

· 综述 ·

磷脂酰肌醇-4-激酶和磷脂酰肌醇-4-磷酸在不同病毒复制中作用的研究进展

刘昊刚 辛永宁 姜曼 宣世英

诸多病毒对宿主脂质代谢、脂质膜的运输以及脂质介导的信号转导均会产生影响。磷酸肌醇(phosphoinositides, PIs)是一类参与以上几种细胞过程的一种磷脂。磷脂酰肌醇是PIs的基本骨架,磷脂酰肌醇5个羟基中3、4、5位羟基可被激酶可逆的磷酸化后总共得到7种PIs,包括磷脂酰肌醇-3-磷酸(phosphatidylinositol-3-phosphate, PI3P)、磷脂酰肌醇-4-磷酸(phosphatidylinositol 4-phosphate, PI4P)、磷脂酰肌醇-5-磷酸(phosphatidylinositol 5-phosphate, PI5P)、磷脂酰肌醇-3, 4-二磷酸盐[phosphatidylinositol 3, 4-bisphosphate, PI(3, 4)P₂]、磷脂酰肌醇-3, 5-二磷酸盐[phosphatidylinositol 3, 5-bisphosphate, PI(3, 5)P₂]、磷脂酰肌醇4, 5-二磷酸盐[phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate, PI(4, 5)P₂]和磷脂酰肌醇3, 4, 5-三磷酸盐[phosphatidylinositol 3, 4, 5-triphosphate, PI(3, 4, 5)P₃]。这7种PIs可以相互间进行转换,不同类型的磷酸酶和激酶参与其相互转换的过程^[1]。这些PIs在亚细胞膜中的分布各不相同。PI3P在早晚期内体上都有分布,PI4P主要分布在高尔基体上^[2];PI(3, 4)P₂, PI(4, 5)P₂, PI(3, 4, 5)P₂主要位于血浆膜^[3-4];PI(3, 5)P₂主要分布于突触分泌小泡^[5],晚期内体上也有少量分布。

PIs是广泛存在于细胞膜中带负电荷的一种磷脂,虽然在生物膜中含量较低,却是生物膜中重要的组成部分。其在膜的通透性、囊泡的运输、膜的转移、细胞骨架调整及信号传导通路中均发挥着重要作用^[6]。

最近研究发现,许多病毒例如黄病毒属(HCV)和微小核糖核酸病毒属(肠道病毒)家族通过劫持宿主细胞磷酸肌醇的代谢来进行自身有效地复制和生存。本文主要介绍磷脂酰肌醇-4-激酶(phosphatidylinositol 4-kinases, PI4K)(PI4KA和PI4KB)和PI4P参与不同病毒复制的研究进展,从而

更深入的了解病毒复制的机制;同时探讨PI4K作为潜在靶标在抑制病毒复制中的作用。

一、PI4K的生物学特性

到目前为止,已经确定哺乳动物中存在4种PI4K,根据其激酶大小和催化活性的不同可分为II型和III型两种亚型,每种亚型根据其结构域的特点又分为 α 和 β 两个类型,即磷脂酰肌醇-4-激酶2A(PI 4-kinases type II α , PI4K II α)、磷脂酰肌醇-4-激酶2B(PI 4-kinases type II β , PI4K II β)和PI4KA及PI4KB。这4种PI4K分布在不同细胞膜上,其在囊泡运输及高尔基体功能中发挥着特定的功能作用^[7]。PI4K II α 和PI4K II β 主要位于血浆膜、内体和高尔基体,其在调节胞吞和胞内激活蛋白分子-1(activator protein-1, AP-1)在血浆膜中的运输中发挥着重要作用^[7]。PI4KA主要位于内质网,少量存在于血浆膜^[8]。PI4KA在调控运输囊泡在内质网上的出口位点^[9-10]及维持血浆膜PI4P库中起到关键作用^[11]。然而,在哺乳动物细胞中PI4KA在内质网中具体作用目前尚不清楚。PI4KB分子量约110 kDa,主要位于高尔基体^[8],在细胞核内发现也有分布^[12]。Toth等^[13]研究发现,高尔基体PI4P库主要由PI4KB介导产生的;PI4P在维持高尔基体的完整性及高尔基体膜上囊泡出芽中起到重要作用。Bruns等^[14]则研究发现,PI4KB主要调控高尔基体到血浆膜的物质运输。Godi等^[15]通过研究表明,募集PI4KB到高尔基体是由鸟嘌呤核苷三磷酸(guanosine triphosphate, GTP)结合蛋白腺苷二磷酸(adenosine diphosphate, ADP)核糖基化因子1(ADP-ribosylation factor-1, Arf1)调控的;PI4KB的脂质产物与Arf1及Rab11等其他GTP结合蛋白一起募集不同的效应因子来促进高尔基体衍生的运输囊泡的分裂和出芽;同时PI4KB也可以调整神经酰胺和氧化固醇的运输,这种作用主要通过高尔基体与Arf1、烟酰胺比林钙感受器1(neuronal calcium sensor-1, NCS1)及Rab11相互作用形成复合调节细胞内高尔基体运输完成的。

