

非编码 RNA 在流感病毒与宿主互作过程中的作用

於子鼎¹, 蔡彬祥¹, 张兰兰¹, 陈吉龙^{1,2*}

(1. 福建农林大学动物科学学院, 福建 福州 350002;

2. 中国科学院微生物研究所 中国科学院病原微生物与免疫学重点实验室, 北京 100101)

摘要:非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 是一类不具备蛋白质编码能力的 RNA。随着转录组研究和新一代测序技术的发展, ncRNAs 被证明能够调控包含病毒与宿主相互作用在内的诸多生命活动过程。流感病毒是严重威胁人类健康和畜牧业生产的重要病毒, 其与宿主互作机制及互作过程中产生的病毒变异情况十分复杂。近年来研究表明, 许多 ncRNAs 在流感病毒与宿主的相互作用过程中发挥重要作用。揭示这些 ncRNAs 在流感病毒感染、复制等过程中的功能, 对于阐明流感病毒的致病机理具有重要意义, 也为防控流感提供参考。因此, 本文对在流感病毒感染中发挥重要调控作用的 ncRNAs 进行综述。

关键词:非编码 RNA; 微小 RNA; 长链非编码 RNA; 流感病毒; 天然免疫

中图分类号:R373.1 S852.65 **文献标识码:**A **文章编号:**1000-8721(2017)01-0108-08

DOI:10.13242/j.cnki.bingduxuebao.003085

非编码 RNA(ncRNAs)是指不具备编码蛋白质能力的 RNA。主要包含 miRNA(Micro RNA)、siRNA(Small interfering RNA)、lncRNA(Long non-coding RNA)、tRNA(Transfer RNA)、rRNA(Ribosomal RNA)、piRNA(Piwi-interacting RNA)、vtRNA(vault RNA)等^[1]。然而, 最近研究发现, 有的 lncRNA 能够编码小肽(Micropeptide)而发挥作用^[2]。随着高通量测序、基因遗传操作等各种生物技术的不断发展, ncRNAs 的重要生物学功能逐渐被人们所认识。研究表明, miRNAs、lncRNAs 等 ncRNAs 在多种水平上参与基因的表达调控, 从而影响细胞增殖和分化、个体生长发育、免疫应答等多种生命活动过程^[3]。因此, ncRNAs 与包括癌症在内的多种疾病的发生发展密切相关^[4]。另一方面, 病毒与宿主之间复杂的相互作用受多种宿主因子所调节。近十年来, ncRNAs 作为一种在病毒感染与复制过程中的新型调控分子而备受关注。流感病毒(Influenza virus)属正黏病毒科, 流感病毒属。该病毒宿主谱较为广泛, 能感染人、以及禽

类、马和猪等动物, 曾引起多次世界性大流行, 持续给人类健康、动物养殖造成重大威胁^[5-8]。流感病毒感染宿主后, 能激活宿主免疫应答、诱导炎症反应、造成器官损伤等多种生物学效应或病理反应^[9-13]。有趣的是, 最近几年关于 ncRNAs 调控流感病毒与宿主相互作用的研究层出不穷, 特别是 miRNAs 和 lncRNAs 被证明在流感病毒感染过程中发挥重要调控作用^[14]。因此, 本文着重介绍这一领域的研究进展。

1 非编码 RNA 的基本特性与功能

1.1 miRNAs 的生物合成与功能

miRNAs 是一类长度约为 22nt 的微小 RNA。近年研究表明, miRNAs 作为一种重要的转录后调控因子能够调节多种细胞生命活动, 据研究者估计, 大约 60% 人类基因的表达受到 miRNAs 的调控^[3, 15, 16]。miRNAs 的生物合成比较复杂, 首先 miRNAs 基因在 RNA 聚合酶 II 或 RNA 聚合酶 III 的作用下, 在细胞核转录生成 pri-miRNA(Primary miRNA)^[17]。进而 pri-miRNA 在核内被剪切生成 pre-miRNA(Precursor miRNA)。随后, pre-miRNA 在 Exportin-5-Ran-GTP 复合体的作用下, 出核进入细胞质^[18]。在人类细胞质中, pre-miRNA 的 hairpin 与 Argonacute(Ago)、核糖核酸内切酶 Dicer、双链 RNA 结合蛋白(如 TRBP)等组成 RISC 装载复合物(RISC-loading complex, RLC)。pre-miRNA 在 RLC 作用下剪切成熟为 miRNA, 并形成了 RNA 诱导的转录后基因沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC)的基础结构。RLC 除效应蛋白 Dicer 外, 还包含多种辅助因子^[19]。

收稿日期: 2016-12-07; 修回日期: 2016-12-22

基金项目: 国家自然科学基金(项目号: U1305212), 题目: 闽台特色水禽重要病毒的致病机理研究; 国家 973 计划(项目号: 2015CB910502), 题目: 流感等重要病毒与宿主动态互作的细胞分子机制。

作者简介: 於子鼎(1990-), 男(汉), 籍贯(河南人), 硕士研究生, 从事动物病原微生物与分子生物学方向研究, Tel: 13314939211, E-mail: yuziding@163.com

