



蛋白质乙酰化修饰作用于病毒生命周期的研究进展

张林亮, 董琪, 陈明周*

武汉大学生命科学院, 病毒学国家重点实验室, 武汉 430072

*联系人, E-mail: chenmz@whu.edu.cn

收稿日期: 2022-03-18; 接受日期: 2022-06-30; 网络版发表日期: 2022-08-29

中央高校基本科研业务费专项资金(批准号: 2042021kf0049)和中国博士后科学基金面上资助(批准号: 2021M692477)项目

摘要 可逆蛋白质乙酰化修饰是宿主细胞内调控蛋白质功能的主要机制之一, 参与多种多样的细胞生命过程, 包括昼夜节律、细胞周期和细胞代谢等, 赋予人类生命过程更多的复杂性. 大量研究表明, 蛋白质乙酰化修饰已经被多种病毒利用, 贯穿病毒生活周期的每一步. 病毒入侵细胞后, 利用宿主的乙酰化网络, 破坏细胞的代谢和信号通路, 从而调节自身的复制和感染. 本文总结概述了蛋白质乙酰化修饰在病毒生命周期中的作用, 并分析了病毒操纵蛋白质乙酰化策略的共性和不同点, 为进一步深入探究蛋白质乙酰化对抗病毒感染和相关病毒性疾病的治理策略提供理论依据.

关键词 蛋白质翻译后修饰, 乙酰化, 病毒感染

蛋白质功能的精确调控对于调节机体多样化的生命活动至关重要, 在不同的调控过程中, 蛋白质翻译后修饰(post-translational modification, PTM)以更快的速率以及更低的能量成本动态调节蛋白质的功能^[1]. 真核生物蛋白质组包含数百种PTM, 乙酰化修饰便是其中一种. 蛋白质乙酰化是指乙酰转移酶(lysine acetyltransferase, KAT)将乙酰基转运到蛋白质氨基酸残基上的过程. 蛋白质乙酰化主要有两种类型: 发生在蛋白质N端的乙酰化以及在蛋白质赖氨酸(lysine, K)上的乙酰化. 约有85%的真核蛋白存在N端乙酰化, 与翻译同时进行, 此过程是不可逆的; 而蛋白质赖氨酸乙酰化发生在赖氨酸侧链 ϵ -氨基上, 这是动态可逆的, 由乙酰转移酶和去乙酰转移酶(lysine deacetylase, KDAT)

共同负责, 即乙酰转移酶将乙酰基转运到赖氨酸残基上, 去乙酰酶催化去除乙酰基的动态过程. 目前, 人类基因组中已经发现了17~22个经典的KAT和18个KDAT共同调控蛋白质赖氨酸的乙酰化^[2]. 经过几十年的研究发展, 蛋白质乙酰化已经被认为是真核生物中普遍存在的一种进化保守的PTM, 参与多种多样的细胞生命过程, 例如基因转录、DNA损伤修复、细胞分裂、信号转导、蛋白质折叠、自噬和代谢等, 在人类生理与疾病相关的重要生物学过程中发挥着重要作用^[3].

在病毒与宿主细胞相互作用的研究中, 认识病毒和乙酰化的关系已成为一个新的研究热点. 大量研究表明, 蛋白质的乙酰化修饰在调节病毒感染中发挥重

引用格式: 张林亮, 董琪, 陈明周. 蛋白质乙酰化修饰作用于病毒生命周期的研究进展. 中国科学: 生命科学, 2022, 52: 1369–1376
Zhang L L, Dong Q, Chen M Z. The roles of protein acetylation in viral life cycle (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2022, 52: 1369–1376, doi: [10.1360/SSV-2022-0041](https://doi.org/10.1360/SSV-2022-0041)

要的作用, 病毒通过与乙酰化元件的互作进入宿主乙酰化网络(包括特定宿主或病毒蛋白的修饰), 导致宿主细胞内乙酰化修饰的改变, 破坏宿主细胞的代谢和信号通路, 抵抗宿主的免疫应答反应, 以促进病毒在宿主细胞中的繁殖. 因此了解病毒如何利用乙酰化修饰进行有效感染, 将对发现新的药物干预靶点具有重要意义. 本文梳理总结了一些研究比较全面的有关蛋白质乙酰化修饰在病毒生命周期中的作用, 包括病毒进入宿主细胞, 基因组的复制和转录, 病毒粒子的组装、出芽和释放等过程, 旨在为乙酰化对抗病毒感染和相关疾病的治疗策略提供理论依据.

