长链非编码RNA调控流感病毒感染致病的作用

闵洁^{1,2}, 曹影^{1,3}, 李晶^{1,2*}, 刘文军^{1,2*}

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

2. 中国科学院大学, 北京 100049;

3. 中国科学技术大学生命科学学院, 合肥 230000

* 联系人, E-mail: lj418@163.com; liuwj@im.ac.cn

收稿日期: 2018-09-25; 接受日期: 2018-10-11; 网络版发表日期: 2018-12-11

国家重点研发计划(批准号: 2016YFD0500206)和国家自然科学基金(批准号: 31630079)资助

摘要 长链非编码RNA(long non-coding RNAs, lncRNAs)是一类转录本长度超过200 nt的RNA分子, 参与转录前调控、转录调控及转录后调控等生命活动. 流感病毒的宿主谱较为广泛, 能感染人、禽类、马(*Equus caballus*)和猪(*Sus*)等动物, 曾引起多次世界性大流行, 持续给人类健康、畜禽养殖造成重大威胁, 且与宿主互作机制十分复杂. 近年来研究表明, 流感病毒感染宿主过程中能诱导机体产生大量lncRNAs, 这些lncRNAs能与多种生物大分子互作, 直接或间接在宿主的抗病毒途径或流感病毒的复制中发挥着重要调控作用. 揭示这些lncRNAs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制具有重要意义. 鉴于此, 本文对在流感病毒感染中发挥重要调控作用的lncRNAs进行综述, 旨在增强我们对lncRNAs的认识, 为流感的防控提供借鉴和参考.

关键词 流感病毒, 长链非编码RNA, 感染致病, 天然免疫

A型流感病毒(influenza A virus, IAV)是引起流感爆发的主要病原, 曾引起4次世界性大流行并导致每年爆发季节性流行病, 从1918年的西班牙流感到2009年的猪流感, 再到2018年季节性流感, 上千万人死于流感爆发, 畜禽捕杀不计其数, 给人类健康和畜禽养殖造成重大威胁并产生经济损失^[1~3]. 随着高通量测序等现代生物技术的高速发展, 长链非编码RNAs(long non-coding RNAs, lncRNAs)的重要生物学功能逐渐被研究人员认识. 长链非编码RNAs是一类转录本长度超过200 nt的RNA分子^[4], 它们大多数被认为缺乏编码蛋白质的能力, 以RNA的形式在多种层面上如表观遗传

调控、转录调控以及转录后调控等调控基因的表达水平. 目前, 超过98%的人类基因组被转录成非编码RNA(ncRNAs), 而大部分的转录本归为长链非编码RNAs(lncRNAs)^[5]. 在过去几年间, 在SARS冠状病毒(SARS-CoV)感染的小鼠(*Mus musculus*)体内和IAV感染的人类肺脏细胞内发现了数以千计的lncRNAs^[6~8]. 如此数量庞大的lncRNAs在常见病毒感染的细胞或宿主体内差异性的表达, 提示lncRNAs在宿主细胞内所发挥的重要作用.

随着对lncRNAs研究的深入, lncRNAs可参与DNA, RNA或蛋白结合, 调控转录、mRNA稳定和蛋

引用格式: 闵洁, 曹影, 李晶, 等. 长链非编码RNA调控流感病毒感染致病的作用. 中国科学: 生命科学, 2018, 48: 1263–1272

Min J, Cao Y, Li J, et al. Regulation of influenza virus infection by long non-coding RNAs (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2018, 48: 1263–1272, doi: 10.1360/N052018-00190

白质翻译等生物学过程^[9]。值得关注的是,近年来lncRNAs调控流感病毒与宿主相互作用的报道越来越多,研究lncRNAs的功能及其与病毒致病性之间的关联显得尤为重要。因此,本文对流感病毒感染中发挥重要调控作用的lncRNAs加以综述,旨在加强对lncRNAs的认识,为流感病毒的基础研究提供借鉴和参考。

1 长链非编码RNA的基本特性

1.1 lncRNAs的基本概念和特性

lncRNAs是RNA聚合酶II或III作用下的转录产物,具有5'端帽子且有或无3'端聚腺苷酸化尾部^[10]。基于基因组位置的差异及其与邻近蛋白质编码基因的关系,lncRNAs分为正义、反义、双向、内含、基因间、转录的伪基因lncRNAs以及增强子RNA(eRNA)^[11,12]。lncRNAs主要分布在细胞核、细胞质及外泌体中,与mRNA相比,lncRNAs序列保守性较差,表达具有细胞特异性且受多种刺激因素调控^[13]。同时,lncRNAs的转录发生在生物体发育过程中特定的时间和组织中,转录过程受到严格的调控。lncRNAs的启动子区域以及剪切位点与蛋白编码基因具有一定的相似性^[14],lncRNAs转录剪切后即可折叠成特定的三级结构,与多种生物大分子相互作用,不需要翻译过程,因此lncRNAs可以作为效应物提高调控效率^[15,16]。

