

## MicroRNA 调控固有免疫应答的分子机制\*

侯召华<sup>1)</sup> 张 建<sup>1)</sup> 田志刚<sup>1, 2)\*\*</sup>

(<sup>1)</sup>山东大学药学院免疫药理与免疫治疗研究所, 济南 250012; <sup>2)</sup>中国科学技术大学免疫学研究所, 合肥 230027)

**摘要** MicroRNA(miRNA)是近几年继 siRNA 之后非编码 RNA 研究的又一热点. 它通过与靶 mRNA 的特异性结合, 在转录后水平上对基因表达进行调控. 研究表明, miRNA 可能参与脊椎动物固有免疫应答的多个环节. 在病原微生物感染时, 它们不仅成为重要的固有免疫受体活化后的信号调节分子, 而且能够直接干扰病毒复制而发挥抗病毒效应. miRNA 可能与经典的固有免疫应答体系共同组成机体抵御病原微生物入侵的“第一道防线”. 同时, 病原微生物, 特别是病毒还可以通过自己编码 miRNA 或者改变宿主细胞 miRNA 表达谱直接或间接地干扰很多宿主免疫相关基因的表达, 实现逃逸机体免疫清除的目的. 因此, miRNA 水平的相互作用可能是病原微生物与其宿主展开免疫“博弈”的重要战场.

**关键词** miRNA, 3'-UTR, TLR, 固有免疫, 病毒  
**学科分类号** Q74

miRNA 是一类长度约为 20~25 nt 的非编码单链小分子 RNA(少数小于 20 nt). Lee 等<sup>[1]</sup>于 1993 年在研究线虫发育过程时发现了第一种 miRNA (*lin-4*), 到目前为止, 绝大多数研究结果都显示, miRNA 能够通过特异性的碱基配对抑制靶 mRNA 翻译或诱导剪切, 从而在转录后水平上对基因的表达进行负调控, 促进靶 mRNA 的快速脱腺苷酸化而使其易于降解也是 miRNA 抑制基因表达的机制之一<sup>[2]</sup>. 一种 miRNA 可以靶向多种基因的 mRNA, 而一种基因的 mRNA 也可能受到多种 miRNA 的共同调节. 迄今在生物界发现和鉴定的 miRNA 已经超过 5 000 种, 从病毒到高等脊椎动物的基因组中都含有 miRNA 的编码信息. 报道它们广泛参与生物系统发育、物质代谢、防御反应、肿瘤发生等众多生命过程的论文在过去两年中呈爆炸式增长, 每天都有新的研究结果涌现, 例如以转录因子 *c-Myb* 为靶基因的 miR-150 是脊椎动物 B 细胞发育中重要的信号分子<sup>[3]</sup>, 而 miR-8 则通过调节其靶基因 *atrophin* 的水平参与控制大脑中神经细胞凋亡, 从而可能成为神经退行性疾病的治疗靶点<sup>[4]</sup>. 最近 Steitz 等<sup>[5]</sup>则报道 miRNA 在某种情况下也具有转录激活作用. 这项最新发现突破了目前人们对于 miRNA 靶定方式的理解, 更提示 miRNA 很可能具有更多尚未得到揭示的生物学功能.

RNAi(RNA interference)是生物体清除病毒等外源核酸的古老机制. 植物细胞感染病毒后, 胞内会诱导产生大量 siRNA 对病毒核酸进行切割, 这是植物体抗病毒的重要途径; 另一方面, 植物病毒也可以转录并组装双链 RNA, 产生 siRNA 干扰宿主同源基因的表达, 这也是病毒致病的机制之一. 在低等动物(如线虫、果蝇)中同样存在类似过程<sup>[6, 7]</sup>. 随着 2001 年 Elbashir 等<sup>[8]</sup>证实 RNAi 现象也存在于哺乳动物细胞中后, 关于动物病毒及其他病原微生物与其宿主之间相互作用中 RNAi 是否存在及其意义的研究也就随之展开. 尽管高等脊椎动物已经进化出了专门的生物防御体系——免疫系统, 然而病原微生物(特别是病毒)与其宿主细胞之间的互作可能也早在胞内 RNA 水平上展开. 作为动物细胞中 RNAi 的主要执行者, miRNA 的确在动物抗病毒等微生物感染中发挥重要作用. 研究这些过程的分子机制将有助于深入理解 miRNA 在免疫应

\* 国家重点基础研究发展计划(973)(2006CB504303, 2004CB518807)、国家高技术研究发展计划(863)(2007AA021000)和国家自然科学基金(30671901, 30628014, 30571696)资助项目.