二、PI4K在HCV复制中的作用

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)是单股阳性链RNA病毒,全球约1.7亿人感染该病毒,感染率约为3%。血清流行病学调查资料显示,我国内地约4 000万人感染HCV。约30%慢性HCV感染者在不到20年中将发展为肝纤维化、肝硬化甚至原发性肝

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.05.034

基金项目: 中国肝炎防治基金会天晴肝病研究基金(No. TQGB2011007)

作者单位: 266011 青岛市, 青岛大学医学院附属青岛市市立医院消化内二科(刘昊刚、辛永宁、姜曼、宣世英); 青岛市消化疾病重点实验室(辛永宁、姜曼、宣世英); 中国海洋大学医药学院(宣世英)

通讯作者: 宣世英, Email: dxyxyn@163.com

癌^[16]。因此, HCV感染严重危害人类的健康, 给社会造成巨大的经济负担。目前, 长效干扰素联合利巴韦林是抗病毒的主要治疗手段, 但该治疗仅对50%的患者产生持续的抗病毒反应, 并且还会产生严重的不良反应^[17]。由于耐药株的迅速出现, 使HCV的治疗面临更大的困难。因此, 寻求一种针对HCV具有高效病毒应答, 且低耐药的新型抗病毒药物是临床所亟需的。一些黄病毒属和微小核糖核酸病毒主要通过调整细胞内膜产生特定的微环境, 建立特定的复制平台来进行自身有效的复制。HCV调整的复制膜主要来源于内质网, 该膜被称为网状膜^[18], 主要由HCV非结构蛋白5B (non-structural protein 5B, NS5B) 诱导产生。一些宿主因子是网状膜组成所必需的。许多研究表明PI4K作为宿主因子参与HCV的复制。了解PI4K在HCV复制中的作用, 为抗病毒治疗寻求新的方法。

1. PI4KA在HCV复制中的作用: 2009年, 不同实验室通过小干扰RNA (small interfering RNA, siRNA) 筛选的方法首次发现PI4KA是HCV有效复制的宿主因子^[19-23]。后来研究证实, PI4KA是HCV复制不可缺少的宿主蛋白, 尤其在维持HCV复制复合物膜的完整性中发挥着重要的作用。运用免疫共沉淀和亚细胞分离分析方法, Berger等^[24]研究发现在HCV感染的细胞中非结构蛋白5A (non-structural protein 5A, NS5A) 和PI4KA及病毒双链RNA (plus-strand RNA, dsRNA) 发生共沉淀。随后多项免疫共沉淀研究进一步证实, PI4KA与NS5A直接发生相互作用。Lim等^[25]研究表明PI4KA的401~600位氨基酸与NS5A的结构域I发生相互作用, 干扰两者的结合可以显著抑制HCV的复制。PI4KA激酶活性是HCV复制所必需的, Reiss等^[26]通过敲除野生型细胞PI4KA或者激酶致死性突变细胞进行营救实验证实此观点。其研究发现, 慢性HCV患者肝脏组织和HCV感染细胞中均检测到了PI4KA的产物PI4P显著升高; 同时发现PI4KA的含量并无明显升高。由此, 得出结论, PI4KA的活性对HCV的复制至关重要。