1.2 lncRNAs在人类疾病中的作用

越来越多的lncRNAs被鉴定为人类疾病的重要调节因子,它们通过各种机制参与细胞过程,发挥信号转导、诱饵、引导及支架等作用^[17]。例如,在DNA损伤刺激后,P53蛋白诱导转录产生lncRNA *PANDA*,通过作用于核转录因子NF- κ B,从而抑制凋亡前体基因的表达,破坏NF- κ B依赖的凋亡通路,使细胞周期停滞^[18]。lncRNA *HOTAIR*可作为支架募集PRC2,导致H3K27甲基化,改变基因表达水平,增加癌症的侵袭和转移能力,反之HOTAIR的缺失可以抑制癌症^[19]。lncRNA *BACE1-AS*可与BACE1 mRNA形成RNA双链,增强BACE1 mRNA的稳定性,这表明lncRNA在阿尔兹海默症发展过程中发挥重要作用^[20]。另有文献报道,lncRNA *BGL3*可作为一种竞争性内源RNA与microRNA结合,有利于肿瘤抑制基因*PTEN*的翻译^[21]。

1.3 lncRNAs在病毒感染中的作用

研究人员已证明lncRNAs在病毒感染和抗病毒免疫反应中起重要作用。报道称A型流感病毒(IAV)、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)、人免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)、单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)等均能调节宿主细胞中多种lncRNAs的表达。lncRNA *GAS5*通过与HCV NS3蛋白结合,抑制HCV感染^[22],而lncRNA *CMPK2*作为调控编码蛋白ISGs的负调节因子,敲低后可抑制HCV复制^[23]。lncRNA *NEAT1*可增强IL8的转录,调节HIV-1转录后表达^[24,25]。lncRNA *NKILA*可通过阻断IKK诱导的NF- κ B磷酸化,防止I κ B降解来抑制NF- κ B信号转导^[26]。IAV感染诱导的lncRNA *NR4V*可抑制干扰素诱导基因的转录,从而负向调节抗病毒天然免疫过程^[7],其关键因子如何参与信号通路来增强IFN- β 产生的机理尚未明确。

2 在流感病毒感染过程中lncRNAs表达变化及调控作用

流感病毒寄生于宿主细胞中,依赖细胞促进自身复制并抑制宿主的抗病毒反应。在流感病毒生命周期中,病毒和宿主细胞之间存在着相互作用及表达调控。2010年,Peng等人^[8]发现流感病毒诱导小鼠胚胎成纤维细胞中大量lncRNAs差异性表达,随后Josset等人^[6]也证实了这一现象,这提示lncRNAs在流感病毒与宿主的互作中发挥重要作用。一系列研究证明,lncRNAs在流感病毒感染过程中通过表观遗传学修饰、干扰素依赖或非依赖等方式发挥着调控作用(表1)。

2.1 lncRNAs调控宿主细胞天然免疫

天然免疫作为宿主机体的防御屏障对抵御病毒的侵袭发挥着重要的作用。流感病毒感染宿主细胞后,宿主细胞可以通过模式受体来识别病原相关模式分子,从而激活宿主天然免疫反应,进而诱导干扰素和促炎症细胞因子等抗病毒因子的产生,诱发抗病毒天然免疫反应^[39]。Guttman等人^[40]利用脂多糖刺激小鼠骨髓来源的树突状细胞诱导产生了20个lncRNAs,首次证明lncRNAs在宿主细胞天然免疫反应中发挥着潜在作用。lncRNAs通过碱基互补配对和形成特定的空间结构,与DNA, mRNA, microRNA及蛋白质等生物大分