1 乙酰化在病毒侵入过程中的作用

病毒感染早期侵入细胞事件包括病毒吸附进入细胞以及通过细胞运动将病毒物质传递到复制位点等, 此过程严格依赖于宿主细胞的原料供给^[4]. 近年来, 蛋白质乙酰化修饰被认为在这一过程中起着重要作用. 为了成功侵入宿主细胞, 许多病毒会利用宿主的细胞骨架结构-微管, 帮助病毒进入细胞以及将病毒物质运输到复制位点^[5]. 微管是由 α/β 微管蛋白多聚物组成, 在细胞分裂、囊泡运输和多种信号通路中扮演重要功能. 而微管自身的稳定性对其发挥功能至关重要, 这主要由 α -微管蛋白聚合物的乙酰化修饰所调控, 而微管的末端蛋白1(end-binding protein 1, EB1)在此过程中发挥重要作用^[6,7]. 人类免疫缺陷病毒1型(human immunodeficiency virus type 1, HIV-1)在感染早期可以诱导稳定的乙酰化微管的形成, 帮助病毒进入宿主细胞内. HIV-1的糖蛋白120(glycoprotein 120, GP120)与CD4⁺ T细胞表面受体的互作可诱导 α -微管蛋白的乙酰化稳定微管组织, 帮助HIV-1与宿主细胞的融合^[8]. 当然, HIV-1也可通过与EB1的相互作用, 招募微管的正端跟踪蛋白, 增强微管的乙酰化水平, 调节微管的稳定性^[9]. 此外, 降低微管乙酰化水平的去乙酰化酶6(histone deacetylases 6, HDAC6)对HIV-1感染的负调控作用进一步证实了乙酰化微管在HIV-1感染早期的重要性^[8,10,11]. 相似的, 人类疱疹病毒8型(human herpes virus-8, HSV-8)在感染早期, 同样可以诱导微管的乙酰化, 并通过微管逆行将病毒颗粒运输到靠近细胞核的微管组织中心, 从而将病毒遗传物质传递到细胞核内的复制位点中^[12]. 鼠痘病毒(ectromelia virus,

ECTV)感染树突状细胞和巨噬细胞同样也显示出较高的 α -微管蛋白的乙酰化水平, 从而提高了微管组织的稳定性, 促进ECTV在细胞内的移动, 帮助病毒到达复制位点^[13].

综上, 不难发现, 在病毒感染早期侵入细胞后, 病毒往往会通过对细胞骨架的重塑, 增加微管的乙酰化水平, 从而帮助病毒与细胞的融合以及将病毒的遗传物质运输到复制位点, 为后续病毒的感染进程提供了保障.

2 乙酰化在病毒基因组转录和复制中的作用

许多乙酰酶和去乙酰酶均定位在细胞核内, 动态调节宿主核内组蛋白的乙酰化, 而乙酰化的组蛋白在调控基因的转录过程中发挥重要作用^[14~16]. 因此, 在核内转录复制的病毒, 侵入细胞将基因组运输到细胞核内以后, 利用空间上的优势, 会操纵细胞核内的乙酰化网络, 调控病毒基因组的转录, 帮助自身的复制. 本节选取一些经典的细胞核内转录复制的病毒, 总结描述病毒如何利用宿主的乙酰化体系调节病毒基因组的转录和复制过程.

2.1 甲型流感病毒

甲型流感病毒(influenza A virus, IAV)的基因组由8个带负电荷的RNA片段组成, 而病毒的RNA会被IAV的核蛋白(nucleoprotein, NP)包裹, 并与病毒RNA依赖的RNA聚合酶(RNA-dependent RNA polymerase, RdRp)亚基聚合酶蛋白2(polymerase basic protein 2, PB2)、聚合酶蛋白1(polymerase basic protein 1, PB1)和聚合酶酸性蛋白(polymerase acidic protein, PA)结合, 形成病毒核糖核蛋白(viral ribonucleoprotein, vRNP)复合物, 而vRNP复合物是流感病毒进行基因组的转录和复制的最小功能单位^[17]. 在此过程中, RdRp聚合酶亚基PA的N末端结构域的核酸内切酶活性以及病毒NP与病毒RNA和RdRp的结合能力是促进病毒RNA合成的关键^[18], 而这些病毒蛋白的乙酰化翻译后修饰对其自身发挥功能至关重要^[19]. 乙酰酶P300/CBP相关因子蛋白(P300/CBP-associated factor, PCAF)和氨基酸合成5控制样2蛋白(general control of amino-acid synthesis 5-like 2, GCN5)催化的PA K19位的乙酰化可以增强PA

的内切酶和RNA聚合酶活性,帮助病毒RNA的转录和复制,而去乙酰酶HDAC6催化的PA K664位的去乙酰化则可以介导PA蛋白酶体途径的降解,降低PA的聚合酶活性,限制了IAV RNA的转录和复制^[20](图1). 流感病毒NP蛋白的多个赖氨酸也具有乙酰化修饰,并且不同的乙酰化位点发挥着不同的功能. 由宿主乙酰酶GCN5催化的NP K90的乙酰化可以增加IAV的聚合酶的活性帮助病毒复制^[21](图1). 相反地, PCAF催化的NP K31位的乙酰化则会降低病毒的聚合酶活性^[21](图1). 此外,模拟的NP的两个强乙酰化突变体,即NP的77位的K突变成谷氨酰胺(glutamine, Q)和NP的K229Q则会干扰IAV的RNP复合物的形成,从而严重降低结合在病毒RNA上聚合酶的活性^[22](图1). IAV的PA和NP蛋白多个位点的乙酰化修饰动态调节病毒的vRNP复合物的形成,影响IAV基因组的转录和复制效率.

