

# 核不均一核糖核蛋白与病毒复制

冯晓辉, 汤承, 朱鑫, 岳华\*

(西南民族大学生命科学与技术学院, 成都 610041)

**摘要:** 核不均一核糖核蛋白(hnRNPs)是一类高度保守的 RNA 结合蛋白,广泛存在于动物的各种组织和细胞中,其主要生理功能是参与细胞中 mRNA 前体的剪接、mRNA 的转运、mRNA 的稳定性以及转录的调控。近年来的研究发现, hnRNPs 可以通过与病毒核酸、病毒蛋白质结合,调控宿主细胞凋亡等机制影响病毒的复制过程。作者对 hnRNPs 与病毒复制关系的研究进展做一综述, 以为病毒与机体互动的研究提供参考。

**关键词:** 核不均一核糖核蛋白; 病毒; 复制; 机制

中图分类号: S852.65

文献标志码: A

文章编号: 0366-6964(2015)06-0882-07

## Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein and Virus Replication

FENG Xiao-hui, TANG Cheng, ZHU Xin, YUE Hua\*

(College of Life Science and Technology, Southwest University for Nationalities, Chengdu 610041, China)

**Abstract:** Heterogeneous nuclear ribonucleoproteins (hnRNPs) is a family of highly conserved RNA-binding proteins, which widely exist in most kinds of tissues and cells. HnRNPs primarily participate in pre-mRNA slicing, mRNA transport, mRNA stability and post-transcriptional regulation in physiological condition. For the past few years, studies have found that hnRNPs could affect viral replication through multiple mechanisms, including binding with viral nuclei acid or viral protein, and regulating apoptosis of host cells. This paper reviews the progress in the study of the relation between heterogeneous nuclear ribonucleoprotein and virus replication.

**Key words:** heterogeneous nuclear ribonucleoprotein; virus; replication; mechanism

病毒复制是一个相当复杂的过程,需要在宿主细胞内完成,病毒必须借助宿主因子来完成病毒的生命周期<sup>[1]</sup>,因此鉴定参与病毒复制的宿主因子及其作用机制,对于深入了解病毒与机体互作的分子机制,研究新的抗病毒策略具有重要意义。近年来,基于基因组学和蛋白质组学技术已经鉴定了数百种影响病毒复制的宿主因子,这些因子中有 10%~20%是 RNA 结合蛋白(RNA-binding protein)<sup>[2]</sup>。RNA 结合蛋白在基因转录后调控中发挥重要的作用,它通过与 RNA 相互作用来调节细胞的多种功能。RNA 结合蛋白在 RNA 剪接、多聚腺苷化作用、序列编辑、RNA 转运、维持 RNA 的稳定和降

解、细胞内定位和翻译控制等 RNA 代谢的各个方面发挥重要作用。已有研究表明多种 RNA 结合蛋白参与了对 RNA 病毒的影响,这些 RNA 结合蛋白包括 eEF1A、hnRNPs 和 Lsm 1-7 复合体等<sup>[2]</sup>。核不均一核糖核蛋白(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein, hnRNPs)是一类 RNA 结合蛋白,近年来,国内外关于 hnRNPs 家族对多种病毒复制影响的报道日益增多, hnRNPs 与病毒互作的关系受到越来越多的关注。作者对 hnRNPs 的结构、功能以及其在病毒复制过程中发挥的作用进行综述,为进一步研究病毒与机体互作的机制提供参考。

收稿日期: 2014-09-15

基金项目: 国家自然科学基金项目(31172307)