表 1 在流感病毒感染过程中发挥调控作用的宿主lncRNAs

lncRNAs	简述	诱导因素	转录情况	功能及作用机制	参考文献
NEAT1/VINC/Linc00084	核旁斑点组装转录本1, 病毒诱导的非编码RNA	IAV, HSV, HIV, HTNV, polyI:C	上调	通过与SFPQ相互作用并将其重新定位来促进抗病毒IL8的表达; 增加RIG-I和DDX60的表达, 导致IFN-β的产生增加	[24,25,27~29]
NRAV/DYNLL1-AS1	抗病毒的负调节剂, DYNLL1的反义RNA	IAV, SeV, HSV, MDRV	下调	通过促进H3K27me3(转录抑制标记)和抑制其启动子上的H3K4me3(转录激活标记)来抑制MxA和IFITM3基因的转录, 从而有利于病毒复制	[7]
BISPR/LncBST2	BST2干扰素刺激正向调节因子	IFN-α2, IFN-I, IAV (PR8ΔNS1), VSV(M51R), HCV, HEV	上调	促进抗病毒ISG BST2/tetherin的表达	[30,31]
EGOT	嗜酸性粒细胞个体发育转录本	IFN-α2, IAV, HCV, SFV	上调	抑制ISGs(GBP1, ISG15, Mx1, BST2, ISG56, IFI6和IFITM1)的表达	[32]
ACOD1/LOC102637961	通过其邻近的编码基因Acod1鉴定的lncRNA	IAV, HSV, SeV, VSV, VACV	上调	通过与GOT2相互作用促进病毒感染和复制, 并增加其催化活性, 以产生病毒复制所需的关键代谢物	[33,34]
VIN/Linc01191	病毒诱导型lncRNA	IAV, VSV	上调	位于细胞核内, 通过干扰素非依赖途径有利于病毒蛋白(HA, NP, NS1和M2)的表达和病毒的复制	[35]
ISG20/ NONHSAG017802	与ISG20定位到相同染色体位点, 大部分序列相同	IAV, SeV, polyI:C, IFN-β	上调	lnc-ISG20作为内源竞争性RNA结合miR-326, 将ISG20的mRNA释放出来, 从而抑制IAV复制的机制	[36]
PAAN/ LINC01988	PA相关非编码RNA	IAV	上调	IAV对lncRNA-PAAN表达的特异性上调, lncRNA-PAAN能结合PA促进病毒RNA聚合酶的组装, 因此保证了有效的病毒RNA合成	[37]
ISG15	邻近ISG15	IFN-α2, IFN-λ, IAV (PR8ΔNS1), VSV (M51R), HCV1	上调	NA	[30]
ISR2	GBP1的假基因	IFN-α2, IFN-β, HCV1, IAV (PR8ΔNS1), HIV	上调	NA	[38]
ISR8/ AC116366.6	邻近 IRF1	IFN-α2, IFN-β, HCV1, IAV (PR8ΔNS1)	上调	NA	[38]

子互作, 在宿主细胞天然免疫中影响基因的表达, 包括组蛋白修饰、与转录因子的互作、特定蛋白的转录等^[41].

组蛋白修饰是基因转录调控的关键步骤, Wang等人^[15]提出lncRNAs参与该过程的调控. lncRNAs能将组蛋白修饰复合物募集到特定的基因, 如lncRNA NeST通过与WDR5结合招募MLL/Ash2L/RbBP5复合物, 从

而反式激活γ干扰素基因^[42]. 此外, lncRNAs还通过对转录起始位点的组蛋白修饰调节宿主的抗流感先天免疫应答. Ouyang等人^[7]发现在流感病毒感染宿主细胞后由*dynll1*基因反义链转录的lncRNA *NRAV*表达水平显著下调, 而抗病毒蛋白MxA和IFITM3的表达显著上升, 进一步研究表明, *NRAV*降低导致转录起始位点组蛋白H3上的K4的三甲基化显著增加, 而K27的三甲基

化显著减少(H3K4me3为转录激活标记, H3K27me3为转录抑制标记), 从而使得关键的抗流感病毒干扰素诱导基因MxA和IFITM3表达量增加来抑制流感病毒。

lncRNAs可通过与转录因子的互作来发挥作用。细胞核内的lncRNAs可通过与基因特异性转录激活因子结合, 传导细胞信号并抑制其活性, 如PANDA和Gas5^[18,43]。由poly I:C诱导上调的lncRNA *NEAT1*, 参与一系列先天免疫相关基因的表达, 如IL8, RIG- I 和DDX60^[24,27,44]。研究发现NEAT1对RNA聚合酶II转录有关的核旁斑点的形成必不可少, 并且核旁斑点可与人脯氨酸/谷氨酰胺富含性剪接因子(SFPQ/PSF)结合^[45-48], SFPQ/PSF则充当IL8启动子的抑制剂。流感病毒入侵导致NEAT1上调, 促进大量核旁斑点形成, SFPQ/PSF从IL8启动子转移至核旁斑点, 从而激活抗病毒IL8的表达^[24]。

lncRNAs参与调控转录和特定基因的表达。lncRNAs可通过RNA聚合酶II来调控大多数的转录, 从而影响宿主天然免疫相关基因的转录。如IL-1 α 的反义产物AS-IL1 α 位于细胞核中, 并未改变IL-1 α mRNA的稳定性, 相反AS-IL1 α 能将RNA聚合酶II募集到IL-1 α 启动子^[49]。lncRNAs还可以通过与异质核糖核蛋白(hnRNPs)相互作用来调控转录。如lncRNA *THRIL*与hnRNP-L, lncRNA *Cox2*与hnRNP-A/B和A2/B1相互作用分别来调控TNF- α 和CCL5的转录^[50,51]。另外, lncRNAs对基因表达的调节可通过基因座特异性的方式进行。lncRNA *BISPR*通过充当bst2的侧翼基因从而调节抗病毒反应, BISPR被IAV和I型干扰素诱导上调, 抑制BISPR会导致ISG BST2表达水平特异性降低^[30]。

2.2 lncRNAs与干扰素相关调控途径的作用

在感染流感病毒的小鼠模型中检测到数百种lncRNAs的表达^[8], 其中较多在I型干扰素信号传导的下游起调节作用。流感病毒主要被宿主细胞的RIG-I样受体识别, 从而刺激I型干扰素的产生, 触发宿主抗病毒级联免疫反应。近年来, 已有文献报道称, I型干扰素可对先天免疫系统的抗病毒作用产生广泛影响, 其抑制病毒复制的能力在很大程度上依赖于对干扰素刺激基因(interferon-stimulated genes, ISGs)的诱导作用^[52]。干扰素(interferon- γ , IFN)是一类细胞因子, 靶细胞在感染病毒后IFN被主动转录, 随后IFN与其相应的受体结合, 并通过JAK-STAT信号转导途径诱

