

DOI: 10.13376/j.cblls/2016029

文章编号: 1004-0374(2016)02-0216-06



郑春福, 中国科学院“百人计划”入选者, 苏州大学特聘教授、博士研究生导师。主要从事分子病毒学及病毒免疫学基础的研究, 特别是I型单纯疱疹病毒逃逸宿主天然免疫的研究, 取得了突出成绩, 获得了国内外同行的认可。研究成果发表于 *Blood*、*Journal of Immunology*、*Journal of Virology* 等多个国际顶级期刊, 并受邀为 *Methods in Molecular Biology* 等多家杂志撰写综述性专题文章。已发表SCI论文近50篇, 获授权专利1项, 其中以通信作者在 *Journal of Virology* 发表10余篇高质量的论文, 揭示了HSV-1逃逸宿主天然免疫的多种新机制。

代谢在宿主抗病毒天然免疫的重要作用

苏晨鹤[#], 陆小川[#], 张丹丹[#], 郑春福^{*}

(苏州大学生物医学研究院, 苏州 215123)

摘要: 抗病毒天然免疫是宿主抗病毒感染的第一道防线。研究证明, 病毒感染时, 几乎所有细胞都能诱导I型干扰素(IFN-I)及其下游的干扰素刺激基因(ISG)的表达, 进而介导宿主的抗病毒天然免疫。最新研究发现, 细胞组分, 尤其是脂质代谢几乎可以促进病毒复制周期的所有阶段, 包括病毒与宿主细胞的初始相互作用、囊膜与细胞膜融合、病毒组装和出芽等。这些阶段均是宿主抗病毒天然免疫的作用靶点, 也是预防和治疗病毒感染的有效途径。因此, 细胞代谢(尤其是脂代谢)在病毒感染诱导的天然免疫中必定发挥极为关键的作用。代谢在抗病毒天然免疫中作用的研究, 必将为预防和治疗病毒感染新途径和新方法的开发提供新的思路。综述将重点探讨代谢在线粒体、过氧化物酶体和少数ISG参与的抗病毒天然免疫中的作用。

关键词: 抗病毒天然免疫; 干扰素刺激基因; 代谢信号通路

中图分类号: Q493.9; R392.12 文献标志码: A

The important role of metabolism in antiviral innate responses

SU Chen-He[#], LU Xiao-Chuan[#], ZHANG Dan-Dan[#], ZHENG Chun-Fu^{*}

(Institutes of Biology and Medical Sciences, Soochow University, Suzhou 215123, China)

Abstract: Host antiviral innate immunity is the first line of defense against viral infections. Studies have reported that almost all kinds of cells can induce type I interferon (IFN-I) and its downstream interferon-stimulated genes (ISG), both of which exert a crucial effect in antiviral innate immunity. Latest researches found that cellular components, especially lipid metabolism, can facilitate almost all stages of the viral replication cycle, including initial interactions of the virion with the host cell, envelope fusion, assembly and budding. All the stages are not

收稿日期: 2015-02-04

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81371795, 81571974)

*通信作者: E-mail: chunfu.zheng@suda.edu.cn

[#]共同第一作者

only the potential targets of the antiviral innate responses, but also effective approaches to prevent and treat viral infections. Thus, cell metabolism, especially lipid metabolism, must play a pivotal role in virus-induced innate immunity. Researches on roles of metabolism in antiviral innate responses would provide more effective therapeutics for prevention and treatment of viral infections. This review will focus on the role of metabolism in host antiviral innate immunity where the mitochondria, peroxisome, and several ISGs are involved

Key words: antiviral innate immunity; interferon-stimulated genes (ISG); metabolism