作者简介: 冯晓辉(1988-),男,河北鹿泉人,硕士生,主要从事病原分子生物学的研究, E-mail: 892988373@qq.com

\* 通信作者: 岳华, E-mail: yhua900@163.com

## 1 hnRNPs 的结构和生理功能

hnRNPs 家族成员约有 30 个,其中一些成员可以通过剪接产生多个亚型。在 hnRNPs 家族成员中,除 hnRNP U 之外,所有的 hnRNPs 家族成员都含有 RBD (RNA-binding domain) 结构域,除了 RBD 结构域,hnRNPs 还有其他辅助的结构域,例如富甘氨酸结构域、富酸性或脯氨酸结构域<sup>[3]</sup>。RBD 结构域包括一个以上的 RNA 结合结构域,通常由 RNA 识别基元 (RNA-recognition motif, RRM) 和 KH 结构域及羧基端的辅助基元 (如 RGG) 构成<sup>[4]</sup>。RRM 结构域是该蛋白质家族中最普遍的功能域。RRM 结构域以包含  $\beta 1-\alpha 1-\beta 2-\beta 3-\alpha 2-\beta 4$  结构及 RNP1 和 RNP2 结构为特征,通过 RNP1 和 RNP2 的共有序列与 RNA 结合。这种结构特点使得 RRM 能够以非链特异性的方式结合不同长度的单链核酸,包括 ssDNA。少数 hnRNPs 不具有典型的 RRM 结构域,例如 hnRNPs E/K 通过 KH 结构域与 RNA 结合,KH 结构域通过与 RNA 或者 ssDNA 结合也可以参与许多生物学过程;hnRNP U 通过富甘氨酸结构域 (glycine-rich domain) 与 RNA 结合发挥作用<sup>[3]</sup>。

hnRNPs 主要存在于细胞核,按照功能可以分为两类,一类是能够核质穿梭的蛋白质复合体,参与成熟 mRNA 的转运和定位,另一类是核定位蛋白质复合体,与前体 RNA 的 3' 端下游区域具有高度亲和性,防止前体 RNA 输出到核外。核定位蛋白质复合体可识别核滞留信号 (nuclear retention signal),而穿梭蛋白复合体可以识别出核信号 (nuclear export sequence),二者在核内均与 mRNA 结合,可分别封闭核定位和出核信号<sup>[4]</sup>。

hnRNPs 在各种细胞和组织中广泛表达,其最显著的功能是通过与 RNA 结合影响 RNA 的代谢。RNA 代谢分为细胞核部分和细胞质部分,在细胞核内发生转录,剪接,5' 端加帽子及 3' 端多聚腺苷酸化过程,在细胞质内发生转运、翻译和降解等过程。由于 hnRNPs 核质穿梭的功能使得这两个过程衔接更加紧密<sup>[3]</sup>。Pre-mRNA 在细胞核经过 hnRNPs 等参与的剪接及编辑完成转录和转录后修饰成为成熟的 mRNA,成熟的 mRNA 经核孔复合体进入细胞质,此过程也需要 hnRNPs 的协助,mRNA 出核时,核定位蛋白复合体先解体;mRNA 进入细胞质后,穿梭蛋白复合体解体后重新入核,从而调控

mRNA 的出核过程<sup>[4]</sup>。hnRNPs 在细胞质内参与转录后调控,mRNA 的稳定性等过程。真核生物在转录后需要在 3' 端链接多聚腺苷酸尾巴,hnRNPs 在此过程中发挥了重要的作用。hnRNP H 促进了前体 mRNA 的多聚腺苷酸化,hnRNP F 则抑制了前体 mRNA 的多聚腺苷酸化。hnRNP D、E1、E2 可以靶向目标 mRNA 3'-UTR,影响 mRNA 的半衰期,从而影响 mRNA 的稳定性<sup>[4]</sup>。hnRNPs 参与 RNA 代谢的所有过程,并且参与其他方面的核酸代谢,比如:端粒的维护,染色质的结构重组和 DNA 修复<sup>[3]</sup>。

hnRNPs 在细胞质内还参与了对环境刺激的应答等过程。hnRNP A2/B1、hnRNP Q 在细胞质内参与 mRNA 颗粒形成,hnRNP P 以应激颗粒的形式参与细胞应激反应<sup>[3]</sup>。近年来研究表明,hnRNPs 不仅在生理条件下发挥重要的作用,还参与多种病毒性疾病、癌症及自身免疫性疾病的发生过程<sup>[5]</sup>。下文将阐述 hnRNPs 在病毒复制过程中发挥的作用及其机制。