* 通讯作者: 陈吉龙, 研究员/教授, 主要从事病原微生物与免疫学研究, Tel: +86-10-64807300, Fax: +86-10-64807980, E-mail: chenjl@im.ac.cn

Dicer 酶行使剪切功能,而辅助因子能够增强其剪切效率^[20, 21]。不同 miRNAs 的生物合成具有特殊的调控机制,这是 miRNAs 具有多样性的一个重要原因。例如, pri-miRNA-18a 在被加工处理过程中, hnRNP A1 (Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1) 起到重要作用^[22]。

大量的研究表明 miRNAs 主要在细胞质内发挥作用,但也有实验证明, miRNAs 能在胞核内发挥效应^[23]。在动物细胞中, miRNAs 识别靶 mRNA 是通过其 5' 端“种子”序列与靶 mRNA 3' 端非编码区形成 2-8nt 的互补^[24, 25]。RISC 中的 Ago 在结合部位切割 mRNA, 随即诱发 mRNA 降解。Ago 是一个相对保守的蛋白家族, Ago2 具有核酸内切酶的活性^[26]。其它 Ago 蛋白在多数情况下作为一个支架, 招募其他效应蛋白到 RISC 上, 如脱腺苷酸酶 CCR4 和 CAF1^[27, 28]。包含众多效应蛋白的 RISC 还可以通过阻遏 mRNA 翻译等方式来调控基因的表达。

1.2 lncRNAs 的基本特性与功能

lncRNAs 一般定义为长度大于 200nt 的不具有蛋白质编码能力的 RNA^[29]。lncRNAs 通常在 RNA 聚合酶 II 或 III 的作用下被转录生成, 也会经历 5' 端加帽以及 3' 端多聚腺苷酸化等过程^[30]。lncRNAs 可以分布在细胞核和细胞质中, 其在进化过程中的保守性明显较 mRNA 低^[31]。近年来越来越多的证据表明, lncRNAs 能够通过调控基因表达, 参与调节细胞增殖、细胞分化、细胞癌变、免疫应答等各种各样生物学过程^[32, 33]。lncRNAs 种类繁多、作用机制复杂多样, 主要包含以下几种: 1. 表观遗传学修饰: 指在不改变基因组 DNA 序列的情况下, lncRNAs 通过对 DNA 的化学修饰如 DNA 甲基化, 诱导基因沉默来调控基因的表达, 如 lncRNA-AIR 能够与 H3K9 组蛋白甲基转移酶 G9a 相互作用, 促进组蛋白的甲基化, 从而抑制基因的转录^[34]。2. 直接参与 mRNA 转录调控: 指 lncRNAs 直接影响 mRNA 的转录过程来调控基因的表达。例如, lncRNA-DHFR 通过碱基互补配对与二氢叶酸还原酶基因的主要启动子结合, 抑制二氢叶酸还原酶 mRNA 的合成^[35]。3. 转录后调控: 指 lncRNAs 能够通过调控 mRNA 的成熟过程或者影响 mRNA 的结构、miRNA 的靶位点等来调控基因的表达。如 N-myc 的反义 lncRNA 与其形成双链, 抑制剪接因子的剪接, 抑制 N-myc 的表达^[36]。此外, 转录后调控还包括 lncRNAs 能够影响 mRNA 的稳定性, 以

及 lncRNAs 通过直接作用于翻译相关分子来调控 mRNA 翻译过程。如 lncRNA-BGL3 和 PTEN 具有相同的 miRNA 靶向序列, 所以 lncRNA-BGL3 做为一种 ceRNA 能够竞争性地结合 miRNA, 增强 PTEN mRNA 的稳定性^[4]。

2 miRNAs 在流感病毒与宿主互作过程中的作用

miRNAs 对病毒感染与复制的调控作用早在十几年前就有报道^[37]。随后, 越来越多能够调节流感病毒与宿主细胞互作的 miRNAs 被证实^[38]。miRNAs 在流感病毒与宿主互作过程中发挥多种作用, 下文仅就几个重要的方面进行综述。

2.1 miRNAs 调控流感病毒诱导的宿主免疫应答

近年来, 很多证据表明 miRNAs 参与调控流感病毒诱导的宿主免疫应答。例如, Zhao 等人^[39]研究表明, H5N1 流感病毒感染 A549 细胞后诱导 miRNA-136 表达上调, 而 miRNA-136 可促进 RIG-I 介导的天然免疫信号通路的活化, 从而抵抗病毒感染。Ingle 等人^[40]则发现, H5N1 流感病毒感染宿主细胞后能诱导宿主 miRNA-485 的高表达。有趣的是, 低病毒滴度感染时, miRNA-485 能够靶向宿主 RIG-I, 抑制宿主的抗病毒天然免疫; 而高病毒滴度感染时, miRNA-485 则靶向抑制病毒 PB1 基因表达, 进而削弱病毒的复制。NF- κ B 作为一种重要的转录因子在流感病毒激活宿主天然免疫过程中扮演着关键的角色^[41]。研究发现, H1N1 流感病毒感染宿主细胞能诱导 miRNA-29c 高表达, 而 miRNA-29c 作为一个 RNA 诱饵, 使 NF- κ B 的活性降低, 抑制宿主的抗病毒反应^[42]。William 等人^[43]研究发现, H1N1 流感病毒感染 A549 细胞促使 miRNA-449b 表达上调, 进而增加 β -干扰素的分泌而抑制病毒的复制。