病毒, 尤其是包膜病毒, 如单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus, HSV) 是极具感染性的病原微生物。当病毒感染机体以后, 机体会通过多种机制诱导免疫系统激活, 其中天然免疫是宿主抵抗病毒感染的第一道防线。真核细胞由各种膜包被的细胞器组成, 它们共同参与调节细胞代谢。当病原微生物感染宿主后, 宿主细胞通过模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRR) 识别病原相关分子模式 (pathogen-associated molecular pattern, PAMP), 从而激活宿主的天然免疫应答。根据 PRR 结构特点, 参与抗病毒的天然免疫信号通路主要分为 4 大类型: (1) TLR (Toll like receptor) 信号通路; (2) RLR (RIG-I like receptor) 信号通路; (3) NLR (NOD-like receptor) 信号通路; (4) IFI-16 (interferon-inducible protein 16) 等蛋白质参与的 DNA sensor 信号通路^[1-2]。这些信号通路均可诱导 I 型干扰素的表达。

I 型干扰素是天然免疫的关键成员, 是组成抗病毒感染的第一道防线。I 型干扰素由多个转录因子调控, 主要包括干扰素调节因子 (interferon-regulated-factor, IRF) 家族成员、核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 和 AP-1 (转录激活因子 ATF-2 和 c-Jun 的异源二聚体)。转录因子活化发生在两个阶段, 首先病毒感染诱导 IRF-3 和 NF- κ B 的激活, 进而诱导 IFN-I 表达; 随后, I 型干扰素特异性结合到病毒感染和非感染细胞表面的干扰素受体 (interferon- α/β receptor, IFNAR) 复合物。干扰素与受体结合之后启动 JAK (Janus kinase)-STAT (signal transducer and activator of transcription) 信号级联反应, 调控数百个干扰素刺激基因 (interferon-stimulated gene, ISG) 表达, 但是大部分 ISGs 的抗病毒功能尚不清楚。

病毒为高度寄生性微生物, 本身没有细胞结构, 感染细胞后, 完全依赖宿主细胞的代谢系统完成其生命周期^[3]。病毒生命周期包括病毒入侵、脱衣壳, 基因组入核、复制、转录, 蛋白质合成、装配和子代病毒粒子释放等阶段。无包膜病毒可以特异性结合细胞表面分子直接进入细胞, 而包膜病毒则需要

包膜与细胞膜受体通过特定相互作用融合。病毒进入细胞后, 病毒组分释放到细胞质, 而其基因组则进入细胞核。虽然早期的病毒蛋白足以引发其生命周期, 但在病毒复制、转录和翻译过程中需要宿主细胞各种大分子的参与。新合成病毒需要在这些大分子的参与下组装成新的病毒颗粒, 通过裂解或出芽方式出细胞。因此, 细胞代谢在病毒复制和增殖中必然发挥非常重要的作用^[4-5]。细胞代谢是维持机体生长、发育和繁殖的基本条件, 也是保持细胞稳态的前提。细胞代谢是细胞不断进行物质和能量的交换过程, 一旦物质和能量交换停止, 细胞的生命活动就会终止。细胞代谢主要包括糖代谢、脂代谢以及在线粒体和过氧化物酶体上的代谢等。2013 年, Schoggins 和 Randall^[3] 研究表明, 细胞代谢, 尤其是脂代谢在病毒感染诱导的抗病毒天然免疫中发挥重要作用。

1 线粒体、过氧化物酶体参与抗病毒天然免疫

众所周知, 线粒体和过氧化物酶体是细胞代谢的重要组成部分。2010 年, Dixit 等^[6] 研究表明, 线粒体和过氧化物酶体在抗感染, 尤其是抗病毒天然免疫中发挥举足轻重的作用。