HCV如何通过劫持PI4KA来进行自身的复制呢? 有一种假说认为, HCV通过激活并募集PI4KA到复制复合物, 使PI4P在该复合物中富集进而产生复制所需的特定的微环境。这些PI4P的具体功能目前尚不清楚。有研究表明PI4P主要改变膜的曲率^[27]。PI4P富集的膜可以产生高曲率的膜袋保护病毒蛋白和RNA免遭宿主的破坏^[28]。此外, PI4P也可以提供结合位点使病毒或者宿主蛋白在复制膜上聚集来更有效地进行RNA的合成。氧化固醇结合蛋白1 (oxysterol binding protein, OSBP1) 和神经酰胺转移蛋白 (ceramide transfer protein, CERT) 等一些PI4P结合蛋白已被证实是HCV复制的宿主因子^[29-30]。尽管HCV蛋白不包含标准的结合基序, 通过实验已经证实多种非预测的磷酸肌醇 (phosphoinositide, PIP) 结合蛋白的存在, 例如脊髓灰质炎病毒中的RNA依赖的RNA聚合酶^[24]。富集的PI4P在HCV复制复合物中重要作用需要进一步研究证

实。Reiss等^[31]研究发现, 磷酸化的NS5A (p56) 有助于HCV的复制, 而高度磷酸化的NS5A (p58) 可以使与PI4KA结合的功能作用位点 (functional interaction site, PFIS) 发生变异, 抑制HCV的复制。PI4KA的沉默或其抑制剂能使p58的含量增加, 相反, PI4KA的过度表达则使p56的含量显著增加, 进而促进HCV RNA的复制。以上研究提示, PI4KA在HCV复制中发挥着重要的作用。

2. PI4KB在HCV复制中的作用: 通过siRNA筛选大多实验室发现PI4KA是HCV复制所需的宿主因子, 然而有三个实验室却发现PI4KB也是HCV复制所必需的宿主因子^[19, 21, 26]。这些差异可能由于不同实验室所用的细胞亚型不同造成的。Hsu等^[32]报道, 敲除PI4KB可以显著抑制HCV基因型1b的复制, 这种抑制作用远远强于敲除PI4KA。Tai等^[33]则发现, PI4KB的沉默可以抑制基因型JFH-1的复制, 但其不改变网络膜的形态结构, 也不影响PI4P在网络膜的含量。Zhang等^[34]证实, PI4KB参与HCV基因型2a的复制, 同时发现PI4KB与ARF1及鸟嘌呤核苷酸交换因子 (Golgi-specific brefeldin A-resistance guanine nucleotide exchange factor 1, GBF1) 共聚集, 在HCV复制中发挥着重要的作用。有研究报道, ARF1可以募集PI4KB到转运高尔基体刺激PI4P的生成^[35]。虽然PI4KB在HCV复制中的作用仍然存在争议, 但这些资料显示, PI4KB利用与PI4KA不同的机制参与HCV的复制。PI4KB在HCV复制中的具体机制尚需要进一步研究。

三、PI4K在微小核糖核酸病毒复制中的作用

微小核糖核酸病毒家族是一组未包裹的单股阳性链RNA病毒, 包括人和动物许多重要的病原体, 如肠道病毒、Aichi病毒、甲型肝炎病毒、鼻病毒和手足口病毒等。微小核糖核酸病毒依赖于细胞内膜进行自身复制。这些复制的膜主要来源于内质网, 多种细胞因子是该膜重组所必需的。最近研究显示, 宿主因子PI4KB在多种微小核糖核酸的复制中具有重要的作用^[32, 36-37]。

有研究报道宿主因子GBF1和ARF1参与肠道病毒的复制。在未感染的哺乳动物细胞, 这两种宿主因子主要分布在内质网和高尔基体。膜结合的ARF1-GTP能够募集不同种类的效应分子, PI4KB就是其中之一^[38]。肠道病毒感染细胞中通过免疫荧光实验发现, PI4KB与Arf1共定位, 这种共区域化主要依赖于GBF1/Arf1的定位和活性。深入研究发现, PI4KB与肠道病毒非结构蛋白3A (non-structural protein, 3A) 及非结构蛋白3AB (non-structural protein 3AB, 3AB) 之间存在相互作用, 其中蛋白3A单独表达就足以调节GBF1-Arf1效应因子对PI4KB的募集。肠道病毒3A主要通过以下机制调整效应分子的募集。一方面, 蛋白3A与PI4KB免疫共沉淀^[32]。蛋白组学实验确定宿主高尔基体接头蛋白酯酰辅酶A结合/蛋白3 (acyl-coenzyme A binding domain protein 3, ACBD3) 是肠道病