导ISGs表达, 建立抗病毒状态, 以自分泌或旁分泌方式发挥抗病毒作用^[53]。在IFN α 处理的动物肝细胞及HuH7细胞中, 均发现数百种lncRNAs的差异表达, 包括干扰素刺激产生的长链非编码RNAs(ISRs)和干扰素作用下调的长链非编码RNAs(IDRs)。这些研究强烈暗示了lncRNAs与干扰素之间的密切关系^[6,23,30,38], 如图1所示。

lncRNAs可与邻近ISGs共同表达并对其进行调控。例如, 干扰素诱导基因bst2能够抑制子代流感病毒的释放, 从而发挥抗病毒作用^[54]。lnc *BST2*与bst2共享启动子且在流感感染过程中共表达, 从而正向调控bst2基因的转录^[30], 其中lnc *BST2*的表达依赖于JAK-STAT信号转导途径。ISR2, ISR8和lnc *ISG15*被IFN和IAV (PR8-NS1)诱导产生, 其基因座分别接近ISGs GBP1, IRF1和ISG15^[30,38]。在IAV刺激下, ISR2, ISR8, ISG15表达量及其邻近基因表达量均显著增加^[30,38]。上述研究表明ISR2, ISR8和ISG15在病毒感染和干扰素调控中参与重要作用, 但具体机制尚不明确。

最近有研究发现, lncRNA *NEAT1*在流感病毒感染的宿主细胞中显著上调, 且细胞因子IL8的表达依赖NEAT1^[24], NEAT1通过RIG- I 信号传导促进干扰素反应^[27]。NEAT1消除SFPQ/PSF对RIG- I 和DDX60基因的转录抑制作用, 从而增加转录因子IRF7的表达量, 进一步诱导表达干扰素和NEAT1, 从而抑制病毒的复制^[27]。除此之外, NEAT1还与HEXIM1形成多亚基复合物与特定蛋白相互作用, 募集STING和激活IRF3, 启动I型干扰素的激活途径^[28]。

此外, 病毒能“绑架”宿主lncRNAs, 从而抑制干扰素信号传导途径, 促进自身增殖。lncRNA *EGOT*可被流感病毒诱导, 作为抗病毒反应的负调节因子^[32]。lncRNAs能够通过干扰素非依赖途径进行调控, lncRNA *VIN*, lncRNA *PAAN*和lncRNA *ACOD1*均能被流感病毒诱导产生且被病毒“绑架”^[33-35,37]。研究显示lncRNA *VIN*为病毒诱导型lncRNA, A型流感病毒感染后上调^[35], 敲除VIN可导致病毒复制和病毒基因表达的显著减少^[35], 而VIN如何促进病毒基因表达和复制仍有待进一步研究。Wang等人^[37]研究发现, lncRNA *PAAN*通过与流感病毒RNA聚合酶复合物的关键组分PA结合, 促进病毒RNA聚合酶的组装和病毒RNA合成。有趣的是, lncRNA *ACOD1*可通过调节宿主细胞代谢来促进流感病毒感染, 它直接与细胞质中的代谢

图 1 lncRNAs与干扰素调控途径的作用模式图(网络版彩图)

酶谷氨酸-草酰乙酸转氨酶(GOT2)结合, 导致该酶的催化活性增加, 增强病毒复制所需的关键代谢物的产生^[33,34], 从而促进病毒复制。

3 lncRNAs与miRNAs互作在流感病毒感染过程中的作用

miRNAs是一类约22个核苷酸的小非编码RNA, 通过对转录后基因调控参与不同的生物学过程。大多数miRNAs基因由RNA聚合酶II转录, 经酶切后形成具有茎-环结构的前体miRNAs(pre-miRNAs)^[55]。Pre-miRNAs和(RNA-induced silencing complex, RISC)特定蛋白形成有酶活性的RNA诱导沉默复合物(RISC)^[56-59], 通过酶消化后产生成熟的miRNAs。近年来不少与疾病相关的研究报道称miRNAs与lncRNAs存在着相互作用(表2)。

3.1 miRNAs可调控lncRNAs的表达丰度

Yoon等人^[60,61]研究表明, RNA结合蛋白HuR被招募和促进miRNA let7家族成员与RISC中Ago2蛋白结合, 从而导致lncRNA *p21*及lncRNA *HOTAIR*的稳定性降低, 从而分别抑制靶标mRNAs的翻译和促进蛋白质的泛素化。Gernapudi等人^[62]研究发现, 在细胞核中的成熟miR-140可以与NEAT1相互作用, 导致NEAT1表达增加, 从而促进脂肪的生成。在流感病毒的研究中, 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。Ma等人^[67]研究发现, miRNA let-7c被流感病毒诱导上调, let-7c能通过抑制流感病毒M1蛋白的表达, 从而抑制流感病毒的复制。miR-33a由H1N1, H9N2, H3N2亚型流感病毒诱导上调, 通过靶向ARCNI1并抑制病毒核糖核蛋白活性来干扰IAV复制^[68]。miR-136由流感病毒H5N1诱导上调, 作