已知的 RLR 信号通路包括 3 个蛋白: RIG-I (retinoic acid-inducible gene I)、MDA5 (melanoma differentiation-associated gene-5) 和 LGP2 (laboratory of genetics and physiology 2)。其中, RIG-I 和 MDA5 分别识别病毒的 5'-三磷酸化短双链 RNA 和长双链 RNA, 从而激活抗病毒信号通路。它们均可以直接识别病毒 RNA, 也可识别由病毒 DNA 转录形成的 RNA^[7]。激活的 RIG-I 和 MDA-5 受体通过其 CARD (caspase activation and recruitment domain) 结构域与下游接头蛋白 MAVS (mitochondrial antiviral signaling) 相互作用, 触发一系列信号级联反应。MAVS (又叫 IPS-1、Cardif 或 VISA) 由 540 个氨基酸残基组成, N 端含有 CARD 结构域, 并通过其 C 端跨膜结构域定位于线粒体。研究发现, MAVS 能够有效激活 I 型干扰素产生, 从而诱导 ISG 表达,

参与抗病毒反应，如抑制病毒复制、阻止病毒颗粒聚集或释放等。

通常认为，过氧化物酶体主要参与代谢调节。2010年，Dixit等^[6]还研究发现，MAVS也可定位于过氧化物酶体参与抗病毒天然免疫(图1)。他们通过线粒体及过氧化物酶体标志物标记实验证实，MAVS同时定位于这两个细胞器。他们还利用MAVS^{-/-}MEF细胞构建了定位于线粒体或过氧化物酶体的MAVS稳定转染细胞系，并分别感染呼肠孤病毒(reovirus)和流感病毒(influenza)，检测抗病毒ISG蛋白viperin的表达。实验数据表明，过氧化物酶体定位的MAVS能诱导即刻早期抗病毒ISG蛋白产生，但其表达量随感染时间推移而下降。线粒体定位的MAVS则能诱导晚期抗病毒ISG蛋白持续表达。

目前，有关线粒体MAVS信号通路的研究较多。一系列相关实验均表明，线粒体MAVS主要通过IRFs及NF- κ B等信号通路诱导I型干扰素及其下游ISG表达，从而发挥抗病毒作用^[8]。而过氧化物酶体定位的MAVS可不依赖于I型干扰素，而是在转录因子IRF1及IRF3的参与下直接诱导下游ISG蛋白产生，介导即刻早期抗病毒反应^[6]。

总而言之，过氧化物酶体与线粒体相辅相成，共同组成快速而持久的抗病毒反应体系，从而发挥抗病毒作用，及时有效地帮助细胞抵御病毒入侵。

2 ISG的抗病毒作用与代谢

与干扰素非依赖的ISG表达不同，I型干扰素诱导晚期ISG抗病毒蛋白的表达相对持久。下面重点探讨几种已被证实具有抗病毒作用的ISG与代谢的关系。

2.1 CH25H催化胆固醇

胆固醇25-羟化酶(cholesterol 25-hydroxylase, CH25H)是由无内含子基因编码的内质网相关酶，可催化胆固醇氧化成25-羟基胆固醇(25-hydroxycholesterol, 25HC)。25HC属于胆固醇众多氧化产物中的内源性氧固醇，是一种通过调节固醇响应元件结合蛋白(sterol regulatory element-binding protein, SREBP)和核受体控制甾醇生物合成的可溶性因子。由于羟固醇在代谢中的特有作用，很多研究涉及它们在天然免疫中的重要作用^[9]。在TLR配体和I型干扰素刺激下，巨噬细胞和树突状细胞均可表达大量的CH25H。CH25H可抑制B细胞中IgA产生，也可诱导巨噬细胞中促存活因子表达而促进细胞内细菌生长^[10]。

2013年，Liu等^[9]研究发现，CH25H是一种ISG，可将胆固醇转化为可溶性25HC，发挥抗病毒作用(图2)。在培养细胞中，过表达CH25H或者用25HC处理细胞可广泛抑制包膜病毒复制，包括水疱性口炎病毒(VSV)、HSV、人类免疫缺陷病毒(HIV)和鼠 γ 疱疹病毒68(MHV68)以及急性致病

