

## CVB 对 OL 细胞和 OL/BDV 细胞 I型 IFN 信号转导途径的影响

翟爱霞<sup>1</sup>, 颜冬梅<sup>2</sup>, 王海萍<sup>2</sup>, 卜桐<sup>1</sup>, 崔乐乐<sup>1</sup>, 考文萍<sup>1</sup>, 张凤民<sup>1\*</sup>

(1. 哈尔滨医科大学 微生物学教研室 伍连德研究所 黑龙江省感染与免疫重点实验室

黑龙江省普通高校病原生物学重点实验室 黑龙江省普通高校感染与免疫科技创新团队

黑龙江哈尔滨 150081;2. 哈尔滨医科大学 附属第四医院,黑龙江哈尔滨 150001)

**摘要** 探讨柯萨奇病毒(coxsackievirus, CVB)对人类少突胶质细胞(oligodendrocyte, OL)和博尔纳病病毒(Borna disease virus, BDV)持续感染的OL细胞(OL/BDV)中I型干扰素(interferon, IFN)、microRNA-155(miR-155)表达以及干扰素调节因子(interferon regulatory factor, IRF)7细胞定位的影响。CVB感染OL细胞和OL/BDV细胞0、2、4、6、12和24 h,qPCR检测I型IFN mRNA和miR-155表达水平。OL细胞和OL/BDV细胞分别转染IRF7-EGFP质粒,CVB感染4 h,观察IRF7细胞定位情况。CVB感染OL细胞2、4、12和24 h,IFN- $\alpha$ mRNA和miR-155表达水平显著增加,IFN- $\beta$ mRNA表达水平在4、12和24 h显著增加;CVB感染OL/BDV细胞IFN- $\alpha$ 和IFN- $\beta$ mRNA表达水平除0 h均显著增加,但miR-155表达仅在12和24 h显著增加。CVB感染OL细胞和OL/BDV细胞4 h,IRF7绿色荧光蛋白由细胞浆转移至细胞核内。综上所述,CVB可诱导OL细胞和OL/BDV细胞I型IFN、miR-155的表达,促进IRF7入核,从而激活I型IFN信号转导途径。

**关键词** 柯萨奇病毒;OL细胞;OL/BDV细胞;I型IFN信号转导途径;microRNA-155

中图分类号 Q939.93 文献标识码 A 文章编号 1005-7021(2019)04-0046-06

doi:10.3969/j.issn.1005-7021.2019.04.008

### Effect on Type I IFN Signal Transduction Path in OL and OL/BDV Cells Infected with CVB

ZHAI Ai-xia<sup>1</sup>, YAN Dong-mei<sup>2</sup>, WANG Hai-ping<sup>2</sup>, BU Tong<sup>1</sup>, CUI Le-le<sup>1</sup>, KAO Wen-ping<sup>1</sup>, ZHANG Feng-min<sup>1</sup>

(1. Teach. & Res. Div. of Microbiol., Wu Lien-Teh Inst., Key Lab. of Infect. & Immunol. of Heilongjiang Prov., Pathobiol. Key Lab. of Heilongjiang Prov., Sci. & Tech. Inno. Team for Infect. & Immunol. of Heilongjiang Prov., Harbin 150081; 2. 4th Affil. Hosp., Harbin Med. Uni., Harbin 150001)

**Abstract** Effects of coxsackievirus (CVB) on the expression of type I interferon (IFN) and microRNA-155 (miR-155) as well as the localization of interferon regulatory factor (IRF) 7 in human oligodendrocyte (OL) and Borna disease virus (BDV) infected OL cells (OL/BDV) were investigated. After the CVB infection, the expression of type I IFN mRNA and miR-155 in OL cells and OL/BDV cells were detected by qPCR on 0, 2, 4, 6, 12 and 24 h and observed the localization of IRF7 cells. OL cells and OL/BDV cells were respectively transfected to IRF7-EGFP plasmid and infected with CVB for 4 h and observed the cell localization. The expression of IFN- $\alpha$  mRNA and miR-155 significantly increased at 2, 4, 12 and 24 h, and IFN- $\beta$  mRNA significantly increased at 4, 12 and 24 h in OL cells. The expression of IFN- $\alpha$  and IFN- $\beta$  mRNA in OL/BDV cells infected with CVB all increased significantly at most time points detected except 0 h, however, miR-155 increased only at 12 and 24 h. In OL cells and OL/BDV cells infected

