

# E형 간염 바이러스에 의한 제 1형 인터페론 신호전달분자 활성화 억제

명진중\*

전북대학교 인수공통전염병연구소

Received: September 19, 2018 / Revised: September 28, 2018 / Accepted: October 8, 2018

## Hepatitis E Virus Inhibits Activation of Signaling Molecules Involved in Induction of Type I Interferon

Jinjong Myoung\*

Korea Zoonosis Research Institute, Chonbuk National University, Iksan 54531, Republic of Korea

Hepatitis E virus (HEV) infection accounts for 20 million annual infections worldwide. HEV can be fatal in approximately 20–30% of pregnant women. HEV infections are normally self-limiting and mostly asymptomatic. However, in patients with insufficient immunity, such as acquired immunodeficiency syndrome patients, chronic and often fatal infections may ensue. Therefore, it is likely that host immune responses, especially interferon responses, play a critical role in HEV infection control. Here, we report that an HEV-encoded non-structural protein down-regulates type I interferon response. In addition, some other immune genes involved in the induction of type I interferon may be regulated as well. Detailed molecular mechanisms are currently being studied.

**Keywords:** Hepatitis E virus, type I interferon, protease

## 서론

E형 간염바이러스(Hepatitis E virus, HEV)는 7200가량의 염기로 구성된 단일 양성 가닥 RNA 바이러스이며, Hepeviridae 과에 속한다[1, 2]. HEV 유전체는 총 7개의 비구조단백질과 2개의 구조 단백질을 encoding하고 있다. 비구조단백질은 개방형 해독틀 1 (open reading frame 1)에서 만들어지며 이 중에는 methyltransferase (MeT), Y-domain, papain-like cysteine protease (PCP 혹은 PLP), hypervariable region (HVR), X-domain, RNA helicase, RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) 등이 포함된다. 구조 단백질은 두 종류가 있으며, ORF2 및 ORF3에서 만들어진다. HEV는 현재까지 7개의 유전자형(genotypes, GT)이 보고되어 있고, 이 중에 4 개의 유전자형이 사람에게 감염할 수 있는 것으로 알려져 있다[3]. GT1과 GT2는 사람에게만 감염하며, GT3와 GT4는 사람과 돼지, 사슴 및 멧돼지 등 동물에게도 감염하므로 인수공통전염병원체로 분류된다[4].

바이러스가 감염하면 숙주 세포는 방어를 위하여 다양한 신호전달 물질을 분비하게 되는데, 이 중에서 가장 먼저 발현 되는 것이 제 1형 인터페론(type I interferon)이다[5–8]. 세포질로 침입한 바이러스의 RNA 유전체를 인지하는 것은 retinoic acid-inducible gene I (RIG-I), melanoma differentiation-associated protein 5 (MDA5) 및 Toll-like receptors (TLRs)가 알려져 있다. RIG-I는 비교적 짧고 끝이 뭉툭한(blunt) RNA를 인지하는데, 이 RNA의 끝에 세 개의 인산이 결합되어 있어야 인지가 가능하다[9, 10]. 반면에 MDA5는 이런 화학적 조성의 제한이 없고 비교적 긴 RNA를 인지하는 것으로 알려져 있다. RIG-I와 MDA5가 침입한 바이러스의 RNA를 인지하면 활성화 되고, 활성화 된 RIG-I와 MDA5는 미토콘드리아 표면에서 mitochondrial antiviral-signaling protein (MAVS)를 활성화한다[11, 12]. 활성화된 MAVS는 다시 하위의 I kappa B kinase epsilon (IKK $\epsilon$ )/TANK-binding kinase 1 (TBK1)을 활성화한다. 활성화된 이들 단백질은 세포질 내에 비활성상태로 존재하는 interferon regulatory factor 3 (IRF3)를 인산화를 유도한다[13–15]. 인산화된 IRF3는 이합체(dimer)를 형성하고 핵 안으로 이동하여 제 1형 인터페론의 발현을 활성화한다. 발현된 인터페론은 발현한 세포 및 이웃 세포에서 다양한 인터페론 유도 단백질(interferon-stimulated genes, ISGs)의 발현을