毒3A-PI4KB复合物中的组成部分;剔除ACBD3可以显著抑制肠道病毒的复制。由此推断,ACBD3通过蛋白3A介导PI4KB的募集^[36]。另一方面,蛋白3A直接与GBF1直接结合,调整效应蛋白的募集^[39]。与HCV相似,肠道病毒也可以刺激PI4P在复制复合物中的合成。蛋白3A通过结合和调整GBF1/Arf1来加强对PI4KB的募集,募集的PI4KB使复制膜中PI4P含量增加,富集PI4P的复制膜为肠道病毒的复制提供微环境。这种微环境促进RNA依赖的RNA聚合酶(RNA-dependent RNA polymerase 3D, 3Dpol)的募集,3Dpol作为复制复合物的组成部分,促进病毒RNA的合成^[32]。

有研究表明,另外一种微小核糖核酸病毒Aichi病毒属于Kobuviruses,也需要宿主PI4KB进行自身有效地复制^[36-37]。与肠道病毒不同的是,Aichi病毒运用不同的机制将PI4KB募集到复制位点。Sasaki等^[37]研究发现,Aichi病毒不是依赖于GBF1/Arf1而是通过与高尔基体蛋白ACBD3相互作用将PI4KB募集到病毒复制复合物中。通过siRNA敲除ACBD3或PI4KB将显著抑制病毒RNA的复制。他们还发现,在Aichi病毒感染细胞病毒复制复合物中,PI4KB与病毒非结构蛋白及ACBD3共定位,PI4P在病毒复制位点中的含量也显著增加。由此推测,ACBD3可以有效地将PI4KB募集到病毒复制位点,形成富集PI4P的微环境,为病毒复制提供良好的平台,进而促进病毒RNA的复制。

四、PI4K是抗病毒治疗的潜在靶标

目前大多数抗病毒药物主要通过靶向病毒蛋白来发挥抗病毒作用。由于病毒的易突变性,导致其很快对治疗药物产生耐药性。靶向病毒复制所需的病毒和宿主因子成为一种潜在的高效的抗病毒治疗方法。由于III型PI4K在许多病毒生命周期中的不同阶段发挥着重要作用,且靶向病毒复制所需的宿主因子可以显著降低病毒的耐药性,因此,这些脂质激酶成为研发新型抗病毒治疗药物的潜在靶标。

磷脂酰肌醇93(phosphatidylinositol kinase 93, PIK93)是III型PI4K常用的一种抑制剂,起初主要靶向磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)开发的一种抑制剂^[40]。活体外细胞激酶分析发现,PIK93对PI4KB的抑制是PI4KA的100倍,其对PI4K II无明显抑制作用^[41]。有研究证实,PIK93在活体外可以抑制微小核糖核酸病毒和HCV的复制^[19, 42-43]。恩韦肟也是PI4KA和PI4KB的抑制剂。众所周知恩韦肟主要抑制鼻病毒和肠道病毒的复制^[44]。近年来,研究发现该药物也可以显著抑制HCV病毒的复制^[43]。

AL-9是4-苯胺基喹唑啉典型代表之一,起初被认为通过靶向HCV NS5A来抑制HCV的复制。Bianco等^[45]研究发现,感染HCV的HuH7细胞中加入AL-9将改变NS5A亚细胞的分布,使其异常聚集;同

时发现,PI4P在血浆膜中的含量逐渐减少,而在高尔基体中的含量未发生明显变化。由此,认为AL-9主要通过抑制PI4KA的活性,减少PI4P的含量,干扰网络膜的形成,进而抑制HCV的复制。