## 2 hnRNPs 在病毒复制过程中的作用和机制

近年来研究发现 hnRNPs 影响了多种病毒的复制。这些病毒包括丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV)、甲型流感病毒 (influenza A virus)、人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV)、乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV)、丁型肝炎病毒 (hepatitis D virus, HDV)、鼠肝炎病毒 (mouse hepatitis virus, MHV)、水疱性口炎病毒 (vesicular stomatitis virus, VSV)、人乳头瘤病毒 16 型 (human papillomavirus type 16, HPV16)、辛德毕斯病毒 (Sindbis virus, SV)、肠病毒 71 型 (enterovirus 71, EV71)、尼帕病毒 (Nipah virus, NiV) 和单纯性疱疹病毒 (herpes simplex virus, HSV) 等。病毒类型遍布 DNA 病毒、正链 RNA 病毒、负链 RNA 病毒、逆转录病毒及微小病毒 (表 1)。

### 2.1 hnRNPs 通过与病毒核酸结合影响病毒复制

hnRNPs 家族中普遍存在 RRM 结构域,缺失分析表明 RRM 结构域是 RNA 结合活性所必须的。目前的研究表明 RRM-型 RNA 结合蛋白参与前体 mRNA 5'-端的加帽、加 Poly(A) 尾和剪切等 RNA 的加工过程<sup>[31]</sup>。在 hnRNPs 与病毒相互作用的研究中发现,病毒分子充分利用了 hnRNPs 家族的这一特性来完成自身复制。这些病毒中既有 RNA 病毒也有 DNA 病毒和逆转录病毒。

表 1 hnRNPs 影响多种病毒复制

Table 1 hnRNPs affect multiple virus replication

hnRNPs	病毒 Virus		功能 Function	参考文献 References
	名称 Name	分类 Classification		
hnRNP A1	HCV	正链 RNA 病毒	结合 RNA 非编码区,促进病毒复制	[6]
	VSV	负链 RNA 病毒	影响病毒蛋白质合成	[7]
	HPV16	DNA 病毒	参与 RNA 可变剪接	[8]
	SV	RNA 病毒	结合 RNA,参与转录后调控	[9]
	EV71	微小病毒	结合 RNA,参与转录后调控	[9]
	MHV	RNA 病毒	参与转录调控	[10]
hnRNP A/B	HIV	逆转录病毒	参与前体 mRNA 剪接	[11-13]
hnRNP A2/B1	Influenza A virus	负链 RNA 病毒	抑制病毒 RNA/蛋白质合成和 mRNA 核质迁移	[14]
hnRNP C	HCV	正链 RNA 病毒	结合 3'非编码区	[15]
hnRNP D	HCV	正链 RNA 病毒	促进病毒 mRNA 翻译	[16]
	NiV	负链 RNA 病毒	结合 3'非编码区,参与转录后调控	[17]
hnRNP F	Influenza A virus	负链 RNA 病毒	增强 RNA 聚合酶活性,促进病毒复制	[18]
hnRNP H	HIV	逆转录病毒	参与 mRNA 剪接	[19]
	HPV	DNA 病毒	调控蛋白质合成	[20]
hnRNP K	HCV	正链 RNA 病毒	调控病毒 RNA 表达,促进病毒复制	[21]
	Influenza A virus	负链 RNA 病毒	调控 mRNA 剪接	[22]
	HIV	逆转录病毒	激活膜转录信号,促进病毒转录	[23]
	HBV	DNA 病毒	调控病毒复制	[24]
	VSV	负链 RNA 病毒	抑制宿主细胞凋亡,促进病毒蛋白质表达	[25]
	EV71	微小病毒	结合病毒 RNA5'非编码区,参与病毒复制	[26]
hnRNP L	HCV	正链 RNA 病毒	增强病毒翻译效率	[27]
	HDV	负链 RNA 病毒	结合病毒 RNA	[28]
	HSV	DNA 病毒	促进病毒 mRNA 稳定性和核质迁移	[29]
hnRNP U	HIV	逆转录病毒	调控病毒 mRNA 稳定性	[30]