### \*Corresponding author

Tel: +82-63-900-4055, Fax: +82-63-900-4012

E-mail: Jinjong.myoung@jbnu.ac.kr

© 2018, The Korean Society for Microbiology and Biotechnology

유도함으로써 바이러스의 증식을 억제한다. 따라서 병원성 바이러스들은 이 과정중의 하나 혹은 둘 이상을 저해함으로써 생존을 피한다[4]. 예를 들어 C형 간염바이러스가 발현하는 단백질 중에서 비구조단백질 NS3/4A와 5A는 간접적 혹은 직접적 방식으로 제 1형 인터페론의 발현을 억제하는 것으로 알려져 있다[16-23].

반면에 HEV가 인터페론을 저해하는 기작은 알려진 것이 거의 없다[3, 4]. 면역능이 충분한 숙주에 감염한 경우 HEV는 급성 감염을 일으키며 대부분의 경우 증상이 없다. 그러나 고령환자나 임신부 혹은 다른 이유로 면역능이 약화된 환자에 감염하는 경우에는 만성 감염을 유도할 수 있고[24, 25], 특히 임신부에 감염한 경우 사망률이 20-30%에 이르는 것으로 알려져 있다. 따라서 HEV의 증식을 제어함에 있어 면역계의 역할이 큰 것으로 추정해 볼 수 있다. 본 연구진은 이전 연구에서 HEV가 감염한 세포에서 제 1형 인터페론의 프로모터 활성이 크게 감소함을 보였다. 이것은 HEV의 구조 혹은 비구조단백질 중 하나 혹은 그 이상의 단백질이 제 1형 인터페론의 발현을 저해함을 의미한다[3, 26, 27]. 흥미롭게도 methyltransferase가 RIG-I에 의한 인터페론 발현을 억제하는 것을 증명하였다. 이 연구에서 PCP도 RIG-I 활성화에 의한 인터페론 발현 유도도 억제되는 것으로 보인다. 이것은 이전의 다른 연구자의 연구에서 PCP에 의해 RIG-I의 탈유비퀴틴화(de-ubiquitination)가 저해 되고 따라서 RIG-I의 활성화가 저해되는 결과와 일치한다[28-30]. 또한 본 연구진은 후속연구에서 PCP에 의하여 MDA5 의존성 제 1형 인터페론의 발현이 억제됨을 보였다(논문 투고 중). 따라서 PCP가 제 1형 인터페론 발현 활성화에 중요한 MDA5와 RIG-I를 억제하는 것으로 보인다. 그러나 MDA5와 RIG-I 활성화 다음 단계인 MAVS의 활성화는 분명히 확인 되지 않았다(논문 투고 중). 또한 바이러스 감염을 모방(mimic)하는 제 1형 인터페론 유도체인 polyinosinic-polycytidylic acid (polyI:C) 처리에 의한 세포 내 신호전달을 PCP가 억제할 수 있는지도 불분명하다.

따라서 본 연구진은 HEV 단백질에 의하여 poly(I:C) 의존성 제 1형 인터페론 활성화 억제 여부를 분석하였다. 흥미롭게도 PCP가 poly(I:C)에 의하여 활성화되는 제 1형 인터페론 발현을 유의미하게 억제함을 관찰하였다. 또한 RIG-I와 poly(I:C)를 함께 처리한 경우에도 PCP는 농도 의존성 저해 작용을 보였다. 뿐만 아니라 MAVS와 poly(I:C)가 함께 처리된 경우에도 PCP 농도 의존성 저해가 관찰되는 것으로 보아, PCP가 세포 내 다양한 신호전달 물질을 효과적으로 저해 하는 것으로 추정된다. 이런 연구는 향후 HEV에 효과적인 항바이러스제 개발에 기초적인 정보를 제공할 것으로 기대된다.

