

DOI:10.13350/j.cjpb.221225

• 综述 •

病原微生物核调控机制研究进展*

吴潘,南栋琪,饶承龙,李倩,毛旭虎**

(陆军军医大学药学与检验医学系临床微生物与免疫学教研室,重庆 400038)

【摘要】 近年来核调控作为病原微生物感染宿主细胞的调控机制研究备受关注。病原体分泌“核调素”与宿主细胞核相关靶点相互作用,通过调节细胞核内与基因表达相关的特定生命活动实现感染和致病。其过程包括染色质动力学改变、组蛋白修饰、DNA 甲基化、mRNA 剪切、细胞周期和信号通路转导等。本文综述了病毒、细菌及寄生虫等病原微生物对宿主细胞核调控的主要策略及研究进展,特别是调控染色质可及性、改变宿主 DNA 的一级结构和甲基化水平、调控宿主 hnRNA 的生成和剪切等机制,以期为深入研究病原微生物感染免疫机制提供新思路。

【关键词】 核调控机制;核调素;病原微生物;细胞微生物学;综述

【中图分类号】 R37**【文献标识码】** A**【文章编号】** 1673-5234(2022)12-1484-05[*Journal of Pathogen Biology*. 2022 Dec.;17(12):1484-1488.]

Research progress on the nuclear regulation mechanism of pathogenic microorganisms

WU Pan, NAN Dong-qi, RAO Cheng-long, LI Qian, MAO Xu-hu (Department of Clinical Microbiology and Immunology, College of Pharmacy and Medical Laboratory, Army Medical University, Chongqing 400038, China)

【Abstract】 In recent years, nuclear regulation has attracted much attention as a regulatory mechanism of host cell infection by pathogenic microorganisms. The pathogen-secreted nucleomodulins interact with the relevant targets in the host cell nucleus, and induce infection and pathogenesis by regulating specific life activities related to gene expression in the nucleus. The process involves chromatin dynamic changes, histone modification, DNA methylation, mRNA cleavage, cell cycle and signal transduction. In this review, in order to provide novel insights into the immune mechanism of pathogenic microbial infection, we discussed the research progress in the regulation of host cell nucleus by pathogenic microorganisms such as viruses, bacteria and parasites, and particularly investigated the mechanisms of regulating chromatin accessibility, changing the primary structure and methylation level of host DNA, and regulating the generation and cleavage of host hnRNA.

【Key words】 nuclear regulatory mechanism, nucleomodulins, pathogenic microorganisms, cellular microbiology; review

*** 病原微生物与宿主细胞的相互作用分子机制有利于揭示病原微生物的致病机理,阐明宿主的抵抗策略,为感染性疾病诊断、预后和治疗等临床实践提供理论指导。对于病原微生物来说,与宿主细胞的作用涉及多个过程和多种细胞结构,如病原体通过模式识别、黏附以及分泌系统等与细胞外基质、细胞膜表面以及细胞骨架等多种细胞结构发生相互作用,但鲜有涉及细胞核^[1]。

20世纪有学者发现病毒基因向核内迁移的现象,但核调控是否具有病原微生物的普适性尚不清楚。直到在细菌和胞内寄生虫中也找到核调控的相应证据后,人们才逐渐认识到病原微生物具有对细胞核进行广泛调控的能力^[2-4]。细胞核是整个细胞生命活动的控制中枢,病原微生物可以通过细胞核间接调节宿主细胞的免疫炎症反应、囊泡运输、自噬等多种生命活动,以利于其自身生存^[5]。这种核调控方式对于病原微生物的致病性和生存来说是必不可少的,而且相对于其他调控方式更加直接有效。近年来研究发现大量具有核调控作用的病原微生物蛋白质、核酸等物质,统称为核调素(Nucleomodulins),并在核调控机制方面取得了重要的进展。本课题组也在近期发现类鼻疽伯克霍尔德菌可以分泌相应的核调素进入细胞核调控