### 2.1.1 hnRNPs 与病毒 RNA 结合影响病毒复制

研究发现 hnRNPs 家族的成员能与多种病毒,包括 HCV、HIV、HSV、HPV16、SV 的 mRNA 的 3'和/或 5'NTR(nontranslated region)结合,影响病毒 mRNA 的稳定性及翻译效率。3'NTR 常作为负链 RNA 病毒的复制起始模板,5'NTR 对于病毒 RNA 的有效扩增是必需的,且 3'NTR 和 5'NTR 区包含一些顺式作用元件(包括启动子、增强子、沉默子和调控序列等),它们的作用是参与基因表达的调控。R. R. Gontarek 等研究表明 hnRNP C 可以与 HCV

的 3'NTR 的富嘧啶区结合,推测 hnRNP C 参与了 HCV RNA 复制的起始及调节<sup>[15]</sup>。C. S. Kim 等研究表明 hnRNP A1 通过结合 HCV 的 3'和 5'NTR (nontranslated region)的顺式作用元件影响病毒的复制,siRNA 干涉 hnRNP A1 表达后显著抑制 HCV 病毒粒子的形成,表明 HCV 的复制需要 hnRNP A1 的存在<sup>[6]</sup>。HIV-1 编码病毒蛋白质时,其前体 mRNA 剪接必须是低效的,外显子剪接沉默子(exonic splicing silencers, ESSs)对于抑制 HIV-1 mRNA 剪接是必不可少的,研究表明, hnRNP A/B

能够与 exon 2 ESSs 结合抑制它的活性,干涉 hnRNP A/B 后 exon 2 ESSs 的活性恢复,即 hnRNP A/B 的存在对于 HIV-1 蛋白的合成是有利的<sup>[11-13]</sup>,hnRNP H 与 hnRNP A/B 具有相似的功能<sup>[19]</sup>。hnRNP L 通过与单纯性疱疹病毒(HSV)的 mRNA 前处理增强子(PPE, pre-mRNA processing enhancer)结合促进了该病毒前体 mRNA 的稳定性, mRNA 的多聚腺苷酸化及 mRNA 的核质转运<sup>[29]</sup>;人乳头瘤病毒 16 型(HPV16)感染上皮细胞时, hnRNP A1 表达上调并与该病毒的晚期调控元件(late regulatory element, LRE)结合促进 mRNA 的可变剪接和晚期蛋白的合成与调控<sup>[8]</sup>。B. Fan 等鉴定出 hnRNP K 可以与识别 HCV 5' 末端序列的茎环结构(stem-loop I), 调节 HCV RNA 的表达和代谢<sup>[21]</sup>。此外,对其他病毒的研究中也有类似的机制。肠病毒 71 型(EV71)感染宿主细胞后在细胞质中完成复制, hnRNP A1 和 hnRNP K 的从细胞核转移到细胞质中, 在细胞质中 hnRNP A1 及 hnRNP K 与 EV71 的 5'-UTR 区域互相结合促进了病毒 RNA 的合成<sup>[9,26]</sup>, hnRNP A1 对辛德毕斯病毒(SV)也具有上述相同的作用<sup>[9]</sup>; hnRNP D 与尼帕病毒(NiV)的 3' UTR 结合后,使得尼帕病毒 N 基因的 mRNA 合成受到抑制,从而抑制尼帕病毒的复制<sup>[17]</sup>。

内部核糖体进入位点(internal ribosomal entry site, IRES), 是一段核酸序列, 它的存在能够使蛋白质翻译起始不依赖于 5' 帽结构, 从而使直接从 mRNA 中间起始翻译成为可能。一般来讲, 内部核糖体进入位点通常位于 RNA 病毒基因组的 5' 非翻译区(UTR), 这样病毒蛋白的翻译就可以不依赖于 5' 帽子结构。K. Y. Paek 等研究了 hnRNP D 与 HCV 的互作, 发现 hnRNP D 可以与 HCV 5' NTR 的内部核糖体进入位点(IRES)结合促进 HCV mRNA 的翻译, 过表达 hnRNP D 促进了 HCV 依赖 IRES 的翻译作用, 干涉 hnRNP D 后作用与过表达的作用相反<sup>[16]</sup>。另外, 还有研究表明 hnRNP L 结合 HCV 3' NTR 的 IRES, 影响相关 mRNA 的翻译效率, 进而影响 HCV 的复制<sup>[27]</sup>。