基金项目:黑龙江省教育厅科学技术研究项目(12541365);国家自然科学基金项目(81501737)

作者简介:翟爱霞 女,教授,博士。研究方向为病原生物学。E-mail:aixiazhai@126.com

\* 通讯作者。男,教授,博士,博士生导师。研究方向为病原生物学。E-mail:fengminzhang@ems.hrbmu.edu.cn

收稿日期:2018-11-12

with CVB for 4 h, IRF7 green fluorescent protein was translocated from cytoplasm into nucleus. In summary of all above, CVB could induce the expression of type I IFN and miR-155 and promote the entrance of IRF7 into nucleus, thus activated the type I IFN signal transduction pathway.

**Keywords** coxsackievirus; OL cells; OL/BDV cells; type I IFN signal transduction pathway; microRNA-155

I型干扰素 (interferon, IFN) 是一种在抗病毒、抗肿瘤、免疫调节领域发挥着关键作用的细胞因子,包括 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\beta$ <sup>[1-2]</sup>。许多物质可以诱导 I型 IFN 的产生,如各种病毒、真菌、寄生虫、双链 RNA、细菌脂多糖等,其中以病毒和双链 RNA 的诱导最为有效<sup>[3-5]</sup>。RNA 病毒复制过程中形成双链 RNA (double-stranded RNA, dsRNA) 中间体,可被细胞内体膜上的 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 3 识别,激活 TANK 结合激酶 (TANK-binding kinase, TBK) 1/核因子  $\kappa$ B 激酶抑制剂 (inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase, IKK)  $\varepsilon$ ,进而磷酸化 IRF3/7 转移到细胞核,诱导 I型 IFN 产生<sup>[6-7]</sup>。柯萨奇病毒 (coxsackievirus, CVB) 为单股正链小 RNA 病毒,在复制过程中生成大量 dsRNA,因此,CVB 可作为诱导 I型 IFN 信号转导通路活化的有效诱导剂<sup>[8]</sup>,但其在病毒持续感染中对 I型 IFN 的调控作用研究较少。博尔纳病病毒 (Born disease virus, BDV) 是一种有包膜的单负链 RNA 病毒,属于嗜神经病毒,能够感染鸟类、家禽、牲畜和灵长类等多种动物<sup>[9-10]</sup>。研究发现 BDV 感染人后,主要引起以中枢神经系统功能障碍为临床体征的精神障碍性疾病<sup>[11]</sup>。多数情况下,BDV 感染后会形成持续性的感染,被 BDV 感染的宿主细胞在细胞形态、增殖能力及生物学特性上与正常细胞没有明显分别<sup>[12]</sup>。我们前期研究发现 microRNA-155 (miR-155) 通过抑制 I型 IFN 负性调控因子人细胞因子信号转导抑制分子 (human suppressor of cytokine signaling, SOCS) 3 表达促进 I型 IFN 产生, BDV 编码磷蛋白 (phosphoprotein, P) 通过调控 miR-155 抑制 I型 IFN 建立病毒持续感染状态<sup>[13]</sup>。因此,本研究以 BDV 持续感染的人类少突胶质瘤细胞 (oligodendrocyte, OL) (OL/BDV) 为研究模型,探讨 CVB 在病毒持续感染状态下对 I型 IFN 信号转导通路的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 病毒和质粒 柯萨奇病毒 B3 型 (CVB3),

由哈尔滨医科大学微生物学教研室提供,是 CVB 的 6 个血清型中致病性最强的一型。IRF7 本身是 IFN 诱导表达的转录因子,存在于细胞浆中,其活性主要通过蛋白质水平调节,许多因素如病毒感染和 DNA 损伤等能诱导 IRF7 磷酸化并促进 IRF7 转移至细胞核,发挥转录激活作用。IRF7-EGFP 质粒由澳大利亚墨尔本大学许大康教授惠赠,转染至细胞内表达 IRF7 绿色荧光融合蛋白。

1.1.2 主要试剂与仪器 TRIzol、dNTP Mixture (each 2.5 mmol/L)、Lipofectamine 2000 购自美国 Invitrogen 公司, M-MLV 购自美国 Promega 公司, Oligo d (T) 18、SYBR Premix Ex Taq™ 购自日本 TaKaRa 公司。Axiovert 200 倒置荧光显微镜 (ZEISS), LightCycler 2.0 荧光定量 PCR 仪 (Roche), -80 ℃ 低温冰箱 (SANYO), TGL-16G 高速冷冻离心机 (HITACHI), RS232C 核酸分析仪 (Eppendorf), Mili-Q plus 超纯水系统 (Milipore)。