\*\* 通讯联系人.

Tel: 0531-88381980, E-mail: tzg@ustc.edu.cn

收稿日期: 2008-02-28, 接受日期: 2008-03-28

答中的地位及其生物学意义。

## 1 MicroRNA 与固有免疫应答

现代免疫学认为,固有免疫是机体在长期的种系发育与进化过程中逐渐形成的一种天然免疫防御功能,是宿主抵御病原微生物入侵的第一道防线。研究表明,miRNA 的表达作为细胞接收到外源或内源的压力信号后的一种早期反应,参与了固有免疫应答过程。某些 miRNA 的表达能够在细胞受到微生物感染后迅速发生变化,直接调节 TLR(Toll-like receptor)的表达从而在起始阶段控制整个免疫应答的范围和强度;另一些 miRNA 的表达则受到了固有免疫应答过程中信号通路的调节,继而改变其下游基因的表达水平,对免疫效应过程进行精细调控。这些成果不仅揭示了免疫应答过程中复杂信号传导的许多细节,也为利用 miRNA 靶向干预或治疗某些炎症相关分子导致的损伤及增强对病原微生物的清除提供了新的思路。

### 1.1 miRNA 对 TLR 信号通路的调节

Chen 等<sup>[9]</sup>最近报道,人胆囊上皮细胞能够表达 *let-7* miRNA 家族成员 *let-7i*,直接与 TLR4 mRNA 3'-UTR(3'-untranslation region)发生互补结合而调节其表达。体外实验证实,小球隐孢子虫感染后,*let-7* 通过 MyD88/NF- $\kappa$ B (myeloid differentiation primary response gene 88/nuclear factor- $\kappa$ B)依赖性途径被下调,同时伴有 TLR4 表达水平的提高。通过实验手段诱导 *let-7i* 的高表达则得到相反的结果。这说明 *let-7i* 可以通过调节 TLR4 的表达调控人胆囊上皮细胞对小球隐孢子虫感染的应答。miRNA 是否能够在更大范围内对其他 TLR 受体的表达进行直接调节从而在其他类型微生物感染的早期发挥作用值得探索。

### 1.2 TLR 信号通路对 miRNA 表达的调节及其意义

Baltimore D 领导的课题组<sup>[10,11]</sup>利用微阵列技术研究了 TLRs 信号通路活化后淋巴细胞 miRNA 的表达变化情况,发现 TLR2、TLR4 和 TLR9 的配体都能够依赖不同的衔接蛋白活化 NF- $\kappa$ B 和 AP-1 (activator protein -1),引起 miR-155 的积累,IFN- $\beta$  (interferon- $\beta$ )则需首先增强 TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ )的合成,通过 TNF- $\alpha$  自分泌途径活化自身 JNK(c-Jun NH<sub>2</sub>-terminal kinase)信号通路,进而刺激 miR-155 的产生。由于 miR-155 与很多肿瘤的发生密切相关,因此它似乎又为炎症过程与肿瘤发生之间的关系研究提供了新线索。研究同时发现,

TLR2、TLR4 和 TLR 5 的配体都能依赖 NF- $\kappa$ B 信号通路上调 miR-146a/b 的表达,而 TLR3、TLR 7 和 TLR 9 的配体则没有这一作用。荧光素酶报告基因检测显示,miR-146a/b 能够与 TRAF6(tumor necrosis factor receptor-associated factor 6)、IRAK1 (interleukin-1 receptor-associated kinase 1) mRNA 的 3'-UTR 互补结合抑制它们的表达,进而减弱下游信号传导,抑制 IL-1、TNF- $\alpha$  等炎症介质的产生。由此推测 miR-146 可能是 TLR 受体和相关细胞信号通路中的一种新的负向调节因子。