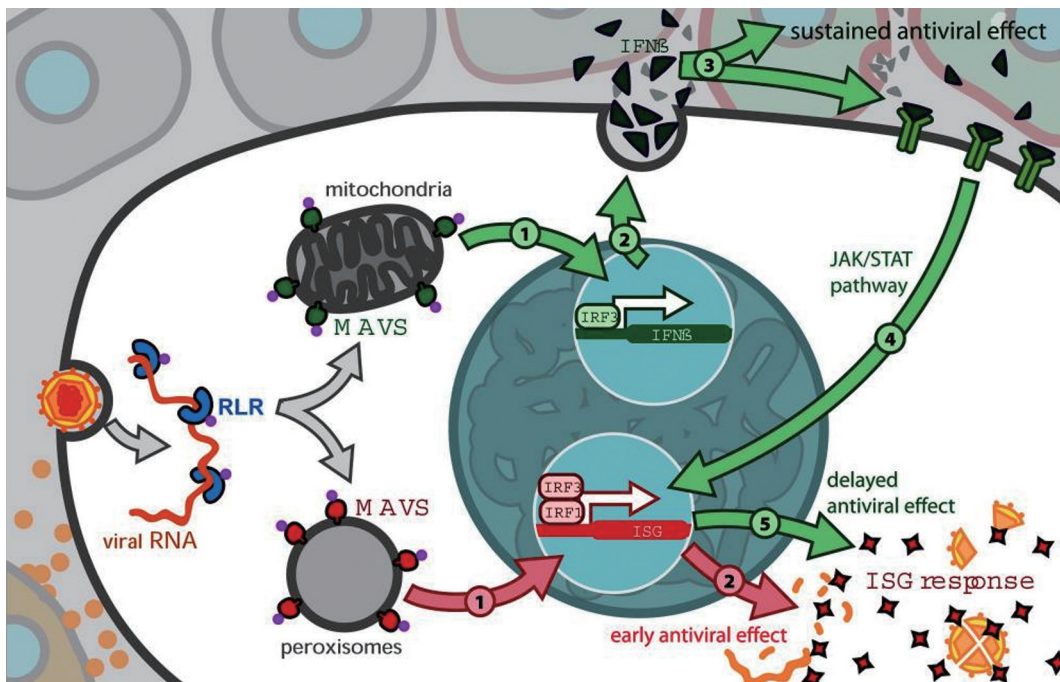


图1 过氧化物酶体MAVS诱导即刻早期ISG抗病毒作用示意图^[6]

病毒埃博拉病毒 (EBOV) 等^[9]。作为可溶性胆固醇, 25HC 通过阻断病毒和细胞膜融合抑制病毒入侵。同时, 在 CH25H 基因敲除小鼠的动物模型中, MHV68 更容易发生裂解性感染。

2.2 Tetherin抑制脂筏流动性

Tetherin 是由 180 个氨基酸组成, 相对分子质量为 $3 \times 10^4 \sim 3.6 \times 10^4$ 的 ISG, 包含 N 端跨膜结构域、中间卷曲螺旋 (coiled coil) 结构域和 C 端糖基磷脂酰肌醇 (GPI) 区。作为高度糖基化的 II 型跨膜蛋白, tetherin 通过其跨膜结构域及 C 端 GPI 区锚定于细胞膜。Perez-Caballero 等^[11] 研究表明, 这些结构对 tetherin 抑制 HIV-1 病毒释放非常重要。同时, tetherin 还能抑制许多包膜病毒的释放, 包括拉萨热病毒 (LASV)、马尔堡病毒 (MARV)、卡波氏肉瘤病毒 (KSHV)、HSV 以及所有已验证的反转录病毒^[12-13]。不过, tetherin 也可能促进某些病毒的复制, 如利用 siRNA 技术敲除内源性 tetherin 后, HCMV 复制水平降低^[14]。