表 2 lncRNAs与miRNAs的相互作用汇总

lncRNAs	microRNAs	相互作用关系	相互作用后产生结果	参考文献
p21	let-7b	lncRNA降解	JUNB和CTNNB mRNA翻译被抑制	[60]
HOTAIR	let-7b	lncRNA降解	抑制Ataxin-1和Snurportin-1泛素化	[61]
NEAT1	miR-140	上调lncRNA	促进脂肪生成	[62]
LOC553103	EBV-miR-BART6-3p	下调lncRNA	抑制EBV相关的癌细胞迁移和侵袭	[63]
ISG20	miR-326	诱捕miRNA	促进ISG20的表达, 从而抑制流感病毒的复制	[36]
BACE1	miR-485-5p	竞争结合mRNA	增强BACE1 mRNA的稳定性	[20]
H19	let-7a,b,g,I; miR-675-5p; miR-675-3p	诱捕miRNA; miRNA前体	降低let-7家族的靶向性; 产生新的miRNA	[64~66]
BGL3	miR-17, miR-93, miR-20a, miR-20b, miR-106a, miR-106b	诱捕miRNA	促进肿瘤抑制基因PTEN的翻译	[21]

为RIG- I 的免疫激动剂起作用, 引起IL-6和IFN- β 的增加^[69].

3.2 lncRNAs可诱捕miRNAs来调控mRNA的翻译和稳定

lncRNAs可作为竞争性内源RNA(ceRNA)诱捕miRNAs发挥作用. 因lncRNAs中存在miRNAs靶向的mRNAs的序列, 通过相似序列诱捕miRNAs与lncRNAs结合并将mRNA释放出来, 从而拮抗miRNAs的功能. 研究发现, miR-326是ISG20和lnc ISG20的共有miRNA, 它作用于ISG20 mRNA的3'UTR, 抑制ISG20的翻译. 证实lnc ISG20可作为一种ceRNA与miR-326结合, 降低其对ISG20 mRNA的抑制作用, 从而提高ISG20蛋白水平, 达到抑制流感病毒复制的作用^[36].

lncRNAs除了以ceRNA的方式发挥作用外, lncRNAs还可以与miRNAs竞争性结合目标mRNAs. 例如lncRNA BACE1是BACE1部分序列反义互补的lncRNAs, 通过与BACE1的mRNAs的序列互补配对形成双链, 从而增强BACE1 mRNA的稳定性且阻止miR-485-5p与之结合, 避免miRNA-RISC介导的RNA降解^[70]. 另外, lncRNAs可以作为miRNAs产生的前体, 通过细胞内RNA剪接产生特异性miRNAs并增强靶标mRNAs的转录后调节^[64~66]. 以上为研究流感病毒提供了较好的切入点和研究思路.

4 总结与展望

流感病毒感染宿主机体的过程中能诱导机体产生大量的lncRNAs, 研究lncRNAs如何在病毒感染中发挥作用, 如何调控宿主的抗病毒免疫反应, 对于流感病毒跨物种传播及病毒性疾病的防控将具有指导意义. 目前对lncRNAs在流感病毒复制和如何参与先天免疫调控的研究非常少, 现有的研究仅局限于发现IAV感染宿主后lncRNAs存在差异表达这一现象, 但宿主所产生的lncRNAs在调节宿主免疫反应中所发挥的作用及其调控抗病毒天然免疫应答的机制尚不清楚.

有些lncRNAs具有病毒特异性, 如lncRNA PAAN只被IAV诱导, 而不被HIV-1的VSV-G假病毒、EV71及ZIKV诱导^[37], lncRNA V1N能被IAV诱导, 而不被B型流感病毒(influenza B virus, IBV)诱导^[35]. 对于IBV而言, 现无IBV诱导宿主细胞产生的lncRNAs的报道. 在病毒感染的细胞中, 宿主和病毒基因编码的各种非编码RNA在宿主和病毒之间的相互作用中形成调节网络, 因此, lncRNA和miRNA之间的相互作用可以作为研究工作较好的切入点. 另外, 最近的全基因组研究表明, 在脊椎动物中数以百种功能性微肽可能被lncRNAs编码^[71], 这使得现有长链非编码RNA的定义受到挑战, 也为lncRNAs的研究提供了新的思路. 同时, 在研究lncRNAs调控流感病毒的机制中, 能否发现一些被流感病毒“绑架”的宿主lncRNAs对其复制作用, 也是我们后续的研究重点. 现研究多局限于lncRNAs

参与JAK-STAT途径, 然而除了JAK-STAT途径, IFNs还通过激活其他STAT非依赖性途径起作用, 如丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)p38, 细胞外信号调节激酶(extra-cellular signal regulated kinase, ERKs)以及磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-kinases, PI3Ks)途径^[72,73], 能