Moschos 等<sup>[12]</sup>也发现了许多可能参与炎症反应负向调节的 miRNA。他们研究了小鼠肺组织体外用 LPS 刺激后胞内 miRNA 的表达及它们随时间变化的情况,发现,伴随着 46 种 miRNA 的表达水平在刺激后 3 h 达到峰值,TNF- $\alpha$ 、KC(keratinocyte-derived chemokine)和 MIP-2(macrophage inflammation protein-2)三种炎症因子的表达水平开始下降。而应用地塞米松却不能逆转大多数 miRNA 的上调,表明这些 miRNA 的表达并不都受到经典的炎症相关转录因子 NF- $\kappa$ B 和 AP-1 信号通路的调控,详细机制仍需进一步研究。

Tili 等<sup>[13]</sup>则发现炎症因子表达的调节中存在着互相拮抗的 miRNA——miR-155 和 miR-125b 对 TNF- $\alpha$  的表达有相反的调节作用。小鼠巨噬细胞系 RAW264.7 受到 LPS 刺激后,miR-155 表达上调而 miR-125b 表达下调。进一步研究表明,miR-155 能够直接靶向调节 LPS 信号通路中的若干分子,包括 FADD (Fas-associated death domain protein)、IKK $\epsilon$  (I $\kappa$ kinase $\epsilon$ ) 和 Ripk1 (the receptor (TNFR superfamily)-interacting serine-threonine kinase 1),进而在多个环节上参与 TLR 及相关凋亡信号通路的活化,促进 TNF- $\alpha$  的产生,而 miR-125b 则能够直接靶向 TNF- $\alpha$  mRNA,从而抑制 TNF- $\alpha$  的产生。体内实验证实,B 细胞特异性高表达 miR-155 的转基因小鼠腹腔注射 LPS(lipopolysaccharide)后,能够产生高水平的 TNF- $\alpha$ ,对 LPS 和 D-氨基半乳糖诱导的休克也更加敏感。这一成果提示 miR-155 和 miR-125b 有望成为内毒素休克治疗的新靶点。

### 1.3 miRNA 直接调控炎症介质表达

定位在 mRNA 3'-UTR 的另一类与基因表达调控密切相关的保守区域——腺嘌呤/尿嘧啶富集元件(AU-rich elements, AREs)可影响 mRNA 的稳定性。科学家很早就发现,许多半衰期较短的细胞因子和原癌基因的 mRNA 含有较多这样的区域,似

乎与它们表达需要灵敏地调节有关<sup>[14]</sup>。Jing 等<sup>[15]</sup>的研究证实,哺乳动物细胞中 miR-16 能够直接结合 TNF- $\alpha$  mRNA 的 ARE,降低 mRNA 的稳定性并促进其降解,转染 miR-16 序列特异性互补寡核苷酸片段则能逆转这种作用。一种称为 TTP (tristetraprolin)的结合蛋白与 miR-16 在功能上彼此依赖,与 Ago/eIF2C (argonaute/eukaryotic initiation factor 2C)家族成员组成复合体,共同执行降解作用。MAPK 信号通路可以通过磷酸化与去磷酸化的方式调节 TTP 蛋白活性,进而调控 TNF- $\alpha$  mRNA 的稳定性。Steitz 等<sup>[16]</sup>则指出,miR-396-3 同样能够被募集到 TNF- $\alpha$  mRNA 的 ARE,但是它的功能作用却与细胞周期的运行状态有关——在细胞暂停增殖时其促进 mRNA 的翻译,上调 TNF- $\alpha$  的表达,而当细胞处于增殖期时依然抑制 TNF- $\alpha$  的产生。这一成果首次证明 miRNA 也具有激活基因表达的作用。

## 2 MicroRNA 对病毒感染与抗病毒免疫应答的调控

Pfeffer 等<sup>[16]</sup>于 2004 年从 EBV (epstein-barr virus)感染的细胞中发现了首个由病毒基因组编码的 miRNA。到目前为止,通过克隆鉴定和生物信息学手段预测到可能存在的病毒 miRNA 已有上百种,其中很多已经完成了序列鉴定和功能分析。对于高等动物病毒而言,其编码 miRNA 介导的 RNAi 除了广泛参与很多与病毒蛋白表达、基因组复制、颗粒组装等过程密切相关的自身基因表达的调节,也能够直接靶向调控许多宿主基因的表达,以利于自身的潜伏生存和逃避机体免疫系统对其的清除,甚至某些病毒还能够改变宿主固有免疫功能相关 miRNA 的表达而达到免疫逃逸的目的。与此相应,通过编码 miRNA 对病毒生命过程的诸多环节进行干扰也是高等动物细胞感染病毒后的一种天然反应,这种在进化过程中获得的广泛存在于生物界的抗病毒过程发生得更早,作用更为直接、高效。