Tetherin 既定位于质膜, 也定位于内体膜, 如反式高尔基体网络^[15]。在质膜中, tetherin 可能是通过其 C 末端 GPI 区定位于富含胆固醇的脂筏 (lipid rafts), 从而限制其流动性。脂筏由糖脂和蛋白受体组成, 是包膜病毒 (如 HIV-1、EBOV) 侵入细胞的必经途径, 因此, tetherin 可借助脂筏而干扰病毒的释放^[11,16]。实验证据表明, tetherin 能通过其胞质

游离 N 末端将脂筏限制在细胞骨架系统的肌动蛋白上, 从而阻止胞膜病毒的复制, 但这种作用还需要宿主四次跨膜蛋白 CD82 的参与^[17]。

2.3 Viperin影响胆固醇合成

Viperin 是由 361 个氨基酸组成, 相对分子质量约为 4.25×10^4 的抗病毒蛋白, 最初在感染巨细胞病毒 (HCMV) 的成纤维细胞中被鉴定。随后, 其 mRNA 序列被正式命名为 viperin (virus inhibitory protein, endoplasmic reticulum associated, interferon inducible)^[18]。Viperin 在细胞中的组成型表达水平较低。但是, I 型干扰素、许多 DNA 和 RNA 病毒、LPS 和 Poly I:C 均能强烈诱导其表达, 并抑制病毒的复制^[19-20]。因此, viperin 也被视作具有抗病毒作用的 ISG 蛋白^[19]。

Viperin 通过抑制 A 型流感病毒 (IAV) 和丙型肝炎病毒 (HCV) 释放而发挥抗病毒作用, 该病毒出芽过程与脂筏密切相关^[21] (图 3)。细胞内 viperin 可与类异戊二烯合成调节酶 FPPS (farnesyl diphosphate synthase) 相互作用, 抑制该酶活性, 减少类异戊二烯生成, 并最终引起胆固醇合成减少, 从而阻止脂筏形成, 降低细胞膜的流动性, 抑制病毒出芽过程^[22]。同时, viperin 也能抑制 HCV 复制, 而且 viperin 和 HCV 病毒蛋白均定位于脂筏。Viperin 的 N-端 α 螺旋末端和 HCV 病毒蛋白 NS5A (non-structure 5A) 均可以把红色荧光蛋白 Ds-Red 定位于脂筏上。