宿主细胞的免疫炎症反应,但对其具体调控机制尚不清楚。为此,本文综述了病原微生物核调素的核调控机制相关研究进展。

1 病原微生物核调素与核调控

1.1 核调素 核调素的概念最初来自于细菌,Bierne 等^[2]将进入宿主细胞核发挥效应的细菌质粒和蛋白质称为“核调素”,将细菌入核的效应蛋白称为“核调节蛋白”。其他病原微生物如衣原体、支原体、寄生虫以及病毒都可以分泌核调素,均属于病原微生物核调素大家族。细菌、寄生虫等病原体分泌的核调素主要以效应蛋白为主,而病毒主要以其小片段的核酸作为核调素发挥作用。

1.2 核调控 核调控是指病原微生物分泌的核调素进入到宿主细胞核后调控各种生命活动的过程。细胞核作为细胞的遗

* **【基金项目】** 国家自然科学基金项目(No. 31970135, 81971907)。

** **【通讯作者】** 毛旭虎,E-mail:maoxh2012@hotmail.com

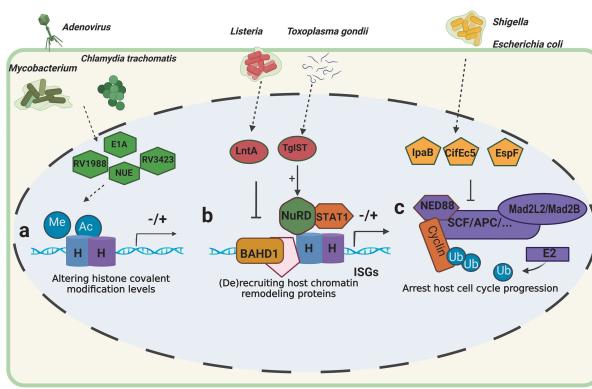
【作者简介】 吴潘(1999-),男,重庆人,硕士,主要从事细菌感染与免疫的研究。E-mail:1369000421@qq.com

传与代谢控制中心,其内部时刻都在进行着基因复制、转录等多种复杂的生命活动。进入核内的核调素可以与相应的靶点相互作用,调节特定的生命活动,如染色质动力学改变、组蛋白修饰、DNA 甲基化、mRNA 剪切、细胞周期和信号通路转导等,这些生命活动多与基因表达相关。

2 病原微生物核调控的主要机制

针对细胞核内复杂的生命活动,庞大的核调素家族进化出了各种精确的核调控机制,真正实现了对宿主细胞核的精细控制。根据不同的作用对象和靶点可以将核调控机制分为 4 类:1)调控宿主染色质的可及性和开放程度;2)调控 DNA 的一级结构和甲基化水平;3)调控 mRNA 前体-hnRNA 的生成和转录后剪切过程。其中,调控宿主细胞染色质可及性和 hnRNA 的核调素主要来自细菌和胞内寄生虫产生的效应蛋白;而参与 DNA 一级结构和甲基化水平调控的核调素主要来自病毒核酸和少部分蛋白质。

2.1 调控宿主染色质可及性 作为细菌、寄生虫等效应蛋白的主要调控靶点,染色质可及性(Chromatin accessibility, CA)指核内大分子(主要为转录因子)物理接触染色质 DNA 的难易程度,它是转录发生的总闸门,由核小体的空间构象和染色质结合因子(Chromatin-binding factors, CBF)所决定^[6]。CBF 指直接或间接与染色质结合并调节核小体构象的非组蛋白大分子,主要包括:①组蛋白共价修饰酶^[7];②染色质重塑复合体^[8];③参与调控染色质组装的非编码 RNA^[9]。此外,CA 还与调节细胞周期的各种磷酸化、泛素化、SUMO 化修饰酶有关,它们可以在空间和时间上控制染色质压缩和解螺旋程度,对 CA 进行整体调控。核调素对宿主 CA 的调控正是通过上述 CBF 和周期修饰酶来实现的。病原微生物调控宿主染色质可及性的主要机制见图 1。



注: a 腺病毒、结核分枝杆菌、沙眼衣原体对宿主组蛋白修饰水平的调控; b 李斯特菌和弓形虫对宿主染色质重塑蛋白招募的调控; c 志贺氏菌和大肠埃希菌对宿主细胞周期的调控。

图 1 病原微生物调控宿主染色质可及性机制^[28]

Note: a Regulation of histone modification level by adenovirus, *M. tuberculosis* and *C. trachomatis*; b Regulation of host chromatin remodeling protein recruitment by *L. monocytogenes* and *T. gondii*; c Regulation of host cell cycle by *Shigella* and EPEC.