2.2 HIV-1

HIV-1进入细胞释放病毒的RNA到细胞质后,病毒的逆转录酶(reverse transcriptase, RT)便以宿主的遗传物质为底物,病毒的RNA为模板,进行逆转录,形成DNA;新产生的病毒DNA被病毒的整合酶(integrase, INT)运送到细胞核内,并嵌入宿主的染色质中;接着病毒的基因组将和细胞内编码蛋白的基因一样受到宿主RNA聚合酶II(polymerase II, POL II)的转录调控^[23,24]. 其中HIV-1通过编码反式作用因子(transcriptional transactivator, TAT),去招募多个宿主的转录延伸因子,例如正转录延伸因子(positive transcription elongation factor b, P-TEFb)到HIV-1的转录本上(特别是一种被称为反激活应答区(transactivating response region, TAR)的保守RNA茎环结构),从而增强病毒转录的起始和延伸效率^[25]. HIV的转录复制过程在多个水平上被可逆的蛋白质乙酰化调控,通过乙酰化元件的互作进入宿主乙酰化网络,调控病毒的转录和复制进程: (i) 组蛋白乙酰酶P300(histone acetylase p300, P300)可以直接乙酰化病毒整合酶INT的三个赖氨酸位点(K264, K266和K273),整合酶INT的乙酰化增加了自身对病毒基因组DNA的亲和力,并增强了转移DNA的活性^[26](图2). 此外, INT去乙酰化突变体或P300活性抑制剂则抑制了HIV-1的整合和复制,进一步说明了整合酶INT的乙酰化对HIV-1复制的重要性^[26]. (ii) 乙酰酶PCAF催化的TAT K28位的乙酰化可以增强TAT与

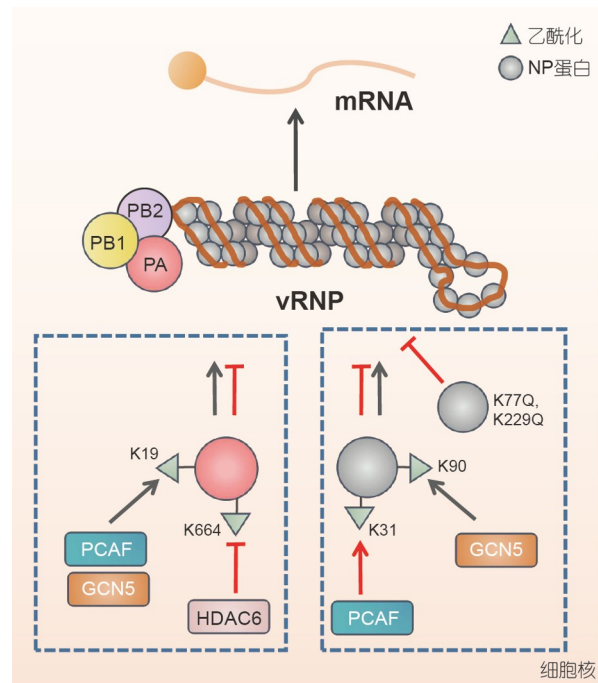


图1 IAV的PA和NP蛋白的乙酰化对病毒基因组转录的影响

Figure 1 The influence of PA and NP acetylation on IAV genomic transcription

TAR和P-TEFb辅助因子的相互作用,促进聚合酶II的磷酸化和有效的HIV-1的基因组的转录延伸^[27,28](图2);而乙酰酶P300/CBP和GCN5介导的TAT K50/51位的乙酰化则终止了TAT转录激活中p-TEFb依赖的步骤,使TAT从TAR/P-TEFb中解离出来(图2),并通过PCAF溴域招募PCAF^[29-33]. 当然, TAT也与许多去乙酰化酶互作. 例如, TAT特异性地与去乙酰酶sirtuin 1蛋白(sirtuin 1, SIRT1)互作,从而阻断了SIRT1对转录因子P65 K310位的去乙酰化的能力,增加了P65的乙酰化水平,因而过度激活核因子κB(nuclear factor-kappaB, NF-κB)应答基因的表达,使得宿主细胞过度活化^[34].