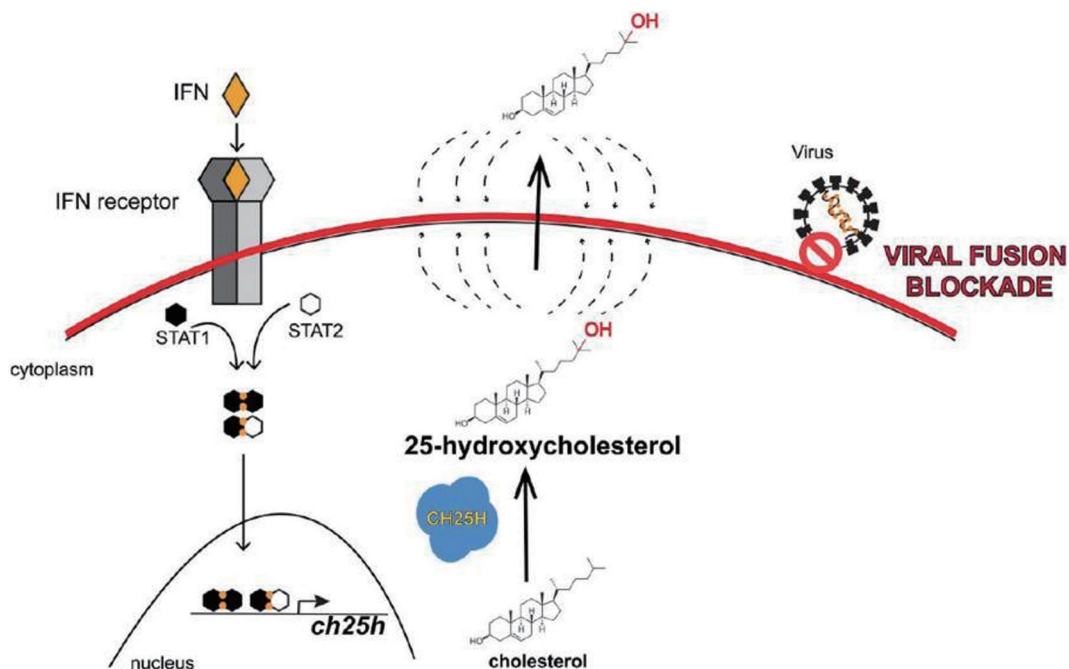


图2 ISG蛋白25HC抑制病毒入侵示意图^[9]

Viperin 可能是通过干扰 NS5A 与脂筏的相互作用而抑制 HCV 复制。同时, hVAP-33 是 HCV 在脂筏上形成 RNA 复制复合体所必需的宿主蛋白, 而 viperin 可能通过影响 hVAP-33 与 NS5A 的相互作用而抑制 HCV 复制复合体的形成, 从而发挥抗病毒作用^[23]。

2.4 IFITM蛋白家族与代谢

在人体中, IFITM (interferon-induced transmembrane protein) 蛋白家族主要包括 IFITM1、IFITM2、IFITM3 和 IFITM5^[24]。每个 IFITM 家族成员包含两个由保守胞内环 (conserved intracellular loop, CIL) 分离的疏水性膜结合结构域。作为膜结合蛋白, IFITM 家族属于 CD225/ pfam04505 蛋白超家族。该超家族包括 300 多个成员, 其第一个膜结合结构域和保守胞内环具有同源性^[25]。IFITM 蛋白主要功能是抑制多种病毒, 如流感病毒、登革热病毒 (DENV)、HCV 和 EBOV 等包膜病毒。IFITM 蛋白定位于细胞膜、内体膜和溶酶体膜, 主要功能是阻止胞膜病毒的入侵和膜融合^[24-25]。

IFITM1-IFITM3 均可与囊泡膜蛋白相关蛋白 A (vesicle membrane protein associated protein, VAPA) 相互作用。其中, IFITM3 与 VAPA 相互作用可破坏它与氧甾酮结合蛋白 (oxysterol-binding protein, OSBP) 的作用, 促进胆固醇从内质网转移到细胞器和囊泡, 增加内体膜的胆固醇含量, 从而调节细胞内的胆固醇稳态以阻止病毒入侵^[25]。同时, 过表达 IFITM3 可增加内体膜的胆固醇, 降低脂质膜的流动性, 从而抑制病毒胞膜与细胞膜融合, 阻止病毒的入侵^[26]。但是, IFITM3 抗病毒机制与脂代谢的具体关系尚待进一步研究。

3 结语

近年来, 大量的研究表明线粒体在抗病毒天然

免疫中发挥重要作用。作为抗病毒信号通路转导的重要位点, 线粒体通过定位于其外膜的 MAVS 参与抗病毒天然免疫, 激活下游 IRFs 和 NF- κ B 通路相关炎症因子的转录。2010 年, Dixit 等^[6] 研究显示, 过氧化物酶体也参与抗病毒天然免疫。线粒体和过氧化物酶体都参与细胞内物质代谢, 尤其是脂类代谢, 可催化脂肪酸氧化, 调控磷脂、胆固醇等脂类合成。这些调控代谢的细胞器参与抗病毒天然免疫的研究提示, 代谢可能在抗病毒感染中的天然免疫中发挥重要的作用。