### 2.1 病毒编码的 miRNA 与免疫逃逸

早在 2004 年,研究人员就发现 KSHV (kaposi sarcoma associated herpesvirus)编码的 11 种 miRNA 在静止期的 KSHV 感染细胞中表达上调,并预测它们与宿主的若干基因 mRNA 有结合能力,估计它们可能会通过调节某些重要宿主细胞基因的表达使感染状态得以长期维持<sup>[17]</sup>。进一步研究发现它们

能够靶向下调宿主的一种抗肿瘤因子 THBS1 (thrombospondin 1)从而促进疾病的发生<sup>[18]</sup>。类似的情况还见于 SV40 (sarcoma virus 40)等病毒的感染过程,早期基因转录区指导合成的 T 抗原是细胞转化启动所必需的蛋白质,参与转化细胞表型的维持,在 SV40 诱发肿瘤的过程中具有重要作用。Sullivan 等<sup>[19]</sup>发现,SV40 编码的一组 miRNA 在其基因组转录后期显著积累,进一步研究表明它们能够与 T 抗原 mRNA 的 3'-UTR 互补结合抑制其翻译,引起其合成下调,从而削弱了 SV40 感染细胞的特异性表型,降低 CTL 对被感染细胞的识别和杀伤,有利于病毒的持续性感染。

Stern-Ginossar 等<sup>[20]</sup>探索了 HCMV (human cytomegalovirus)编码的 11 种 miRNA 在宿主基因组中的靶点,发现 hcmv-miR-UL112 能够与人类 MHC I 类链相关分子 B (MHC class I-related chain B molecules, MICB) mRNA 的 3'-UTR 互补结合,特异性下调被感染细胞膜表面 MICB 的表达,进而降低由其受体 NKG2D 介导的 NK 细胞对 HCMV 感染细胞的识别和杀伤,帮助被感染细胞逃逸免疫清除。这项成果进一步证实了病毒可以通过编码 miRNA 直接靶向宿主免疫防御基因,削弱宿主免疫防御功能。生物信息学分析还发现,HIV (human immunodeficiency viruses-1, HIV-1)感染后宿主某些亚群淋巴细胞表面的 CD28、CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4)等分子及胞内众多细胞因子的 mRNA 水平也会发生不同程度的变化,而这些 mRNA 中很多与 HIV 前基因组序列的某些区段有很高的相关性<sup>[21]</sup>,这提示 HIV 也具有通过编码 miRNA 调节具有相似序列的宿主基因,特别是免疫相关基因表达,进而抑制宿主免疫防御的能力。

诱导对固有免疫应答有负调作用的 miRNA 亦是病毒逃避机体清除的一种手段<sup>[22]</sup>。EBV 编码的潜伏感染膜蛋白 LMP1 不仅能够受到自身 miRNA 的调节而促进病毒的潜伏感染<sup>[23]</sup>,还能够通过活化宿主细胞内的 NF- $\kappa$ B 信号通路,上调 miR-146a 的表达,从而增强 miR-146a 对许多干扰素反应基因的抑制能力,降低机体抗 EBV 应答的强度。

### 2.2 宿主细胞编码 miRNA 的抗病毒作用

2005 年 Lecellier 等<sup>[24]</sup>报道转染腺病毒 E1A 基因的人肾上皮细胞系 293T 表达一种 miRNA——miR-32,可以广泛抑制 PFV-1 (primary foamy virus 1)蛋白的表达,降低病毒基因组在胞内的积累。荧光

素酶报告基因检测表明, 转染 miR-32 的反义寡核苷酸片段能够重新提高胞内 PFV-1 的载荷. 这一结果证明, 动物细胞能够通过编码 miRNA 直接抑制病毒的感染. 值得注意的是 PFV-1 也具有一种反制手段, 可以通过编码 Tas 蛋白来抑制 miR-32 介导的对 PFV-1 积累的阻断作用. Otsuka 等<sup>[25]</sup>则在研究 Dicer-1 缺陷鼠对 VSV (vesicular stomatitis virus) 高度易感的机制时发现, 宿主细胞编码产生的 miR-24 和 miR-93 两种 miRNA 能够靶向 VSV 的 L 蛋白和 P 蛋白, 从而抑制 VSV 的复制. Dicer 的缺陷将导致 miRNA 的合成障碍而使机体易于受到 VSV 的感染.