2.3 乙型肝炎病毒

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)是一种DNA病毒,主要由病毒包膜、一个二十面体核衣壳和部分双链松弛环状DNA(relaxed circular DNA, rcDNA)组成^[35]. 与病毒聚合酶结合的rcDNA从衣壳中释放出来,进入核质,然后在感染过程中转化为共价闭环环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)^[36]. HBV的cccDNA会与核小体结合形成微小染色体结构,

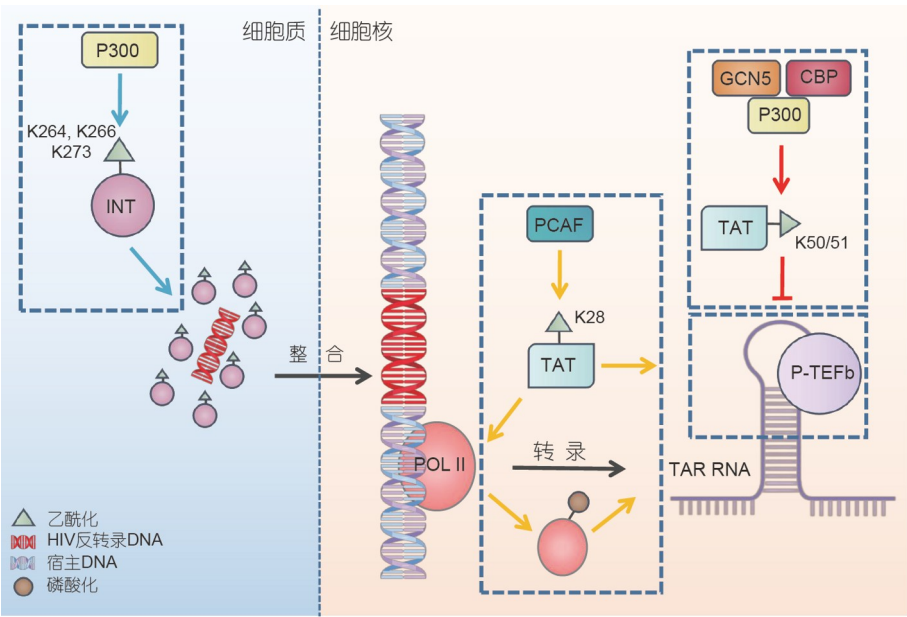


图 2 乙酰化在HIV-1转录复制过程中的作用
Figure 2 The role of acetylation in the process of HIV-1 transcription and replication

是病毒mRNA转录模板, 而cccDNA的转录过程有赖于核心组蛋白和HBV的X蛋白HBx的参与^[37~39]. 在HBV复制细胞中产生的HBx蛋白可以招募很多细胞内乙酰化转移酶(包括P300/CBP, PCAF和GCN5)到cccDNA上, 导致HBV微小染色体中组蛋白乙酰化状态的激活, 促进病毒转录和复制^[40~42](图3). 在HBx复制突变的细胞中, P300募集到cccDNA上的能力削弱, 而组蛋白去乙酰酶1(histone deacetylases 1, HDAC1)和SIRT1的募集增加, 病毒的微小染色体乙酰化水平下降, 病毒的转录能力受损^[41](图3). 因此HBx在病毒基因组转录过程中动态调节着HBV微小染色体的乙酰化水平, 该乙酰化表观遗传网络是病毒复制的一个重要开关. 除了宿主的乙酰化元件直接调节微小染色体的乙酰化, 其他的宿主蛋白也会参与这一过程. 例如, 白介素6(interleukin-6, IL-6)处理人肝癌细胞, 会导致cccDNA结合的组蛋白乙酰化水平的降低和HBV转录量的快速减少, 抑制病毒的复制, 但是具体的分子机制还有待进一步阐明^[43]. 此外, 定位在cccDNA上的组蛋白4核小体乙酰转移酶(nucleosome acetyltransferase of histone H4, NuA4)复合物中的催化亚基HIV-1反式作用因子互作蛋白60(HIV-1 TAT-interactive protein, 60 kD, TIP60)可以通过催化组蛋白H4的乙酰化招募含溴蛋

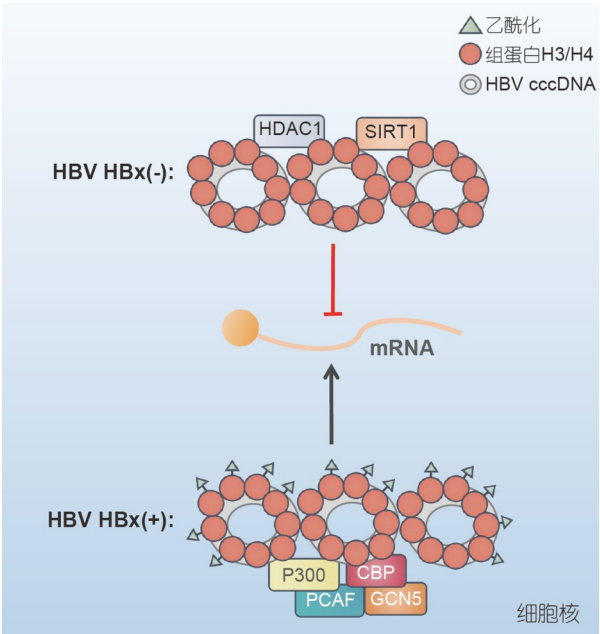


图 3 HBx介导的乙酰化影响HBV cccDNA转录调控的模型
Figure 3 The model of HBx-mediated acetylation regulating the transcription of HBV cccDNA