在对一些病毒的研究中, hnRNPs 与病毒 RNA 的互作虽然没有涉及到上文中明显的结合位点, 但 hnRNPs 也发挥了相似的功能。P. L. Tsai 等发现 hnRNP K 与甲型流感病毒 M1 mRNA 直接结合调节 M1 mRNA 剪接, 进而影响 M2/M1 mRNA 和蛋

白质比例, 影响病毒的复制, 敲低 hnRNP K 抑制了病毒的复制, 表明 hnRNP K 对于病毒复制是需要的<sup>[22]</sup>。hnRNP A1 与 MHV RNA 的转录调节区域结合来调节病毒 RNA 依赖的 RNA 转录<sup>[10]</sup>; 而且在 MHV 与宿主互作过程中, 多种 type A/B hnRNPs 能够代替 hnRNP A1 行使 RNA 调节的功能<sup>[32]</sup>。hnRNP U 能够特异性的结合 HIV-1 mRNA 的 3' LTR(long terminal repeat)区域, 从而抑制病毒 mRNA 在细胞质内的积累, 即抑制 mRNA 的出核转运, 最终抑制 HIV-1 基因表达<sup>[30]</sup>。

## 2.1.2 hnRNPs 与病毒 DNA 结合影响病毒复制

L. F. Ng 等发现 hnRNP K 与 HBV DNA Enh II regulatory region 结合调节 HBV 的复制效率, hnRNP K 过表达促进了 HBV DNA 的扩增, siRNA 干涉 hnRNP K 显著抑制了 HBV DNA 的扩增, 认为 hnRNP K 可以作为治疗乙型肝炎的分子靶点<sup>[24]</sup>。

hnRNPs 通过与病毒核酸结合对病毒复制的影响遍布病毒复制的整个过程, 从复制起始调节, 病毒 mRNA 的转运, 到病毒晚期蛋白的调控。这些病毒包括 DNA 病毒、正链 RNA 病毒、负链 RNA 病毒、逆转录病毒和微小病毒, 因此 hnRNPs 对病毒核酸的影响具有普遍的现象。

## 2.2 hnRNPs 通过与病毒蛋白质结合影响病毒复制

hnRNPs 作为一类 RNA 结合蛋白, 在参与宿主或病原体 RNA 调节时常以复合体的形式存在, 病毒 RNA 或 ssDNA 在进入宿主细胞后并不是以裸露的形式存在, 而是常常伴随病毒蛋白质或宿主分子的存在, 使得 hnRNPs 与病毒蛋白质结合成为可能。

Y. Wang 等鉴定出 hnRNP A2/B1 可以与甲型流感病毒的 NS1 蛋白结合, 抑制流感病毒 NS1 mRNA, vRNA 和蛋白质的表达, 并抑制 NS1 mRNA 的出核转运, 最终抑制流感病毒的复制<sup>[14]</sup>。J. H. Lee 等研究表明 hnRNP F 通过与甲型流感病毒的 NS1 蛋白直接结合, 增强病毒转录酶活性来促进病毒复制<sup>[18]</sup>。D. Wolf 等研究表明, HIV Nef 蛋白与宿主因子 hnRNP K 结合激活了 Lck 和 Erk1/2, 激活的 Erk1/2 使得转录去抑制, 最终导致 HIV 大量扩增<sup>[23]</sup>; hnRNP A1 可以与 MHV 的核衣壳蛋白物理性结合, 影响病毒 RNA 的代谢<sup>[33]</sup>。hnRNP H 通过与 HPV16 的 L1 蛋白相互结合促进病毒晚期