否发现一些参与IFNs激活的其它信号通路, 也是后续的研究方向。

综上所述, 阐明在流感病毒感染中lncRNAs的功能, 有利于我们揭示流感病毒感染致病的作用, 为开发新的抗流感病毒药物开辟新的途径及理论支撑。

参考文献

- 1 Krug R M. An RNA-synthesizing machine. *Nature*, 2014, 516: 338–339
- 2 Paules C I, Marston H D, Eisinger R W, et al. The pathway to a universal influenza vaccine. *Immunity*, 2017, 47: 599–603
- 3 Smith G J D, Vijaykrishna D, Bahl J, et al. Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. *Nature*, 2009, 459: 1122–1125
- 4 Ponting C P, Oliver P L, Reik W. Evolution and functions of long noncoding mas. *Cell*, 2009, 136: 629–641
- 5 Djebali S, Davis C A, Merkel A, et al. Landscape of transcription in human cells. *Nature*, 2012, 489: 101–108
- 6 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. *RNA Biol*, 2014, 11: 875–890
- 7 Ouyang J, Zhu X, Chen Y, et al. NRAV, a long noncoding RNA, modulates antiviral responses through suppression of interferon-stimulated gene transcription. *Cell Host Microb*, 2014, 16: 616–626
- 8 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. *mBio*, 2010, 1, doi: 10.1128/mBio.00206-10
- 9 Kung J T Y, Colognori D, Lee J T. Long noncoding RNAs: past, present, and future. *Genetics*, 2013, 193: 651–669
- 10 Quinn J J, Chang H Y. Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function. *Nat Rev Genet*, 2016, 17: 47–62
- 11 Hung T, Chang H Y. Long noncoding RNA in genome regulation. *RNA Biol*, 2010, 7: 582–585
- 12 Pink R C, Wicks K, Caley D P, et al. Pseudogenes: pseudo-functional or key regulators in health and disease? *RNA*, 2011, 17: 792–798
- 13 Cabili M N, Trapnell C, Goff L, et al. Integrative annotation of human large intergenic noncoding RNAs reveals global properties and specific subclasses. *Genes Dev*, 2011, 25: 1915–1927
- 14 Ponjavic J, Ponting C P, Lunter G. Functionality or transcriptional noise? Evidence for selection within long noncoding RNAs. *Genome Res*, 2007, 17: 556–565
- 15 Wang K C, Chang H Y. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. *Mol Cell*, 2011, 43: 904–914
- 16 Xu C G, Yang M F, Ren Y Q, et al. Exosomes mediated transfer of lncrna uca1 results in increased tamoxifen resistance in breast cancer cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20: 4362–4368
- 17 Ouyang J, Hu J, Chen J L. Lncrnas regulate the innate immune response to viral infection. *WIREs RNA*, 2016, 7: 129–143
- 18 Hung T, Wang Y, Lin M F, et al. Extensive and coordinated transcription of noncoding rnas within cell-cycle promoters. *Nat Genet*, 2011, 43: 621–629
- 19 Gupta R A, Shah N, Wang K C, et al. Long non-coding rna hotair reprograms chromatin state to promote cancer metastasis. *Nature*, 2010, 464: 1071–1076
- 20 Faghihi M A, Modarresi F, Khalil A M, et al. Expression of a noncoding RNA is elevated in Alzheimer's disease and drives rapid feed-forward regulation of β -secretase. *Nat Med*, 2008, 14: 723–730
- 21 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. *Oncogene*, 2015, 34: 1768–1779
- 22 Qian X, Xu C, Zhao P, et al. Long non-coding RNA gas5 inhibited hepatitis c virus replication by binding viral ns3 protein. *Virology*, 2016, 492: 155–165
- 23 Kambara H, Niazi F, Kostadinova L, et al. Negative regulation of the interferon response by an interferon-induced long non-coding RNA. *Nucl Acids Res*, 2014, 42: 10668–10680
- 24 Imamura K, Imamachi N, Akizuki G, et al. Long noncoding RNA neat1-dependent sfpq relocation from promoter region to paraspeckle mediates

