioengineering of State Ethnic Affairs Commission, Biomedical Research Center, Northwest Minzu University, Lanzhou 730030, Gansu, China

2 Life Science and Engineering College of Northwest Minzu University, Lanzhou 730010, Gansu, China

Abstract: Influenza virus continues to pose a threat to global public health and safety, leading to infectious respiratory diseases and causing hundreds of thousands of deaths worldwide every year. New strains are evolved through antigenic shift and drift, thereby developing resistance to existing drugs and vaccines. To address this issue and develop novel antiviral drugs, researchers need to explore new antiviral targets. The genetic products of influenza virus are widely modified through phosphorylation by host kinases. The reversible phosphorylation of serine, threonine, or tyrosine residues dynamically regulates the structures, functions, and subcellular localization of viral proteins at different stages of the viral life cycle. In addition, kinases affect a large number of signaling pathways, which influence virus transmission by regulating the host cell environment, thereby establishing critical virus-host relationships. The dependence on host kinases provides a theoretical basis for developing kinase inhibitors as the next generation of anti-influenza virus drugs. To fully utilize this potential, we need to clarify the influenza virus-host kinase interaction network. The focus of this review is to outline the molecular mechanisms by which host kinases regulate different stages, from adsorption to assembly and budding, in the life cycle of influenza virus. Evaluating the contributions of different host kinases and their specific phosphorylation throughout the influenza virus life cycle can provide a comprehensive overview of the virus-host kinase interaction network, which may help reveal potential targets for developing novel antiviral drugs.

Keywords: influenza virus; kinases; life cycle; infection

新冠疫情暴发以来，流感病毒对人们的影响似乎有所减弱，但并未完全消失。目前随着防控形势逐渐好转，流感病毒卷土重来，与其他呼吸道病毒共同感染给公共卫生安全带来更大的挑战。流感病毒属正黏病毒科，是具有单股负链分节段 RNA 基因组的囊膜病毒。感染的特征是发烧、咳嗽、肌痛和疲劳^[1]。根据其核蛋白(nucleoprotein, NP)和基质(matrix, M)蛋白的抗原性可以分为 4 种类型：甲型流感病毒(influenza A virus, IAV)、乙型流感病毒(influenza B virus, IBV)、丙型流感病毒(influenza C virus, ICV)和丁型流感病毒(influenza D virus, IDV)^[2]。

其中 IAV 易发生抗原变异且常常造成临床重症，可造成急性病毒性呼吸道感染，具有高度传染性，在世界范围内引起严重的发病率和死亡率^[3]。目前，流感疫苗接种主要是诱导产生病毒中和抗体来抵抗流行毒株对机体的侵染^[4-6]。但由于流感病毒易突变且疫苗接种率低等原因，导致人或动物体内尚无特异性抗体而发生大面积传播^[7-8]。临床治疗药物多是直接作用于流感病毒自身蛋白来发挥抗病毒作用，但由于耐药株的不断增加，现有治疗药物往往没有人们预期的效果^[9-10]。因此，临床治疗与药物研发工作人员亟须新的抗病毒策略。

流感病毒在完成自身复制的过程中,其自身蛋白的磷酸化需要大量激酶的参与,这对发挥病毒蛋白功能至关重要。但流感病毒基因组不编码任何已知的激酶,这意味着它们严重依赖宿主激酶来磷酸化自身蛋白,从而建立对其传播必不可少的流感病毒-宿主关系^[11]。此前发现,病毒在侵染宿主后数分钟内会有超过 200 个宿主蛋白磷酸化发生改变^[12]。激酶(kinase)能够催化各种底物发生磷酸化反应,包括脂质、碳水化合物、蛋白质和核酸,在调节包括新陈代谢、细胞周期调节、存活和分化等重要的细胞功能方面,均发挥着至关重要的作用^[13]。蛋白激酶是构成真核生物中的一大类酶,根据所涉及的蛋白质种类不同,分为丝氨酸/苏氨酸激酶或酪氨酸激酶两大类。蛋白激酶的激酶结构域具有 3 个功能:(1) ATP/GTP 磷酸供体作为与二价阳离子复合物的结合和定向;(2) 蛋白质底物的结合和定向;(3) γ -磷酸从 ATP 转移至蛋白质底物的羟基位点。这些蛋白激酶通过同源激酶结构域而关联,并在许多细胞活动中发挥重要作用^[14],此外,多种细胞生物分子的结构转化、功能激活、分子相互作用和亚细胞定位也需要特定位点的磷酸化。由于这些磷酸化的重要性,小分子激酶抑制剂已被认为是十分具有前景的抗肿瘤及抗病毒药物^[15]。宿主蛋白激酶几乎覆盖了流感病毒感染的全过程并在其中发挥着重要作用。这些参与流感病毒复制的蛋白激酶被认为是开发新型抗流感病毒药物的关键靶点^[13,16]。本课题组前期研究流感病毒与宿主免疫应答相互作用关系也发现基于宿主自身的疗法或许更具优势^[17-18]。激酶抑制剂可能是传统抗病毒药物的更好替代品,因为病毒很难克服宿主依赖性。尽管相较于传统药物有优势,激酶抑制剂仍会受到脱靶效应和相关毒性的影响,将不良影响最小化以获得更好的药物疗效是目前尚需

解决的问题^[19]。因此,明确宿主蛋白激酶在流感病毒感染各阶段的作用将有利于我们靶向特定位点,为研究新的抗病毒策略提供理论依据。在本综述中,我们总结了各种宿主激酶通过直接磷酸化病毒蛋白或调节宿主细胞环境,间接调节流感病毒生命周期不同阶段的作用。

1 蛋白激酶在病毒吸附、穿入与脱壳过程中的作用

流感病毒进入宿主细胞依赖于病毒粒子与细胞表面受体的结合以及病毒-受体复合物的内吞作用。血凝素蛋白(hemagglutinin, HA)在病毒进入宿主细胞的过程中发挥着重要作用。血凝素蛋白水解后分为轻链和重链两部分,重链可以与宿主细胞膜上的唾液酸受体相结合,轻链能够协助病毒包膜与宿主细胞膜相互融合^[20-21]。在病毒侵入过程中,受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK),如表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和 c-Met,能够被显著激活并表达^[22-23]。EGFR 还与非受体酪氨酸激酶(non-receptor tyrosine kinase, NRTK)共同调节流感病毒的复制及宿主的炎症反应^[24-25]。激活的 RTK 进入内吞囊泡中,促进病毒颗粒被吞噬^[26]。在初始 RTK 信号的下游,磷脂酰肌醇-3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)的早期激活已被证明可以促进 IAV 的内吞^[27],还能与细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)共同促进 V-ATPases 的活性,V-ATPases 酸化内吞体对病毒的进入至关重要^[28]。V-ATPases 是膜嵌入的蛋白质复合物,起 ATP 水解驱动质子泵的作用。V-ATPase 是真核生物细胞器酸化的主要来源,是许多基本细胞过程不可缺少的^[29]。糖原合酶激酶 3- β (glycogen synthase kinase 3- β , GSK3- β)在流感病毒的进入过程中发挥作用,抑制 GSK3- β 会