蛋白衣壳蛋白的合成,提高病毒组装的效率,从而加快 HPV16 的复制<sup>[20]</sup>。

宿主细胞中存在复杂的调节和代谢网络,病毒在宿主细胞内的复制过程也相当复杂。上述 hnRNPs 与病毒蛋白质结合影响病毒复制的详细分子机制并不清楚,未来需要进一步研究。

### 2.3 hnRNPs 通过影响细胞凋亡影响病毒复制

病毒感染与细胞凋亡存在密切的联系。目前研究表明有 20 多种病毒可以调节细胞凋亡,既可以表现为诱导细胞凋亡也可以表现为抑制细胞凋亡。病毒感染影响细胞凋亡一方面可以通过病毒蛋白质直接诱导或抑制细胞的凋亡,另一方面通过病毒编码的产物影响凋亡基因的表达间接诱导或抑制细胞的凋亡<sup>[34]</sup>,在此过程中需要宿主蛋白质的参与。研究表明 hnRNPs 参与了对细胞凋亡的调节,最终影响病毒的复制。在水泡性口炎病毒(VSV)感染情况下,hnRNP A1 的出核转运增加,重新定位于细胞质中,VSV 诱导 hnRNP A1 发生重新定位使得宿主细胞凋亡加快,推测 hnRNP A1 对于细胞凋亡信号是必须的<sup>[7]</sup>,相反,hnRNP K 通过抑制宿主细胞的凋亡,抑制抗病毒蛋白质的合成,促进病毒所需蛋白质的合成来促进 VSV 的复制<sup>[25]</sup>。

### 3 小结与展望

目前已鉴定 hnRNPs 参与 HCV、influenza A virus、HIV、HBV、HDV、鼠 MHV、VSV、HPV16、SV、EV71、NiV 和 HSV 等 12 种病毒的复制过程。其分子机制主要是通过与病毒核酸、病毒蛋白质结合,影响细胞凋亡的方式来影响病毒的复制,一些 hnRNPs 可促进某些病毒的复制,如 hnRNP F 与甲型流感病毒 NS1 蛋白直接结合促进病毒复制,而一些 hnRNPs 则抑制某些病毒的复制,如 hnRNP A2/B1 与甲型流感病毒的 NS1 蛋白结合抑制流感病毒的复制。从现有的资料来看,hnRNPs 涉及的病毒类型包括了 DNA 病毒、正链 RNA 病毒、负链 RNA 病毒、逆转录病毒及微小病毒等,但目前 hnRNPs 对病毒影响的研究主要集中在人类相关的病毒。负链 RNA 病毒中的甲型流感病毒对人畜危害巨大,但目前对 hnRNPs 在畜禽甲型流感病毒体内复制过程中的作用还不清楚。并且,DNA 病毒、正链 RNA 病毒、逆转录病毒及微小病毒中也有对很多畜禽危害严重的病毒种。因此进一步开展畜禽病毒与 hnRNPs 互作的研究,对深入理解动物病毒感染与