## 1.2 方法

1.2.1 细胞转染和病毒感染 选择对数生长期的 OL 细胞和 OL/BDV 细胞,加入 PBS 缓冲液清洗细胞。加入 0.25% 的胰酶浸过细胞表面,37 ℃ 条件消化细胞,显微镜下观察,如发现细胞收缩,细胞间隙增大,立即停止消化,弃去消化液。用适量的细胞培养液,吹打细胞瓶内的细胞,制成细胞悬液,以  $2.0 \times 10^5$  细胞/孔铺于 12 孔培养板内。将细胞培养板置于 5% CO<sub>2</sub>、37 ℃ 孵箱中培养 24 h,加入 CVB (MOI: 0.5),分别于 0、2、4、6、12 和 24 h 收集细胞。按照 Lipofectamine 2000 操作说明书将 IRF7-EGFP 质粒转染至 OL 细胞和 OL/BDV 细胞,转染 24 h 后加入 CVB 感染 4 h, 荧光显微镜观察 IRF7 的细胞定位情况。

1.2.2 RNA 提取 上述操作中收集的细胞加入 TRIzol,充分融化并混匀至液体无细胞团块。加入氯仿,充分混匀室温静置 3 min,4 ℃、12 000 r/min 离心 15 min,上清移至新的无菌离心管中。加入异丙醇,充分混匀,4 ℃、12 000 r/min 离心 15 min,弃上清。加入 75% 乙醇,轻轻漂洗沉淀,4 ℃、12 000 r/min 离心 15 min,弃上清。开口倒置

于无菌滤纸上,干燥核酸沉淀,加入去离子水溶解核酸沉淀,核酸分析仪检测 RNA 浓度。

**1.2.3 荧光实时定量 PCR(qPCR)** 取 1.2.2 操作中 RNA 2  $\mu\text{g}$ ,加入随机引物 Oligo d(T)18、M-MLV、dNTP Mixture 等逆转录 RNA 为 cDNA,反应条件为 42  $^{\circ}\text{C}$  1 h,95  $^{\circ}\text{C}$  5 min。取 cDNA 2  $\mu\text{L}$ ,分别加入 GAPDH、IFN- $\alpha$  和 IFN- $\beta$  上下游引物<sup>[13]</sup>、SYBR Premix Ex Taq,ddH<sub>2</sub>O,进行 qPCR 检测 IFN- $\alpha$  mRNA 和 IFN- $\beta$  mRNA 相对表达水平。取 1.2.2 操作中 RNA 2  $\mu\text{g}$ ,加入 miR-155 RT 引物<sup>[13]</sup>,逆转录 RNA 为 cDNA。取 cDNA 2  $\mu\text{L}$ ,分别加入 U6 和 miR-155 上下游引物<sup>[13]</sup>,进行 qPCR 检测 miR-155 相对表达水平。

**1.2.4 统计分析** 各组数据进行  $\bar{x} \pm S$ ,使用 SPSS 软件进行统计学分析。 $P < 0.05$  认为有显著性的差异。

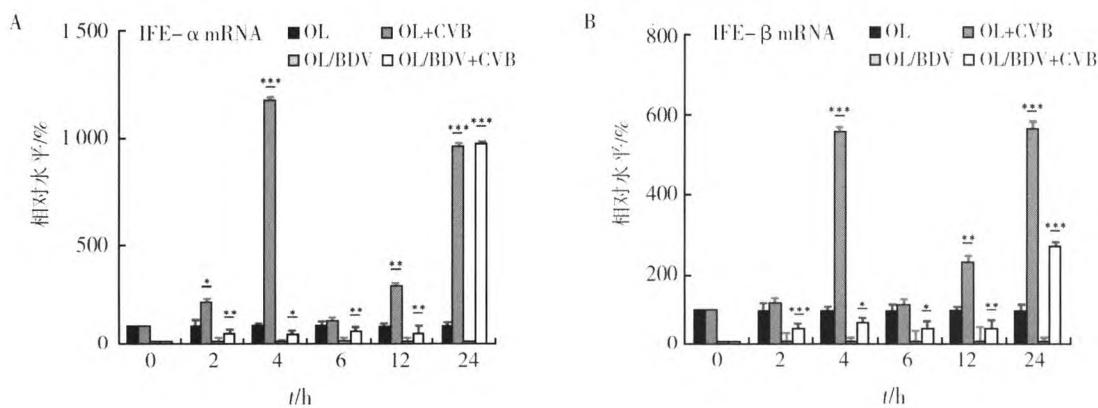


图 1 CVB 感染 OL 细胞和 OL/BDV 细胞 I型 IFN mRNA 表达水平的时间点分析

Fig. 1 Time point analysis of the expression of type I IFN mRNA in OL cells and OL/BDV cells infected with CVB