研究发现PI4KB的化学抑制剂可以抑制肠道病毒RNA的复制,但对细胞的活性无显著影响^[32, 36, 42, 46]。PI4KA的抑制剂对大多数细胞系和主要细胞类型都没有毒性作用。然而,在淋巴细胞抗增殖活性时,发现淋巴细胞对PI4K抑制剂的不耐受性和毒性作用妨碍了其在HCV中的运用^[46]。Vaillancourt等^[47]通过对转基因鼠的研究来评价PI4KA作为HCV药物靶标的安全性。他们研究发现,敲除PI4KA激酶区域或敲除该区域的单个氨基酸使PI4KA激酶损伤后可以使纯合子发生致死性表型,使胃肠道黏膜发生广泛的坏死,而杂合子则出现严重程度较轻一些的表型。这些研究使人们对PI4KA作为抗-HCV的药物靶标产生质疑,影响了对其进一步的研究。

五、总结和展望

许多病毒可以通过不同的方式劫持宿主细胞的PI4K来进行自身有效地复制。本文简要介绍了PI4K及PI4P在微小核糖核酸病毒和HCV复制中的作用。PI4KB在微小核糖核酸病毒复制中的作用研究的相对比较清楚。微小核糖核酸病毒主要通过结合和调整GBF1/Arf1及与ACBD3相互作用加强对PI4KB的募集。而PI4K在HCV复制中的作用尚存在争议。研究推测,HCV通过直接与NS5A相互作用激活并募集PI4KA到复制复合物中。但到底是PI4KA还是PI4KB在HCV复制中起到主要作用及具体作用机制需要进一步研究证实。PI4K的抑制剂在活体外不同类型细胞中可以抑制多种病毒的复制,但针对某一种特定亚型的PI4K抑制剂目前尚未见报道。将来研究的热点是,确定到底是那种磷脂酰肌醇结合蛋白直接参与病毒的复制。同时开发针对某一特定亚型的高选择PI4K抑制剂,并探讨其有效的治疗窗口,减少其对宿主细胞的毒副作用,进而高效地抑制病毒的复制。

参考文献

- 1 Vicinanza M, D'Angelo G, Di Campli A, et al. Function and dysfunction of the PI system in membrane trafficking[J]. EMBO J, 2008, 27(19):2457-2470.
- 2 Grainger DL, Tavelis C, Ryan AJ, et al. The emerging role of PtdIns5P: another signalling phosphoinositide takes its place[J]. Biochem Soc Trans, 2012, 40(1):257-261.
- 3 Kerr WG, Colucci F. Inositol phospholipid signaling and the biology of natural killer cells[J]. J Innate Immun, 2011, 3(3):249-257.
- 4 Bunney TD, Katan M. Phosphoinositide signalling in cancer: beyond PI3K and PTEN[J]. Nat Rev Cancer, 2010, 10(5):342-352.
- 5 Osborne SL, Wen PJ, Boucheron C, et al. PIKfyve negatively regulates exocytosis in neurosecretory cells[J]. J Biol Chem, 2008, 283(5):2804-2813.
- 6 Shewan A, Eastburn DJ, Mostov K. Phosphoinositides in cell architecture[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2011, 3(8):a4796.

