



microRNA在结核分枝杆菌抗细胞自噬作用中的研究进展*

张益源¹⁾ 伊正君²⁾ 付玉荣^{1)**}

(¹⁾ 潍坊医学院临床医学院, 潍坊 261053; ²⁾ 潍坊医学院医学检验学系, 潍坊 261053)

摘要 结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)是结核病的致病菌,其感染机体后能在细胞内长期生存并在合适的条件下引发疾病.非氧依赖性杀伤是巨噬细胞清除MTB的重要途径,主要表现为细胞内存体和溶酶体融合,利用细胞自噬作用清除内部细菌.相应的,MTB可利用多种方式顽强抵抗细胞自噬作用,与细胞共存从而逃避宿主免疫杀伤作用. MicroRNA(miRNA)是一种内源性非编码单链小RNA分子,其能在转录后水平沉默相关基因表达,是介导MTB与炎性细胞许多反应的重要分子.近期研究发现,MTB能够通过诱导巨噬细胞特异表达一些miRNA分子并靶向自噬相关基因,阻碍自噬发生、发展,从而实现MTB的抗细胞自噬作用.本文就miRNA在MTB抗细胞自噬中的作用及机制的研究进展作一综述.

关键词 结核分枝杆菌, 巨噬细胞, 自噬, microRNA

中图分类号 Q5, Q93

DOI: 10.16476/j.pibb.2018.0133

中国是全球结核病高负担国家,结核病是一种传染性极强的疾病,对个人和社会都能造成严重危害.结核病的致病菌结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)抵抗力顽强且难以被机体免疫清除,在人体内长期潜伏并能在人群中广泛传播,深入研究其致病原理和抵抗机制对于结核病的诊断、治疗和预后均有重要意义.巨噬细胞能通过非特异性免疫应答,即氧依赖性杀伤作用和非氧依赖性杀伤作用消灭病原体,后者主要指细胞通过内存病原体后形成自噬体并与溶酶体融合成自噬溶酶体,在溶酶体内的酸性环境及水解酶作用下消灭病原体,是非特异性免疫清除病原体的主要形式.前期研究发现,MTB可以通过多种方式调控宿主细胞,使自身抵抗细胞免疫清除过程并逃避细胞免疫监视,如抵抗细胞自噬、抑制相关代谢反应、促进脂质体形成等多种方式^[1].miRNA沉默是转录后调控细胞基因表达的重要方式,近几年关于miRNA介导的MTB与细胞相互作用的研究不断增加,使得MTB调控宿主细胞相关反应的分子通路开始清楚^[2].miRNA介导的抗自噬作用是其影响结核分枝杆菌在细胞内长期生存的重要机制.本文

总结了当前有关miRNA介导MTB抗细胞自噬作用的研究进展,深入阐述了细胞内MTB能通过诱导多种miRNA并凭借其沉默自噬相关基因表达,从而实现其抵抗细胞自噬作用的生理过程,为理解MTB顽强的抵抗力和生存力提供新思路,并为临床诊断标志物选取、药物治疗靶点和预后指标选择提供新的选项.

1 miRNA与自噬作用

1.1 miRNA

miRNA是长度约为22个核苷酸片段的单链非编码微小RNA,其在细胞内能通过形成RNA沉默复合体等方式与某些基因转录的mRNA的3' UTR碱基互补配对结合,阻止mRNA翻译并将其降解,在转录后水平调控相关基因的表达^[3-4].miRNA表达异常会导致某些疾病,或者某些疾病发生后

* 国家自然科学基金项目(81470001)与山东省自然科学基金项目(ZR2016HM09)资助.

** 通讯联系人.

Tel: 15864563833, E-mail: yifuyurong@163.com

收稿日期: 2018-04-29, 接受日期: 2018-11-05

miRNA 表达显著变化, 因此 miRNA 在疾病的诊断、治疗及预后均有潜在的临床价值^[2]. 最近研究发现, miRNA 在结核病的发生、发展中同样起到重要作用, 结核发生时的细胞通信、细胞凋亡、细胞坏死等多种炎症反应过程均与自噬有密切联系, 其中 miRNA 在自噬过程中的作用最为突出, 相关研究也较为深入.