阻遏 IAV 的侵染及复制^[30]。

此外，黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)被认为在 PI3K 激活和病毒内吞体运输所需的细胞骨架重组之间建立联系^[31]。除了参与调控病毒的进入，FAK 还可以通过调节 T 细胞、B 细胞和巨噬细胞的多种功能来调节细胞免疫反应^[32-34]。蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 的激活已被证明在 IAV 通过后期内吞体的转运中发挥作用。未磷酸化的 PKC β II 通过阻止病毒从未期内吞体释放显著抑制 IAV 进入，PKC β II 通过调节末期内吞体分选从而促进 IAV 的进入，这是病毒成功感染的重要因素^[35]。PKC δ 敲除细胞感染流感病毒后，发现病毒的进入减少，这种现象在低 pH 介导的病毒与细胞膜的直接融合时并未出现^[36] (图 1)。也许，多种 PKC 亚型通过一种尚未明确的机制来调节流感病毒的内吞

进入。G 蛋白偶联受体激酶 2 (G protein-coupled receptor kinase 2, GRK2)在 IAV 脱壳过程中发挥关键作用，以此作为感染早期的抗病毒药物靶点将显著抑制病毒的复制^[12]。多种蛋白激酶在流感病毒吸附、穿入与脱壳阶段发挥作用，若是上述激酶被抑制其生物学活性，便可将流感病毒在未进入宿主细胞前“拒之门外”，从而保护机体免受流感病毒的侵扰。

2 蛋白激酶在病毒生物合成过程中的作用

在子代病毒合成过程中，病毒基因组复制和蛋白表达对病毒宿主嗜性及侵染效率至关重要。在调节流感病毒 RNA 依赖的 RNA 聚合酶 (RNA-dependent RNA polymerase, RdRp) 的最佳活性，以及在转录酶和复制酶之间转换方面，

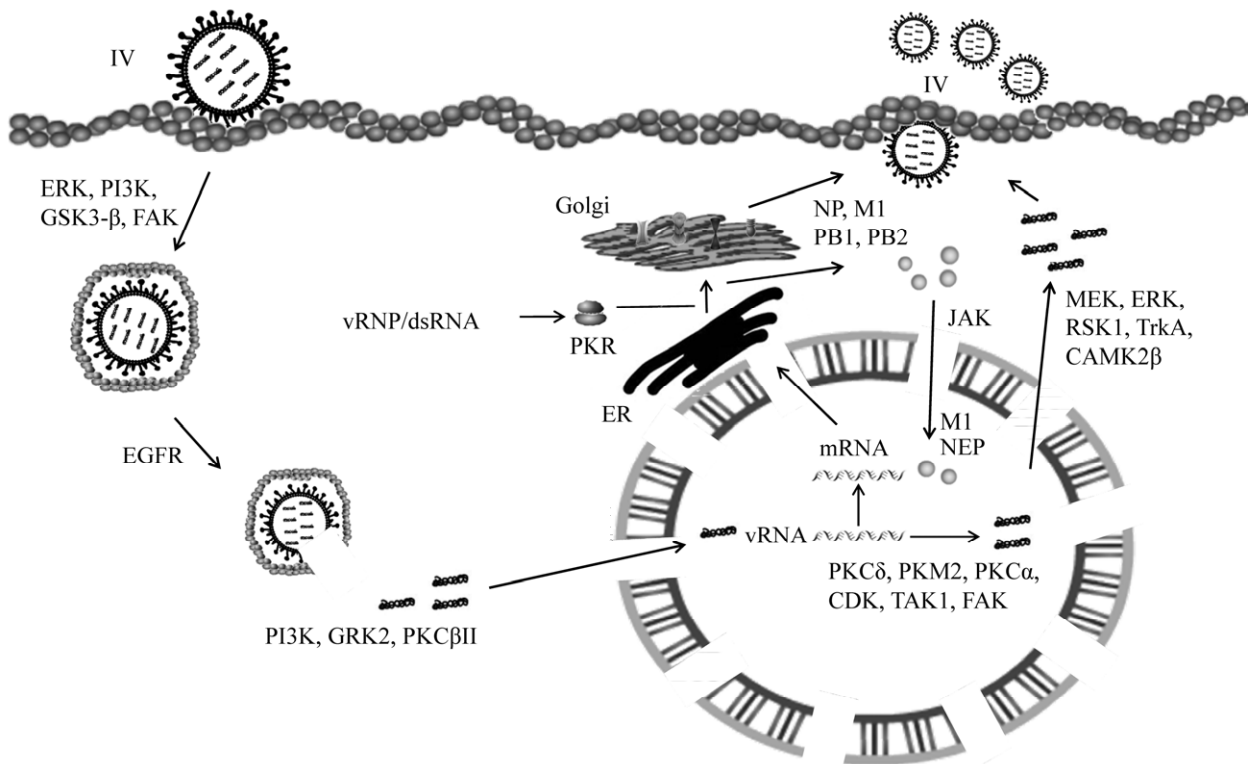


图 1 蛋白激酶在流感病毒生命周期的作用

Figure 1 Roles of kinases in the life cycle of influenza virus.