- il8 expression upon immune stimuli. *Mol Cell*, 2014, 53: 393–406
- 25 Zhang Q, Chen C Y, Yedavalli V S R K, et al. Neat1 long noncoding RNA and paraspeckle bodies modulate hiv-1 posttranscriptional expression. *mBio*, 2013, 4: e00596
- 26 Liu B, Sun L, Liu Q, et al. A cytoplasmic NF- κ B interacting long noncoding RNA blocks I κ B phosphorylation and suppresses breast cancer metastasis. *Cancer Cell*, 2015, 27: 370–381
- 27 Ma H, Han P, Ye W, et al. The long noncoding RNA NEAT1 exerts antihantaviral effects by acting as positive feedback for RIG-I signaling. *J Virol*, 2017, 91
- 28 Morchikh M, Cribier A, Raffel R, et al. Hexim1 and neat1 long non-coding RNA form a multi-subunit complex that regulates DNA-mediated innate immune response. *Mol Cell*, 2017, 67: 387–399.e5
- 29 Wang Z, Fan P, Zhao Y, et al. NEAT1 modulates herpes simplex virus-1 replication by regulating viral gene transcription. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74: 1117–1131
- 30 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. *Front Immunol*, 2015, 5
- 31 Paliwal D, Joshi P, Panda S K. Hepatitis E Virus (HEV) egress: role of BST2 (tetherin) and interferon induced long non-coding RNA (lncRNA) bispr. *PLoS ONE*, 2017, 12: e0187334
- 32 Carnero E, Barriocanal M, Prior C, et al. Long noncoding RNA EGOT negatively affects the antiviral response and favors HCV replication. *EMBO Rep*, 2016, 17: 1013–1028
- 33 Kotzin J J, Mowel W K, Henao-Mejia J. Viruses hijack a host lncRNA to replicate. *Science*, 2017, 358: 993–994
- 34 Wang P, Xu J, Wang Y, et al. An interferon-independent lncRNA promotes viral replication by modulating cellular metabolism. *Science*, 2017, 358: 1051–1055
- 35 Winterling C, Koch M, Koeppel M, et al. Evidence for a crucial role of a host non-coding RNA in influenza a virus replication. *RNA Biol*, 2014, 11: 66–75
- 36 Chai W, Li J, Shangguan Q, et al. Lnc-ISG20 inhibits influenza a virus replication by enhancing ISG20 expression. *J Virol*, 2018, 92
- 37 Wang J, Wang Y, Zhou R, et al. Host long noncoding RNA lncRNA-PAAN regulates the replication of influenza A virus. *Viruses*, 2018, 10: 330
- 38 Carnero E, Barriocanal M, Segura V, et al. Type I interferon regulates the expression of long non-coding RNAs. *Front Immunol*, 2014, 5: 548
- 39 McNab F, Mayer-Barber K, Sher A, et al. Type I interferons in infectious disease. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15: 87–103
- 40 Guttman M, Amit I, Garber M, et al. Chromatin signature reveals over a thousand highly conserved large non-coding RNAs in mammals. *Nature*, 2009, 458: 223–227
- 41 Mercer T R, Mattick J S. Structure and function of long noncoding RNAs in epigenetic regulation. *Nat Struct Mol Biol*, 2013, 20: 300–307
- 42 Gomez J A, Wapinski O L, Yang Y W, et al. The NeST long ncRNA controls microbial susceptibility and epigenetic activation of the interferon- γ locus. *Cell*, 2013, 152: 743–754
- 43 Kino T, Hurt D E, Ichijo T, et al. Noncoding RNA gas5 is a growth arrest- and starvation-associated repressor of the glucocorticoid receptor. *Sci Signal*, 2010, 3: ra8
- 44 Saha S, Murthy S, Rangarajan P N. Identification and characterization of a virus-inducible non-coding RNA in mouse brain. *J General Virol*, 2006, 87: 1991–1995
- 45 Chen L L, Carmichael G G. Long noncoding RNAs in mammalian cells: what, where, and why? *WIREs RNA*, 2010, 1: 2–21
- 46 Clemson C M, Hutchinson J N, Sara S A, et al. An architectural role for a nuclear noncoding rna: Neat1 RNA is essential for the structure of paraspeckles. *Mol Cell*, 2009, 33: 717–726
- 47 Sasaki Y T F, Ideue T, Sano M, et al. MEN ϵ/β noncoding RNAs are essential for structural integrity of nuclear paraspeckles. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 2525–2530
- 48 Sunwoo H, Dinger M E, Wilusz J E, et al. MEN ϵ/β nuclear-retained non-coding RNAs are up-regulated upon muscle differentiation and are essential components of paraspeckles. *Genome Res*, 2009, 19: 347–359
- 49 Chan J, Atianand M, Jiang Z, et al. Cutting edge: a natural antisense transcript, AS-IL1 α , controls inducible transcription of the proinflammatory cytokine IL-1 α . *J Immunol*, 2015, 195: 1359–1363
- 50 Carpenter S, Aiello D, Atianand M K, et al. A long noncoding RNA mediates both activation and repression of immune response genes. *Science*, 2013, 341: 789–792