1.2 自噬作用

自噬作用是指细胞在自噬相关基因的调控下利用溶酶体降解自身受损的细胞器和大分子物质的过程, 巨噬细胞也能将自身吞噬体与溶酶体融合从而降解如病原体等吞噬的内容物^[5]. 自噬作用消灭 MTB 是非特异性免疫的重要途径, MTB 对细胞自噬也具有一定抵抗能力. MTB 抵抗自噬的能力与其毒力密切相关, 卡介苗 (Bacillus Calmette-Guérin, BCG)、MTB 弱毒株 H37Ra 抗自噬的能力较弱而 MTB 强毒株 H37Rv 抗自噬能力较强. H37Rv 具有表达 ESAT-6 的基因序列 RD1, 有研究发现 H37Rv 的早期分泌抗原 ESAT-6 作用于 mTOR (mammalian target of rapamycin) 可起到抗自噬作用, 转染 ESAT-6 (early secreted antigen 6) 将显著增强 BCG 在巨噬细胞内的存活力而免于自噬^[6]. 自噬相关基因是指能表达参与细胞内自噬过程的相关蛋白质的一系列基因, 其表达程度受 miRNA 的调节. 一般来说, MTB 感染细胞后, 其自身相关蛋白质能够通过多种途径作用于宿主细胞, 从而上调细胞内能靶向自噬相关基因的 miRNA 或是下调能靶向自噬负相关基因的 miRNA, 使多种自噬基因表达被抑制, 最终阻止自噬作用过程发生^[7]. miRNA 介导抗自噬作用导致巨噬细胞无法有效清除 MTB, 使 MTB 与细胞共存并在细胞的保护下逃避细胞外免疫杀伤作用, 这可能是活动性肺结核患者体内 MTB 长期潜伏及活动性肺结核患者肺部炎症迁延不愈的重要原因.

2 MTB 诱导的 miRNA 调控细胞自噬

细胞自噬与 miRNA 调控均是目前的研究热点, 而能够调控细胞自噬作用的 miRNA 及其相应调控机制的研究也不断增多. 最近很多研究发现, 巨噬细胞内 MTB 诱导的 miRNA 在细胞自噬过程的调控中起到重要作用, 大部分 miRNA (miR-20a、miR-23a-5p、miR-30a、miR-33、miR-106b-5p、miR-3619b-5p、miR-125a-3p、miR-144) 的功能为抑制细胞自噬作用, 显著增强 MTB 在细胞内存活的能

力, 有的 miRNA (miR-26a) 能够促进细胞自噬的作用, 此外个别 miRNA (miR-17-5p、miR-155) 在不同的感染条件下具有促进自噬和抑制自噬的双重作用, 机制较为复杂, 现将目前这些 miRNA 研究的现状详细介绍如下.

2.1 miRNA 抑制细胞自噬

2.1.1 miR-20a 抑制细胞自噬

miR-20a 对于自噬基因调节作用在其他领域已有多篇文献报道, 他可靶向 ATG16L1 (autophagy related 16-like 1) 影响破骨细胞分化^[8], 或靶向 ATG10 (autophagy related 10) 抑制软骨细胞自噬^[9], 或靶向 BECN1 及 ATG16L1 抑制自噬进而促进乳腺肿瘤发生^[10]. Guo 等^[11] 研究发现 miR-20a 可以通过靶向 ATG7、ATG16L1 抑制自噬从而增强 BCG 在巨噬细胞 RAW264.7 内的存活能力. ATG7 (autophagy related 7) 和 ATG16L1 是自噬形成过程的关键基因, 他们参与初期自噬体膜的形成, 促进 LC3 (autophagy marker light chain 3) 的转化及自噬作用发生^[12]. 实验中 BCG 感染细胞后 miR-20a 表达显著上调, ATG7、ATG16L1、LC3 含量均显著降低, 自噬作用明显减弱. 上述研究表明 miR-20a 能够调控自噬过程中多个自噬相关基因表达, 这有助于更好地理解 miRNA 对结核病发生、发展的影响.

2.1.2 miR-23a-5p 抑制细胞自噬

Gu 等^[13] 研究发现, miR-23a-5p 可以靶向 TLR2, 通过 TLR2/MyD88/NF- κ B 通路抑制细胞自噬作用, 增强 MTB 在巨噬细胞内的存活率, 其在感染 MTB 的 RAW264.7、BMDMs 中表达显著上调, 并具有时间和剂量依赖性. TLR2 (Toll-like receptor 2) 有识别监测病原体的功能, MyD88 (myeloid differentiation primary response 88) 及 NF- κ B (nuclear factor kappa - light - chain-enhancer of activated B cells) 是重要的炎症及免疫调节因子, 当他们被沉默抑制后, 对 MTB 杀伤能力下降, 自噬作用减弱, MTB 在细胞内得以生存^[14]. Gu 等认为 miR-23a-5p 是一个潜在的结核病治疗靶点, 通过对其表达的抑制, 能够逆转细胞感染状态及疾病的发生发展.

2.1.3 miR-30a 抑制细胞自噬

miR-30a 在多个领域均有参与自噬基因调控的报道, 靶向 BECN1 抑制自噬作用可以减弱胃癌细胞的多重耐药性^[15], 还可抑制内皮细胞自噬促进动脉粥样硬化发展^[16]. Chen 等^[17] 发现, MTB 感

染的 THP-1 细胞内 miR-30a 表达上调, 其能直接靶向 BECN1 抑制自噬过程从而帮助 MTB 免疫逃避, 增强 MTB 抗自噬的能力及存活能力; 临床试验中还发现, miR-30a 在正常人、涂片阴性及涂片阳性活动性肺结核患者的肺泡巨噬细胞内表达量依次递增, 肺结核患者治疗后比治疗前的表达量显著降低, 这提示 miR-30a 是潜在的肺结核诊断鉴别生物分子及反应疾病预后效果的评价指标. Wu 等^[18] 发现, MTB 感染的 THP-1 细胞内 miR-30a、miR-30e 表达显著上调, miR-30a 直接靶向 MyD88 且 miR-30a 能够抑制人巨噬细胞内 TLR2、TLR4 (Toll-like receptor 4)、MyD88、TNF- α (tumor necrosis factor alpha)、IL-6、IL-8 的表达, 因此 miR-30a 在细胞自噬及相关炎症调控中具有非常重要的作用.