白4(bromodomain-containing protein 4, BRD4), 而BRD4会抑制HBV启动子活性, 从而抑制HBV的复制,

这说明TIP60介导的乙酰化招募BRD4是HBV转录和复制的一个负调控事件^[44]。

3 乙酰化在病毒粒子组装/出芽释放中的作用

在病毒感染的后期阶段, 病毒组分运输到组装位点进行病毒粒子的组装, 然后新组装的病毒粒子到达出芽位点, 释放到胞外, 从而完成病毒整个生命周期。在这一过程中, 乙酰化修饰同样也参与其中。由于微管的稳定性对病毒粒子的组装和出芽同样也非常重要, 因此 α -微管蛋白的乙酰化水平也会直接影响病毒感染后期进程^[45-48]。例如, 在IAV感染后期, 去乙酰化酶HDAC6通过下调微管的乙酰化水平, 阻碍了IAV的病毒成分往细胞膜上运输, 抑制了病毒的组装和释放^[49]。乙酰化同样在丝状病毒的组装和出芽中扮演重要功能, 乙酰酶P300介导E3泛素连接酶神经元前体细胞表达的发育性下调蛋白4(neuronal precursor cell-expressed developmentally down regulated protein 4, NEDD4)的K667位的乙酰化, 增强了NEDD4与埃博拉病毒基质蛋白病毒蛋白40(viral protein 40, VP40)的相互作用, 从而提高了NEDD4的E3泛素连接酶活性, 激活了VP40的泛素化, 并最终帮助埃博拉病毒的出芽^[50]。而对于HIV-1来说, 乙酰化在病毒的进入、整合以及转录等阶段均具有重要的作用, 因此必然会改变HIV-1感染后期病毒粒子组装和出芽的速率^[51]。此外, HIV-1的整合酶INT与独立swi 3蛋白(swι-independent 3, SIN3)/HDAC1复合物共包装成的病毒粒子可能也间接表明乙酰化/去乙酰化过程参与病毒粒子组装、出芽和成熟的过程^[52], 但具体的机制还有待进一步挖掘。

乙酰化作用于病毒生命周期的研究主要集中在病毒感染的前期和中期, 而在病毒感染的后期组装和出芽阶段, 乙酰化相关研究还比较缺乏。因此, 在病毒感染成熟阶段, 乙酰化作为抗病毒靶点还没有完全被鉴定, 需要深入探究。

4 病毒调控乙酰化影响抗病毒天然免疫反应

病毒与宿主相互作用的过程中, 乙酰化可以动态

调节抗病毒天然免疫反应, 正负调控宿主的免疫应答。天然免疫应答是宿主抵抗病毒感染的第一道防线, 病毒入侵细胞后, 被宿主先天性免疫系统的模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)所感知, PRRs结合保守的病原相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP), 触发免疫信号通路^[53-55]。在DNA病毒感染过程中, 病毒DNA作为主要的PAMP来触发抗病毒天然免疫反应^[56,57]。在哺乳动物细胞中, 胞质病毒DNA传感器是环化二嘌呤核苷合成酶(cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate synthase, cGAS), 其在病毒感染时会形成cGAS-DNA液滴^[58,59]。研究人员发现DNA病毒感染细胞后, 乙酰转移酶TIP60会介导cGAS N端的乙酰化, 导致其对病毒DNA更高的亲和力, 从而促进先天性抗病毒免疫应答^[60]。而RNA病毒感染细胞后, 由去乙酰酶SIRT1介导的去泛素化酶含OTU域蛋白3(OTU domain-containing protein 3, OTUD3) K129的去乙酰化, 则关闭了OTUD3的去泛素化活性, 使得OTUD3的作用底物——线粒体抗病毒信号转导蛋白(mitochondrial antiviral-signaling protein, MAVS)的K63位连接的泛素化增强, 促进宿主先天性抗病毒免疫反应^[61]。相反的, 乙酰酶MOF(males absent on the first)可直接与干扰素调节因子3(interferon regulatory factor 3, IRF3)互作, 并通过其MYST结构域介导IRF3 K359处的乙酰化, IRF3的乙酰化削弱了IRF3向I型干扰素基因启动子上募集的能力, 降低了IRF3的转录活性, 从而抑制了I型干扰素的产生, 这是乙酰化负调控抗病毒天然免疫应答反应^[62]。

目前关于乙酰化在宿主抵御病毒感染机制研究的报道还不是特别多, 宿主如何利用乙酰化调节免疫反应抵抗病毒感染还没有完全被揭示, 需要进一步的挖掘和探究。

5 总结与展望

蛋白质乙酰化是一种生物体内高度保守的调节系统, 赋予了底物蛋白多样化的生物学功能, 病毒已经进化出复杂的策略来操纵这个系统。越来越多的研究表明病毒通过利用宿主的乙酰化网络, 从而改变细胞环境, 影响正常和致病性细胞信号之间的平衡, 以促进病毒在宿主细胞中的繁殖。因此, 通过干预该过程发展出新型抗病毒药物显得尤为重要。一些经典的广谱

组蛋白去乙酰化酶抑制剂(包括氧肟酸盐类抑制剂等)已经被广泛应用在抗病毒感染的研究中^[63], 对于新型冠状病毒而言, 组蛋白的一些去乙酰化酶抑制剂可以通过抑制转化生长因子 $\beta 1$ 的信号转导, 发挥抗纤维化的作用, 而新型冠状病毒肺炎患者可能发展为肺纤维化, 因此组蛋白去乙酰化酶抑制剂在一定程度上可用于新型冠状病毒肺炎患者肺纤维化的治疗和康复, 这将有助于减少患者的并发症和死亡率^[64].