研究显示, 多数参与抑制病毒入侵的 ISG 蛋白均与脂筏 (富含胆固醇) 有关。CH25H 通过将胆固醇转化为水溶性的 25HC 以抑制多种包膜病毒 (如 HSV、HIV、EBOV 等) 的入侵^[9]。Tetherin 也可借助脂筏而干扰病毒的释放^[1,5,16-17]。同时, viperin 可以通过抑制相关酶活性, 减少脂筏形成, 从而抑制病毒出芽过程^[27]。IFITM 蛋白, 尤其是 IFITM3 阻止胞膜病毒入侵和膜融合也与胆固醇有关^[1,25]。以上研究提示, 脂类代谢在 ISG 抑制病毒入侵和出芽过程中均具有极为重要的作用。此外, HCMV 感染可诱导 viperin 重新分布至线粒体并抑制定位于此的 β -脂肪酸调节酶 TFP (trifunctional protein) 的功能, 降低细胞内 ATP 水平, 诱导细胞膜上葡萄糖转运蛋白 GLUT4 (glucose transporter 4) 的表达, 从而调节糖代谢和脂类代谢, 参与抗病毒天然免疫反应^[28]。

综上所述, 代谢与疱疹病毒感染进程之间存在密切的关系: 一方面, 细胞通过 IFN 依赖或 IFN 非依赖的方式上调 ISG, 这些 ISG 通过各种不同机制减少病毒复制所需的脂类, 抵抗病毒感染; 另一方面, 病毒感染细胞后, 可通过一系列信号通路上调某些宿主代谢通路相关的蛋白帮助病毒复制, 从而增加子代病毒的产量。此两者的博弈决定了细胞最终究竟是抑制还是促进病毒感染。目前, 有关代谢与抗病毒天然免疫的研究还十分有限, 相关机制亦不明确。然而, 细胞代谢尤其是脂代谢, 可促进病毒复制周期的所有阶段, 这些阶段均可以作为抗病毒天然免疫的靶点^[3]。因此, 深入研究代谢在抗病毒天然免疫中的分子机制, 必将为预防和治疗病毒感染提供更有效的新思路和新方法。

[参 考 文 献]

- [1] Lester SN, Li K. Toll-like receptors in antiviral innate immunity. *J Mol Biol*, 2014, 426: 1246-64

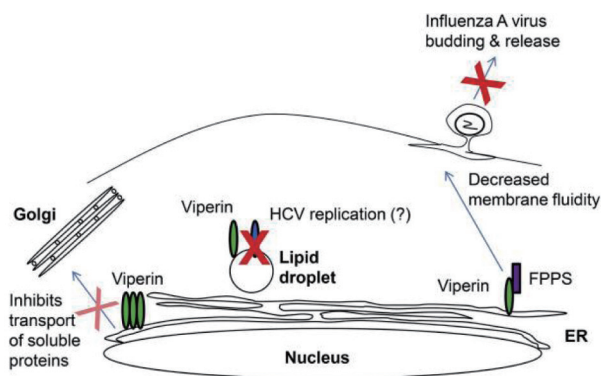


图3 ISG蛋白viperin抑制病毒入侵示意图^[21]