## 재료 및 방법

### 세포 배양 및 시약

Human embryonic kidney 293 T (HEK293T) 세포는 모세포인 HEK293 세포에 Simian virus 40 (SV40)의 large T 항원을 안정적으로 발현하는 세포이며, SV40 프로모터를 포함하는 플라스미드의 세포 내 증폭을 유도하여 형질주입(transfection)의 효율을 높여 준다. HEK293T 세포는 American Type Culture Collection (ATCC)에서 구입하였다. HEK293T 세포는 Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM)에 10% FBS (Gibco, USA)와 1% 페니실린/스트렙토마이신 (Gibco, USA)를 첨가하여 만든 배양배지에서 유지하였다[4, 31-33]. 세포는 5% CO<sub>2</sub>가 공급되는 환경에서 37°C에서 배양하였다[16, 34-36]. Poly(I:C)는 고분자 RNA(high molecular weight poly(I:C))를 invivogen에서 구입하여 사용하였으며, transfection reagent-poly(I:C) 복합체로 구성되어 있어, 별도의 처리 없이 세포 배양액에 직접 처리하였다. Anti-Flag 항체는 Sigma-Aldrich (USA)에서 구입하였고, 그 외의 항체(anti-mouse IgG-HRP, anti-GAPDH IgG, HA-ubiquitin)들은 Cell Signaling (USA)에서 구입하였다.

### 플라스미드 제작 및 형질주입(transfection)

MDA5, MAVS 및 RIG-I를 발현하는 플라스미드는 한림대학교 황순봉교수로부터 제공받았다. HEV의 각 유전자를 발현하는 플라스미드와 IFN- $\beta$ -luciferase 및  $\beta$ -galactosidase 발현 플라스미드들은 이전 연구에서 사용한 것이고 제작 방법은 다른 논문에서 기술되었다[3]. 형질전환을 위하여 사용된 시약은 polyethylenimine (PEI)이며, Sigma-Aldrich에서 구입하여 사용하였다. 형질전환을 위한 DNA:PEI 복합체 생성은 상온에서 30 min 진행하였으며, 이 때 DNA:PEI 비율은 1:2였다[4, 37, 38]. HEK293T 세포는 형질주입 24 h 전에 6-well plate에  $8 \times 10^5$ /well의 농도로 분주하였다. 형질주입 전에 확인한 세포의 밀도는 약 70% 였으며 모든 실험에서 동일한 조건에서 수행하였다. 생성된 DNA:PEI 복합체는 2 ml의 배양 배지가 들어 있는 6-well plate에 한 방울씩 천천히 주입해 주었다. 형질주입을 수행한 후 24 h 지난 후 형질주입의 효율은 60% 이상이였다.

### 단백질 발현 분석

단백질의 발현은 sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE) 분석법과 Western blotting 방법을 이용하여 분석하였다[39, 40]. 세포 용해(lysis)는 cell lysis buffer를 이용하였다. 원심분리로 상층액을 취한 후, 단백질의 총량을 Pierce<sup>TM</sup> BSA Protein Assay Kit (Thermo

Scientific, USA)을 이용하여 정량하였다. 동일량의 단백질을 10% SDS-PAGE에서 분리하여 nitrocellulose membrane에 전달하여 Western blotting을 시행하였다. Anti-Flag 항체는 1:5000, anti-mouse IgG 항체는 1:2000, anti-GAPDH 항체는 1:1000으로 각각 희석하여 사용하였다.