尽管目前已经有了一些乙酰化和病毒的研究工作, 但关于可逆乙酰化在病毒生命周期中的复杂作用仍有很多问题需要继续阐明: (i) 目前乙酰化与病毒的研究主要集中在单个蛋白(包括宿主或病毒蛋白)位点的乙酰化对病毒复制的影响, 而病毒感染如何动态地改变细胞和病毒整体蛋白的乙酰化水平仍未被探索. 因此后面的研究将聚焦在组学水平上, 即蛋白质乙酰化组学, 研究病毒感染不同阶段乙酰化的全局调控,

构建整个病毒感染过程中乙酰化空间变化的视图; (ii) 病毒入侵机体后, 宿主的免疫系统会诱导一系列的免疫应答, 以阻止病原体的感染. 因此蛋白质乙酰化除了作用于病毒自身复制以外, 在调控病毒诱导的宿主免疫反应的复杂作用关系需要被进一步揭示, 对抗病毒感染和相关疾病的治疗策略提供新的途径.

此外, 随着人们对蛋白质乙酰化在病毒感染的生物学功能研究中的不断加深, 建立新的研究方法也是非常有必要的. 病毒在宿主体内感染的过程是动态变化的, 因此开发在局部和系统维度上连续监测乙酰化动态变化(即细胞内每个乙酰化位点的频率)的技术, 在全系统水平上深入了解病毒调控乙酰化的机制, 绘制病毒生命周期不同阶段的乙酰化动力学图谱, 将是对宿主乙酰化-病毒相互作用关系的更加全面、深刻的理解, 为进一步深入探究蛋白质乙酰化对抗病毒感染和相关病毒性疾病的治疗策略提供理论依据.

参考文献

- 1 Narita T, Weinert B T, Choudhary C. Functions and mechanisms of non-histone protein acetylation. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20: 156–174
- 2 Drazic A, Myklebust L M, Ree R, et al. The world of protein acetylation. *Biochim Biophys Acta (BBA)*, 2016, 1864: 1372–1401
- 3 Verdin E, Ott M. 50 years of protein acetylation: from gene regulation to epigenetics, metabolism and beyond. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2015, 16: 258–264
- 4 Sumbria D, Berber E, Mathayan M, et al. Virus infections and host metabolism—can we manage the interactions? *Front Immunol*, 2020, 11: 594963
- 5 Walsh D, Naghavi M H. Exploitation of cytoskeletal networks during early viral infection. *Trends Microbiol*, 2019, 27: 39–50
- 6 Goodson H V, Jonasson E M. Microtubules and microtubule-associated proteins. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10: a022608
- 7 Kavallaris M. Microtubules and resistance to tubulin-binding agents. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10: 194–204
- 8 Valenzuela-Fernández A, Alvarez S, Gordon-Alonso M, et al. Histone deacetylase 6 regulates human immunodeficiency virus type 1 infection. *Mol Biol Cell*, 2005, 16: 5445–5454
- 9 Sabo Y, Walsh D, Barry D S, et al. HIV-1 induces the formation of stable microtubules to enhance early infection. *Cell Host Microbe*, 2013, 14: 535–546
- 10 Marrero-Hernández S, Márquez-Arce D, Cabrera-Rodríguez R, et al. HIV-1 Nef targets HDAC6 to assure viral production and virus infection. *Front Microbiol*, 2019, 10: 2437
- 11 Wenzel E D, Speidell A, Flowers S A, et al. Histone deacetylase 6 inhibition rescues axonal transport impairments and prevents the neurotoxicity of HIV-1 envelope protein gp120. *Cell Death Dis*, 2019, 10: 674
- 12 Naranatt P P, Krishnan H H, Smith M S, et al. Kaposi's Sarcoma-associated herpesvirus modulates microtubule dynamics via RhoA-GTP-diaaphanous 2 signaling and utilizes the dynein motors to deliver its DNA to the nucleus. *J Virol*, 2005, 79: 1191–1206
- 13 Szulc-Dąbrowska L, Palusiński M, Struzik J, et al. Ectromelia virus induces tubulin cytoskeletal rearrangement in immune cells accompanied by a loss of the microtubule organizing center and increased α -tubulin acetylation. *Arch Virol*, 2019, 164: 559–565
- 14 Grunstein M. Histone acetylation in chromatin structure and transcription. *Nature*, 1997, 389: 349–352
- 15 Qin J, Wen B, Liang Y, et al. Histone modifications and their role in colorectal cancer. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26: 2023–2033
- 16 Guo P, Chen W, Li H, et al. The histone acetylation modifications of breast cancer and their therapeutic implications. *Pathol Oncol Res*, 2018, 24:

807–813

- 17 Krammer F. The human antibody response to influenza A virus infection and vaccination. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19: 383–397
- 18 Lo C Y, Tang Y S, Shaw P C. Structure and function of influenza virus ribonucleoprotein. *Subcell Biochem*, 2018, 88: 95–128
- 19 Hu J, Zhang L, Liu X. Role of post-translational modifications in influenza A virus life cycle and host innate immune response. *Front Microbiol*, 2020, 11: 517461
- 20 Chen H, Qian Y, Chen X, et al. HDAC6 restricts influenza A virus by deacetylation of the RNA polymerase PA subunit. *J Virol*, 2019, 93:
- 21 Hatakeyama D, Shoji M, Yamayoshi S, et al. Influenza A virus nucleoprotein is acetylated by histone acetyltransferases PCAF and GCN5. *J Biol Chem*, 2018, 293: 7126–7138
- 22 Giese S, Ciminski K, Bolte H, et al. Role of influenza A virus NP acetylation on viral growth and replication. *Nat Commun*, 2017, 8: 1259
- 23 Fanales-Belasio E, Raimondo M, Suligoi B, et al. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Ann Ist Super Sanita*, 2010, 46: 5–14
- 24 Goodsell D S. Illustrations of the HIV life cycle. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2015, 389: 243–252
- 25 Weinberger L S, Burnett J C, Toettcher J E, et al. Stochastic gene expression in a lentiviral positive-feedback loop: HIV-1 tat fluctuations drive phenotypic diversity. *Cell*, 2005, 122: 169–182
- 26 Cereseto A, Manganaro L, Gutierrez M I, et al. Acetylation of HIV-1 integrase by p300 regulates viral integration. *EMBO J*, 2005, 24: 3070–3081
- 27 D’Orso I, Frankel A D. Tat acetylation modulates assembly of a viral-host RNA-protein transcription complex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 3101–3106
- 28 Kiernan R E, Vanhulle C, Schiltz L, et al. HIV-1 tat transcriptional activity is regulated by acetylation. *EMBO J*, 1999, 18: 6106–6118
- 29 Deng L, de la Fuente C, Fu P, et al. Acetylation of HIV-1 Tat by CBP/P300 increases transcription of integrated HIV-1 genome and enhances binding to core histones. *Virology*, 2000, 277: 278–295
- 30 Dorr A, Kiermer V, Pedal A, et al. Transcriptional synergy between Tat and PCAF is dependent on the binding of acetylated Tat to the PCAF bromodomain. *EMBO J*, 2002, 21: 2715–2723
- 31 Mujtaba S, He Y, Zeng L, et al. Structural basis of lysine-acetylated HIV-1 Tat recognition by PCAF bromodomain. *Mol Cell*, 2002, 9: 575–586
- 32 Kaehlcke K, Dorr A, Hetzer-Egger C, et al. Acetylation of Tat defines a cyclinT1-independent step in HIV transactivation. *Mol Cell*, 2003, 12: 167–176
- 33 Ott M, Schnölzer M, Garnica J, et al. Acetylation of the HIV-1 Tat protein by p300 is important for its transcriptional activity. *Curr Biol*, 1999, 9: 1489–1493
- 34 Kwon H S, Brent M M, Getachew R, et al. Human immunodeficiency virus type 1 Tat protein inhibits the SIRT1 deacetylase and induces T cell hyperactivation. *Cell Host Microbe*, 2008, 3: 158–167
- 35 Tsukuda S, Watashi K. Hepatitis B virus biology and life cycle. *Antiviral Res*, 2020, 182: 104925
- 36 Nassal M. HBV cccDNA: viral persistence reservoir and key obstacle for a cure of chronic hepatitis B. *Gut*, 2015, 64: 1972–1984
- 37 Wei Y, Neuveut C, Tiollais P, et al. Molecular biology of the hepatitis B virus and role of the X gene. *Pathol Biol*, 2010, 58: 267–272
- 38 Slagle B L, Bouchard M J. Role of HBx in hepatitis B virus persistence and its therapeutic implications. *Curr Opin Virol*, 2018, 30: 32–38
- 39 Slagle B L, Bouchard M J. Hepatitis B virus X and regulation of viral gene expression. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2016, 6: a021402
- 40 Pollicino T, Belloni L, Raffa G, et al. Hepatitis B virus replication is regulated by the acetylation status of hepatitis B virus cccDNA-Bound H3 and H4 histones. *Gastroenterology*, 2006, 130: 823–837
- 41 Belloni L, Pollicino T, De Nicola F, et al. Nuclear HBx binds the HBV minichromosome and modifies the epigenetic regulation of cccDNA function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 19975–19979
- 42 Cougot D, Wu Y, Cairo S, et al. The hepatitis B virus X protein functionally Interacts with CREB-binding protein/p300 in the regulation of CREB-mediated transcription. *J Biol Chem*, 2007, 282: 4277–4287
- 43 Palumbo G A, Scisciani C, Pediconi N, et al. IL6 inhibits HBV transcription by targeting the epigenetic control of the nuclear cccDNA minichromosome. *PLoS ONE*, 2015, 10: e0142599
- 44 Nishitsuji H, Ujino S, Harada K, et al. TIP60 complex inhibits hepatitis B virus transcription. *J Virol*, 2018, 92:
- 45 Wang I H, Burckhardt C J, Yakimovich A, et al. Imaging, tracking and computational analyses of virus entry and egress with the cytoskeleton. *Viruses*, 2018, 10: 166
- 46 Simpson C, Yamauchi Y. Microtubules in influenza virus entry and egress. *Viruses*, 2020, 12: 117