此外, miRNAs 也参与调控流感病毒诱导的宿主获得性免疫应答。如 Lin 等人^[44]研究证明了树突状细胞 (DCs) 在禽流感病毒神经氨酸酶 (NA) 的作用下, 其表面抗原 MHC II 分子和 CD80 分子表达量增加, 促使 DCs 成熟并激活淋巴细胞。然而, 这一过程又能被 NA 诱导表达的 miRNA-674 所抑制, 而 miRNA-674 则是通过靶向下调 Mbnl3 分子来完成的。

2.2 miRNAs 调控流感病毒诱导的宿主细胞凋亡

前期的研究结果表明, 流感病毒感染能诱导宿主细胞发生凋亡^[45, 46]。染毒细胞的凋亡与病毒复制和致病过程是息息相关的^[47, 48]。然而, 关于流感病毒感染所诱导的宿主细胞凋亡是更有利于病毒复

制,还是抑制病毒复制,至今还存在一定的争议。已有实验证明,miRNAs 参与调控流感病毒诱导的宿主细胞凋亡过程。例如,miRNA-29c 除能影响 NF- κ B 的活性外^[42],还能影响流感病毒诱导的细胞凋亡。Guan 等人^[49]研究表明,流感病毒感染能够诱导宿主细胞 miRNA-29c 的高表达,后者使 Bcl-2 家族中抗凋亡蛋白表达受到抑制,促进了染毒细胞的凋亡过程。Othumpangat 等人^[50]研究发现,流感病毒在感染 A549 细胞的早期阶段能够抑制 miRNA-4276 的表达,导致 COX6C(Cytochrome c oxidase polypeptide VIc)水平增高,而高水平的 COX6C 作为 caspase9 的激活剂,促进了感染细胞的凋亡发生。此外,Fan 等人^[51]的实验证据表明,流感病毒 H3N2 感染 A549 细胞能够显著下调 miRNA-34a,导致促凋亡蛋白 Bax 表达量增加,促进了感染细胞的凋亡进程。

虽然近年来已经积累了大量证据揭示了流感病毒感染能够改变宿主细胞 miRNAs 的水平,而后者参与调节流感病毒诱导的宿主免疫应答与染毒细胞凋亡等生命过程(表 1),但是流感病毒感染过程中宿主细胞 miRNAs 的表达调控机制仍有待进一步

阐明。另外,宿主细胞 miRNAs 与流感病毒致病的关系也有待深入研究。

2.3 miRNAs 在预防和治疗流感中的应用价值

Khongnomnan 等人^[52]利用数据库和芯片分析预测发现人 miRNA-3145 能够靶向三种亚型流感病毒(H1N1、H5N1、H3N2)的 PB1 基因。因此,推测 miRNA-3145 可作为一个治疗流感病毒的潜在药物。Tang 等人^[53]将人工合成的针对流感病毒 H5N1 的 HA(血凝素)的 miRNA 插入黑猩猩腺病毒载体中,并将该载体注射实验小鼠体内,再用 H5N1 流感病毒感染小鼠,发现相比对照组,实验组小鼠具有更高的存活率,表明特定的 miRNA 具有抗流感病毒的效用。值得一提的是,Feng 等人^[54]将 miRNA-let-7b 的靶序列插入到流感病毒 H1N1 的基因组,形成重组病毒。这种重组病毒的毒力远远低于野生型,可用于制作弱毒疫苗来预防野生型病毒的感染。同样,Perez 等人^[55, 56]也都做过类似的研究,这些研究均证明了 miRNAs 可作为一种潜在制剂,在治疗和预防流感中具有应用价值,但是仍需要大量的临床前及临床研究。