宿主激酶也发挥着关键作用, 丙酮酸激酶 M2 (pyruvate kinase M2, PKM2)与流感病毒 RdRp 的 PA 亚单位相互作用, 以保证病毒完成复制^[37-38]。激活的 PKC δ 与聚合酶亚基 PB2 相互作用, 并在感染期间磷酸调节 NP 寡聚化和 RNP 组装; 与其在调节 RNP 组装中的作用一致, PKC δ 敲除后通过选择性地破坏基因组复制来影响病毒的感染^[36]。除了聚合酶亚基 PB2, PB1 亚基 478 位丝氨酸(S)或 223 位苏氨酸(T)的特异性磷酸化对于发挥聚合酶功能至关重要。据报道, 在这 2 个位点引入磷酸模拟突变会分别通过阻断核苷三磷酸(nucleotide triphosphate, NTP)进入通道或抑制 RNA 结合来破坏聚合酶功能; PB1 在 S673 的另一种磷酸化特异性抑制病毒转录而不是复制, 从而维持初期转录和末期复制之间的平衡^[37]。这些位点中任何一个的磷酸化突变都会在感染后期抑制流感病毒的复制。因此, 这些残基的可逆磷酸化对于最佳聚合酶功能、转录-复制平衡及感染周期的成功完成可能十分重要。与 PB1 不同, PA 亚基在 393 位酪氨酸(Y)和 S395 磷酸化, 充当聚合酶功能的负调节因子; PA Y393 的组成型磷酸化会阻止聚合酶与 vRNA 和 cRNA 5'端结合, 从而影响聚合酶功能; 而 S395 磷酸化部分影响 mRNA 和 cRNA 合成, 但不影响 RNA 结合; 在这两个位置引入模拟磷酸化氨基酸完全抑制了聚合酶的组装, 从而遏止流感病毒 RNA 的合成; 因此, 流感病毒聚合酶蛋白 PA 不同残基的磷酸化通过不同的机制抑制了流感病毒的复制^[39]。

核糖核蛋白(viral ribonucleoprotein, vRNP)的核输出须受到严格调控, 以确保其仅在病毒生命周期的后期位于细胞质中。病毒蛋白 M1 的磷酸化在 vRNP 输出的动态过程中起着关键作用^[40-42]。蛋白 NP、M1 和核输出蛋白(nuclear export protein, NEP)与宿主染色体区域稳定蛋

白 1 (chromosomal region maintenance 1, CRM1) 结合执行 vRNP 复合体的出核转运^[43]。CRM1 是一种输出蛋白, 可与目标蛋白的核输出信号 (nuclear export signal, NES)结合并介导其从细胞核的输出^[44]。NP 单独包含 3 个 NES, 通过不同作用方式共同调节着 vRNP 的核输出^[45]。NP 蛋白 Y78 和 Y296 的磷酸化通过影响 NES3 与 CRM1 的互作, 从而延迟 vRNP 核输出并最终限制病毒增殖^[46-47]。位于 NES2 内的 T188 上的磷酸化会阻碍 NES2 依赖性的核输出^[48], 但是 Y296 和 T188 磷酸化的特定激酶尚未明确。除了 M1 和 NP 之外, 病毒 NEP 高度保守的 S23-S25 的磷酸化可促进 vRNP 输出^[49]。由此可见病毒蛋白的磷酸化差异对 vRNP 出核的影响, 这对病毒顺利完成复制至关重要。

除上述蛋白激酶对流感病毒蛋白的磷酸化调控着 vRNP 的出核之外, 多种蛋白激酶及其所在的信号通路也是病毒的复制必不可少的部分。Ras 依赖性 Raf/MEK/ERK 丝裂原激活蛋白 (mitogen-activated protein, MAP)激酶信号通路调节参与增殖、分化、细胞代谢和免疫反应等多种重要细胞功能^[50]。IAV 侵染细胞后会激活 Raf/MEK/ERK 级联信号通路, 抑制 Raf 的信号传导会造成 vRNP 复合物的核保留、NEP 的功能受损及抑制病毒复制^[51-52]。在最新的研究中发现, 与 SARS-CoV-2 相比, IAV 复制对 Raf/MEK/ERK 信号通路活性的依赖性更强^[53]。核糖体 S6 激酶 1 (ribosomal S6 kinase 1, RSK1) 是一种丝氨酸-苏氨酸激酶, 是 Raf/MEK/ERK 通路的下游效应器之一, 能够磷酸化 NP 的 S269 和 S392 位点, 这对 NP 与 M1 的结合以及形成 NP-M1-NEP-CRM1 复合物至关重要^[40]。病毒复制后期的蛋白合成决定子代病毒能否顺利组装, 和其他阶段一样也受到宿主蛋白激酶的严格控制。

在 IAV 感染过程中, 病毒蛋白和 RNA 会被模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR) 识别, 后激活蛋白激酶 R (protein kinase R, PKR), 介导真核起始因子- α (eukaryotic initiation factor- α , eIF2 α) S51 位点的磷酸化, 启动病毒诱导应激颗粒的组装, 同时抑制蛋白合成^[54]。Cdc2 样激酶 1 (cdc2 like kinase 1, CLK1) 在流感病毒感染和复制过程中负责选择性剪接 M2 基因^[55]。蛋白激酶 P1/eIF2 在病毒复制末期阻断病毒蛋白合成并限制病毒传播^[56]。细胞周期蛋白依赖性激酶 (cyclin-dependent kinase, CDK) 和 ERK 可以磷酸化 NS1 蛋白 T215 并能够促进病毒的复制^[57], 但 NS1 蛋白 S205 的磷酸化增强了病毒聚合酶的功能^[58]。IAV NS1 蛋白的磷酸化不仅发生在 T215 位, 也发生在 S42 和 S48 位, PKC α 能够催化 NS1 蛋白 S42 的磷酸化, 抑制 IAV 在细胞中的复制^[59]。钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II β (calcium/calmodulin-dependent protein kinase II β , CAMK2 β) 在病毒进入后发挥作用, 并且使用 CAMK2 β 抑制剂 KN-93 能够抑制 IAV 在细胞中的复制^[30]。此外, 同种蛋白激酶可能参与到病毒复制周期的多个阶段, 如 FAK 除在病毒进入过程中发挥作用外, 还与流感病毒的核蛋白 NP 密切相关, 在病毒转录和复制中也发挥着关键作用^[60]。从病毒脱壳进入胞内到 vRNP 出核后的蛋白翻译以及后续的组装, 每一步都需要宿主激酶的参与。在病毒与宿主互相作用的复杂网络中, 病毒蛋白与宿主激酶形成密不可分的关系, 共同在病毒复制以及机体免疫系统中发挥作用。