2.1.4 miR-33抑制细胞自噬

Ouimet 等^[19] 发现 MTB 可以诱导 miR-33 及 miR-33* 表达、抑制自噬作用、溶酶体生成、脂质体氧化等多种生物学作用, 增强其在巨噬细胞内活力. 研究证实, miR-33 能够靶向调控 ATG5 (autophagy related 5)、ATG12 (autophagy related 12)、LC3B、LAMP1 (lysosomal-associated membrane protein 1) 等自噬基因以及 FOXO3 (forkhead box O3)、TFEB (transcription factor EB) 等转录因子的表达, 多重抑制自噬过程, 破坏线粒体对脂质体的氧化, 增加细胞内为 MTB 提供营养的脂质体的数量. 抑制 miR-33 表达后发现 MTB 存活力下降, 细胞对 MTB 的清除能力显著增强. MTB 在细胞内能持续生存免于自噬, 还有细胞提供丰富的营养来源, 因此该通路的发现有助于更好地理解结核病的 MTB 致病机制与免疫逃避作用.

2.1.5 miR-106b-5p和miR-3619b-5p抑制细胞自噬

Pires 等^[20] 发现, MTB 感染的巨噬细胞内 miR-106b-5p 能够直接靶向溶酶体半胱氨酸蛋白水解酶 CTSS (cathepsin S) 基因, miR-106b-5p 在细胞内表达显著上调, 细胞内自噬过程减弱, MTB 在细胞内的存活力增强. Pires 等认为 CTSS 是一种在内吞泡和溶酶体内具有广泛 pH 适应环境的蛋白水解酶, 通过 miRNA 将其沉默, 避免 MTB 在囊泡中与水解酶的接触, 可以使 MTB 在囊泡中持续生存. 但 Pawar 等^[21] 发现 miR-3619-5p 在 BCG 感染的 THP-1 细胞中表达下调, CTSS 表达上调, BCG 存活力因此下降, 而转染 miR-3619 后 BCG 生存力增强. Pawar 等认为, 表达上调 CTSS 后清除 MTB 及抗原呈递作用增强, CTSS 的抑制则会有相反的效

果, 即细胞对病原体的固有免疫将会减弱. 因此, miR-106b 和 miR-3619b 均能通过沉默 CTSS 抑制自噬效应, 有利于 MTB 在细胞内的生存.

2.1.6 miR-125a-3p抑制细胞自噬

Kim 等^[22] 发现 MTB 感染的巨噬细胞 BMDMs 和 RAW264.7 内的 miR-125a-3p 均显著上调, 且具有明显的时间和剂量依赖性. miR-125a 能通过靶向自噬基因 UVRAG (ultraviolet radiation resistance-associated gene) 抑制细胞自噬. UVRAG 是巨噬细胞自噬体形成和自噬过程的必要基因, 其能增强 Rab7 活性, 促进自噬体和溶酶体融合^[23], UVRAG 表达抑制有助于 MTB 在细胞内存活. 此外过表达 miR-125a 或是沉默 UVRAG 都将会减弱巨噬细胞对其内部 MTB 的抗菌反应; AMPK (AMP-activated protein kinase) 或雷帕霉素则能够抑制 miR-125a 表达, 上调 UVRAG 从而加强自噬, MTB 成功被细胞免疫清除, 这一发现有助于为临床治疗提供依据.

2.1.7 miR-144抑制细胞自噬

Kim 等^[24] 发现 MTB 感染的巨噬细胞 hMDMs 内 miR-144-5p 表达显著上调, 通过靶向 3' UTR 的自噬基因 DRAM2 (DNA damage regulated autophagy modulator 2), 抑制自噬过程中自噬体的形成, 实验抑制 miR-144 后发现出现相反效应. 此外, 临床试验发现肺结核患者的外周血和肺组织内 miR-144-5p 显著上调, DRAM2 显著下调, 这表明该分子相关调控在临床层面也有重要意义. DRAM2 与 BECN1、UVRAG 相互作用, 其能置换抑制 BECN1 的 RUBCN (RUN and cysteine rich domain containing Beclin 1 interacting protein) 分子并增强 PtdIns3K (phosphatidylinositol 3 kinase) 活性, 从而推动自噬过程发展. 因此, miR-144-5p 能够靶向 DRAM2 明显抑制细胞内自噬体的形成及细胞对 MTB 的抗菌反应. Guo 等^[25-26] 发现, 感染 BCG 的小鼠细胞 RAW264.7 和树突状细胞内的 miR-144-3p 表达均显著上调, 其能靶向自噬基因 ATG4a (autophagy related 4a) 的 3' UTR, ATG4a 能促进 LC3 转换, 抑制细胞内自噬体形成, 增强细胞内 BCG 的存活力. 上述多项研究表明 miR-144 在结核病的诊断、治疗及预后检测过程中可能均有重要意义.