表 1 在流感病毒感染过程中具有重要调控作用的宿主 miRNAs

Table 1 miRNAs that regulate infection by the influenza virus

miRNAs	诱导表达情况	靶基因	功能和作用机制	参考文献
miRNA-136	流感病毒(H5N1)感染诱导表达上调	/	作为模式识别受体 RIG-I 的配体,增强 RIG-I 通路的活化,抑制病毒复制。	[39]
miRNA-485	流感病毒(H5N1)感染诱导表达上调	RIG-I 或 PB1	低病毒滴度感染靶向 RIG-I,抑制宿主抗病毒反应,高病毒滴度感染则靶向病毒 PB1 基因,抑制病毒复制。	[40]
miRNA-29c	流感病毒 H1N1 感染诱导表达上调	bcl2l2	能够作为 RNA 诱饵结合人抗原 R(HuR),从而缓解 HuR 对去泛素化酶 A10 的抑制,使 A10 表达增多,继而使 NF- κ B 的活性降低,抑制宿主细胞抗病毒反应。也可靶向抗凋亡基因 bcl2l2,促进感染细胞凋亡的发生。	[42, 49]
miRNA-449b	流感病毒 H1N1 感染诱导表达上调	HDAC1(组蛋白去乙酰化酶 1)	靶向 HDAC1,抑制其表达,缓解了 HDAC1 对 IFN β 表达的抑制作用,促进 IFN β 的表达,抑制病毒复制。	[43]
miRNA-674	禽流感病毒神经氨酸酶(NA)的诱导表达上调	Mbnl3	miRNA-674 上调,抑制 Mbnl3 的表达,从而抑制 NA 诱导的树突细胞的成熟过程,抑制机体的免疫反应	[44]
miRNA-34a	流感病毒 H3N2 感染显著下调其表达	Bax	miRNA-34a 的显著下调减少了其对促凋亡蛋白 Bax 表达的抑制,促进感染细胞发生凋亡。	[51]
miRNA-4276	流感病毒感染早期,表达量下调	COX6C	miRNA-4276 的下调使靶基因的 COX6C 表达量增多,而高表达的 COX6C 做为 caspase9 的激活剂,促进感染细胞凋亡。	[50]

3 lncRNAs 在流感病毒感染过程中的作用

早在 2010 年,Peng 等人^[57]就发现,流感病毒感染可诱导宿主细胞中大量 lncRNAs 的差异化表达,后来 Josset 等人^[58]也观察到了这一现象。这些研究结果预示在流感病毒与宿主互作过程中,ln-

cRNAs 可能发挥重要作用。的确,最近的一系列研究证实了 lncRNAs 参与流感病毒与宿主细胞之间的相互作用,特别在流感病毒诱导宿主免疫应答中起关键的调控作用^[59]。例如,Ouyang 等人^[60]研究发现,流感病毒感染宿主细胞后导致一种名为

NRAV (negative regulator of antiviral response)的 lncRNA 表达水平显著下调。随后发现 NRAV 的下调与 MxA、IFITM3 等抗病毒蛋白的高表达密切相关。进一步应用动物模型研究发现,与对照组小鼠相比,表达 NRAV 的转基因小鼠在感染流感病毒后表现为更高的病毒易感性和更低的存活率。深入研究显示,NRAV 下调能够导致 MxA 与 *ifitm3* 基因转录起始点的组蛋白 H3K4me3(转录活化的标记)增多以及组蛋白 H3K27me3(转录抑制的标记)减少,从而促进 MxA 与 *ifitm3* 基因的转录,有利于抵御病毒感染和复制。

最近,Imamura 等人^[61]研究发现,流感病毒感染宿主细胞后能够显著上调 lncRNA NEAT1(Nuclear paraspeckle assembly transcript 1)的表达,而病毒感染后细胞因子 IL-8(Interleukin-8)的表达依赖于 NEAT1。机制研究发现,NEAT1 能够促进存在于染色质之间动态结构 Paraspeckles 的形成。在正常情况下,人脯氨酸/谷氨酰胺富含性剪接因子(SFPQ)结合 *il-8* 基因的启动子,抑制其转录。当 lncRNA NEAT1 产生后,促使 SFPQ 从 *il-8* 基因的

启动子移位到 Paraspeckles,从而解除了对 *il-8* 启动子的抑制,促进 IL-8 的表达,后者抑制病毒复制过程。

Bst-2(Bone marrow stromal cell antigen 2)作为一种抗病毒的干扰素刺激基因,能够抑制子代流感病毒颗粒从感染细胞上释放,因此在抗流感病毒感染中发挥重要作用^[62]。Barriocanal 等人^[63]研究表明,不能阻断干扰素反应的流感病毒突变体以及干扰素本身均可刺激 lncRNA BISPR(Bst-2 interferon stimulated positive regulator)的表达。诱导表达的 lncRNA BISPR 能够正向调控 Bst-2 的转录,从而参与了宿主抗病毒过程。

此外,Winterling 等人^[64]发现多种流感病毒株(H1N1、H3N2、H7N7)能够诱导宿主细胞表达 lncRNA VIN(Virus inducible large intergenic ncRNAs)。随后证明,VIN 位于细胞核内,人为降低 VIN 表达可抑制流感病毒复制,表明宿主的 VIN 是被流感病毒所利用,病毒诱导表达的 VIN 参与调控病毒的复制。