Fig. 1 Mechanisms of pathogenic microorganisms regulating host chromatin accessibility(Created with Biorender. com)

2.1.1 改变宿主组蛋白共价修饰水平 组蛋白甲基化和乙酰化修饰是宿主细胞多种基因表达的重要开关如图 1a,沙眼衣原体(*Chlamydia trachomatis*, *C. trachomatis*)和多种细菌基于这两类修饰进化出了相应的核调控策略。核调素充当外源性

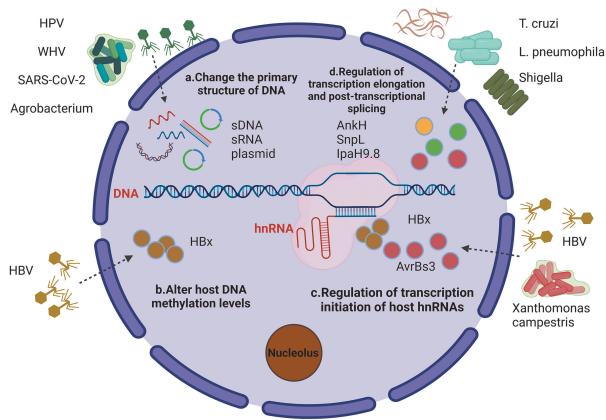
乙酰基转移酶直接修饰,结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, *M. tuberculosis*)核调素 Rv3423_1 在 K9/K14 位置对组蛋白 H3 进行乙酰化修饰后可促进宿主抗炎基因的表达,从而使其逃避宿主免疫细胞的清除^[10]。组蛋白的甲基化修饰通常不会直接改变核小体拓扑结构,而是通过招募其他修饰蛋白作用于核小体和染色质,如 *C. trachomatis* 核调素 NUE 和 *M. tuberculosis* 核调素 Rv1988 都具有甲基化酶的活性,可以分别甲基化组蛋白上的赖氨酸和精氨酸位点^[11-14],但这些位点甲基化后招募的因子以及与 CA 之间的直接关系目前尚不清楚。

除此之外,还有少量的病毒蛋白也参与到宿主组蛋白修饰水平的调节,如腺病毒(Adenovirus)核调素 E1A 通过作用于内源性乙酰基转移酶发挥间接调控作用,即与两种赖氨酸乙酰基转移酶 CBP 和 p300 相互作用后抑制 N 端 H3 组蛋白尾部的乙酰化修饰,导致免疫相关基因的转录受到抑制^[15-17]。

2.1.2 影响宿主染色质重塑蛋白招募 干扰素刺激基因(Interferon-stimulated gene, ISG)在机体抵御病原微生物入侵过程中发挥着重要作用,而核调素可以通过染色质重塑蛋白调控该基因的表达。含溴相邻同源结构域蛋白家族(Bromo adjacent homology domain, BAHD)因 C-末端含有 BAHD 结构域而得名,多种家族成员具有重要的染色质生物学作用^[18]。其中 BAHD1 作为一种重要的染色质重塑蛋白,与异染色质蛋白 1(Heterochromatin protein 1, HP1)、甲基化结合蛋白 1(Methylation binding protein 1, MBD1)、组蛋白去乙酰化酶 1/2(Histone deacetylase 1/2, HDAC1/2)共同组成大型染色质重塑复合体,参与异染色质形成^[19-21]。李斯特菌(*Listeria monocytogenes*, *L. monocytogenes*)分泌的 LntA 可以通过招募 BAHD1 等,上调 ISG 的表达:LntA 与 BAHD1 竞争性的结合在 ISG 启动子上,减少了该启动子处 BAHD1 对 MBD1、HDAC1/2 的募集,从而触发染色质解旋^[21]。弓形虫(*Toxoplasma gondii*, *T. gondii*)的两项研究则揭示了核调素的另外一种招募机制:核调素 TgIST 可以通过招募转录抑制复合物 NuRD(Nucleosome remodeling and deacetylase)来诱导核小体重塑、使染色质处于抑制性状态,最终通过阻断 STAT1 转录因子的结合下调 ISG 的表达,对抗宿主的 γ-干扰素(Interferon γ, IFN γ)防御反应^[3, 22](图 1b)。