2.2 miRNA促进细胞自噬

Sahu 等^[27] 研究发现 miR-26a 可以靶向抑制 KLF4 (Kruppel like factor 4), 而 KLF4 能够阻止

MTB转运至自噬溶酶体过程, 增强精氨酸酶活性, 抑制诱导性一氧化氮合酶活性^[28]. 此外miR-26a还可以靶向CREB (cAMP responsive element binding protein) - C / EBP β (CCAAT enhancer binding protein beta), 后者能够使NO水平降低并抑制巨噬细胞M2型极化^[29]. 实验发现, MTB感染的BMDMs、RAW264.7、hMDMs (human marrow derived macrophage) 细胞内的miR-26a及其前体均显著下调, KLF4的表达量升高, 细胞氧依赖性和非氧依赖性杀伤MTB的能力均相应减弱, CREB-C/EBP β 表达升高, M2型巨噬细胞减少. 因此, miR-26a有利于细胞自噬MTB, 增强巨噬细胞杀伤细菌能力, 该机制的发现丰富了MTB诱导的miRNA对自噬调控的形式, 有助于更好地理解结核病的发生发展机制.

2.3 miRNA双向调控细胞自噬

2.3.1 miR-17-5p双向调控细胞自噬

Duan等^[30]实验发现, RAW264.7细胞内miR-17-5p能通过靶向自噬基因ULK1 (unc-51 like autophagy activating kinase 1) 从而减弱细胞自噬BCG作用, 增强BCG存活力. BCG感染实验结果显示, 该miRNA早期在细胞中上调并有显著性差异, 4 h后开始下调从而导致BCG被巨噬细胞吞噬消除, 体现了其对细胞自噬的抑制作用. 但其后也有研究发现, miR-17-5p可以通过靶向MCL-1 (myeloid cell leukemia - 1)、STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) 调节自噬作用从而减弱MTB在RAW264.7、BMDMs (bone marrow derived macrophages) 细胞中的存活力, 因此在MTB感染的细胞中该分子表达下调^[31]. 具体调控通路为miR-17—PKC δ /STAT3—MCL-1—BECN1, 即miR-17-5p可以抑制PKC δ (protein kinase C delta type) 表达, 而PKC δ 可以激活STAT3, STAT3进一步激活MCL-1, MCL-1负性调节BECN1, BECN1是推动细胞自噬发生的关键自噬基因, 最终BECN1 (autophagy related 6) 的表达量上调而自噬作用增强. 此外miR-17-5p还可直接靶向STAT3及MCL-1, 进一步加强其对自噬的促进作用. miR-17-5p在促进自噬与抑制自噬方面均有相关报道, 也有表达未发生变化的报道^[11], 机制较为复杂, 其在患者体内的实际功能有待于进一步研究.

2.3.2 miR-155双向调控细胞自噬

关于miR-155对MTB感染细胞后作用的研究

最为全面, 它具有抑制细胞凋亡及炎症反应等作用, 上下游调控通路研究比较清楚^[32-33]. Wang等^[34]发现, 感染H37Rv型MTB的小鼠肺组织内miR-155升高2.5倍, BCG感染的BMDMs细胞内miR-155表达上调, BCG和H37Ra感染的小鼠巨噬细胞RAW264.7中miR-155表达上调, 且具有时间、剂量依赖性. 他们发现miR-155能够靶向负调控自噬的基因RHEB (Ras homolog enriched in brain), 诱导促进细胞自噬过程, 增强细胞清除MTB的抗菌反应能力. 但近期Etna等^[35]最新发现, MTB感染的树突状细胞内miR-155、miR-146等miRNA表达上升, 其中miR-155能够靶向ATG3 (autophagy related 3), 阻止自噬泡的形成以及自噬溶酶体的融合, 有利于MTB存活, 沉默miR-155后则出现相反效应, 因此miR-155在一些通路中也具有抑制细胞自噬的作用. miR-155是当前MTB细胞内调控通路研究最为详细的明星miRNA分子, 其能够靶向多个mRNA, 介导各种炎症反应, 目前对自噬作用调控的发现是其介导的较为显著的细胞内生物作用, 这为临床药物靶点及诊断标志物的选择奠定基础.

综上所述, miRNA在MTB抗自噬中所起到的作用总结于表1, 通路示意图见图1.