3 蛋白激酶在病毒组装与释放过程中的作用

当流感病毒经出芽的方式脱离宿主细胞时, 其表面的血凝素 HA 蛋白会经由唾液酸与

宿主细胞膜保持连接, 需要由神经氨酸酶 (neuraminidase, NA) 将唾液酸蛋白水解, 切断流感病毒与宿主细胞的最后联系, 完成子代病毒的释放。病毒 M1 蛋白的磷酸化已证明可以调节病毒粒子组装过程, 同样在释放过程中发挥着至关重要的作用; 重组病毒的 M1 Y132 (Y132A) 处发生磷酸化突变后, 导致与 HA 蛋白的相互作用减弱而造成子代病毒颗粒的结构稳定性降低并形成丝状颗粒^[61]。G 蛋白亚基 β 1 (G protein subunit beta 1, GNB1) 通过与 M1 蛋白结合促进 IAV 从哺乳动物细胞中释放, 敲除 GNB1 抑制了 H9N2 病毒衍生的 M1 和 HA 蛋白之间的互作, 并减少了流感病毒样颗粒 (virus-like particles, VLPs) 的释放^[62]。此外, 26S 蛋白酶体非 ATP 酶调节亚基 12 (26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 12, PSMD12) 也与 M1 相互作用, 介导 M1 蛋白 K102 位 K63 型的泛素化修饰, 从而促进 IAV 的释放^[63]。法尼基焦磷酸合酶 (farnesyl diphosphate synthase, FPPS) 是类异戊二烯生物合成所必需的酶, 也能够影响 IAV 释放过程中的膜流动性和脂筏形成, 从而调节病毒粒子出芽^[64]。细胞原肌球蛋白受体激酶 A (tropomyosin receptor kinase A, TrkA) 除了在 CRM1 依赖性 vRNP 核输出中发挥作用外, 还能够以 FPPS 依赖性方式促进病毒粒子出芽; 据报道, 抑制 TrkA 的活性可影响 FPPS 的激活, 从而减少病毒粒子出芽; 除 TrkA 之外, 在流感病毒吸附过程中活化的 RTK 也会影响病毒释放; 然而, RTK 如何调节 FPPS 功能仍不清楚^[64-65]。综上所述, 同种蛋白激酶可能在病毒复制的不同阶段发挥着不同的作用, 相应激酶抑制剂的使用能为宿主在抗病毒反应过程中提供多重帮助。如美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准的 RTK/Raf 信号抑制剂可有效影响体外和体内 IAV 感染的多个阶段^[66]。

4 蛋白激酶抑制剂在抗流感病毒中的作用

激酶抑制剂可以阻断特定的信号传导途径并抑制参与细胞或病毒生长和增殖的酶。目前,大多数抗病毒药物都针对病毒蛋白,而病毒蛋白经常受到病毒基因组获得性突变产生的新病毒株的耐药性。以宿主蛋白激酶为作用靶点的抗病毒药物将具有更广谱的抗病毒活性。在了解激酶参与流感病毒的复制过程后,科研人员利用激酶抑制剂探究相关的抗病毒作用机制,以期为基于宿主蛋白的新型抗病毒药物的研发提供理论依据。已发现多种激酶抑制剂通过不同的机制来抑制流感病毒的增殖(表 1)。在流感病毒吸附、穿入与脱壳过程中,使用靶向 FAK 抑制剂 Y15 可抑制 PI3K 介导的病毒粒子内吞体运输, FDA 批准的 FAK 抑制剂 DF 对肌动蛋

白重组和病毒侵入的影响与使用 Y15 的效果相当^[31]。M85 靶向抑制宿主激酶 EGFR 和 PIK3-C2 β , 并且不易受病毒突变的影响, 阻断流感病毒的内吞作用^[67]。在子代流感病毒形成过程中, J10688 剂量依赖性地抑制病毒蛋白 NP 和 M2 的合成, 并显著下调剪接因子 SF2/ASF 和 SC35 的磷酸化, 从而影响病毒 M2 基因的选择性剪接^[68]。活化的 TGF- β 激酶 1 (TGF- β -activated kinase 1, TAK1) 所激活的 c-Jun 末端激酶(c-Jun terminal kinase, JNK)在诱导自噬和病毒复制中起重要作用, 由 NS1 蛋白或 H5N1 病毒激活的 JNK 被 TAK1 特异性抑制剂 5Z-7-oxozeaenol 和 TAK1 siRNA 阻断, 表明可以通过抑制 TAK1 抑制病毒的复制^[69]。使用 Janus 激酶(Janus kinase, JAK)抑制剂 AG490 后发现 M1 Y132 未磷酸化, 表明 JAK2 控制着 M1 的磷酸化从而调节其核易位^[41]。本课题组前期研究发现 Filgotinib 作为

表 1 抑制流感病毒复制的激酶抑制剂

Table 1 Kinase inhibitors that inhibit influenza virus replication

激酶抑制剂 Kinase inhibitor	激酶靶点 Kinase target	作用机制 Mechanism of action
ATR-002, Trametinib	MEK1/2	通过 Raf/MEK/ERK 通路调控 vRNP 出核 Regulating vRNP nuclear export via the Raf/MEK/ERK pathway
Y15, Defactinib	FAK	抑制 PI3K 介导的病毒粒子内吞体运输 Inhibition of PI3K-mediated viral particle endocytic transport
5Z-7-oxozeaenol	TAK1	调控 JNK 的磷酸化从而抑制病毒复制 Modulation of JNK phosphorylation to inhibit viral replication
AG490	JAK	调控 M1 的磷酸化从而调节其核易位 Regulation of M1 phosphorylation to modulate its nuclear translocation
1NMPP1	TrkA	抑制 TrkA 参与 IAV 的 RNA 合成过程 Inhibition of TrkA involvement in IAV RNA synthesis
KN-93	CAMK2 β	抑制 CAMK2 β 参与病毒 RNA 转录 Inhibition of CAMK2 β involvement in viral RNA transcription
AG879, Tyrphostin A9	RTK	抑制 FPPS 从而阻碍病毒颗粒的释放 Inhibition of FPPS to hinder virus particle release
M85	EGFR, PIK3-C2 β	阻断病毒的内吞作用抑制病毒复制 Inhibiting virus endocytosis to block viral replication
J10688	CLK1	下调剪接因子 SF2/ASF 和 SC35 的磷酸化, 从而影响病毒 M2 基因的选择性剪接 Downregulating phosphorylation of splicing factors SF2/ASF and SC35 to affect selective splicing of the viral M2 gene