A: CVB 感染 OL 细胞和 OL/BDV 细胞后 IFN- $\alpha$  mRNA 的表达水平;B: CVB 感染 OL 细胞和 OL/BDV 细胞后 IFN- $\beta$  mRNA 的表达水平;与对照组相比, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$ , 图 2 同

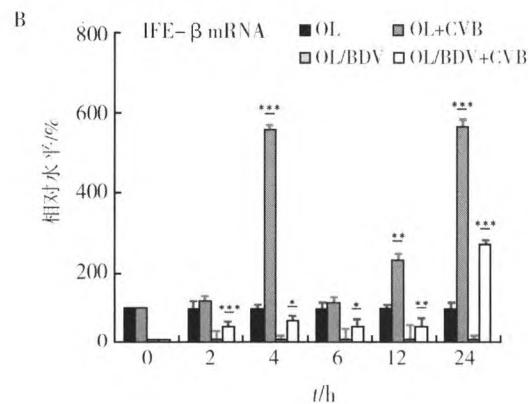
A: Expression of IFN- $\alpha$  mRNA in OL cells and OL/BDV cells infected with CVB; B. Expression of IFN- $\beta$  mRNA in OL cells and OL/BDV cells infected with CVB: Compared with the control group, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$ , the same as figure 2

**2.1.2 miR-155 表达水平** 我们前期研究发现,miR-155 正性调节 I 型 IFN 表达, BDV 持续感染显著抑制 OL 细胞 miR-155 的产生<sup>[13]</sup>。因此,将 CVB 感染 OL 细胞和 OL/BDV 细胞后,于 6 个时间点收集细胞检测 miR-155 的表达水平。由图 2 可以看出,CVB 在 2、4、12 和 24 h 显著诱导 OL 细胞 miR-155 表达水平,4 h 诱导水平最高。CVB 仅在 12 和 24 h 增加 OL/BDV 细胞 miR-155 表达,诱导作用显著低于对 OL 细胞 miR-155 的诱

## 2 结果与分析

### 2.1 CVB 感染 OL 细胞和 OL/BDV 细胞 I 型 IFN mRNA 和 miR-155 表达水平的变化

**2.1.1 I 型 IFN mRNA 表达水平** CVB 分别感染 OL 细胞 0、2、4、6、12 和 24 h,其中 4 个时间点(2、4、12 和 24 h)IFN- $\alpha$  mRNA 表达水平显著增加(图 1A),IFN- $\beta$  mRNA 表达水平在 4、12 和 24 h 显著增加(图 1B)。我们前期研究发现, BDV 持续感染显著抑制 OL 细胞 I 型 IFN 的诱导表达<sup>[13]</sup>。CVB 感染 OL/BDV 细胞 6 个时间点后,IFN- $\alpha$  和 IFN- $\beta$  mRNA 表达水平除 0 h 均显著增加(图 1A 和 1B),但是诱导作用显著低于对 OL 细胞 I 型 IFN 的诱导作用,说明 CVB 仅能部分解除 BDV 对 I 型 IFN 诱导的抑制作用。



导作用,说明 CVB 仅在感染 OL/BDV 细胞后期促进 miR-155 表达。

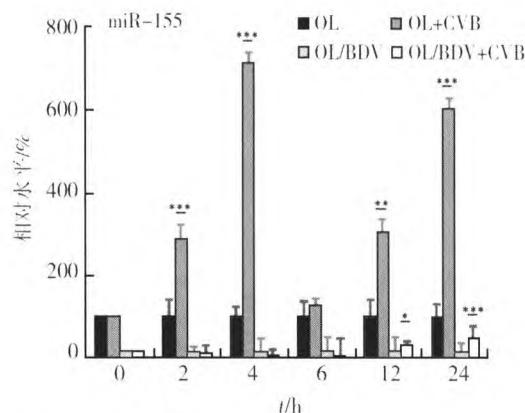
### 2.2 CVB 感染 OL 细胞和 OL/BDV 细胞 IRF7 细胞定位的变化