免疫机制十分必要。

### 参考文献(References):

- [1] 伯晓晨,杨静,王升启.病毒-宿主相互作用的系统生物学与宿主靶向抗病毒策略[J].中国药理学与毒理学杂志,2013,27(2):127-131.  
BO X C, YANG J, WANG S Q. Systems biology approach for virus-host interaction and host-directed antiviral strategy[J]. *Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology*, 2013, 27(2): 127-131. (in Chinese)
- [2] LI Z, NAGY P D. Diverse roles of host RNA binding proteins in RNA virus replication[J]. *RNA Biol*, 2011, 8(2): 305-315.
- [3] HAN S P, TANG Y H, SMITH R. Functional diversity of the hnRNPs: past, present and perspectives[J]. *Biochem J*, 2010, 430(3): 379-392.
- [4] 刘一沉,任长虹,王航雁,等.不均一性核糖核蛋白(hnRNP)在中枢神经系统中的作用[J].军事医学科学院院刊,2010,34(1):80-83.  
LIU Y C, REN C H, WANG H Y, et al. Research progress in the role of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein in the central nervous system[J]. *Bulletin of the Academy of Military Medical Sciences*, 2010, 34(1): 80-83. (in Chinese)
- [5] 陈尧,王亦男,周宏灏.核不均一核糖核蛋白功能与疾病关系的研究进展[J].生理科学进展,2008,39(2):109-113.  
CHEN Y, WANG Y N, ZHOU H H. Progress in the study of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein and its relation with diseases[J]. *Progress in Physiological Sciences*, 2008, 39(2): 109-113. (in Chinese)
- [6] KIM C S, SEOL S K, SONG O K, et al. An RNA-binding protein, hnRNP A1, and a scaffold protein, septin 6, facilitate hepatitis C virus replication[J]. *J Virol*, 2007, 81(8): 3852-3865.
- [7] PETTIT KNELLER E L, CONNOR J H, LYLES D S. hnRNPs relocate to the cytoplasm following infection with vesicular stomatitis virus[J]. *J Virol*, 2009, 83(2): 770-780.
- [8] CHEUNIM T, ZHANG J, MILLIGAN S G, et al. The alternative splicing factor hnRNP A1 is up-regulated during virus-infected epithelial cell differentiation and binds the human papillomavirus type 16 late regulatory element[J]. *Virus Res*, 2008, 131(2): 189-198.
- [9] LIN J Y, SHIH S R, PAN M, et al. hnRNP A1 interacts with the 5'untranslated regions of enterovirus 71 and sindbis virus RNA and is required for viral repli-