JAK 抑制剂可能通过抑制 M1 RNA 剪接阻碍 IAV 的增殖,在低剂量时或许抑制免疫应答而促进病毒复制,与前期研究流感病毒与免疫应答的关系一致,说明蛋白激酶抑制剂也影响着宿主免疫应答^[17-18]。在流感病毒组装与释放过程中,研究发现,2种特异性抑制 NGFR 的 RTK 抑制剂,通过人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2)和血小板源性生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF)可以靶向抑制 FPPS,从而阻碍病毒颗粒的释放^[65]。此外,激酶抑制剂除作用于流感病毒生命周期,还能够降低病毒感染所造成的炎症反应。临床批准的 MEK 抑制剂 Trametinib 也可有效阻止 IAV 传播和炎症细胞因子的表达^[70]。IAV 激活 TrkA 促进病毒复制,在使用 TrkA 抑制剂 1NMPP1 后,能够显著降低 IAV 的病毒载量及其引起的炎症反应^[23]。FAK 抑制剂 Y15 治疗小鼠的病毒载量和促炎细胞因子减少,存活率增加,体外 IAV 诱导的 NF κ B 启动子活性也被 Y15 降低^[71]。正处于临床试验阶段的抗流感病毒药物 MEK1/2 抑制剂 ATR-002,能够有效阻止 SARS-CoV-2 传播并减轻促炎细胞因子/趋化因子反应^[72]。先前研究发现 CI-1040 通过阻止 vRNP 复合物的出核过程,能够在体外显著降低多种流感病毒的病毒滴度,并能在体内试验中提供较长的治疗窗口^[51]。ATR-002 作为 MEK1/2 抑制剂 CI-1040 的主要活性代谢物,在体外试验中 ATR-002 需约 10 倍的浓度才能达到与 CI-1040 同等水平的抗病毒活性,但在体内试验中 ATR-002 仅仅在低浓度时便可发挥良好的抗病毒作用;激酶抑制剂在体内外试验中所发挥抗病毒活性的差异也提醒药物研发人员筛选相应药物时所可能遇到的结果^[73]。靶向宿主的激酶抑制剂具有更广谱的抗病毒作用,在降低炎症反应方面也发挥着积极

作用。以激酶抑制剂为基础的病毒-宿主激酶关系研究将为新型抗病毒药物的研发提供参考。

5 问题与展望

随着新冠疫情防控措施逐渐放宽,各种呼吸道病毒卷土重来,严重威胁着人们的健康生活。其中以 IAV 与 IBV 为主的流感病毒近两年对我国的公共卫生安全造成极大危害。在流感病毒入侵机体后,需借助多种宿主蛋白来帮助自身完成复制及传播。蛋白激酶作为病毒复制过程中不可或缺的一部分,也是机体免疫网络的一员。与其他酶特异性催化活性不同,同一种蛋白激酶在流感病毒复制的不同阶段能够发挥不同的作用。因此,明确蛋白激酶在流感病毒复制周期的作用及激酶抑制剂的抗病毒活性和机制,能够为流感的防控与治疗提供新的理论依据。未来针对宿主激酶组的筛选更有助于深入地了解这种复杂的流感病毒-宿主相互作用机制,也可能为新型抗病毒策略提供方向,并为开发激酶抑制剂形式的潜在抗流感病毒药物奠定基础。相信在未来,广大的科研工作人员将在流感病毒与宿主激酶相互作用机制这一工作重点上取得更多有价值的成果。

REFERENCES

- [1] LIANG YY. Pathogenicity and virulence of influenza[J]. *Virulence*, 2023, 14(1): 2223057.
- [2] JAVANIAN M, BARARY M, GHEBREHEWET S, KOPPOLU V, VASIGALA V, EBRAHIMPOUR S. A brief review of influenza virus infection[J]. *Journal of Medical Virology*, 2021, 93(8): 4638-4646.
- [3] KENMOE S, TAKUISSU G, EBOGO-BELOBO J, KENGNE-NDÉ C, MBAGA D, BOWO-NGANDJI A, ONDIGUI NDZIE J, KENFACK-MOMO R, TCHATCHOUANG S, LONTUO FOGANG R, ZEUKO'O MENKEM E, KAME-NGASSE G, MAGOUDJOU-PEKAM J, PUZELLI S, LUCENTINI L, VENERI C, MANCINI P, BONANNO FERRARO G, IACONELLI M, del GIUDICE C, et al. A systematic review of influenza virus in water environments across human, poultry, and wild bird habitats[J]. *Water Research X*, 2024, 22: 100210.
- [4] HU LB, LAO GQ, LIU R, FENG J, LONG F, PENG T.