表 2 在流感病毒感染过程中具有重要调控作用的宿主 lncRNAs

Table 2 lncRNAs that regulate infection by the influenza virus

lncRNAs	诱导表达情况	功能和作用机制	参考文献
lncRNA NRAV	流感病毒、仙台病毒、单纯疱疹病毒感染宿主细胞,NRAV 表达下调。	NRAV 表达下调能够影响组蛋白修饰,使位于 MxA 和 <i>ifitm3</i> 基因转录起始区的组蛋白 H3K4m3(转录激活标记)显著增多,而 H3K27m3 显著降低(转录抑制的标记)。从而使 MxA 和 IFITM3 表达量增多,抑制病毒复制。	[60]
lncRNA NEAT1	被流感病毒、单纯疱疹病毒以及 poly I:C 诱导表达上调。	NEAT1 能够促进存在于染色质之间的动态结构 Paraspeckles 的形成。使原本结合在 <i>il8</i> 基因启动子的 SFPQ 移位到 Paraspeckles,从而增加 IL8 的表达。	[61]
lncRNA BISPR	被不能抑制干扰素反应的流感病毒突变体和 I 型干扰素诱导表达上调。	促进抗病毒 ISG Bst2 的表达,抑制病毒复制。	[63]
VIN	被甲型流感病毒诱导表达上调	位于细胞核内,在流感病毒的蛋白合成以及复制过程中发挥重要作用。	[64]

4 其他 ncRNAs 在流感病毒与宿主互作过程中的作用

4.1 宿主 vtRNA 在流感病毒感染过程中的作用

Vaults 是一种存在于细胞质中的空心桶状结构的核糖核蛋白粒子,由多拷贝的三种蛋白以及小非编码 RNA(vtRNA)组成^[65]。人类 vtRNA 包含 vtRNA1-1、vtRNA1-2、vtRNA1-3 和 vtRNA2-1 四种,大小约为 80 个核苷酸。前期研究表明,Vaults 粒子大量存在于具有多重耐药的肿瘤细胞中^[66],揭示 vtRNA 与肿瘤细胞的耐药性密切相关。最新的

研究发现,野生型 H1N1 流感病毒能够诱导宿主细胞 vtRNA 的大量表达,而缺失 NS1 的 H1N1 流感病毒突变株则不能诱导 vtRNA 的表达^[67]。进一步研究发现,流感病毒是凭借其 NS1 蛋白诱导 vtRNA 的大量表达,而高表达的 vtRNAs 能够抑制 PKR 的活化,抑制了 PKR 所介导的宿主天然免疫^[67]。这些研究阐明了 vtRNAs 作为被病毒利用的宿主因子,在流感病毒拮抗宿主天然免疫中发挥重要作用^[67]。然而,NS1 调控 vtRNAs 表达的分子机制尚待研究。

4.2 病毒基因组编码的 ncRNAs 在流感病毒致病过程中的作用

如上文所述,宿主细胞产生的各种各样 ncRNAs 在病毒与宿主互动过程中的发挥重要作用。另一方面,近年来科学家们发现一些病毒基因组本身编码 ncRNAs,在病毒感染宿主的过程中表达病毒的 ncRNAs。例如,前人研究发现人类疱疹病毒 4 型编码的 ncRNAs 在病毒和宿主的相互作用过程中起着重要的调控作用^[68, 69]。Perez 等人^[70] 实验证明,流感病毒能够编码名为 svRNAs (Small viral RNAs) 的 ncRNAs。svRNAs 在宿主细胞中由 RNA 聚合酶 RdRp 的作用下转录生成,并且能够和 RdRp 相互作用,使病毒基因组从转录过程到复制过程转换,从而参与调控病毒基因组的复制。关于病毒基因组编码的 ncRNAs 的功能,仍有待于深入探讨。

5 小结与展望

流感病毒与宿主细胞的相互作用过程是极其复杂的。一方面宿主能够激活抗病毒免疫应答,分泌抗病毒因子来抵抗病毒的感染与复制;另一方面病毒为了能够在宿主细胞内稳定生存并产生子代病毒,必须通过其特有机理来拮抗宿主的抗病毒反应,包括利用或“绑架”ncRNAs 等宿主因子。目前积累的大量数据表明,miRNAs 和 lncRNAs 等 ncRNAs 在流感病毒感染宿主的过程中具有重要作用。miRNAs 通过靶向流感病毒基因或宿主基因,调节病毒基因的表达或调控流感病毒诱导的宿主细胞多种生物学过程,进而影响病毒的复制;lncRNAs 通过调控宿主的免疫系统,从而调节机体的抗病毒反应。但是关于 ncRNAs 在流感病毒感染过程中作用机制的研究仍有待深入。一方面,现在的研究主要聚焦在 miRNAs 和 lncRNA 在流感病毒感染中的功能,而多种 ncRNAs,如 snRNA (Small nuclear RNA)、snoRNA (Small nucleolar RNA) 等在流感病毒致病过程中是否发挥作用并不很清楚。另一方面,很多 miRNAs 和 lncRNAs 在流感病毒感染过程中的作用仍然所知甚少。如流感病毒感染可诱导宿主细胞中大量 lncRNAs 的差异性表达,只有很少一部分被研究证实在病毒与宿主的相互作用中的功能^[64]。因此深入研究 ncRNAs 在流感病毒与宿主互动过程中的作用,有助于进一步阐明流感病毒的致病机理,并为开发有效预防或治疗流感的药物奠定理论基础。

参考文献:

- [1] Sharma N, Singh S K. Implications of non-coding RNAs in viral infections [J]. *Rev Med Virol*, 2016, 26(5): 356-68.
- [2] Anderson D M, Anderson K M, Chang C L, et al. A micropeptide encoded by a putative long noncoding RNA regulates muscle performance [J]. *Cell*, 2015, 160(4): 595-606.
- [3] Hammond S M. An overview of microRNAs [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2015, 87: 3-14.
- [4] Guo G, Kang Q, Zhu X, et al. A long noncoding RNA critically regulates Bcr-Abl-mediated cellular transformation by acting as a competitive endogenous RNA [J]. *Oncogene*, 2015, 34(14): 1768-1779.
- [5] Gottfredsson M. [The Spanish flu in Iceland 1918. Lessons in medicine and history] [J]. *Laeknabladid*, 2008, 94(11): 737-745.
- [6] Reperant L A, Moesker F, Osterhaus A D. Influenza: from zoonosis to pandemic [J]. *ERJ Open Res*, 2016, 2(1).
- [7] Cockburn W C, Delon P J, Ferreira W. Origin and progress of the 1968-69 Hong Kong influenza epidemic [J]. *Bull World Health Organ*, 1969, 41(3): 345-348.
- [8] Girard M P, Tam J S, Assossou O M, et al. The 2009 A (H1N1) influenza virus pandemic: A review [J]. *Vaccine*, 2010, 28(31): 4895-4902.
- [9] Killip M J, Fodor E, Randall R E. Influenza virus activation of the interferon system [J]. *Virus Res*, 2015, 209: 11-22.
- [10] Iwasaki A, Pillai P S. Innate immunity to influenza virus infection [J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(5): 315-328.
- [11] Arora S, Lim W, Bist P, et al. Influenza A virus enhances its propagation through the modulation of Annexin-A1 dependent endosomal trafficking and apoptosis [J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(7): 1243-1256.
- [12] Wei H, Wang S, Chen Q, et al. Suppression of interferon lambda signaling by SOCS-1 results in their excessive production during influenza virus infection [J/OL]. *PLoS Pathog*, 2014, 10(1): e1003845.
- [13] Wang S, Li H, Chen Y, et al. Transport of influenza virus neuraminidase (NA) to host cell surface is regulated by ARHGAP21 and Cdc42 proteins [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(13): 9804-9816.
- [14] Landeras-Bueno S, Ortin J. Regulation of influenza virus infection by long non-coding RNAs [J]. *Virus Res*, 2016, 212: 78-84.

- [15] Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay [J]. *Nat Rev Genet*, 2010, 11(9): 597-610.
- [16] Fabbri M, Garzon R, Cimmino A, et al. MicroRNA-29 family reverts aberrant methylation in lung cancer by targeting DNA methyltransferases 3A and 3B [J]. *PNAS*, 2007, 104(40): 15805-15810.
- [17] Lee Y, Kim M, Han J, et al. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II [J]. *Embo J*, 2004, 23(20): 4051-4060.
- [18] Wang X, Xu X, Ma Z, et al. Dynamic mechanisms for pre-miRNA binding and export by Exportin-5 [J]. *Rna*, 2011, 17(8): 1511-1528.
- [19] Gregory R I, Chendrimada T P, Cooch N, et al. Human RISC couples microRNA biogenesis and posttranscriptional gene silencing [J]. *Cell*, 2005, 123(4): 631-640.
- [20] Wilson R C, Tambe A, Kidwell M A, et al. Dicer-TRBP complex formation ensures accurate mammalian microRNA biogenesis [J]. *Mol Cell*, 2015, 57(3): 397-407.
- [21] Cheloufi S, Dos Santos C O, Chong M M, et al. A dicer-independent miRNA biogenesis pathway that requires Ago catalysis [J]. *Nature*, 2010, 465(7298): 584-589.
- [22] Guil S, Caceres J F. The multifunctional RNA-binding protein hnRNP A1 is required for processing of miR-18a [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2007, 14(7): 591-596.
- [23] Wei Y, Li L, Wang D, et al. Importin 8 regulates the transport of mature microRNAs into the cell nucleus [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(15): 10270-10275.
- [24] Bartel D P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions [J]. *Cell*, 2009, 136(2): 215-233.
- [25] Meister G, Tuschl T. Mechanisms of gene silencing by double-stranded RNA [J]. *Nature*, 2004, 431(7006): 343-349.
- [26] Liu J, Carmell M A, Rivas F V, et al. Argonaute2 is the catalytic engine of mammalian RNAi [J]. *Science*, 2004, 305(5689): 1437-1441.
- [27] Fabian M R, Cieplak M K, Frank F, et al. miRNA-mediated deadenylation is orchestrated by GW182 through two conserved motifs that interact with CCR4-NOT [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2011, 18(11): 1211-1217.
- [28] Fabian M R, Mathonnet G, Sundermeier T, et al. Mammalian miRNA RISC recruits CAF1 and PABP to affect PABP-dependent deadenylation [J]. *Mol Cell*, 2009, 35(6): 868-80.
- [29] Esteller M. Non-coding RNAs in human disease [J]. *Nat Rev Genet*, 2011, 12(12): p. 861-874.
- [30] Quinn J J, Chang H Y. Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function [J]. *Nat Rev Genet*, 2016, 17(1): 47-62.
- [31] Cabili M N, Trapnell C, Goff L, et al. Integrative annotation of human large intergenic noncoding RNAs reveals global properties and specific subclasses [J]. *Genes Dev*, 2011, 25(18): 1915-1927.
- [32] Satpathy A T, Chang H Y. Long noncoding RNA in hematopoiesis and immunity [J]. *Immunity*, 2015, 42(5): p. 792-804.
- [33] Zhang Y, Cao X. Long noncoding RNAs in innate immunity [J]. *Cell Mol Immunol*, 2016, 13(2): 138-147.
- [34] Prensner J R, Chinnaiyan A M. The emergence of lncRNAs in cancer biology [J]. *Cancer Discov*, 2011, 1(5): 391-407.
- [35] Martianov I, Ramadass A, Serra Barros A, et al. Repression of the human dihydrofolate reductase gene by a non-coding interfering transcript [J]. *Nature*, 2007, 445(7128): 666-670.
- [36] Krystal G W, Armstrong B C, Battey J F. N-myc mRNA forms an RNA-RNA duplex with endogenous antisense transcripts [J]. *Mol Cell Biol*, 1990, 10(8): 4180-4191.
- [37] Lecellier C H, Dunoyer P, Arar K, et al. A cellular microRNA mediates antiviral defense in human cells [J]. *Science*, 2005, 308(5721): 557-560.
- [38] Wu Z, Hao R, Li P, et al. MicroRNA expression profile of mouse lung infected with 2009 pandemic H1N1 influenza virus [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e74190.
- [39] Zhao L, Zhu J, Zhou H, et al. Identification of cellular microRNA-136 as a dual regulator of RIG-I-mediated innate immunity that antagonizes H5N1 IAV replication in A549 cells [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 14991.
- [40] Ingle H, Kumar S, Raut A A, et al. The microRNA miR-485 targets host and influenza virus transcripts to regulate antiviral immunity and restrict viral replication [J]. *Sci Signal*, 2015, 8(406): ra126.
- [41] Ludwig S, Planz O. Influenza viruses and the NF-kappaB signaling pathway- towards a novel concept of antiviral therapy [J]. *Biol Chem*, 2008, 389(10): 1307-1312.
- [42] Zhang X, Dong C, Sun X, et al. Induction of the cellular miR-29c by influenza virus inhibits the innate immune response through protection of A20 mRNA [J].