3 总结及前景

3.1 总结

在巨噬细胞中, 与结核分枝杆菌相互作用有关的miRNA目前研究较多且较为清楚的是miR-144、miR155, 他们无论是在肺结核患者血清还是在肺组织中表达均显著上调, 且与治疗效果相关, 细胞实验也证实其显著的表达差异^[36-37]. 如上文所述, 他们在自噬调控方面也均有一定作用, 且机制较为复杂多样, 但主要效应为靶向自噬相关基因, 阻碍自噬过程从而抑制自噬MTB, 导致MTB在细胞内持续生存, 临床上则导致肺组织内巨噬细胞难以清除持续存在的MTB, 病灶持续存在并使疾病进一步恶化. 自噬是巨噬细胞非氧依赖性杀伤MTB的重要方式, 也是MTB在细胞内被清除的重要原因, BECN1、UVRAG、DRAM2、ULK1、ATG3、ATG4、ATG5、ATG7、ATG12、ATG16L1、LC3、LAMP1、LAMP2等自噬相关基因均参与自噬过程, 任何一个自噬基因的沉默都会影响自噬形成. MTB感染细胞后调控相关转录因子如FOXO3、TFEB等表达, 进而导致细胞内miRNA表达显著变

Table 1 microRNAs and their functions on MTB resistance to cell autophagy
表1 microRNAs 及其在MTB抵抗细胞自噬作用中的功能

miRNA	表达	菌株	细胞源	靶mRNA	调控通路及相关分子	功能	发表年份
miR-17-5p	↑	BCG	小鼠	ULK1	miR-17/ULK1/BECN1	抑制自噬	2015
miR-17-5p	↓	H37Rv	小鼠、人	PKC、MCL-1	miR-17/PKC/ STAT3/MCL-1	促进自噬	2016
miR-20a	↑	BCG	小鼠	ATG7、ATG16L1	miR-20a/ATG7/ATG16L1 /LC3	抑制自噬	2017
miR-23a-5p	↑	H37Rv	小鼠	TLR2	miR-23a/TLR2/MyD88/NF-κB	抑制自噬	2017
miR-26a	↓	H37Rv	小鼠、人	KLF4、C/EBPβ	miR-26a/KLF4/MCL1、EBPβ	促进自噬	2017
miR-30a	↑	H37Rv	人	BECN1	miR-30a/BECN1	抑制自噬	2015
miR-30a	↑	H37Rv	人	MyD88	miR-30a/TLR2/MyD88	抑制自噬	2017
miR-33	↑	H37Rv	人	ATG5、ATG12、LC3B、LAMP1	miR-33/ATG5、ATG12、LC3B、LAMP1、FOXO3	抑制自噬	2016
miR-3619-5p	↓	BCG	人	CTSS	miR-3619/CTSS	抑制自噬	2016
miR-106b-5p	↑	H37Rv	人	CTSS	miR-106b/CTSS	抑制自噬	2017
miR-125a-3p	↑	H37Rv	小鼠	UVRAG	miR-125a/UVRAG/Rab7	抑制自噬	2017
miR-144-5p	↑	H37Rv、BCG、H37Ra	人	DRAM2	miR-144/DRAM2/BECN1、UVRAG、LAMP1、LAMP2	抑制自噬	2016
miR-144-3p	↑	BCG	小鼠	ATG4a	miR-144/ATG4a/LC3	抑制自噬	2017
miR-155	↑	H37Rv、BCG、H37Ra	小鼠	RHEB	miR-155/RHEB	促进自噬	2013
miR-155	↑	H37Rv	人	ATG3	miR-155/ATG3/LC3	抑制自噬	2018

↑或↓: 实验中菌株感染细胞后miRNA表达变化情况

化，如 miR - 17、miR - 20、miR - 23a、miR - 26a、miR - 30a、miR - 33、miR - 106b、miR - 125a、miR - 144、miR - 155、miR - 3619 等，他们通过靶向沉默各种自噬相关基因，从而阻碍细胞内自噬过程的各个阶段，最终导致细胞自噬能力明显减弱，细胞内 MTB 生存力明显增强从而持续生存，难以被自噬溶酶体吞噬、清除。

3.2 存在的问题及前景

目前结核病在中国的流行形势仍然较为严重，结核病的治疗仍然没有较好的疗法，这是因为结核病的致病机制还不清楚，因此结核病的研究需要深入，深入挖掘 MTB 调控细胞反应的分子通路，才能有的放矢，精确调控相关分子以治疗结核病。MTB 是胞内寄生菌，主要繁殖的宿主细胞是巨噬细胞，目前对于 MTB 如何能够在巨噬细胞内潜伏并长期生存的调控机制还不很清楚。因巨噬细胞通过自噬溶酶体降解 MTB 是清除 MTB 的重要方式，

因此 MTB 如何抵抗细胞自噬从而与细胞共存是目前的研究热点，目前研究已经深入到非编码 RNA 干扰自噬基因介导 MTB 抗自噬的领域。其中 miRNA 是细胞内 RNA 调控自噬的最主要方式，但是对于文中所述 miRNA 何为核心调控分子仍不清楚，交联调控通路仍不清晰，是否还存在其他未发现的重要 miRNA 分子等问题还需要更深入研究，miRNA 用于诊疗、预后指标的可靠性还需进一步临床实验验证。若能开发出特异且高效地沉默、封闭某些 miRNA 组合的新型治疗药物，显著增强机体对 MTB 的自噬清除能力，对结核病的临床治疗有重要意义。此外某些发挥显著生物效应的 miRNA 在患者血清检测中也有明显变化，某些 miRNA（如 miR - 30a 等）含量远高于正常人，而经过药物治疗康复后含量又明显下降，这提示 miRNA 作为潜在的新型生物诊断标志物在临床诊断和治疗预后也有重大意义^[36]。

