

**題目:** Host succinate inhibits influenza virus infection through succinylation and nuclear retention of the viral nucleoprotein 宿主琥珀酸鹽將病毒核蛋白琥珀酰化 並滯留在細胞核 抑制流感病毒感染

**作者:** Antoine Guillon et al

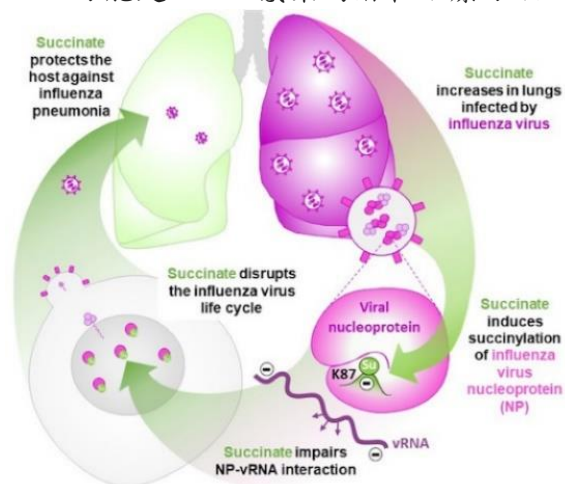
**期刊:** *EMBO J.* 41: e108306, 2022

**BACKGROUND** 流感病毒每年引起呼吸道感染的流行，而流感性肺炎是導致死亡的主要原因 (1)。流感病毒的抗原漂移對疫苗效率產生負面影響，因此需開發抗病毒藥物以更好地治療流感肺炎。先前研究表明，代謝途徑可能促進或抑制免疫和炎症反應 (2)。succinate 是粒線體檸檬酸循環的中間產物，與細胞內代謝有關 (3)。越來越多研究指出 succinate 和白血球中發炎信號有關。相反，succinate 對於 A 型流感病毒 (influenza A virus, IAV) 主要感染的呼吸道上皮細胞之影響還不清楚。本研究使用體外和體內模型探討 succinate 治療 IAV 感染的抗病毒機制。

**METHODS** 作者使用核磁共振來評估 IAV 感染小鼠的肺部代謝。作者分析了有無 succinate 處理的 IAV 感染細胞的基因表達。為了確定 succinate 在 IAV 感染細胞中的作用是否與其免疫調節或抗感染特性有關，以 dsRNA poly (I:C) 刺激肺上皮細胞，模擬感染 IAV 觸發的免疫反應。Plaque assay、western blotting 和 H&E 染色用於評估 succinate 在 IAV 感染小鼠肺中的抗病毒作用。作者評估 succinate 對病毒蛋白運輸的影響，如新組裝的 viral ribonucleoprotein (vRNP) 複合物的核輸出。免疫螢光測定 (IFA) 評估 succinate 對 NP 與 viral RNA (vRNA) 相互作用的影響。質譜儀用於檢查 succinate 是否誘導 IAV 蛋白的 succinylation。作者使用 fluorescence anisotropy 檢查賴氨酸 87 (K87) 是否位於核蛋白 (NP) 的 RNA-binding groove 中。

**RESULTS** IAV 感染與小鼠和人類肺部的高濃度 succinate 有關。以 succinate 處理 IAV 感染的細胞後，canonical immune 和 inflammatory pathways 的表現量降低，且肺組織中的病毒量、病毒蛋白和促發炎 cytokine 表達降低，存活率增加。與對照感染動物相比，succinate 減輕了 IAV 感染小鼠的肺泡壁增厚。succinate 使 NS1 和 NP 滯留在 IAV H3N2 感染細胞的細胞核，而 succinate 使 NP 滯留在 IAV H1N1 感染細胞的細胞核，說明 NP 滯留是 succinate 對抗 IAV 感染的關鍵。succinate 減少了 NP-vRNA complex 的螢光信號，說明 succinate 減少 vRNPs 的組裝。在 succinate 處理的 IAV 感染細胞中，NP succinylation 發生在 K87。

**CONCLUSIONS** 以 succinate 處理的細胞，病毒核蛋白 K87 的位置，由原本帶正電的 lysine，經蛋白質轉譯修飾 succinylation 後帶負電，使核蛋白無法與帶負電的 viral RNA 結合，造成 vRNP 無法組裝，使其滯留在細胞核，抑制病毒複製。succinate 降低肺部的病毒量和病毒蛋白表現量，並提高 IAV 感染小鼠的存活率。因此，succinate 可能是 IAV 感染的潛在治療方法。



## REFERENCES

1. Christin P, Susanne H, Carole S Human Influenza Virus Infections *Semin Respir Crit Care Med.* 37: 487–500 (2016)
2. Infantino V, Pierri CL, Iacobazzi V Metabolic routes in inflammation: the citrate pathway and its potential as therapeutic target. *Curr Med Chem* 26: 7104–7116 (2019)
3. Grimolizzi F, Arranz L Multiple faces of succinate beyond metabolism in blood. *Haematologica* 103: 1586–1592 (2018)