Hariharan 等<sup>[26]</sup>利用生物信息学的手段预测出 T 细胞表达的 miR-29a 等 5 种 miRNA 可能分别靶向调节 I 型人免疫缺陷病毒编码的 *nef*、*vpr* 等基因, 而这些基因在 HIV-1 的吸附感染、衣壳合成、颗粒装配及对宿主细胞周期的调控等方面发挥着十分重要的作用. 而 Triboulet 等<sup>[27]</sup>发现宿主细胞编码的 miR-17-5p 和 miR-20a 能够靶向下调蛋白乙酰化酶 PCAF 的表达, 由于 PCAF 是 HIV-1 基因组复制中重要的协同因子, 因而这两种 miRNA 能够发挥降低细胞内的病毒载荷的作用. 最近的一项研究则证实<sup>[28]</sup>, 宿主 CD4<sup>+</sup>T 细胞编码的一组 miRNA 能够直接抑制静止期初始 CD4<sup>+</sup>T 细胞中 HIV-1 的复制. 分析发现, 它们在静止期初始 CD4<sup>+</sup>T 细胞中的表达水平明显高于活化期, 并与 HIV-1 基因组 RNA3' 端的若干区域有结合能力. 转染这些 miRNA 的序列特异性反义寡核苷酸, 则会解除它们在模拟感染和分离自 HIV 感染者血液的静止期初始 CD4<sup>+</sup>T 细胞中对 HIV 复制的抑制. 由于 HIV 在静止期 CD4<sup>+</sup>T 细胞中的潜伏被认为是 HAART 无法根除 HIV 病毒的主要原因, 因此这一成果无疑为治疗 HIV 感染指出了新的方向.

### 2.3 宿主编码的 miRNA 促进病毒复制

2005 年, Jopling 等<sup>[29]</sup>发现宿主细胞编码的 miRNA 并不都是对病毒感染发挥抑制作用. HCV (hepatitis C virus) 能够将人肝细胞特异性高表达的 miRNA——miR-122, 募集到其基因组 RNA 的 5'-NCR(non-coding region), 促进自身基因组的复制. 值得注意的是, 在这种调节过程中, miR-122 没有发挥对靶 mRNA 翻译的抑制, 而是行使了对病毒基因组复制的正向调控, 其中的确切机制尚不明确. Pedersen 等<sup>[30]</sup>最近报道, miR-122 可以成为

干扰素抗 HCV 感染的新靶点. 他们用 IFN- $\beta$  分别处理人肝癌细胞系 Huh7 和人原代肝细胞, 发现 miR-122 的表达明显下调, HCV 基因组的复制受到抑制, 结果控制了感染的进一步发生. 应用 miR-122 特异性反义寡核苷酸则能够减弱这种抗病毒作用. 这表明了由宿主编码的 miRNA 不仅能够对病毒 RNA 进行干扰, 还有可能被病毒利用为自己服务. 这一现象的发现为进一步理解宿主基因组编码的 miRNA 与病毒之间的关系, 探索免疫应答过程中更多未知分子机制及它们的免疫学意义展示了新的视角.

### 3 结语与展望

事实证明, miRNA 在脊椎动物固有免疫应答中具有重要作用. 它们不仅参与了固有免疫应答的信号调节, 还能成为直接的抗病毒效应分子. 这种作用能够在宿主细胞接触到病原微生物后迅速产生, 与经典的固有免疫应答共同组成机体抵御入侵的“第一道防线”. 另一方面, 在长期的自然选择中, 病毒也把 siRNA 和 miRNA 作为其干扰宿主基因表达、维持和促进自身生命周期运行的重要手段. 病毒编码 miRNA 的强大能力有可能补充其蛋白质编码库容量相对较小的缺憾. 而鉴于 miRNA 序列的保守性以及其发挥作用并不依赖于与靶序列的精确互补, 研制基于 miRNA 的 RNAi 类药物将能更加有效地应对病毒基因组的高频突变, 降低它们逃逸的概率, 取得比 siRNA 更好的清除效果. 因此, miRNA 有望成为抗病毒药物开发的新方向.