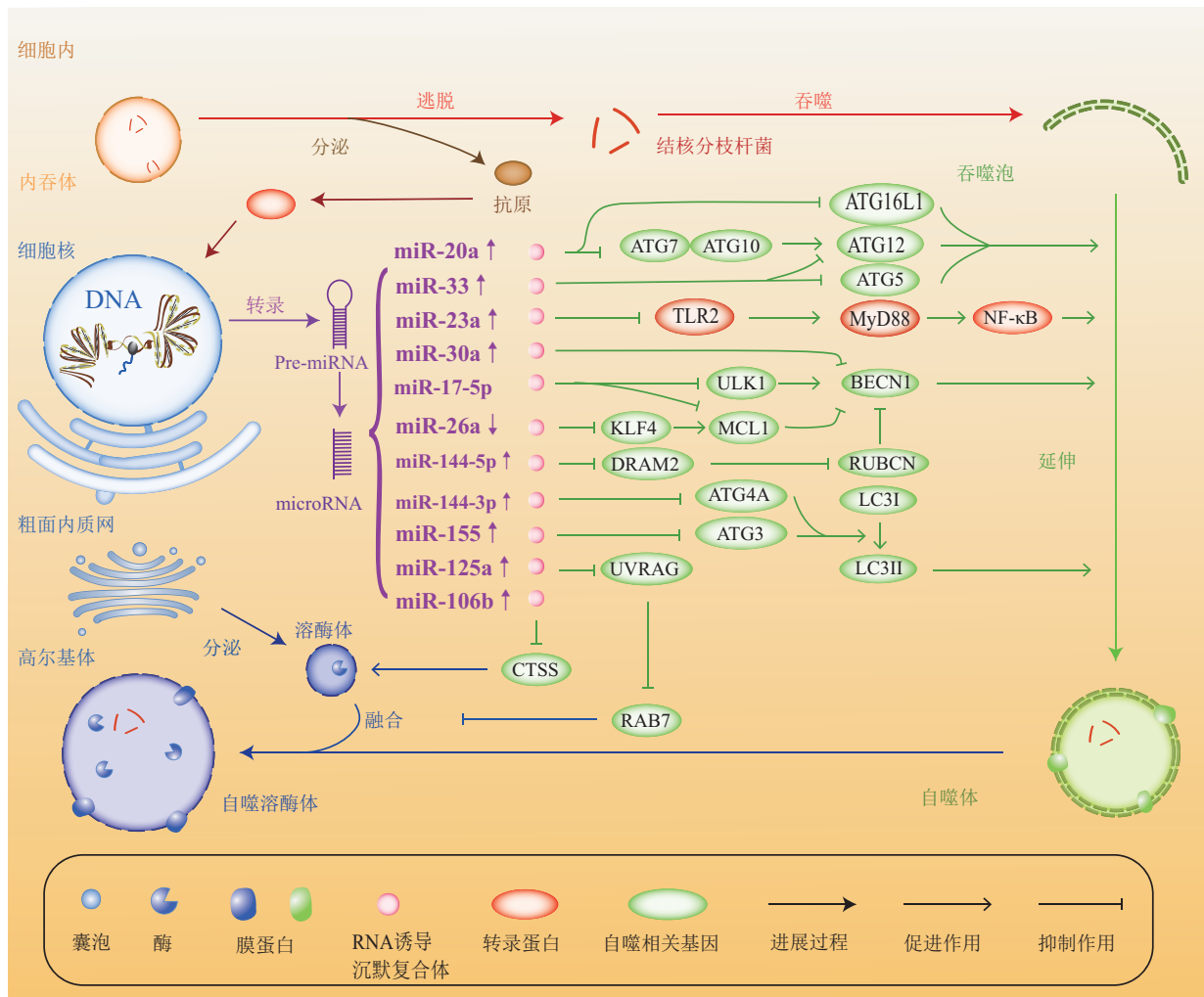


Fig. 1 The schematic diagram about MTB resistance to the autophagy in macrophage by miRNA