2.1.3 阻滞宿主细胞周期进程 宿主细胞在病原微生物感染时通常会通过自身的凋亡来阻断其进一步播散。核调素利用泛素-蛋白酶体系统对宿主细胞周期造成阻滞进而阻止细胞的凋亡。泛素连接酶复合物 SCF(Skp1 - Cullin- F-box)的活性由 Cullin 亚单位上的类泛素蛋白 NEDD8(Neural precursor cell expressed developmentally down-regulated protein 8)的结合或解离来调节^[23-24]。SCF 是细菌 3 型分泌系统效应蛋白 Cif(Cycle inhibition factor)的靶标,大肠埃希菌(*Escherichia coli*, *E. coli*)分泌的 CifEc5 可以催化 NEDD8 的脱酰胺化从而阻断其活性,劫持宿主细胞周期蛋白泛素依赖性降解途径,最后触发细胞周期阻滞,对抗宿主细胞的凋亡和免疫反应^[25]。Amin 等^[26-27]研究表明肠致病性大肠埃希菌(Enteropathogenic *Escherichia coli*, EPEC)核调素 EspF 与志贺氏菌(*Shigella*)核调素 IPAB 都可以与泛素连接酶复合体抑制剂 Mad2L2/Mad2B 相互作用,促进 APC/Cdh1 的异常激活和作用底物的降解,导致有丝分裂进程延迟(图 1c)。

2.2 调控宿主DNA的一级结构和甲基化水平 作为转录模板,DNA一级结构的正确性直接决定了能否顺利和准确的转录。而DNA甲基化作为表观遗传调控机制中重要的修饰方式之一,可以维持遗传物质的稳定性,还可以在不改变DNA分子一级结构的情况下调控基因表达。病原微生物可通过上述调控宿主DNA的一级结构和甲基化水平两方面参与感染和致病,尤其是病毒小分子核酸片段作为核调素对宿主DNA一级结构的调控(图2)。



注:a 人乳头瘤病毒、土拨鼠肝炎病毒、新型冠状病毒以及农杆菌对宿主DNA一级结构的调控; b 乙型肝炎病毒对宿主DNA甲基化水平的调控; c 乙型肝炎病毒和野油菜黄单胞菌对宿主hnRNA转录起始的调控; d 嗜肺军团菌、克氏锥虫、志贺氏菌对宿主hnRNA转录延伸和转录后剪切的调控。

图2 病原微生物调控宿主DNA和hnRNA机制

Note: a Regulation of host DNA primary structure by HPV, WHV, SARS-CoV-2 and Agrobacterium; b Regulation of host DNA methylation by HBV; c Regulation of host hnRNA transcription initiation by HBV and Xc; d Regulation of host hnRNA transcriptional elongation and posttranscriptional splicing by *L. pneumophila*, *T. cruzi* and *Shigella*.

Fig. 2 Mechanisms about pathogenic microorganisms regulating host DNA and hnRNA

2.2.1 改变宿主DNA的一级结构 病毒的核酸被认为是一种特殊的核调素,它们可以整合到宿主DNA上并对其一级结构造成破坏,进而干扰宿主基因的正常表达或诱导相关基因发生异常表达。如图2a所示:人乳头瘤病毒(Human papilloma virus, HPV)基因组整合到宿主基因组上干扰抑癌基因p53和pRb的正常表达,影响细胞凋亡、增殖、生长和迁移能力等,最终导致宫颈癌的发生^[29];土拨鼠肝炎病毒(Woodchuck hepatitis virus, WHV)通过将自身基因整合到原癌基因N-myc2下游并激活其转录,从而导致该基因在癌前病变的肝细胞中大量异常表达^[30]。新冠病毒(Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)RNA可以被逆转录并整合到人类细胞DNA中,并且能够成功复制和转录^[31]。

农杆菌(*Agrobacterium*)为代表的细菌也进化出了相似的调控机制,通过将Ti质粒整合到宿主细胞基因组中,诱导细胞异常增殖,并且不断合成细菌繁殖所必需的营养物质,以利于其增殖复制^[4]。