- Biochem Biophys Res Commun, 2014, 450(1): 755-761.
- [43] Buggele W A, Krause K E, Horvath C M. Small RNA profiling of influenza A virus-infected cells identifies miR-449b as a regulator of histone deacetylase 1 and interferon beta [J/OL]. PLoS One, 2013, 8(9): e76560.
- [44] Lin J, Chen Y T, Xia J, et al. MiR674 inhibits the neuraminidase-stimulated immune response on dendritic cells via down-regulated Mbnl3 [J]. Oncotarget, 2016, 7(31):48978-48994.
- [45] Mori I, Komatsu T, Takeuchi K, et al. In vivo induction of apoptosis by influenza virus [J]. J Gen Virol, 1995, 76 (Pt 11): 2869-2873.
- [46] Turpin E, Luke K, Jones J, et al. Influenza virus infection increases p53 activity: role of p53 in cell death and viral replication [J]. J Virol, 2005, 79(14): 8802-8811.
- [47] Kurokawa M, Koyama A H, Yasuoka S, et al. Influenza virus overcomes apoptosis by rapid multiplication [J]. Int J Mol Med, 1999, 3(5): 527-530.
- [48] Wurzer W J, Planz O, Ehrhardt C, et al. Caspase 3 activation is essential for efficient influenza virus propagation [J]. Embo j, 2003, 22(11): 2717-2728.
- [49] Guan Z, Shi N, Song Y, et al. Induction of the cellular microRNA-29c by influenza virus contributes to virus-mediated apoptosis through repression of antiapoptotic factors BCL2L2 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 425(3): 662-667.
- [50] Othumpangat S, Noti J D, Beezhold D H. Lung epithelial cells resist influenza A infection by inducing the expression of cytochrome c oxidase VIc which is modulated by miRNA 4276 [J]. Virology, 2014, 468-470: 256-264.
- [51] Fan N, Wang J. MicroRNA 34a contributes to virus-mediated apoptosis through binding to its target gene Bax in influenza A virus infection [J]. Biomed Pharmacother, 2016, 83: 1464-1470.
- [52] Khongnomnan K, Makkoch J, Poomipak W, et al. Human miR-3145 inhibits influenza A viruses replication by targeting and silencing viral PB1 gene [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2015, 240(12): 1630-1639.
- [53] Tang X, Zhang H, Song Y, et al. Hemagglutinin-targeting Artificial MicroRNAs Expressed by Adenovirus Protect Mice From Different Clades of H5N1 Infection [J/OL]. Mol Ther Nucleic Acids, 2016, 5: e311.
- [54] Feng C, Tan M, Sun W, et al. Attenuation of the influenza virus by microRNA response element in vivo and protective efficacy against 2009 pandemic H1N1 virus in mice [J]. Int J Infect Dis, 2015, 38: 146-152.
- [55] Perez J T, Pham A M, Lorini M H, et al. MicroRNA-mediated species-specific attenuation of influenza A virus [J]. Nat Biotechnol, 2009, 27(6): 572-576.
- [56] Shen X, Sun W, Shi Y, et al. Altered viral replication and cell responses by inserting microRNA recognition element into PB1 in pandemic influenza A virus (H1N1) 2009 [J]. Mediators Inflamm, 2015, 2015: 976575.
- [57] Peng X, Gralinski L, Armour C D, et al. Unique signatures of long noncoding RNA expression in response to virus infection and altered innate immune signaling [J/OL]. MBio, 2010, 1(5). pii:e00206-10.
- [58] Josset L, Tchitchek N, Gralinski L E, et al. Annotation of long non-coding RNAs expressed in collaborative cross founder mice in response to respiratory virus infection reveals a new class of interferon-stimulated transcripts [J]. RNA Biol, 2014, 11(7): 875-890.
- [59] Carpenter S. Long noncoding RNA: Novel links between gene expression and innate immunity [J]. Virus Res, 2016, 212: 137-145.
- [60] Ouyang J, Zhu X, Chen Y, et al. NRAV, a long non-coding RNA, modulates antiviral responses through suppression of interferon-stimulated gene transcription [J]. Cell Host Microbe, 2014, 16(5): 616-626.
- [61] Imamura K, Imamachi N, Akizuki G, et al. Long non-coding RNA NEAT1-dependent SFPQ relocation from promoter region to paraspeckle mediates IL8 expression upon immune stimuli [J]. Mol Cell, 2014, 53(3): 393-406.
- [62] Mangeat B, Cavagliotti L, Lehmann M, et al. Influenza virus partially counteracts restriction imposed by tetherin/BST-2 [J]. J Biol Chem, 2012, 287(26): 22015-22029.
- [63] Barriocanal M, Carnero E, Segura V, et al. Long Non-Coding RNA BST2/BISPR is Induced by IFN and Regulates the Expression of the Antiviral Factor Tetherin [J]. Front Immunol, 2014, 5: 655.
- [64] Winterling C, Koch M, Koeppl M, et al. Evidence for a crucial role of a host non-coding RNA in influenza A virus replication [J]. RNA Biol, 2014, 11(1): 66-75.
- [65] Steiner E, Holzmann K, Elbling L, et al. Cellular functions of vaults and their involvement in multidrug resistance [J]. Curr Drug Targets, 2006, 7(8): 923-934.
- [66] Kickhoefer V A, Rajavel K S, Scheffer G L, et al