图1 miRNA介导的MTB抗细胞自噬作用示意图

参 考 文 献

- [1] Stanley S A, Cox J S. Host-pathogen interactions during *Mycobacterium tuberculosis* infections. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 2013, **374**: 211-241
- [2] Spinelli S V, Diaz A, D'attilio L, *et al.* Altered microRNA expression levels in mononuclear cells of patients with pulmonary and pleural tuberculosis and their relation with components of the immune response. *Molecular Immunology*, 2013, **53**(3): 265-269
- [3] Mehta A, Baltimore D. MicroRNAs as regulatory elements in immune system logic. *Nat Rev Immunol*, 2016, **16**(5): 279-294
- [4] Yates L A, Norbury C J, Gilbert R J. The long and short of microRNA. *Cell*, 2013, **153**(3): 516-519
- [5] Deretic V, Klionsky D J. Autophagy and inflammation: a special review issue. *Autophagy*, 2018, **14**(2): 179-180
- [6] Dong H, Jing W, Runpeng Z, *et al.* ESAT6 inhibits autophagy flux and promotes BCG proliferation through MTOR. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2016, **477**(2): 195-201
- [7] Kim J K, Kim T S, Basu J, *et al.* MicroRNA in innate immunity and autophagy during mycobacterial infection. *Cellular Microbiology*, 2017, **19**(1), doi: 10.1111/cmi.12687
- [8] Sun K T, Chen M Y, Tu M G, *et al.* MicroRNA-20a regulates autophagy related protein-ATG16L1 in hypoxia-induced osteoclast differentiation. *Bone*, 2015, **73**: 145-153
- [9] He W, Cheng Y. Inhibition of miR-20 promotes proliferation and autophagy in articular chondrocytes by PI3K / AKT / mTOR signaling pathway. *Biomed Pharmacother*, 2018, **97**: 607-615
- [10] Liu L, He J, Wei X, *et al.* MicroRNA-20a-mediated loss of autophagy contributes to breast tumorigenesis by promoting genomic damage and instability. *Oncogene*, 2017, **36**(42): 5874-5884
- [11] Guo L, Zhao J, Qu Y, *et al.* MicroRNA-20a inhibits autophagic process by targeting ATG7 and ATG16L1 and favors mycobacterial survival in macrophage cells. *Front Cell Infect Microbiol*, 2016, **6**: 134

- [12] Levine B, Mizushima N, Virgin H W. Autophagy in immunity and inflammation. *Nature*, 2011, **469**(7330): 323-335
- [13] Gu X, Gao Y, Mu D G, *et al.* MiR-23a-5p modulates mycobacterial survival and autophagy during *Mycobacterium tuberculosis* infection through TLR2 / MyD88 / NF-kappaB pathway by targeting TLR2. *Exp Cell Res*, 2017, **354**(2): 71-77
- [14] Banerjee A, Gerondakis S. Coordinating TLR-activated signaling pathways in cells of the immune system. *Immunol Cell Biol*, 2007, **85**(6): 420-424
- [15] Du X, Liu B, Luan X, *et al.* MiR-30 decreases multidrug resistance in human gastric cancer cells by modulating cell autophagy. *Exp Ther Med*, 2018, **15**(1): 599-605
- [16] Zhang T, Tian F, Wang J, *et al.* Endothelial cell autophagy in atherosclerosis is regulated by miR-30-mediated translational control of ATG6. *Cell Physiol Biochem*, 2015, **37**(4): 1369-1378
- [17] Chen Z, Wang T, Liu Z, *et al.* Inhibition of autophagy by miR-30A induced by *Mycobacteria tuberculosis* as a possible mechanism of immune escape in human macrophages. *Jpn J Infect Dis*, 2015, **68**(5): 420-424
- [18] Wu Y, Sun Q, Dai L. Immune regulation of miR-30 on the *Mycobacterium tuberculosis*-induced TLR / MyD88 signaling pathway in THP-1 cells. *Exp Ther Med*, 2017, **14**(4): 3299-3303
- [19] Ouimet M, Koster S, Sakowski E, *et al.* *Mycobacterium tuberculosis* induces the miR-33 locus to reprogram autophagy and host lipid metabolism. *Nat Immunol*, 2016, **17**(6): 677-686
- [20] Pires D, Bernard E M, Pombo J P, *et al.* *Mycobacterium tuberculosis* modulates miR-106b-5p to control cathepsin S expression resulting in higher pathogen survival and poor T-cell activation. *Front Immunol*, 2017, **8**:1819
- [21] Pawar K, Sharbati J, Einspanier R, *et al.* *Mycobacterium bovis* BCG interferes with miR-3619-5p control of cathepsin S in the process of autophagy. *Front Cell Infect Microbiol*, 2016, **6**: 27
- [22] Kim J K, Yuk J M, Kim S Y, *et al.* MicroRNA-125a inhibits autophagy activation and antimicrobial responses during mycobacterial infection. *J Immunol*, 2015, **194**(11): 5355-5365
- [23] Hyttinen J M, Niittykoski M, Salminen A, *et al.* Maturation of autophagosomes and endosomes: a key role for Rab7. *Biochim Biophys Acta*, 2013, **1833**(3): 503-510
- [24] Kim J K, Lee H M, Park K S, *et al.* MIR144* inhibits antimicrobial responses against *Mycobacterium tuberculosis* in human monocytes and macrophages by targeting the autophagy protein DRAM2. *Autophagy*, 2017, **13**(2): 423-441
- [25] Guo L, Zhou L, Gao Q, *et al.* MicroRNA-144-3p inhibits autophagy activation and enhances *Bacillus Calmette-Guerin* infection by targeting ATG4a in RAW264.7 macrophage cells. *Plos One*, 2017, **12**(6): e0179772
- [26] 周林林, 郭乐, 汤建中, 等. miR-144通过靶向Atg4a调控卡介苗和雷帕霉素诱导的RAW264.7细胞自噬. *细胞与分子免疫学杂志*, 2015, **31**(2): 163-167
- [27] Zhou L L, Guo L, Tang J Z, *et al.* Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology, 2015, **31**(2): 163-167
- [27] Sahu S K, Kumar M, Chakraborty S, *et al.* MicroRNA 26a (miR-26a)/KLF4 and CREB-C / EBPbeta regulate innate immune signaling, the polarization of macrophages and the trafficking of *Mycobacterium tuberculosis* to lysosomes during infection. *Plos Pathog*, 2017, **13**(5): e1006410
- [28] Ni B, Rajaram M V, Lafuse W P, *et al.* *Mycobacterium tuberculosis* decreases human macrophage IFN-gamma responsiveness through miR-132 and miR-26a. *J Immunol*, 2014, **193**(9): 4537-4547
- [29] Rahman S M, Janssen R C, Choudhury M, *et al.* CCAAT/enhancer-binding protein beta (C / EBPbeta) expression regulates dietary-induced inflammation in macrophages and adipose tissue in mice. *J Biol Chem*, 2012, **287**(41): 34349-34360
- [30] Duan X, Zhang T, Ding S, *et al.* MicroRNA-17-5p modulates bacille calmette-guerin growth in RAW264.7 cells by targeting ULK1. *Plos One*, 2015, **10**(9): e0138011
- [31] Kumar R, Sahu S K, Kumar M, *et al.* MicroRNA 17-5p regulates autophagy in *Mycobacterium tuberculosis*-infected macrophages by targeting Mcl-1 and STAT3. *Cellular Microbiology*, 2016, **18**(5): 679-691
- [32] Huang J, Jiao J, Xu W, *et al.* MiR-155 is upregulated in patients with active tuberculosis and inhibits apoptosis of monocytes by targeting FOXO3. *Molecular Medicine Reports*, 2015, **12**(5): 7102-7108
- [33] Zhou Z Q, Wang Z K, Zhang L, *et al.* Role of ESAT-6 in renal injury by regulating microRNA-155 expression via TLR4 / MyD88 signaling pathway in mice with *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Biosci Rep*, 2017, **37**(4), pii: BSR20170021. DOI: 10.1042/BSR20170021
- [34] Wang J, Yang K, Zhou L, *et al.* MicroRNA-155 promotes autophagy to eliminate intracellular mycobacteria by targeting Rheb. *Plos Pathog*, 2013, **9**(10): e1003697
- [35] Etna M P, Sinigaglia A, Grassi A, *et al.* *Mycobacterium tuberculosis*-induced miR-155 subverts autophagy by targeting ATG3 in human dendritic cells. *Plos Pathog*, 2018, **14**(1): e1006790
- [36] Wagh V, Urhekar A, Modi D. Levels of microRNA miR-16 and miR - 155 are altered in serum of patients with tuberculosis and associate with responses to therapy. *Tuberculosis (Edinb)*, 2017, **102**:24-30
- [37] Lv Y, Guo S, Li X G, *et al.* Sputum and serum microRNA-144 levels in patients with tuberculosis before and after treatment. *International Journal of Infectious Diseases*, 2016, **43**:68-73