**루시페라아제 활성분석**

HEK293T 세포는 6-well plate에  $8 \times 10^5$ /well의 농도로 분주하였다. 분주 후 24 h이 지난 후 그림에서 표시된 바와 같이 다양한 DNA를 함께 형질주입하였다. 형질주입의 효율을 측정하여 50% 이상일 때 루시페라아제 활성 분석을 실시하였다. 형질주입 후 24 h 후에 배양액을 제거하고, 세포 분쇄 완충용액(reporter lysis 5X buffer, Promega, USA)를 넣고 세포를 수거하였다. 세포막 등은 4°C, 13,000 ×g에서 5 min 원심 분리하여 제거하고 상층액을 이용하여 루시페라아제의 활성을 분석하였다. 분석을 위해서는 luciferase assay system (Promega, USA)를 사용하였다. 발광(luminescence) 값은 Glomax (Promega, USA)를 이용하여 분석하였고, 각각의 발광 값은 β-galactosidase 활성도를 측정하여 보정하였다.

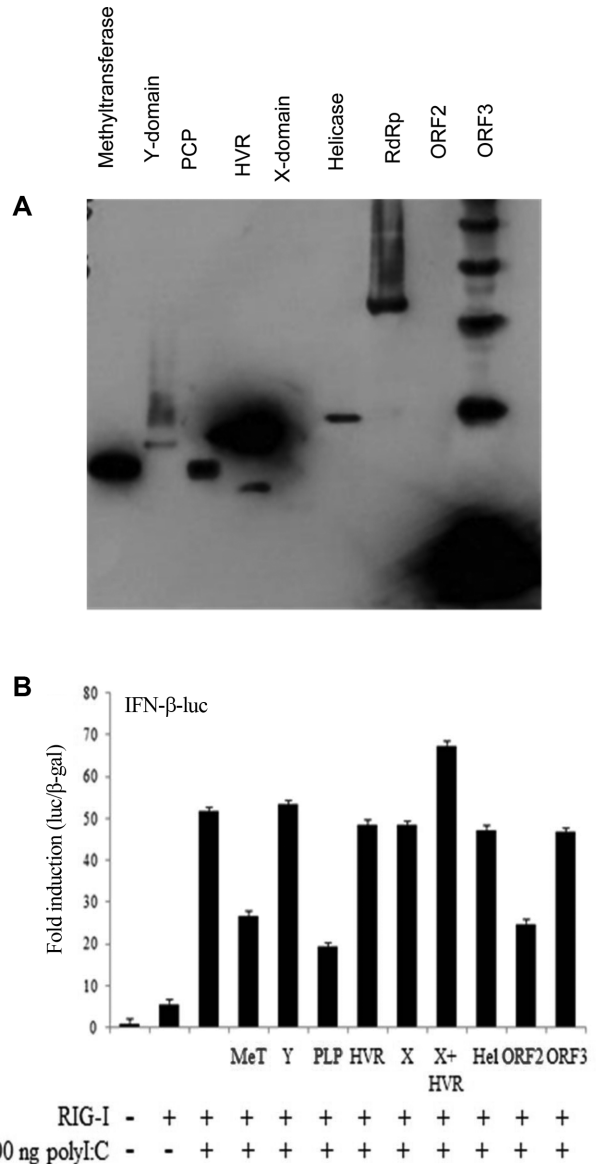
**통계분석**

실험군과 대조군의 평균은 정규분포 가정에 의하여 Student's *t*-test를 이용하여 통계적 유의성을 분석하였다. 실험은 최소한 두 번 반복하였고, 대표적인 데이터를 제시하였다.