- The race toward a universal influenza vaccine: front runners and the future directions[J]. *Antiviral Research*, 2023, 210: 105505.
- [5] WANG WC, SAYEDAHMED EE, SAMBHARA S, MITTAL SK. Progress towards the development of a universal influenza vaccine[J]. *Viruses*, 2022, 14(8): 1684.
- [6] NGUYEN QT, CHOI YK. Targeting antigens for universal influenza vaccine development[J]. *Viruses*, 2021, 13(6): 973.
- [7] SMYK JM, SZYDŁOWSKA N, SZULC W, MAJEWSKA A. Evolution of influenza viruses-drug resistance, treatment options, and prospects[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(20): 12244.
- [8] KUMARI R, SHARMA SD, KUMAR A, ENDE Z, MISHINA M, WANG YY, FALLS Z, SAMUDRALA R, POHL J, KNIGHT PR, SAMBHARA S. Antiviral approaches against influenza virus[J]. *Clinical Microbiology Reviews*, 2023, 36(1): e0004022.
- [9] SUKHDEO S, LEE N. Influenza: clinical aspects, diagnosis, and treatment[J]. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 2022, 28(3): 199-204.
- [10] HICKERSON BT, PETROVSKAYA SN, DICKENSHEETS H, DONNELLY RP, INCE WL, ILYUSHINA NA. Impact of baloxavir resistance-associated substitutions on influenza virus growth and drug susceptibility[J]. *Journal of Virology*, 2023, 97(7): e0015423.
- [11] MEINEKE R, RIMMELZWAAN GF, ELBAHESH H. Influenza virus infections and cellular kinases[J]. *Viruses*, 2019, 11(2): 171.
- [12] YÁNGÜEZ E, HUNZIKER A, DOBAY MP, YILDIZ S, SCHADING S, ELSHINA E, KARAKUS U, GEHRIG P, GROSSMANN J, DIJKMAN R, SCHMOLKE M, STERTZ S. Phosphoproteomic-based kinase profiling early in influenza virus infection identifies GRK2 as antiviral drug target[J]. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 3679.
- [13] 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.
- [14] AMOUSSOU NG, BIGOT A, ROUSSAKIS C, ROBERT JM H. Haspin: a promising target for the design of inhibitors as potent anticancer drugs[J]. *Drug Discovery Today*, 2018, 23(2): 409-415.
- [15] ROSKOSKI R. Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors: a 2024 update[J]. *Pharmacological Research*, 2024, 200: 107059.
- [16] LI CC, WANG XJ, WANG HC R. Repurposing host-based therapeutics to control coronavirus and influenza virus[J]. *Drug Discovery Today*, 2019, 24(3): 726-736.
- [17] WANG X, PU FY, YANG XY, FENG XL, ZHANG JY, DUAN K, NIAN XX, MA ZR, MA XX, YANG XM. Immunosuppressants exert antiviral effects against influenza A(H1N1)pdm09 virus *via* inhibition of nucleic acid synthesis, mRNA splicing, and protein stability[J]. *Virulence*, 2024, 15(1): 2301242.
- [18] 蒲飞洋, 汪梦竹, 冯茜莉, 赵泽阳, 杨光美, 李倬, 马忠仁, 马晓霞. 乙型流感病毒感染过程中干扰素介导的天然免疫应答[J]. *中国生物制品学杂志*, 2023, 36(4): 423-428.
- PU FY, WANG MZ, FENG QL, ZHAO ZY, YANG GM, LI Z, MA ZR, MA XX. Innate immune response mediated by interferon during influenza B virus infection[J]. *Chinese Journal of Biologicals*, 2023, 36(4): 423-428 (in Chinese).
- [19] BHULLAR KS, LAGARÓN NO, MCGOWAN EM, PARMAR I, JHA A, HUBBARD BP, RUPASINGHE HPV. Kinase-targeted cancer therapies: progress, challenges and future directions[J]. *Molecular Cancer*, 2018, 17(1): 48.
- [20] GARCIA-MORO E, ZHANG J, CALDER LJ, BROWN NR, GAMBLIN SJ, SKEHEL JJ, ROSENTHAL PB. Reversible structural changes in the influenza hemagglutinin precursor at membrane fusion pH[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2022, 119(33): e2208011119.
- [21] GHAFOORI SM, PETERSEN GF, CONRADY DG, CALHOUN BM, STIGLIANO MZZ, BAYDO RO, GRICE R, ABENDROTH J, LORIMER DD, EDWARDS TE, FORWOOD JK. Structural characterisation of hemagglutinin from seven Influenza A H1N1 strains reveal diversity in the C05 antibody recognition site[J]. *Scientific Reports*, 2023, 13(1): 6940.
- [22] WANG QS, PAN WL, WANG S, PAN C, NING HY, HUANG SL, CHIU SH, CHEN JL. Protein tyrosine phosphatase SHP2 suppresses host innate immunity against influenza A virus by regulating EGFR-mediated signaling[J]. *Journal of Virology*, 2021, 95(6): e02001-20.
- [23] VERMA V, DILEEPAN M, HUANG QF, PHAN T, HU WS, LY H, LIANG YY. Influenza A virus activates cellular Tropomyosin receptor kinase A (TrkA) signaling to promote viral replication and lung inflammation[J]. *PLoS Pathogens*, 2022, 18(9): e1010874.
- [24] MEINEKE R, STELZ S, BUSCH M, WERLEIN C, KÜHNEL M, JONIGK D, RIMMELZWAAN GF, ELBAHESH H. FDA-approved Abl/EGFR/PDGFR kinase inhibitors show potent efficacy against pandemic and seasonal influenza A virus infections of human lung explants[J]. *iScience*, 2023, 26(4): 106309.
- [25] RAHMAN MA, SHORABI FM, UDDIN MN, SAHA S, HOSSAIN MA. Quercetin attenuates viral infections by interacting with target proteins and linked genes in chemocobiological models[J]. *In Silico Pharmacology*, 2022, 10(1): 17.
- [26] GOH LK, SORKIN A. Endocytosis of receptor tyrosine kinases[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2013, 5(5): a017459.
- [27] FUJIOKA Y, SATOH AO, HORIUCHI K, FUJIOKA M, TSUTSUMI K, SASAKI J, NEPAL P, KASHIWAGI S, PAUDEL S, NISHIDE S, NANBO A, SASAKI T, OHBA Y. A peptide derived from phosphoinositide 3-kinase inhibits endocytosis and influenza virus infection[J]. *Cell Structure and Function*, 2019, 44(1): 61-74.
- [28] MARJUKI H, GORNITZKY A, MARATHE BM, ILYUSHINA NA, ALDRIDGE JR, DESAI G, WEBBY RJ, WEBSTER RG. Influenza A virus-induced early activation of ERK and PI3K mediates