- 51 Li Z, Chao T C, Chang K Y, et al. The long noncoding RNA THRIL regulates TNF α expression through its interaction with hnRNPL. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 1002–1007
- 52 Schoggins J W, Wilson S J, Panis M, et al. A diverse range of gene products are effectors of the type I interferon antiviral response. *Nature*, 2011, 472: 481–485
- 53 Borden E C, Sen G C, Uze G, et al. Interferons at age 50: past, current and future impact on biomedicine. *Nat Rev Drug Discov*, 2007, 6: 975–990
- 54 Mangeat B, Cavagliotti L, Lehmann M, et al. Influenza virus partially counteracts restriction imposed by tetherin/bst-2. *J Biol Chem*, 2012, 287: 22015–22029
- 55 Okamura K, Hagen J W, Duan H, et al. The mirtron pathway generates microRNA-class regulatory RNAs in *Drosophila*. *Cell*, 2007, 130: 89–100
- 56 Bartel D P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 2004, 116: 281–297
- 57 Ghildiyal M, Zamore P D. Small silencing RNAs: an expanding universe. *Nat Rev Genet*, 2009, 10: 94–108
- 58 Vasudevan S, Tong Y, Steitz J A. Switching from repression to activation: microRNAs can up-regulate translation. *Science*, 2007, 318: 1931–1934
- 59 Song L, Liu H, Gao S, et al. Cellular microRNAs inhibit replication of the H1N1 influenza A virus in infected cells. *J Virol*, 2010, 84: 8849–8860
- 60 Yoon J H, Abdelmohsen K, Srikantan S, et al. LincRNA-p21 suppresses target mRNA translation. *Mol Cell*, 2012, 47: 648–655
- 61 Yoon J H, Abdelmohsen K, Kim J, et al. Scaffold function of long non-coding RNA hotair in protein ubiquitination. *Nat Commun*, 2013, 4: 2939
- 62 Gernapudi R, Wolfson B, Zhang Y, et al. miR-140 promotes expression of long non-coding RNA NEAT1 in Adipogenesis. *Mol Cell Biol*, 2015, 311: MCB.00702-15
- 63 He B, Li W, Wu Y, et al. Epstein-barr virus-encoded mir-bart6-3p inhibits cancer cell metastasis and invasion by targeting long non-coding RNA loc553103. *Cell Death Dis*, 2016, 7: e2353
- 64 Cai X, Cullen B R. The imprinted h19 noncoding RNA is a primary microRNA precursor. *RNA*, 2007, 13: 313–316
- 65 Kallen A N, Zhou X B, Xu J, et al. The imprinted h19 lncRNA antagonizes let-7 microRNAs. *Mol Cell*, 2013, 52: 101–112
- 66 Vennin C, Spruyt N, Dahmani F, et al. H19 non coding RNA-derived miR-675 enhances tumorigenesis and metastasis of breast cancer cells by downregulating c-Cbl and Cbl-b. *Oncotarget*, 2015, 6: 29209–29223
- 67 Ma Y J, Yang J, Fan X L, et al. Cellular microRNA let-7c inhibits M1 protein expression of the H1N1 influenza A virus in infected human lung epithelial cells. *J Cell Mol Med*, 2012, 16: 2539–2546
- 68 Hu Y, Jiang L, Lai W, et al. MicroRNA-33a disturbs influenza A virus replication by targeting arn1 and inhibiting viral ribonucleoprotein activity. *J General Virol*, 2016, 97: 27–38
- 69 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. *Sci Rep*, 2015, 5: 14991
- 70 Faghihi M A, Zhang M, Huang J, et al. Evidence for natural antisense transcript-mediated inhibition of microRNA function. *Genom Biol*, 2010, 11: R56
- 71 Anderson D M, Anderson K M, Chang C L, et al. A micropeptide encoded by a putative long noncoding RNA regulates muscle performance. *Cell*, 2015, 160: 595–606
- 72 Platanius L C. Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signalling. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5: 375–386
- 73 Wang F, Ma Y, Barrett J W, et al. Disruption of ERK-dependent type I interferon induction breaks the myxoma virus species barrier. *Nat Immunol*, 2004, 5: 1266–1274

Regulation of influenza virus infection by long non-coding RNAs

MIN Jie^{1,2}, CAO Ying^{1,3}, LI Jing^{1,2*} & LIU WenJun^{1,2*}

1 Key Laboratory of Pathogenic Microbiology and Immunology, Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;

2 University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China;

3 School of Life Sciences, University of Science and Technology of China, Hefei 23000, China

Long non-coding RNA is a class of RNA molecules in which transcripts are longer than 200 nt, involved in the biological activities such as pre-transcriptional regulation, transcriptional regulation, and post-transcriptional regulation. The influenza viruses have a wide host spectrum and can infect animals such as humans, poultry, horses, and swine. Through its significant interaction with its hosts, these viruses have stirred up numerous worldwide pandemics and have caused serious threats to human health, as well as the industry of livestock and poultry. Recent studies have demonstrated that the infection of influenza viruses can also induce the production of a large number of lncRNAs in the host. These lncRNAs can interact with a variety of biological macromolecules and directly or indirectly play critical regulatory roles in the host's antiviral pathway or in the replication of influenza virus. This has made it necessary and meaningful to study and reveal the roles of these lncRNAs with respect to the infection and replication of influenza viruses in order to elucidate the pathogenesis mechanism of influenza virus. In view of the above, this paper presents a review of the behaviors of the lncRNAs, which are detrimental to the infection of influenza virus, to enhance our understanding of lncRNAs and provide more insight for the prevention and control of influenza.

influenza virus, long non-coding RNAs, infection, innate immunity

doi: [10.1360/N052018-00190](https://doi.org/10.1360/N052018-00190)