#### 2.2.1 CVB 未感染细胞 IRF7 细胞定位情况

IRF7 是 I 型 IFN 信号转导途径中的关键因子,转染 IRF7-EGFP 质粒至 OL 细胞和 OL/BDV 细胞,荧光显微镜观察 IRF7 绿色荧光蛋白于细胞中的定位情况,400 倍视野进行拍照。结果发现,IRF7

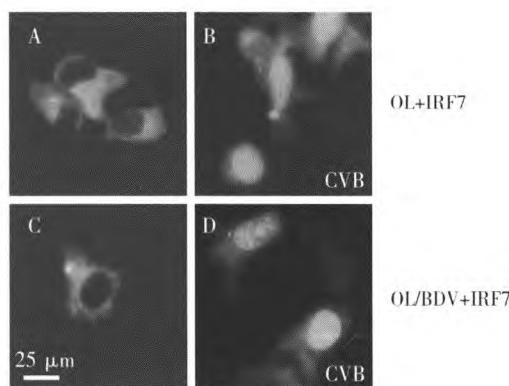
绿色荧光蛋白位于细胞浆内(图 3A 和 3C)。

**2.2.2 CVB 感染细胞 IRF7 细胞定位情况** 转染 IRF7 质粒至 OL 细胞和 OL/BDV 细胞,再加入 CVB 感染 4 h,IRF7 绿色荧光蛋白转移至细胞核内(图 3B 和 3D),说明 CVB 能够活化 IRF7,进而激活 I 型 IFN 信号转导途径。



**图 2 CVB 感染 OL 细胞和 OL/BDV 细胞 miR-155 表达水平的时间点分析**

Fig. 2 Time point analysis of the expression of miR-155 in OL cells and OL/BDV cells infected with CVB



**图 3 CVB 感染 OL 细胞和 OL/BDV 细胞 IRF7 的细胞定位情况**

Fig. 3 Cellular localization of IRF7 in OL cells and OL/BDV cells infected with CVB

A: IRF7 在 OL 细胞中的定位;B: CVB 感染 OL 细胞 IRF7 的细胞定位;C: IRF7 在 OL/BDV 细胞中的定位;D: CVB 感染 OL/BDV 细胞 IRF7 的细胞定位

A: Cellular localization of IRF7 in OL cells; B: Cellular localization of IRF7 in OL cells infected with CVB; C: Cellular localization of IRF7 in OL/BDV cells; D: Cellular localization of IRF7 in OL/BDV cells infected with CVB

### 3 讨 论

RNA 病毒常作为诱导剂用于 I 型 IFN 信号转导途径的研究,常用的 RNA 病毒有流行性感冒病毒(influenza virus, Flu)、仙台病毒(Sendai virus, SeV)和水疱性口炎病毒(Vesicular Stomatitis Virus, VSV)等。Qi 等<sup>[14]</sup>研究发现 Cdc25A 能够抑制 Flu RNA 对 IFN-β 萤光素酶报告基因的激活,并能抑制 SeV 等病毒诱导的 IFN-β 基因转录。登革病毒(dengue virus, DENV)感染后 24 和 48 h,DDX 25 沉默细胞的 IFN-β 表达较对照组分别增加 1.5 倍和 1.4 倍,DDX 25 沉默也增强了 IFN-β 启动子驱动萤光素酶(IFNβ-Luc)在 VSV 和 SeV 感染的 HEK293T 细胞中的表达<sup>[15]</sup>。miR-223 在 VSV 感染的巨噬细胞中上调了 I 型 IFN 的表达水平,由 VSV 感染诱导的 I 型 IFN 对 miR-223 的上调起着重要作用,从而形成了对 I 型 IFN 产生的正调控回路<sup>[16]</sup>。本研究发现 CVB 显著激活 I 型 IFN 信号转导途径,并可增加病毒持续感染时 I 型 IFN 的产生,为 CVB 作为诱导 I 型 IFN 信号转导途径的 RNA 病毒提供了参考。