- cation[J]. *J Virol*, 2009, 83(12):6106-6114.
- [10] LI H P, ZHANG X, DUNCAN R, et al. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1 binds to the transcription-regulatory region of mouse hepatitis virus RNA [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94(18):9544-9549.
- [11] DOMSIC J K, WANG Y, MAYEDA A, et al. Human immunodeficiency virus type 1 hnRNP A/B-dependent exonic splicing silencer ESSV antagonizes binding of U2AF65 to viral polypyrimidine tracts [J]. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(23):8762-8772.
- [12] CAPUTI M, MAYEDA A, KRAINER A R, et al. hnRNP A/B proteins are required for inhibition of HIV-1 pre-mRNA splicing [J]. *EMBO J*, 1999, 18(14):4060-4067.
- [13] BILODEAU P S, DOMSIC J K, MAYEDA A, et al. RNA splicing at human immunodeficiency virus type 1 3' splice site A2 is regulated by binding of hnRNP A/B proteins to an exonic splicing silencer element [J]. *J Virol*, 2001, 75(18):8487-8497.
- [14] WANG Y, ZHOU J, DU Y. hnRNP A2/B1 interacts with influenza A viral protein NS1 and inhibits virus replication potentially through suppressing NS1 RNA/protein levels and NS1 mRNA nuclear export [J]. *Virology*, 2014, 449:53-61.
- [15] GONTAREK R R, GUTSHALL L L, HEROLD K M, et al. hnRNP C and polypyrimidine tract-binding protein specifically interact with the pyrimidine-rich region within the 3'NTR of the HCV RNA genome [J]. *Nucleic Acids Res*, 1999, 27(6):1457-1463.
- [16] PAEK K Y, KIM C S, PARK S M, et al. RNA-binding protein hnRNP D modulates internal ribosome entry site-dependent translation of hepatitis C virus RNA [J]. *J Virol*, 2008, 82(24):12082-12093.
- [17] HINO K, SATO H, SUGAI A, et al. Downregulation of Nipah virus N mRNA occurs through interaction between its 3' untranslated region and hnRNP D [J]. *J Virol*, 2013, 87(12):6582-6588.
- [18] LEE J H, KIM S H, PASCUA P N, et al. Direct interaction of cellular hnRNP-F and NS1 of influenza A virus accelerates viral replication by modulation of viral transcriptional activity and host gene expression [J]. *Virology*, 2010, 397(1):89-99.
- [19] JACQUENET S, MÉREAU A, BILODEAU P S, et al. A second exon splicing silencer within human immunodeficiency virus type 1 tat exon 2 represses splicing of Tat mRNA and binds protein hnRNP H [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(44):40464-40475.
- [20] ZHENG Z Z, SUN Y Y, ZHAO M, et al. Specific interaction between hnRNP H and HPV16 L1 proteins: implications for late gene auto-regulation enabling rapid viral capsid protein production [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 430(3):1047-1053.
- [21] FAN B, LU K Y, REYMOND SUTANDY F X, et al. A human proteome microarray identifies that the heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K (hnRNP K) recognizes the 5' terminal sequence of the hepatitis C virus RNA [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2014, 13(1):84-92.
- [22] TSAI P L, CHIOU N T, KUSS S, et al. Cellular RNA binding proteins NS1-BP and hnRNP K regulate influenza A virus RNA splicing [J]. *PLoS Pathog*, 2013, 9(6):e1003460.
- [23] WOLF D, WITTE V, CLARK P, et al. HIV Nef enhances Tat-mediated viral transcription through a hnRNP-K-nucleated signaling complex [J]. *Cell Host Microbe*, 2008, 4(4):398-408.
- [24] NG L F, CHAN M, CHAN S H, et al. Host heterogeneous ribonucleoprotein K (hnRNP K) as a potential target to suppress hepatitis B virus replication [J]. *PLoS Med*, 2005, 2(7):e163.
- [25] DINH P X, DAS A, FRANCO R, et al. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K supports vesicular stomatitis virus replication by regulating cell survival and cellular gene expression [J]. *J Virol*, 2013, 87(18):10059-10069.
- [26] LIN J Y, LI M L, HUANG P N, et al. Heterogeneous nuclear ribonuclear protein K interacts with the enterovirus 71 5' untranslated region and participates in virus replication [J]. *J Gen Virol*, 2008, 89(Pt10):2540-2549.
- [27] HAHM B, KIM Y K, KIM J H, et al. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein L interacts with the 3' border of the internal ribosomal entry site of hepatitis C virus [J]. *J Virol*, 1998, 72(11):8782-8788.
- [28] SIKORA D, GRECO-STEWART V S, MIRON P, et al. The hepatitis delta virus RNA genome interacts with eEF1A1, p54 (nrb), hnRNP-L, GAPDH and ASF/SF2 [J]. *Virology*, 2009, 390(1):71-78.
- [29] GUANG S, FELTHAUSER A M, MERTZ J E. Binding of hnRNP L to the pre-mRNA processing enhancer of the herpes simplex virus thymidine kinase gene enhances both polyadenylation and nucleocytoplasmic export of intronless mRNAs [J]. *Mol Cell Biol*, 2005,

- 25(15):6303-6313.
- [30] VALENTE S T, GOFF S P. Inhibition of HIV-1 gene expression by a fragment of hnRNP U[J]. *Mol Cell*, 2006, 23(4):597-605.
- [31] 陈 璇, 李文正, 邵 岩, 等. 动植物中 RNA 结合蛋白的研究进展[J]. 生物技术通报, 2007(3):9-15.  
CHEN X, LI W Z, SHAO Y, et al. Progress in RNA-binding proteins in animals and plants[J]. *Biotechnology Bulletin*, 2007(3):9-15. (in Chinese)
- [32] SHI S T, YU G Y, LAI M M. Multiple type A/B heterogeneous nuclear ribonucleoproteins (hnRNPs) can replace hnRNP A1 in mouse hepatitis virus RNA synthesis[J]. *J Virol*, 2003, 77(19):10584-10593.
- [33] WANG Y, ZHANG X. The nucleocapsid protein of coronavirus mouse hepatitis virus interacts with the cellular heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1 *in vitro* and *in vivo* [J]. *Virology*, 1999, 265(1):96-109.
- [34] 李卫中. 病毒感染与靶细胞凋亡[J]. 中国社区医师(医学专业), 2013, 15(3):15-16.  
LI W Z. Virus infection and target cell apoptosis[J]. *Chinese Community Doctors*, 2013, 15(3):15-16. (in Chinese)

(编辑 白永平)