- 47 Horníková L, Bruštková K, Forstová J. Microtubules in polyomavirus infection. *Viruses*, 2020, 12: 121
- 48 Foo K Y, Chee H Y. Interaction between *Flavivirus* and cytoskeleton during virus replication. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 1–6
- 49 Husain M, Cheung C Y. Histone deacetylase 6 inhibits influenza A virus release by downregulating the trafficking of viral components to the plasma membrane via its substrate, acetylated microtubules. *J Virol*, 2014, 88: 11229–11239
- 50 Zhang L, Zhou S, Chen M, et al. P300-mediated NEDD4 acetylation drives ebolavirus VP40 egress by enhancing NEDD4 ligase activity. *PLoS Pathog*, 2021, 17: e1009616
- 51 Jolly C, Mitar I, Sattentau Q J. Requirement for an intact T-cell actin and tubulin cytoskeleton for efficient assembly and spread of human immunodeficiency virus type 1. *J Virol*, 2007, 81: 5547–5560
- 52 Sorin M, Cano J, Das S, et al. Recruitment of a SAP18-HDAC1 complex into HIV-1 virions and its requirement for viral replication. *PLoS Pathog*, 2009, 5: e1000463
- 53 Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*, 2010, 140: 805–820
- 54 Barbalat R, Ewald S E, Mouchess M L, et al. Nucleic acid recognition by the innate immune system. *Annu Rev Immunol*, 2011, 29: 185–214
- 55 Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*, 2006, 124: 783–801
- 56 Hu M M, Shu H B. Cytoplasmic mechanisms of recognition and defense of microbial nucleic acids. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2018, 34: 357–379
- 57 Wu J, Chen Z J. Innate immune sensing and signaling of cytosolic nucleic acids. *Annu Rev Immunol*, 2014, 32: 461–488
- 58 Du M, Chen Z J. DNA-induced liquid phase condensation of cGAS activates innate immune signaling. *Science*, 2018, 361: 704–709
- 59 Sun L, Wu J, Du F, et al. Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway. *Science*, 2013, 339: 786–791
- 60 Song Z M, Lin H, Yi X M, et al. KAT5 acetylates cGAS to promote innate immune response to DNA virus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117: 21568–21575
- 61 Zhang Z, Fang X, Wu X, et al. Acetylation-dependent deubiquitinase OTUD3 controls MAVS activation in innate antiviral immunity. *Mol Cell*, 2020, 79: 304–319.e7
- 62 Huai W, Liu X, Wang C, et al. KAT8 selectively inhibits antiviral immunity by acetylating IRF3. *J Exp Med*, 2019, 216: 772–785
- 63 Qin H T, Li H Q, Liu F. Selective histone deacetylase small molecule inhibitors: recent progress and perspectives. *Expert Opin Ther Patent*, 2017, 27: 621–636
- 64 P K M, Sivashanmugam K, Kandasamy M, et al. Repurposing of histone deacetylase inhibitors: A promising strategy to combat pulmonary fibrosis promoted by TGF- β signalling in COVID-19 survivors. *Life Sci*, 2021, 266: 118883

The roles of protein acetylation in viral life cycle

ZHANG LinLiang, DONG Qi & CHEN MingZhou

State Key Laboratory of Virology, College of Life Sciences, Wuhan University, Wuhan 430072, China

Reversible protein acetylation is one of the main mechanisms regulating protein functions in host cells, and is involved in cellular life processes, including circadian rhythm, cell cycle and cell metabolism, which endows human life with more complexity. A large number of studies have been shown that protein acetylation modification has been used by many viruses throughout every step of the viral life cycle. After invading cells, viruses use the host acetylation network to destroy cellular metabolism and signaling pathways for regulating their own replication and infection. Here we review the roles of protein acetylation in viral life cycle, including analyzing the similarities and differences of viral manipulation of protein acetylation strategies, so as to provide theoretical basis for further research on the therapeutic strategies of protein acetylation against viral infection and related viral diseases.

posttranslational modifications, acetylation, viral infection

doi: [10.1360/SSV-2022-0041](https://doi.org/10.1360/SSV-2022-0041)