BDV 感染细胞后,常建立持续感染状态,抑制 I 型 IFN 表达,因此 BDV 可作为病毒持续感染模型用来研究 I 型 IFN 信号转导途径。BDV 编码蛋白 P,可通过与 TBK1 发生相互作用影响 IRF3 的活化,即 IRF3 的磷酸化、二聚反应以及入核,从而抑制 IFN-β 的合成<sup>[17]</sup>。还有研究发现,BDV 编码蛋白 P 降低神经元细胞的组蛋白乙酰化水平,这种作用依赖于蛋白酶 C 对其磷酸化,BDV P 同时抑制细胞组蛋白乙酰转移酶的活性,通过药物调控细胞的乙酰化水平后,细胞乙酰转移酶降低了培养细胞中的病毒复制,说明 BDV 与宿主细胞相互作用建立持续感染状态<sup>[18]</sup>。本研究发现 CVB 能够解除 BDV 对 I 型 IFN 的抑制作用,为进一步研究病毒持续感染逃逸宿主免疫提供新的思路。

MiR-155 位于人类的染色体(21q21.3)上,定位于 GRCh37,参与多种生物学过程,如调控免疫细胞和造血细胞的分化及发育,参与调节肿瘤的发生和发展,也能在病毒感染、炎症和抗体合成等多种免疫应答反应中发挥重要的调节作用<sup>[19-20]</sup>。有研究发现,RNA 病毒诱导的 miR-155 表达能够

增强I型IFN的信号传导途径从而促进I型IFN的抗病毒效应。miR-155通过靶向结合I型IFN信号传导通路的负性调节因子SOCS1,从而增强I型IFN的信号传导并促进其抗病毒效应<sup>[21]</sup>。而且,miR-155还能够促进人的肝癌细胞内一些经由I型IFN诱导的抗病毒蛋白产生增加,并且miR-155产生增加后使SOCS1蛋白的产生受到了抑制,从而激活了STAT1和STAT3的磷酸化,促进I型IFN的JAK/STAT信号传导通路进而增强天然抗病毒免疫反应<sup>[22]</sup>。课题组前期研究发现miR-155可以通过抑制IFN信号途径中的负性调控因子SOCS3的表达来调控内源性I型IFN的诱导过程。BDV编码蛋白P利用减少宿主miR-155的产生而逃逸免疫应答反应,进而建立了病毒的持续性感染<sup>[13]</sup>。本研究证实CVB显著诱导OL细胞中miR-155表达,但是在BDV持续感染中仅在CVB感染后期诱导miR-155升高,可能是BDV对miR-155的抑制作用较强,而I型IFN的产生存在多条信号途径的原因。

Zhong等<sup>[23]</sup>用酵母多糖(10 mg/mL)刺激小鼠巨噬细胞、中性粒细胞、淋巴细胞和角膜上皮细胞A6细胞8~24 h,IFN mRNA和蛋白表达水平在24 h前显著升高,8 h达高峰,此外,I型IFN和II型IFN的表达水平与真菌性角膜炎的进展呈正相关。通过设立6个时间点检测CVB对I型IFN和miR-155的诱导作用,正常细胞4 h为诱导表达最显著时间,BDV持续感染细胞24 h为诱导表达最显著时间点,提示CVB对病毒未感染和持续感染时诱导I型IFN信号转导途径的时间点可能存在不同。

RNA病毒感染及其复制过程中的dsRNA是诱导I型IFN生产的重要因子,在今后的研究中,如何合理地利用RNA病毒调控I型信号转导途径,确保机体在病毒感染后启动适当的反应来控制疾病的发生与发展是未来的研究方向。