2.2.2 改变宿主DNA的甲基化水平 DNA甲基化是指将甲基转移到胞嘧啶的C5位以形成5-甲基胞嘧啶的过程,是转录的重要开关,同时也是核调控的重要靶点之一。研究发现乙型肝炎病毒(Hepatitis B virus, HBV)核调素HBx可以通过操纵

从头甲基化酶(De novo methyltransferases, DNMT)DNMT3a/3b以及调节因子DNMT3L来调控靶基因启动子的甲基化水平,进而下调抑癌基因p16^{INK4A}和E-钙粘蛋白的表达^[32-33]。人类免疫缺陷病毒(Human immunodeficiency virus, HIV)急性感染阶段也可以通过操纵DNMTs途径改变宿主单核细胞、T淋巴细胞等特定位点的DNA甲基化水平,进而调控免疫调节基因的表达,干扰免疫细胞的识别和清除功能^[34-35](图2b)。

2.3 调控宿主hnRNA的生成和剪切 作为mRNA的前体,不均一核RNA(heterogeneous nuclear RNA, hnRNA)经由转录起始、延伸和终止等步骤而来。转录后的hnRNA并不能直接发挥作用,还需要进行剪切除去内含子、5'端加帽和3'端加ployA尾巴等加工变成mRNA后才可以行使翻译功能。现有研究表明多种细菌和少量胞内寄生虫可以对宿主hnRNA的转录起始、延伸和转录后剪切等过程进行调控(图2)而实现感染和致病作用。

2.3.1 调控宿主hnRNA的转录起始 转录起始是基因表达的限速步骤,涉及顺式作用元件和反式作用因子之间复杂的相互作用。核调素对该过程的调控有直接和间接2种方式:1) HBx和CBP/p300协同增强反式作用因子—环磷腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)的活性,间接调控转录起始过程。CREB是一种转录增强因子,需要与共激活剂CBP/p300结合后才能顺利发挥作用。HBx可以定位在IL-8启动子的CREB结合域并增加其对CBP/p300的募集,最终导致IL-8表达增加^[32,36]。2)与HBV不同,来自野油菜黄单胞菌(*Xanthomonas campestris*, Xc)的AvrBs3可以特异性结合启动子元件直接调控转录起始,这一策略被植物病原体广泛采用。在易感植物中,AvrBs3激活调节基因upa20,诱导敏感植物的细胞肥大并促进细菌定植;而在抗性植物中,AvrBs3则激活自杀基因Bs3,导致宿主细胞死亡并阻止病原体的传播^[37-38](图2c)。

2.3.2 调控宿主hnRNA的转录延伸与转录后剪切 La相关蛋白7(La-related protein7, LaRP7)与7SK结合后可以维持其稳定性,而这种稳定性是RNA聚合酶II(RNA polymerase II, RNAPII)保持高效延伸效率所必须的^[39-43]。嗜肺军团菌(*Legionella pneumophila*, *L. pneumophila*)分泌的AnkH与SnpL参与了此过程的调控,AnkH与LaRP7相互作用,在一定程度上影响其对7SK的稳定作用,干扰了RNAPII依赖的转录延伸过程^[44];SnpL则可以与宿主转录延伸因子Ty5的抑制因子SUPT5H相结合,调节RNAPII依赖的hnRNA加工和转录延伸过程^[45]。核调素对转录后剪切的调控则在一种引起南美锥虫病的胞内寄生虫—克氏锥虫(*Trypanosoma cruzi*, *T. cruzi*)中被发现,与*Shigella*核调素IpaH9.8调控机制相似,两者均对哺乳动物剪切因子U2AF35具有特异性亲和力,与之结合后可以干扰U2AF35依赖性剪切过程,其中U2AF被证实在过表达后可以干扰病原体的增殖^[46-47](图2d)。

3 病原微生物其他核调控靶点与机制

核仁蛋白(Nucleolin)在核内广泛分布这一特征对基因转录、核糖体组装等各种生命活动至关重要。核调素EspF可以减少核仁蛋白的核内分布,即在自身N端核仁靶向结构域的驱动下结合到宿主核仁素后导致其重分布至胞浆,不能正常发挥