目前, 对 miRNA 的探索还处在起步阶段, Steitz 等的研究更进一步说明我们远未描绘出这类小分子参与基因表达调控的基本轮廓, 虽然目前已经取得了大量令人欣喜的成果, 然而在 miRNA 的生物发生、功能行使等众多环节上还有很多细节未得到确切的阐明. 这一方面要求我们要谨慎地看待和应用已有的研究成果, 另一方面要加快完善 miRNA 相关的基础分子生物学机制的研究, 寻找和开发更多适用于 miRNA 研究的新技术, 为全面理解 miRNA 的生物学意义奠定更为牢固的基础. 可以预见, miRNA 领域的研究不仅能够为深入揭示癌症、AIDS 等疾病产生和发展的机理提供新的角度和新的分子生物学工具, 亦能为研究开发针对这些重大疾病的更有效的生物治疗手段带来新的启示与变革.

## 参 考 文 献

- 1 Lee R C, Feinbaum R L, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*, 1993, **75**(5): 843~854
- 2 Wu L G, Fan J H, Belasco J G. MicroRNAs direct rapid deadenylation of mRNA. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, **103**(11): 4034~4039
- 3 Zhou B, Wang S, Mayr C, *et al.* miR-150, a microRNA expressed in mature B and T cells, blocks early B cell development when expressed prematurely. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**(17): 7080~7085
- 4 Karres J S, Hilgers V, Carrera I, *et al.* The conserved microRNA miR-8 tunes atrophin levels to prevent neurodegeneration in *Drosophila*. *Cell*, 2007, **131**(1): 136~145
- 5 Vasudevan S, Tong Y C, Steitz J A. Switching from repression to activation: microRNAs can up-regulate translation. *Science*, 2007, **318**(5858): 1931~1934
- 6 Lu R, Maduro M, Li F, *et al.* Animal virus replication and RNAi-mediated antiviral silencing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, 2005, **436**(7053): 1040~1043
- 7 Wang X H, Aliyari R, Li W X, *et al.* RNA interference directs innate immunity against viruses in adult *Drosophila*. *Nature*, 2006, **312**(5772): 452~454
- 8 Elbashir S M, Harborth J, Lendeckel W, *et al.* Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells. *Nature*, 2001, **411**(6836): 494~498
- 9 Chen X M, Splinter P L, O'Hara S P, *et al.* A cellular micro-RNA, *let-7i*, regulates Toll-like receptor 4 expression and contributes to cholangiocyte immune responses against *Cryptosporidium parvum* infection. *J Biol Chem*, 2007, **282**(39): 28929~28938
- 10 Taganov K D, Boldin M P, Chang K J, *et al.* NF- $\kappa$ B-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, **103**(33): 12481~12486
- 11 O'Connell R M, Taganov K D, Boldin M P, *et al.* MicroRNA-155 is induced during the macrophage inflammatory response. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**(5): 1604~1609
- 12 Moschos S A, Williams A E, Perry M M, *et al.* Expression profiling *in vivo* demonstrates rapid changes in lung microRNA levels following lipopolysaccharide-induced inflammation but not in the anti-inflammatory action of glucocorticoids. *BMC Genomics*, 2007, **8**: 240
- 13 Tili E, Michaille J-J, Cimino A, *et al.* Modulation of miR-155 and miR-125b levels following lipopolysaccharide/TNF- $\alpha$  stimulation and their possible roles in regulating the response to endotoxin shock. *J Immunol*, 2007, **179**(8): 5082~5089
- 14 Shaw G, Kamen R. A conserved AU sequence from the 3' untranslated region of GM-CSF mRNA mediates selective mRNA degradation. *Cell*, 1986, **46**(5): 659~667
- 15 Jing Q, Huang S, Guth S, *et al.* Involvement of microRNA in AU-rich element-mediated mRNA instability. *Cell*, 2005, **120**(5): 623~634
- 16 Pfeffer S, Zavolan M, Grasser F A, *et al.* Identification of virus-encoded microRNAs. *Science*, 2004, **304**(5671): 734~736
- 17 Cai X Z, Lu S H, Zhang Z H, *et al.* Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus expresses an array of viral microRNAs in latently infected cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, **102**(15): 5570~5575
- 18 Samols M A, Skalsky R L, Maldonado A M, *et al.* Identification of cellular genes targeted by KSHV-encoded microRNAs. *PLoS Pathog*, 2007, **3**(5): e65
- 19 Sullivan C S, Grundhoff A T, Tevethia S, *et al.* SV40-encoded microRNAs regulate viral gene expression and reduce susceptibility to cytotoxic T cells. *Nature*, 2005, **435**(7042): 682~686
- 20 Stern-Ginossar N, Elefant N, Zimmermann A, *et al.* Host immune system gene targeting by a viral miRNA. *Science*, 2007, **317**(5836): 376~381
- 21 Couturier J P, Root-Bernstein R S. HIV may produce inhibitory microRNAs (miRNAs) that block production of CD28, CD4 and some interleukins. *J Theor Biol*, 2005, **235**(2): 169~184
- 22 Cameron J E, Yin Q Y, Fewell C, *et al.* The Epstein-Barr Virus latent membrane protein 1 (LMP1) induces cellular microRNA-146a, a modulator of lymphocyte signaling pathways. *J Virol*, 2008, **82**(4): 1946~1958
- 23 Lo A K, To K F, Lo K W, *et al.* Modulation of LMP1 protein expression by EBV-encoded microRNAs. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**(41): 16164~16169
- 24 Lecellier C H, Dunoyer P, Arar K, *et al.* A cellular microRNA mediates antiviral defense in human cells. *Science*, 2005, **308**(5721): 557~560
- 25 Otsuka M, Jing Q, Georgel P, *et al.* Hypersusceptibility to vesicular stomatitis virus infection in Dicer1-deficient mice is due to impaired miR24 and miR93 expression. *Immunity*, 2007, **27**(1): 123~134
- 26 Hariharan M, Scaria V, Pillai B, *et al.* Targets for human encoded microRNAs in HIV genes. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, **337**(4): 1214~1218
- 27 Triboulet R, Mari B, Lin Y L, *et al.* Suppression of microRNA-silencing pathway by HIV-1 during virus replication. *Science*, 2007, **315**(5818): 1579~1582
- 28 Huang J J, Wang F X, Argyris E, *et al.* Cellular microRNAs contribute to HIV-1 latency in resting primary CD4<sup>+</sup> T lymphocytes. *Nat Med*, 2007, **13**(10): 1241~1247
- 29 Jopling C L, Yi M, Lancaster A M, *et al.* Modulation of hepatitis C virus RNA abundance by a liver-specific MicroRNA. *Science*, 2005, **309**(5740): 1577~1581
- 30 Pedersen I M, Cheng G F, Wieland S, *et al.* Interferon modulation of cellular microRNAs as an antiviral mechanism. *Nature*, 2007, **449**(7164): 919~922