- 7 Balla A, Balla T. Phosphatidylinositol 4-kinases: old enzymes with emerging functions[J]. *Trends Cell Biol*,2006,16(7):351-361.
- 8 Wong K, Meyers D, Cantley LC. Subcellular locations of phosphatidylinositol 4-kinase isoforms[J]. *J Biol Chem*,1997,272(20):13236-13241.
- 9 Blumental-Perry A, Haney CJ, Weixel KM, et al. Phosphatidylinositol 4-phosphate formation at ER exit sites regulates ER export[J]. *Dev Cell*,2006,11(5):671-682.
- 10 Farhan H, Weiss M, Tani K, et al. Adaptation of endoplasmic reticulum exit sites to acute and chronic increases in cargo load[J]. *EMBO J*,2008,27(15):2043-2054.
- 11 Hammond GR, Fischer MJ, Anderson KE, et al. PI4P and PI(4, 5) P2 are essential but independent lipid determinants of membrane identity[J]. *Science*,2012,337(6095):727-730.
- 12 Graaf P, Klapisz EE, Schulz TK, et al. Nuclear localization of phosphatidylinositol 4-kinase beta[J]. *J Cell Sci*,2002,115(Pt 8):1769-1775.
- 13 Toth B, Balla A, Ma H, et al. Phosphatidylinositol 4-kinase III beta regulates the transport of ceramide between the endoplasmic reticulum and Golgi[J]. *J Biol Chem*,2006,281(47):36369-36377.
- 14 Bruns JR, Ellis MA, Jeromin A, et al. Multiple roles for phosphatidylinositol 4-kinase in biosynthetic transport in polarized Madin-Darby canine kidney cells[J]. *J Biol Chem*,2002,277(3):2012-2018.
- 15 Godi A, Pertile P, Meyers R, et al. ARF mediates recruitment of PtdIns-4-OH kinase-beta and stimulates synthesis of PtdIns(4, 5) P2 on the Golgi complex[J]. *Nat Cell Biol*,1999,1(5):280-287.
- 16 Bostan N, Mahmood T. An overview about hepatitis C: a devastating virus[J]. *Crit Rev Microbiol*,2010,36(2):91-133.
- 17 Firpi RJ, Nelson DR. Current and future hepatitis C therapies[J]. *Arch Med Res*,2007,38(6):678-690.
- 18 Gosert R, Egger D, Lohmann V, et al. Identification of the hepatitis C virus RNA replication complex in Huh-7 cells harboring subgenomic replicons[J]. *J Virol*,2003,77(9):5487-5492.
- 19 Borawski J, Troke P, Puyang X, et al. Class III phosphatidylinositol 4-kinase alpha and beta are novel host factor regulators of hepatitis C virus replication[J]. *J Virol*,2009,83(19):10058-10074.
- 20 Berger KL, Cooper JD, Heaton NS, et al. Roles for endocytic trafficking and phosphatidylinositol 4-kinase III alpha in hepatitis C virus replication[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2009,106(18):7577-7582.
- 21 Trotard M, Lepere-Douard C, Regeard M, et al. Kinases required in hepatitis C virus entry and replication highlighted by small interference RNA screening[J]. *FASEB J*,2009,23(11):3780-3789.
- 22 Vaillancourt FH, Pilote L, Cartier M, et al. Identification of a lipid kinase as a host factor involved in hepatitis C virus RNA replication[J]. *Virology*,2009,387(1):5-10.
- 23 Tai AW, Benita Y, Peng LF, et al. A functional genomic screen identifies cellular cofactors of hepatitis C virus replication[J]. *Cell Host Microbe*,2009,5(3):298-307.
- 24 Berger KL, Kelly SM, Jordan TX, et al. Hepatitis C virus stimulates the phosphatidylinositol 4-kinase III alpha-dependent phosphatidylinositol 4-phosphate production that is essential for its replication[J]. *J Virol*,2011,85(17):8870-8883.
- 25 Lim YS, Hwang SB. Hepatitis C virus NS5A protein interacts with phosphatidylinositol 4-kinase type III alpha and regulates viral propagation[J]. *J Biol Chem*,2011,286(13):11290-11298.
- 26 Reiss S, Rebhan I, Backes P, et al. Recruitment and activation of a lipid kinase by hepatitis C virus NS5A is essential for integrity of the membranous replication compartment[J]. *Cell Host Microbe*,2011,9(1):32-45.
- 27 McMahon HT, Gallop JL. Membrane curvature and mechanisms of dynamic cell membrane remodelling[J]. *Nature*,2005,438(7068):590-596.
- 28 Stapleford KA, Miller DJ. Role of cellular lipids in positive-sense RNA virus replication complex assembly and function[J]. *Viruses*,2010,2(5):1055-1068.