**결과 및 고찰**

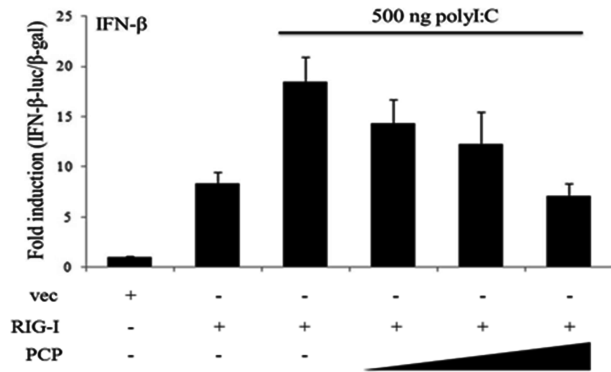
**HEV 단백질의 발현 및 RIG-I 활성 저해 단백질 발굴**

Flag tag이 붙어 있는 HEV 단백질을 형질주입으로 발현하고 24 h 이후에 발현량을 SDS-PAGE-Western blotting으로 분석하였다(Fig. 1A). HVR 및 ORF3가 가장 높은 양으로 발현되었고, MeT, PCP, helicase 및 RdRp가 비교적 높은 정도로 발현되었다. 흥미로운 것은 ORF2는 발현량이 낮았으나 제 1형 인터페론의 발현을 대조군 대비 50% 정도 억제하였다(Fig. 1B). RIG-I만 발현하였을 때는 처리하지 않은 대조군에 비하여 IFN-β 발현 유도 정도는 5-6배에 그쳤지만(Fig. 1B, 두 번째 열), poly(I:C) 500 ng/ml을 처리하였을 때는 50배 이상 증가하였다. 따라서 RIG-I 유전자의 발현과 poly(I:C) 처리는 서로 상승작용을 일으키는 것으로 사료된다. 그러나 Methyltransferase, PLP (혹은 PCP) 및 ORF2를 함께 발현하였을 때는 IFN-β의 발현 유도가 현저하게 감소하였으며, 이 중 PCP의 효과가 가장 높은 것으로 보인다(~60% 저해; Fig. 1B). 따라서, PCP는 이전 연구에서 본 연



**Fig. 1. HEV proteins inhibits RIG-I-mediated induction of type I interferon.** (A) Plasmids, encoding each HEV gene, were transfected into HEK293T cells. At 24 h post-transfection, protein expression was evaluated by SDS-PAGE analysis followed by Western blotting. (B) HEK293T cells were co-transfected with IFN-β-luc, β-galactosidase, and RIG-I-expressing plasmids with subsequent treatment with 500 ng/ml poly(I:C) for 24 h. Luciferase activity of each sample was evaluated and plotted.

구팀이 밝힌 것처럼 RIG-I만 처리한 경우를 저해할 뿐만 아니라[3], RIG-I와 poly(I:C)가 상승작용을 일으킨 경우에도 효과적으로 저해할 수 있는 것으로 사료된다. 반면에 HVR, X, X + HVR, ORF3 등은 RIG-I에 의한 제 1형 인터페론 반응에 영향을 미치지 않았다.



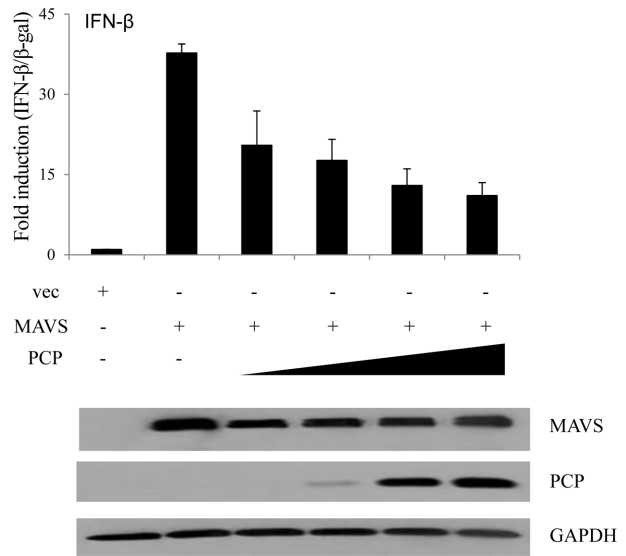
**Fig. 2. HEV PCP inhibits RIG-I-mediated activation of type I interferon in a dose-responsive manner.** HEK293T cells were co-transfected with IFN-β-luc, β-galactosidase, and RIG-I-expressing plasmids as well as with an increasing amount of PCP-expressing construct (0, 0.5, 1, 2 μg). At 6 h post-transfection, poly(I:C) was treated at 500 ng/ml for 18 h. Cells were harvested for luciferase reporter assay.