原有功能^[28,48]。

早幼粒细胞白血病核小体(Promyelocytic leukemia nuclear bodies, PML NB)作为核内亚微结构组成成分之一,具有介导凋亡途径、抑制肿瘤、抗病毒等多种功能,在宿主抵抗病毒感染中发挥重要作用。与此同时,多种病毒也进化出了解除PML NB相关免疫防御功能的应对策略,淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒(Lymphocytic choriomeningitis virus, LCMV)感染后诱导宿主IFN的产生,IFN $\alpha/\beta/\gamma$ 可诱导LCMV的Z蛋白与PML NB蛋白结合,造成PML NB蛋白从胞核转移至胞浆,细胞抗病毒效应大大减弱;PML NB的组装和功能活性有赖于SUMO化修饰,Adamson等^[49-51]发现EB病毒(Epstein-Barr Virus, EBV)核调素Zta蛋白可以竞争性抑制PML NB与SUMO-1的结合,导致PML NB的解聚和部分破坏。

4 小结

综上,在病原微生物感染过程中,各种毒力因子对宿主细胞生命活动的调控方式多样,而核调素的核调控过程在其中发挥着重要作用。本文总结了近年来病原微生物核调素对宿主细胞核调控机制的研究进展,阐明病原微生物的核调控机制,将有助于理解其对宿主细胞生命活动过程的精细调控机理,为感染性疾病的预防和治疗提供理论指导。