Advances of The Functions of MicroRNA in *Mycobacteria tuberculosis* Resistance to Autophagy*

ZHANG Yi-Yuan¹⁾, YI Zheng-Jun²⁾, FU Yu-Rong^{1)**}

¹⁾College Clinical Medicine, Weifang Medical University, Weifang 261053, China;

²⁾Department of Clinical Laboratory, Weifang Medical University, Weifang 261053, China)

Abstract *Mycobacteria tuberculosis* (MTB) is the pathogen responsible for tuberculosis. It can exist in the infected-macrophages for a long time and trigger the disease when the appropriate conditions arise. The primary way to kill intracellular bacteria is *via* the oxygen-independent route. In this route, macrophages mainly rid themselves of parasites by autophagy where autophagosomes and lysosomes are fused into autophagolysosomes. However, MTB can resist to autophagy and avoid being killed by the immune system of host cells in several ways, thereby co-existing with the host. MicroRNAs (miRNA) are endogenous non-coding single-chain RNA molecules that can silence related genes expression in a post-transcriptional manner. They are crucial molecules for mediating inflammatory reactions between MTB and inflammatory cells. Recent studies found that MTB can induce the expression of certain specific miRNAs in macrophages and target genes related to autophagy and therefore inhibit triggering and progression of autophagy. This mechanism confers resistance to autophagy. The present review summarizes the role of miRNA in the resistance to autophagy by MTB.

Key words *Mycobacteria tuberculosis*, macrophage, autophagy, microRNA

DOI: 10.16476/j.pibb.2018.0133

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81470001) and Natural Science Foundation of Shandong(ZR2016HM09).

** Corresponding author.

Tel:15865563833, E-mail: yifuyurong@163.com

Received: April 29,2018 Accepted: November 5,2018