- [2] Ma Y, He B. Recognition of herpes simplex viruses: toll-like receptors and beyond. *J Mol Biol*, 2014, 426: 1133-47
- [3] Schoggins JW, Randall G. Lipids in innate antiviral defense. *Cell Host Microbe*, 2013, 14: 379-85
- [4] Getts DR, Chastain EM, Terry RL, et al. Virus infection, antiviral immunity, and autoimmunity. *Immunol Rev*, 2013, 255: 197-209
- [5] Moller-Tank S, Maury W. Phosphatidylserine receptors: Enhancers of enveloped virus entry and infection. *Virology*, 2014, 468-470C: 565-80
- [6] Dixit E, Boulant S, Zhang Y, et al. Peroxisomes are signaling platforms for antiviral innate immunity. *Cell*, 2010, 141: 668-81
- [7] Reikine S, Nguyen JB, Modis Y. Pattern recognition and signaling mechanisms of RIG-I and MDA5. *Front Immunol*, 2014, 5: 342
- [8] Schmitz ML, Kracht M, Saul VV. The intricate interplay between RNA viruses and NF- κ B. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1843: 2754-64
- [9] Liu SY, Aliyari R, Chikere K, et al. Interferon-inducible cholesterol-25-hydroxylase broadly inhibits viral entry by production of 25-hydroxycholesterol. *Immunity*, 2013, 38: 92-105
- [10] Janowski BA, Grogan MJ, Jones SA, et al. Structural requirements of ligands for the oxysterol liver X receptors LXR α and LXR β . *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96: 266-71
- [11] Perez-Caballero D, Zang T, Ebrahimi A, et al. Tetherin inhibits HIV-1 release by directly tethering virions to cells. *Cell*, 2009, 139: 499-511
- [12] Melchjorsen J. Learning from the messengers: innate sensing of viruses and cytokine regulation of immunity-clues for treatments and vaccines. *Viruses*, 2013, 5: 470-527
- [13] Blondeau C, Pelchen-Matthews A, Mlcochova P, et al. Tetherin restricts herpes simplex virus 1 and is antagonized by glycoprotein M. *J Virol*, 2013, 87: 13124-33
- [14] Viswanathan K, Smith MS, Malouli D, et al. BST2/Tetherin enhances entry of human cytomegalovirus. *PLoS Pathog*, 2011, 7: e1002332
- [15] Dube M, Roy BB, Guiot-Guillain P, et al. Suppression of tetherin-restricting activity upon human immunodeficiency virus type 1 particle release correlates with localization of vpu in the trans-Golgi network. *J Virol*, 2009, 83: 4574-90
- [16] Panchal RG, Ruthel G, Kenny TA, et al. *In vivo* oligomerization and raft localization of Ebola virus protein VP40 during vesicular budding. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 15936-41
- [17] Delaguillaumie A, Harriague J, Kohanna S, et al. Tetraspanin CD82 controls the association of cholesterol-dependent microdomains with the actin cytoskeleton in T lymphocytes: relevance to co-stimulation. *J Cell Sci*, 2004, 117: 5269-82
- [18] Chin KC, Cresswell P. Viperin (cig5), an IFN-inducible antiviral protein directly induced by human cytomegalovirus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 15125-30
- [19] Helbig KJ, Beard MR. The role of viperin in the innate antiviral response. *J Mol Biol*, 2014, 426: 1210-9
- [20] Shen G, Wang K, Wang S, et al. Herpes simplex virus 1 counteracts viperin via its virion host shutoff protein UL41. *J Virol*, 2014, 88: 12163-6
- [21] Seo JY, Yaneva R, Cresswell P. Viperin: a multifunctional, interferon-inducible protein that regulates virus replication. *Cell Host Microbe*, 2011, 10: 534-39
- [22] Wang X, Hinson ER, Cresswell P. The interferon-inducible protein viperin inhibits influenza virus release by perturbing lipid rafts. *Cell Host Microbe*, 2007, 2: 96-105
- [23] Helbig KJ, Eyre NS, Yip E, et al. The antiviral protein viperin inhibits hepatitis C virus replication via interaction with nonstructural protein 5A. *Hepatology*, 2011, 54: 1506-17
- [24] Perreira JM, Chin CR, Feeley EM, et al. IFITMs restrict the replication of multiple pathogenic viruses. *J Mol Biol*, 2013, 425: 4937-55
- [25] Smith S, Weston S, Kellam P, et al. IFITM proteins-cellular inhibitors of viral entry. *Curr Opin Virol*, 2014, 4: 71-7
- [26] Amini-Bavil-Olyae S, Choi YJ, Lee JH, et al. The antiviral effector IFITM3 disrupts intracellular cholesterol homeostasis to block viral entry. *Cell Host Microbe*, 2013, 13: 452-64
- [27] Hambleton S, Steinberg SP, Gershon MD, et al. Cholesterol dependence of varicella-zoster virion entry into target cells. *J Virol*, 2007, 81: 7548-58
- [28] Seo JY, Cresswell P. Viperin regulates cellular lipid metabolism during human cytomegalovirus infection. *PLoS Pathog*, 2013, 9: e1003497