- Vaults are up-regulated in multidrug-resistant cancer cell lines [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(15): 8971-8974.
- [67] Li F, Chen Y, Zhang Z, et al. Robust expression of vault RNAs induced by influenza A virus plays a critical role in suppression of PKR-mediated innate immunity [J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(21): 10321-10337.
- [68] Yao Y, Nair V. Role of virus-encoded microRNAs in Avian viral diseases [J]. *Viruses*, 2014, 6(3): 1379-1394.
- [69] Pfeffer S, Zavolan M, Grasser F A, et al. Identification of virus-encoded microRNAs [J]. *Science*, 2004, 304(5671): 734-736.
- [70] Perez J T, Varble A, Sachidanandam R, et al. Influenza A virus-generated small RNAs regulate the switch from transcription to replication [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(25): 11525-11530.

Role of Non-coding RNAs in Interactions between Host and Influenza Virus

YU Ziding¹, CAI Binxiang¹, ZHANG Lanlan¹, CHEN Ji-Long^{1,2*}

(1. College of Animal Science, Fujian Agriculture and Forestry University, Fuzhou 350002, Fujian Province, China;

2. CAS Key Laboratory of Pathogenic Microbiology and Immunology, Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

Abstract: Non-coding RNAs (ncRNAs) are a class of RNAs that have no potential for protein coding. Increasing numbers of studies have provided strong evidence that ncRNAs play important roles in regulation of various biologic processes, including interactions between viruses and the host. Influenza viruses remain a major threat to human health and animal livestock. Interactions between the host and mutations of influenza viruses are very complicated. Recent data have shown that many ncRNAs play important roles in the interactions between influenza viruses and the host. Understanding the function of these ncRNAs in the infection and replication of influenza viruses is very important to elucidate the pathogenesis of these viruses, and to provide strategies for the prevention and control of influenza. This review summarizes the ncRNAs that act as key regulators of interactions between the host and influenza viruses.

Key words: ncRNAs; miRNAs; lncRNAs; Influenza virus; Innate immunity

*Corresponding author: CHEN Ji-Long, Tel: +86-10-64807300, Fax: +86-10-64807980, E-mail: chenjl@im.ac.cn