【参考文献】

- [1] Niebuhr K, Dramsi S. Embo-ebnic workshop on cellular microbiology 'host cell-pathogen interactions in infectious disease' [J]. Cell Microbiol, 1999, 1(1): 79-84.
- [2] Bierne H, Cossart P. When bacteria target the nucleus: The emerging family of nucleomodulins [J]. Cell Microbiol, 2012, 14(5): 622-633.
- [3] Gay G, Braun L, Brenier-Pinchart MP, et al. Toxoplasma gondii tgist co-opts host chromatin repressors dampening stat1-dependent gene regulation and ifn-gamma-mediated host defenses [J]. J Exp Med, 2016, 213(9): 1779-1798.
- [4] Van Montagu M, Holsters M, Zambryski P, et al. The interaction of agrobacterium ti-plasmid DNA and plant cells [J]. Proc R Soc Lond B Biol Sci, 1980, 210(1180): 351-365.
- [5] Escoll P, Mondino S, Rolando M, et al. Targeting of host organelles by pathogenic bacteria: A sophisticated subversion strategy [J]. Nat Rev Microbiol, 2016, 14(1): 5-19.
- [6] Klemm SL, Shipony Z, Greenleaf WJ. Chromatin accessibility and the regulatory epigenome [J]. Nat Rev Genet, 2019, 20(4): 207-220.
- [7] Kouzarides T. Chromatin modifications and their function [J]. Cell, 2007, 128(4): 693-705.
- [8] Hargreaves DC, Crabtree GR. Atp-dependent chromatin remodeling: Genetics, genomics and mechanisms [J]. Cell Res, 2011, 21(3): 396-420.
- [9] Asim MN, Ibrahim MA, Imran Malik M, et al. Advances in computational methodologies for classification and sub-cellular locality prediction of non-coding rnas [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(16): 8719.
- [10] Jose L, Ramachandran R, Bhagavat R, et al. Hypothetical protein rv3423.1 of mycobacterium tuberculosis is a histone acetyltransferase [J]. FEBS J, 2016, 283(2): 265-281.
- [11] Pennini ME, Perrinet S, Dautry-Varsat A, et al. Histone methylation by nue, a novel nuclear effector of the intracellular pathogen chlamydia trachomatis [J]. PLoS Pathog, 2010, 6(7): e1000995.
- [12] Yaseen I, Kaur P, Nandicoori VK, et al. Mycobacteria modulate host epigenetic machinery by rv1988 methylation of a non-tail arginine of histone h3 [J]. Nat Commun, 2015(6): 8922.
- [13] Rajeev R, Dwivedi AP, Sinha A, et al. Epigenetic interaction of microbes with their mammalian hosts [J]. J Biosci, 2021(46): 94.
- [14] Murata M, Azuma Y, Miura K, et al. Chlamydial set domain protein functions as a histone methyltransferase [J]. Microbiology (Reading), 2007, 153(Pt 2): 585-592.
- [15] Hamamori Y, Sartorelli V, Ogryzko V, et al. Regulation of histone acetyltransferases p300 and pcaf by the bhlh protein twist and adenoviral oncoprotein el1a [J]. Cell, 1999, 96(3): 405-413.
- [16] O'Connor MJ, Zimmermann H, Nielsen S, et al. Characterization of an el1a-cbp interaction defines a novel transcriptional adapter motif (tram) in cbp/p300 [J]. J Virol, 1999, 73(5): 3574-3581.
- [17] Tessier TM, Dodge MJ, MacNeil KM, et al. Almost famous: Human adenoviruses (and what they have taught us about cancer) [J]. Tumour Virus Res, 2021(12): 200225.
- [18] Yang N, Xu RM. Structure and function of the bah domain in chromatin biology [J]. Crit Rev Biochem Mol Biol, 2013, 48(3): 211-221.
- [19] Lakisic G, Lebreton A, Pourpre R, et al. Role of the bahd1 chromatin-repressive complex in placental development and regulation of steroid metabolism [J]. PLoS Genet, 2016, 12(3): e1005898.
- [20] Bierne H, Tham TN, Batsche E, et al. Human bahd1 promotes heterochromatic gene silencing [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(33): 13826-13831.
- [21] Lebreton A, Lakisic G, Job V, et al. A bacterial protein targets the bahd1 chromatin complex to stimulate type iii interferon response [J]. Science, 2011, 331(6022): 1319-1321.
- [22] Olias P, Etheridge RD, Zhang Y, et al. Toxoplasma effector recruits the mi-2/nurd complex to repress stat1 transcription and block ifn-gamma-dependent gene expression [J]. Cell Host Microbe, 2016, 20(1): 72-82.
- [23] Gingerich DJ, Hellmann H, Christians MJ, et al. Editorial: Structure, function, and evolution of e3 ligases and targets [J]. Front Plant Sci, 2021(12): 767281.
- [24] Merlet J, Burger J, Gomes JE, et al. Regulation of cullin-ring e3 ubiquitin-ligases by neddylation and dimerization [J]. Cell Mol Life Sci, 2009, 66(11-12): 1924-1938.
- [25] Taieb F, Nougayrede JP, Oswald E. Cycle inhibiting factors (cifs): Cyclomodulins that usurp the ubiquitin-dependent degradation pathway of host cells [J]. Toxins (Basel), 2011, 3(4): 356-368.
- [26] Tahoun A, El-Sharkawy H, Moustafa SM, et al. Mitotic arrest-deficient 2 like 2 (mad2l2) interacts with escherichia coli effector protein espf [J]. Life (Basel), 2021, 11(9): 971.
- [27] Iwai H, Kim M, Yoshikawa Y, et al. A bacterial effector targets mad2l2, an apc inhibitor, to modulate host cell cycling [J]. Cell, 2007, 130(4): 611-623.