- 29 Amako Y, Syed GH, Siddiqui A. Protein kinase D negatively regulates hepatitis C virus secretion through phosphorylation of oxysterol-binding protein and ceramide transfer protein[J]. *J Biol Chem*,2011,286(13):11265-11274.
- 30 Amako Y, Sarkeshik A, Hotta H, et al. Role of oxysterol binding protein in hepatitis C virus infection[J]. *J Virol*,2009,83(18):9237-9246.
- 31 Reiss S, Harak C, Romero-Brey I, et al. The lipid kinase phosphatidylinositol-4 kinase III alpha regulates the phosphorylation status of hepatitis C virus NS5A[J]. *PLoS Pathog*,2013,9(5):e1003359.
- 32 Hsu NY, Ilnytska O, Belov G, et al. Viral reorganization of the secretory pathway generates distinct organelles for RNA replication[J]. *Cell*,2010,141(5):799-811.
- 33 Tai AW, Salloum S. The role of the phosphatidylinositol 4-kinase PI4KA in hepatitis C virus-induced host membrane rearrangement[J]. *PLoS One*,2011,6(10):e26300.
- 34 Zhang L, Hong Z, Lin W, et al. ARF1 and GBF1 generate a PI4P-enriched environment supportive of hepatitis C virus replication[J]. *PLoS One*,2012,7(2):e32135.
- 35 Haynes LP, Thomas GM, Burgoyne RD. Interaction of neuronal calcium sensor-1 and ADP-ribosylation factor 1 allows bidirectional control of phosphatidylinositol 4-kinase beta and trans-Golgi network-plasma membrane traffic[J]. *J Biol Chem*,2005,280(7):6047-6054.
- 36 Greninger AL, Knudsen GM, Betegon M, et al. The 3A protein from multiple picornaviruses utilizes the golgi adaptor protein ACBD3 to recruit PI4K III beta[J]. *J Virol*,2012,86(7):3605-3616.
- 37 Sasaki J, Ishikawa K, Arita M, et al. ACBD3-mediated recruitment of PI4KB to picornavirus RNA replication sites[J]. *EMBO J*,2012,31(3):754-766.
- 38 Donaldson JG, Honda A, Weigert R. Multiple activities for Arf1 at the Golgi complex[J]. *Biochim Biophys Acta*,2005,1744(3):364-373.
- 39 Wessels E, Duijsings D, Niu TK, et al. A viral protein that blocks Arf1-mediated COP-I assembly by inhibiting the guanine nucleotide exchange factor GBF1[J]. *Dev Cell*,2006,11(2):191-201.
- 40 Knight ZA, Gonzalez B, Feldman ME, et al. A pharmacological map of the PI3K family defines a role for p110 alpha in insulin signaling[J]. *Cell*,2006,125(4):733-747.
- 41 Balla A, Tuymetova G, Toth B, et al. Design of drug-resistant alleles of type-III phosphatidylinositol 4-kinases using mutagenesis and molecular modeling[J]. *Biochemistry*,2008,47(6):1599-1607.
- 42 Arita M, Kojima H, Nagano T, et al. Phosphatidylinositol 4-kinase III beta is a target of enviroxime-like compounds for antipoliiovirus activity[J]. *J Virol*,2011,85(5):2364-2372.
- 43 Delang L, Vliegen I, Froeyen M, et al. Comparative study of the genetic barriers and pathways towards resistance of selective inhibitors of hepatitis C virus replication[J]. *Antimicrob Agents Chemother*,2011,55(9):4103-4113.
- 44 Heinz BA, Vance LM. The antiviral compound enviroxime targets the 3A coding region of rhinovirus and poliovirus[J]. *J Virol*,1995,69(7):4189-4197.
- 45 Bianco A, Reghellin V, Donnici L, et al. Metabolism of phosphatidylinositol 4-kinase IIIalpha-dependent PI4P is subverted by HCV and is targeted by a 4-anilino quinazoline with

- antiviral activity[J]. PLoS Pathog,2012,8(3):e1002576.
- 46 Lamarche MJ, Borawski J, Bose A, et al. Anti-hepatitis C virus activity and toxicity of type III phosphatidylinositol-4-kinase beta inhibitors[J]. Antimicrob Agents Chemother,2012,56(10):5149-5156.
- 47 Vaillancourt FH, Brault M, Pilote L, et al. Evaluation of phosphatidylinositol-4-kinase III alpha as a hepatitis C virus drug target[J]. J Virol,2012,86(21):11595-11607.
- (收稿日期: 2014-01-22)
(本文编辑: 孙荣华)

刘昊刚, 辛永宁, 姜曼, 等. 磷脂酰肌醇-4-激酶和磷脂酰肌醇-4-磷酸在不同病毒复制中作用的研究进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2014, 8 (5): 710-714.