## The Molecular Mechanisms of microRNA Regulating Innate Immune Response\*

HOU Zhao-Hua<sup>1)</sup>, ZHANG Jian<sup>2)</sup>, TIAN Zhi-Gang<sup>1,2)\*\*</sup>

<sup>1)</sup>*Institute of Immunopharmacology and Immunotherapy, School of Pharmaceutical Science, Shandong University, Jinan 250012, China;*

<sup>2)</sup>*Institute of Immunology, University of Science and Technology of China, Hefei 230027, China)*

**Abstract** MicroRNAs (miRNAs) are another interest of small, non-coding RNAs, which regulate gene expression at post-transcriptional level in a sequence-specific manner. Recent researches demonstrate that miRNAs play important roles in innate immune response at various phases in vertebrates. In order to eliminate pathogens such as virus, miRNAs are crucial molecules in signaling of innate immune, and also in directly interfering in virus replication, therefore, miRNA may work as one important aspect of classical innate immune response against pathogenic microorganism. Meanwhile, pathogenic microorganism, especially viruses, can encode miRNA or regulate the miRNAs expression in host cells to disturb the expression of many immune associated genes directly and/or indirectly, so that they can escape from immune attacking. So, pathogenic microorganism and their hosts might fight with each other at miRNA level immediately after infection in the earliest phase.

**Key words** miRNA, 3'-UTR, TLR, innate immunity, virus

---

\*This work was supported by grants from The Major State Basic Research Development Program of China (2006CB504303, 2004CB518807), National High Technology Research and Development Program of China (2007AA021000) and The National Natural Science Foundation of China (30671901, 30628014, 30571696).

\*\*Corresponding author.

Tel: 86-531-88381980, E-mail: tzg@ustc.edu.cn

Received: February 28, 2008 Accepted: March 28, 2008