## 参考文献:

- [1] Snell LM, McGaha TL, Brooks DG, et al. Type I Interferon in Chronic Virus Infection and Cancer [J]. Trends Immunol, 2017, 38(8):542-557.
- [2] Nice TJ, Robinson BA, Van Winkle JA. The Role of Interferon in Persistent Viral Infection: Insights from Murine Norovirus [J]. Trends Microbiol, 2018, 26(6):510-524.
- [3] Sheikh F, Dickensheets H1, Gamero AM, et al. An essential role for IFN- $\beta$  in the induction of IFN-stimulated gene expression by LPS in macrophages [J]. J Leukoc Biol, 2014, 96(4):591-600.
- [4] Haque A, Best SE, Montes de Oca M, et al. Type I IFN signaling in CD8-DCs impairs Th1-dependent malaria immunity [J]. J Clin Invest, 2014, 124(6):2483-2496.
- [5] Robertson B. The role of type I interferons in innate and adaptive immunity against viruses in *Atlantic salmon* [J]. Dev Comp Immunol, 2018, 80:41-52.
- [6] Raicevic G, Najar M, Busser H. Comparison and immunobiological characterization of retinoic acid inducible gene-I-like receptor expression in mesenchymal stromal cells [J]. Sci Rep, 2017, 7(1):2896.
- [7] Bruni D, Sebastia J, Dunne S. A novel IRAK1-IKK $\epsilon$  signaling axis limits the activation of TAK1-IKK $\beta$  downstream of TLR3 [J]. J Immunol, 2013, 190(6):2844-2856.
- [8] Chehadeh W, Lobert PE, Sauter P, et al. Viral protein VP4 is a target of human antibodies enhancing coxsackievirus B4- and B3-induced synthesis of alpha interferon [J]. J Virol, 2005, 79(22):13882-13891.
- [9] Herbert Weissenböck, Zoltán Bagó, Jolanta Kolodziejek, et al. Infections of horses and shrews with Bornaviruses in Upper Austria: a novel endemic area of Borna disease [J]. Emerg Microbes Infect, 2017, 6(6):52.
- [10] Tatsuya ANDO, Tadashi TAKINO, Kohei MAKITA, et al. Serop-epidemiological analysis of vertical transmission relative risk of Borna disease virus infection in dairy herds [J]. J Vet Med Sci, 2016, 78(11):1669-1672.
- [11] Honda T, Sofuku K, Matsunaga H, et al. Prevalence of antibodies against Borna disease virus proteins in Japanese children with autism spectrum disorder [J]. Microbiol Immunol, 2018. [Epub ahead of print]
- [12] Mako Yanai, Madoka Sakai, Akiko Makino, et al. Dual function of the nuclear export signal of the Borna disease virus nucleoprotein in nuclear export activity and binding to viral phosphoprotein [J]. J Virol, 2017, 14:126.
- [13] Zhai A, Qian J, Kao W, et al. Borna disease virus encoded phosphoprotein inhibits host innate immunity by regulating miR-155 [J]. Antiviral Res, 2013, 98(1):66-75.
- [14] Qi D, Hu L, Jiao T, et al. Phosphatase Cdc25A negatively regulates antiviral immune response by inhibiting TBK1 activity

- [J]. J Virol, 2018. [Epub ahead of print]
- [15] Feng T, Sun T, Li G, et al. DEAD-Box Helicase DDX25 Is a Negative Regulator of Type I Interferon Pathway and Facilitates RNA Virus Infection[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 7:356.
- [16] Chen L, Song Y, He L, et al. MicroRNA-223 Promotes Type I Interferon Production in Antiviral Innate Immunity by Targeting Forkhead Box Protein O3 (FOXO3)[J]. J Biol Chem, 2016, 291(28):14706-14716.
- [17] Unterstab G, Ludwig S, Anton A, et al. Viral targeting of the interferon- $\beta$ -inducing Traf family member-associated NF- $\kappa$ B activator (TANK)-binding kinase-1[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(38):13640-13645.
- [18] Bonnaud EM, Szelechowski M, Bétourné A, et al. Borna disease virus phosphoprotein modulates epigenetic signaling in neurons to control viral replication[J]. J Virol, 2015, 89(11):5996-6008.
- [19] Kluiver J, van den Berg A, de Jong D, et al. Regulation of pri-microRNA BIC transcription and processing in Burkitt lymphoma[J]. Oncogene, 2007, 26(26):3769-3776.
- [20] Elton TS, Selement H, Elton SM, et al. Regulation of the MIR155 host gene in physiological and pathological processes[J]. Gene, 2013, 532(1):1-12.
- [21] Wang P, Hou J, Lin L, et al. Regulation of pri-microRNA BIC transcription and processing in Burkitt lymphoma[J]. Oncogene, 2007, 26(26):3769-3776.
- [22] Su C, Hou Z, Zhang C, et al. Ectopic expression of microRNA-155 enhances innate antiviral immunity against HBV infection in human hepatoma cells[J]. J Virol, 2011, 8:354.
- [23] Zhong J, Peng L, Wang B, et al. Tacrolimus interacts with voriconazole to reduce the severity of fungal keratitis by suppressing IFN-related inflammatory responses and concomitant FK506 and voriconazole treatment suppresses fungal keratitis[J]. Mol Vis, 2018, 24:187-200.

欢迎订阅《微生物学杂志》