- V-ATPase-dependent intracellular pH change required for fusion[J]. *Cellular Microbiology*, 2011, 13(4): 587-601.
- [29] COLLINS MP, FORGAC M. Regulation and function of V-ATPases in physiology and disease[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 2020, 1862(12): 183341.
- [30] KÖNIG R, STERTZ S, ZHOU YY, INOUE A, HOFFMANN HH, BHATTACHARYYA S, ALAMARES JG, TSCHERNE DM, ORTIGOZA MB, LIANG YH, GAO QS, ANDREWS SE, BANDYOPADHYAY S, de JESUS P, TU BP, PACHE L, SHIH C, ORTH A, BONAMY G, MIRAGLIA L, et al. Human host factors required for influenza virus replication[J]. *Nature*, 2010, 463(7282): 813-817.
- [31] ELBAHESH H, CLINE T, BARANOVICH T, GOVORKOVA EA, SCHULTZ-CHERRY S, RUSSELL CJ. Novel roles of focal adhesion kinase in cytoplasmic entry and replication of influenza A viruses[J]. *Journal of Virology*, 2014, 88(12): 6714-6728.
- [32] HAWSE WF, CATTLEY RT. T cells transduce T-cell receptor signal strength by generating different phosphatidylinositols[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2019, 294(13): 4793-4805.
- [33] SAKAI J, YANG J, CHOU CK, WU WW, AKKOYUNLU M. B cell receptor-induced IL-10 production from neonatal mouse CD19⁺CD43⁻ cells depends on STAT5-mediated IL-6 secretion[J]. *eLife*, 2023, 12: e83561.
- [34] GAO WJ, LIU JX, XIE YE, LUO P, LIU ZQ, LIU L, ZHOU H. Suppression of macrophage migration by down-regulating Src/FAK/P130Cas activation contributed to the anti-inflammatory activity of sinomenine[J]. *Pharmacological Research*, 2021, 167: 105513.
- [35] CHAN L, ALIZADEH K, ALIZADEH K, FAZEL F, KAKISH JE, KARIMI N, KNAPP JP, MEHRANI Y, MINOTT JA, MOROVATI S, RGHEI A, STEGELMEIER AA, VANDERKAMP S, KARIMI K, BRIDLE BW. Review of influenza virus vaccines: the qualitative nature of immune responses to infection and vaccination is a critical consideration[J]. *Vaccines*, 2021, 9(9): 979.
- [36] MONDAL A, DAWSON AR, POTTS GK, FREIBERGER EC, BAKER SF, MOSER LA, BERNARD KA, COON JJ, MEHLE A. Influenza virus recruits host protein kinase C to control assembly and activity of its replication machinery[J]. *eLife*, 2017, 6: e26910.
- [37] DAWSON AR, WILSON GM, FREIBERGER EC, MONDAL A, COON JJ, MEHLE A. Phosphorylation controls RNA binding and transcription by the influenza virus polymerase[J]. *PLoS Pathogens*, 2020, 16(9): e1008841.
- [38] MIYAKE Y, ISHII K, HONDA A. Influenza virus infection induces host pyruvate kinase M which interacts with viral RNA-dependent RNA polymerase[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2017, 8: 162.
- [39] LIU L, MADHUGIRI R, SAUL VV, BACHER S, KRACHT M, PLESCHKA S, SCHMITZ ML. Phosphorylation of the PA subunit of influenza polymerase at Y393 prevents binding of the 5'-termini of RNA and polymerase function[J]. *Scientific Reports*, 2023, 13(1): 7042.
- [40] SCHREIBER A, BOFF L, ANHLAN D, KRISCHUNS T, BRUNOTTE L, SCHUBERTH C, WEDLICH-SÖLDNER R, DREXLER H, LUDWIG S. Dissecting the mechanism of signaling-triggered nuclear export of newly synthesized influenza virus ribonucleoprotein complexes[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2020, 117(28): 16557-16566.
- [41] WANG SS, ZHAO ZD, BI YH, SUN L, LIU XL, LIU WJ. Tyrosine 132 phosphorylation of influenza A virus M1 protein is crucial for virus replication by controlling the nuclear import of M1[J]. *Journal of Virology*, 2013, 87(11): 6182-6191.
- [42] LIU L, WEBER A, LINNE U, SHEHATA M, PLESCHKA S, KRACHT M, SCHMITZ ML. Phosphorylation of influenza A virus matrix protein 1 at threonine 108 controls its multimerization state and functional association with the STRIPAK complex[J]. *mBio*, 2023, 14(1): e0323122.
- [43] GALES JP, KUBINA J, GELDREICH A, DIMITROVA M. Strength in diversity: nuclear export of viral RNAs[J]. *Viruses*, 2020, 12(9): 1014.
- [44] ZHAO LC, XIA HZ, HUANG JJ, ZHENG YQ, LIU C, SU J, PING JH. Features of nuclear export signals of NS2 protein of influenza D virus[J]. *Viruses*, 2020, 12(10): 1100.
- [45] DONG MY, WANG YY, LI P, CHEN ZN, ANIRUDHAN V, CUI QH, RONG LJ, DU RK. Allopregnanolone targets nucleoprotein as a novel influenza virus inhibitor[J]. *Virologica Sinica*, 2023, 38(6): 931-939.
- [46] CUI L, ZHENG WN, LI MH, BAI XY, YANG WX, LI J, FAN WH, GAO GF, SUN L, LIU WJ. Phosphorylation status of tyrosine 78 residue regulates the nuclear export and ubiquitination of influenza A virus nucleoprotein[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2019, 10: 1816.
- [47] ZHENG WN, LI J, WANG SS, CAO SS, JIANG JW, CHEN C, DING C, QIN C, YE X, GAO GF, LIU WJ. Phosphorylation controls the nuclear-cytoplasmic shuttling of influenza A virus nucleoprotein[J]. *Journal of Virology*, 2015, 89(11): 5822-5834.
- [48] LI Y, SUN L, ZHENG WN, Madina MAHESUTIHAN, LI J, BI YH, WANG HR, LIU WJ, LUO TR. Phosphorylation and dephosphorylation of threonine 188 in nucleoprotein is crucial for the replication of influenza A virus[J]. *Virology*, 2018, 520: 30-38.
- [49] LI B, CLOHISEY SM, CHIA BS, WANG B, CUI A, EISENHAURE T, SCHWEITZER LD, HOOVER P, PARKINSON NJ, NACHSHON A, SMITH N, REGAN T, FARR D, GUTMANN MU, BUKHARI SI, LAW A, SANGESLAND M, GAT-VIKS I, DIGARD P, VASUDEVAN S, et al. Genome-wide CRISPR screen identifies host dependency factors for influenza A virus infection[J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 164.
- [50] SONG YL, BI ZF, LIU Y, QIN FR, WEI YQ, WEI XW. Targeting RAS-RAF-MEK-ERK signaling pathway in human cancer: current status in clinical trials[J]. *Genes & Diseases*, 2023, 10(1): 76-88.
- [51] HAASBACH E, MÜLLER C, EHRHARDT C, SCHREIBER A, PLESCHKA S, LUDWIG S, PLANZ