- [28] Bierne H, Pourpre R. Bacterial factors targeting the nucleus: The growing family of nucleomodulins[J]. *Toxins (Basel)*, 2020, 12(4):220.
- [29] Oyervides-Munoz MA, Perez-Maya AA, Rodriguez-Gutierrez HF, et al. Understanding the hpv integration and its progression to cervical cancer[J]. *Infect Genet Evol*, 2018(61):134-144.
- [30] Bruni R, Conti I, Villano U, et al. Lack of whv integration nearby n-myc2 and in the downstream b3n and win loci in a considerable fraction of liver tumors with activated n-myc2 from naturally infected wild woodchucks[J]. *Virology*, 2006, 345(1):258-269.
- [31] Zhang L, Richards A, Barrasa MI, et al. Reverse-transcribed sars-cov-2 rna can integrate into the genome of cultured human cells and can be expressed in patient-derived tissues[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(21):e2105968118.
- [32] Van Damme E, Vanhove J, Severyn B, et al. The hepatitis b virus interactome: A comprehensive overview[J]. *Front Microbiol*, 2021(12):724877.
- [33] Zhang C, Huang C, Sui X, et al. Association between gene methylation and hbv infection in hepatocellular carcinoma: A meta-analysis[J]. *J Cancer*, 2019, 10(25):6457-6465.
- [34] Arumugam T, Ramphal U, Adimulam T, et al. Deciphering DNA methylation in hiv infection[J]. *Front Immunol*, 2021(12):795121.
- [35] Corley MJ, Sacdalan C, Pang APS, et al. Abrupt and altered cell-type specific DNA methylation profiles in blood during acute hiv infection persists despite prompt initiation of art[J]. *PLoS Pathog*, 2021, 17(8):e1009785.
- [36] 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]. *J Biol Chem*, 2007, 282(7):4277-4287.
- [37] Canonne J, Rivas S. Bacterial effectors target the plant cell nucleus to subvert host transcription[J]. *Plant Signal Behav*, 2012, 7(2):217-221.
- [38] Gupta PK, Balyan HS, Gautam T. Sweet genes and tal effectors for disease resistance in plants: Present status and future prospects[J]. *Mol Plant Pathol*, 2021, 22(8):1014-1026.
- [39] Eichhorn CD, Yang Y, Repeta L, et al. Structural basis for recognition of human 7sk long noncoding rna by the la-related protein larp7[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(28):E6457-E66.
- [40] Uchikawa E, Natchiar KS, Han X, et al. Structural insight into the mechanism of stabilization of the 7sk small nuclear rna by larp7[J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(6):3373-3388.
- [41] Barboric M, Lenasi T, Chen H, et al. 7sk snrnp/p-tefb couples transcription elongation with alternative splicing and is essential for vertebrate development[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(19):798-803.
- [42] He N, Jahchan NS, Hong E, et al. A la-related protein modulates 7sk snrnp integrity to suppress p-tefb-dependent transcriptional elongation and tumorigenesis[J]. *Mol Cell*, 2008, 29(5):588-599.
- [43] Muniz L, Egloff S, Kiss T. Rna elements directing in vivo assembly of the 7sk/mepce/larp7 transcriptional regulatory snrnp[J]. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41(8):4686-4698.
- [44] Von Dwingelo J, Chung IYW, Price CT, et al. Interaction of the ankyrin h core effector of legionella with the host larp7 component of the 7sk snrnp complex[J]. *mBio*, 2019, 10(4):e01942-19.
- [45] Schuelein R, Spencer H, Dagley LF, et al. Targeting of rna polymerase ii by a nuclear legionella pneumophila dot/icm effector snpl[J]. *Cell Microbiol*, 2018, 20(9):e12852.
- [46] Gachet-Castro C, Freitas-Castro F, Gonzales-Cordova RA, et al. Modulation of the host nuclear compartment by trypanosoma cruzi uncovers effects on host transcription and splicing machinery[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021(11):718028.
- [47] Okuda J, Toyotome T, Kataoka N, et al. Shigella effector ipah9. 8 binds to a splicing factor u2af(35) to modulate host immune responses[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 333(2):531-539.
- [48] Dean P, Scott JA, Knox AA, et al. The enteropathogenic e. Coli effector espf targets and disrupts the nucleolus by a process regulated by mitochondrial dysfunction[J]. *PLoS Pathog*, 2010, 6(6):e1000961.
- [49] Adamson AL, Kenney S. Epstein-barr virus immediate-early protein bzlf1 is sumo-1 modified and disrupts promyelocytic leukemia bodies[J]. *J Virol*, 2001, 75(5):2388-2399.
- [50] Patra U, Muller S. A tale of usurpation and subversion: Sumo-dependent integrity of promyelocytic leukemia nuclear bodies at the crossroad of infection and immunity[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021(9):696234.
- [51] Xu Y, Ahn JH, Cheng M, et al. Proteasome-independent disruption of pml oncogenic domains (pods), but not covalent modification by sumo-1, is required for human cytomegalovirus immediate-early protein ie1 to inhibit pml-mediated transcriptional repression[J]. *J Virol*, 2001, 75(22):10683-10695.

【收稿日期】 2022-05-13 【修回日期】 2022-08-04