- O. The MEK-inhibitor CI-1040 displays a broad anti-influenza virus activity *in vitro* and provides a prolonged treatment window compared to standard of care *in vivo*[J]. *Antiviral Research*, 2017, 142: 178-184.
- [52] BOTWINA P, OWCZAREK K, RAJFUR Z, OCHMAN M, URLIK M, NOWAKOWSKA M, SZCZUBIAŁKA K, PYRC K. Berberine hampers influenza A replication through inhibition of MAPK/ERK pathway[J]. *Viruses*, 2020, 12(3): 344.
- [53] HOFFMANN H, EBENSPERGER M, SCHÖNSIEGEL A, HAMZA H, KOCH-HEIER J, SCHREIBER A, LUDWIG S, SCHINDLER M, PLANZ O. Influenza A virus replication has a stronger dependency on Raf/MEK/ERK signaling pathway activity than SARS-CoV-2[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2023, 13: 1264983.
- [54] YONEYAMA M, JOGI M, ONOMOTO K. Regulation of antiviral innate immune signaling by stress-induced RNA granules[J]. *Journal of Biochemistry*, 2016, 159(3): 279-286.
- [55] Li C, Xu LJ, Lian WW, Pang XC, Jia H, Liu AL, Du GH. Anti-influenza effect and action mechanisms of the chemical constituent galocatechin-7-gallate from *Pithecellobium clypearia* Benth[J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2018, 39(12): 1913-1922.
- [56] MEHRBOD P, HUDY D, SHYNTUM D, MARKOWSKI J, LOS MJ, GHAVAMI S. Quercetin as a natural therapeutic candidate for the treatment of influenza virus[J]. *Biomolecules*, 2020, 11(1): 10.
- [57] HALE BG, KNEBEL A, BOTTING CH, GALLOWAY CS, PRECIOUS BL, JACKSON D, ELLIOTT RM, RANDALL RE. CDK/ERK-mediated phosphorylation of the human influenza A virus NS1 protein at threonine-215[J]. *Virology*, 2009, 383(1): 6-11.
- [58] PATIL A, ANHLAN D, FERRANDO V, MECATE-ZAMBRANO A, MELLMANN A, WIXLER V, BOERGELING Y, LUDWIG S. Phosphorylation of influenza A virus NS1 at serine 205 mediates its viral polymerase-enhancing function[J]. *Journal of Virology*, 2021, 95(6): e02369-20.
- [59] HSIANG TY, ZHOU LG, KRUG RM. Roles of the phosphorylation of specific serines and threonines in the NS1 protein of human influenza A viruses[J]. *Journal of Virology*, 2012, 86(19): 10370-10376.
- [60] ELBAHESH H, BERGMANN S, RUSSELL CJ. Focal adhesion kinase (FAK) regulates polymerase activity of multiple influenza A virus subtypes[J]. *Virology*, 2016, 499: 369-374.
- [61] MECATE-ZAMBRANO A, SUKUMAR S, SEEBOHM G, CIMINSKI K, SCHREIBER A, ANHLAN D, GREUNE L, WIXLER L, GROTHE S, STEIN NC, SCHMIDT MA, LANGER K, SCHWEMMLE M, SHI TL, LUDWIG S, BOERGELING Y. Discrete spatio-temporal regulation of tyrosine phosphorylation directs influenza A virus M1 protein towards its function in virion assembly[J]. *PLoS Pathogens*, 2020, 16(8): e1008775.
- [62] LI FT, LIU JY, YANG JZ, SUN HR, JIANG ZM, WANG CX, ZHANG X, YU YH, ZHAO CK, PU J, SUN YP, CHANG KC, LIU JH, SUN HL. H9N2 virus-derived M1 protein promotes H5N6 virus release in mammalian cells: mechanism of avian influenza virus inter-species infection in humans[J]. *PLoS Pathogens*, 2021, 17(12): e1010098.
- [63] HUI XF, CAO L, XU T, ZHAO LZ, HUANG K, ZOU Z, REN PL, MAO HY, YANG Y, GAO S, SUN XM, LIN X, JIN ML. PSMD12-mediated M1 ubiquitination of influenza A virus at K102 regulates viral replication[J]. *Journal of Virology*, 2022, 96(15): e0078622.
- [64] WANG XY, HINSON ER, CRESSWELL P. The interferon-inducible protein viperin inhibits influenza virus release by perturbing lipid rafts[J]. *Cell Host & Microbe*, 2007, 2(2): 96-105.
- [65] KUMAR N, LIANG YH, PARSLOW TG, LIANG YY. Receptor tyrosine kinase inhibitors block multiple steps of influenza A virus replication[J]. *Journal of Virology*, 2011, 85(6): 2818-2827.
- [66] MEINEKE R, STELZ S, BUSCH M, WERLEIN C, KÜHNEL M, JONIGK D, RIMMELZWAAN GF, ELBAHESH H. FDA-approved inhibitors of RTK/Raf signaling potentially impair multiple steps of *in vitro* and *ex vivo* influenza A virus infections[J]. *Viruses*, 2022, 14(9): 2058.
- [67] O'HANLON R, LEYVA-GRADO VH, SOURISSEAU M, EVANS MJ, SHAW ML. An influenza virus entry inhibitor targets class II PI₃ kinase and synergizes with oseltamivir[J]. *ACS Infectious Diseases*, 2019, 5(10): 1779-1793.
- [68] LI C, XU LJ, LIAN WW, PANG XC, JIA H, LIU AL, DU GH. Anti-influenza effect and action mechanisms of the chemical constituent galocatechin-7-gallate from *Pithecellobium clypearia* Benth[J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2018, 39(12): 1913-1922.
- [69] SHENG TY, SUN YL, SUN J, PRINZ RA, PENG DX, LIU XF, XU XL. Role of TGF- β -activated kinase 1 (TAK1) activation in H5N1 influenza A virus-induced c-Jun terminal kinase activation and virus replication[J]. *Virology*, 2019, 537: 263-271.
- [70] SCHRÄDER T, DUDEK SE, SCHREIBER A, EHRHARDT C, PLANZ O, LUDWIG S. The clinically approved MEK inhibitor Trametinib efficiently blocks influenza A virus propagation and cytokine expression[J]. *Antiviral Research*, 2018, 157: 80-92.
- [71] BERGMANN S, ELBAHESH H. Targeting the proviral host kinase, FAK, limits influenza A virus pathogenesis and NF κ B-regulated pro-inflammatory responses[J]. *Virology*, 2019, 534: 54-63.
- [72] SCHREIBER A, VIEMANN D, SCHÖNING J, SCHLOER S, MECATE ZAMBRANO A, BRUNOTTE L, FAIST A, SCHÖFBÄNKER M, HRINCIUS E, HOFFMANN H, HOFFMANN M, PÖHLMANN S, RESCHER U, PLANZ O, LUDWIG S. The MEK1/2-inhibitor ATR-002 efficiently blocks SARS-CoV-2 propagation and alleviates pro-inflammatory cytokine/chemokine responses[J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2022, 79(1): 65.
- [73] LAURE M, HAMZA H, KOCH-HEIER J, QUERNHEIM M, MÜLLER C, SCHREIBER A, MÜLLER G, PLESCHKA S, LUDWIG S, PLANZ O. Antiviral efficacy against influenza virus and pharmacokinetic analysis of a novel MEK-inhibitor, ATR-002, in cell culture and in the mouse model[J]. *Antiviral Research*, 2020, 178: 104806.