**PCP에 의한 RIG-I의 농도의존성 저해**

RIG-I와 poly(I:C)에 의한 IFN-β의 발현 유도를 PCP가 농도의존적으로 억제하는지 분석하기 위하여 0, 0.5, 1, 2 μg의 PCP 발현 플라스미드를 처리하였을 때(Fig. 2), PCP의 발현양에 따라 제 1형 인터페론 발현이 점진적으로 억제되는 것을 관찰하였다. 이것은 PCP가 RIG-I에 의한 세포내 신호전달을 효과적/특이적으로 억제한다는 것을 시사한다. 이전 연구에서 PCP가 RIG-I의 탈유비퀴틴화를 저해하여 RIG-I의 활성화를 억제하는 것으로 알려져 있다[28-30]. 향후 연구에서 PCP에 의한 탈유비퀴틴화의 범위와 대상을 밝힌다면 PCP의 작용 기전을 보다 효과적으로 이해할 수 있을 것이라고 사료된다.

**PCP에 의한 MAVS의 농도의존성 저해**

서론에서 밝힌 바와 같이, 활성화된 RIG-I는 미토콘드리아의 외막에 존재하는 MAVS를 활성화하여 응집(aggregation)을 유도함으로써 하위 신호전달을 활성화한다[11, 12]. 따라서 PCP에 의하여 RIG-I가 억제된다면 하위 신호전달 물질인 MAVS에 의한 신호 전달도 억제될 가능성이 높다. 이것을 확인하기 위하여 MAVS를 발현하는 DNA를 세포에 전달하고, 다양한 농도의 PCP를 함께 형질 주입하였다(0, 0.5, 1, 2, 3 μg; Fig. 3). PCP를 낮은 농도로 발현하였을 때 유의적인 감소를 확인할 수 없었으나, 농도가 높아짐에 따라 유의미한 억제를 확인할 수 있었다(Fig. 3). 흥미롭게도 MAVS 단백질의 양은 PCP가 높은 정도로 발현될 때에도 감소하지 않았다(Fig. 3; low panels). 이것은 PCP에 의한 MAVS의 억제가 단백질 생성 이후 과정에서 일어난다는 것을 시사한다고 사료된다. PCP에 의하여 MAVS의 기능이 억제되는 과정



**Fig. 3. HEV PCP inhibits MAVS-mediated activation of type I interferon in a dose-responsive manner.** HEK293T cells were co-transfected with IFN-β-luc, β-galactosidase, and RIG-I-expressing plasmids as well as with an increasing amount of MAVS-expressing construct (0, 0.5, 1, 2, and 3 μg). At 24 h post-transfection, cells were subjected to luciferase reporter assay (top panels). In the same samples, expression of MAVS, PCP and GAPDH was determined by SDS-PAGE analysis followed by Western blotting (bottom panels).

이 RIG-I의 예에서 보듯이 탈유비퀴틴 저해에 의한 것인지를 밝히는 것은 향후 PCP의 구체적인 분자 기작을 밝히는 데 도움을 줄 것으로 사료된다.

**요 약**

E형 간염바이러스는 전세계적으로 매년 2천만건의 감염을 일으키는 것으로 알려져 있다. 흥미로운 것은 임신부에서 특히 높은 치사율을 보이는데, 무려 20-30%의 사망률을 보인다는 점이다. 면역능이 있는 감염환자에서는 E형 간염바이러스 감염은 별다른 증상 없이 자연 치유되지만, 면역능이 낮은 에이즈환자나 고령환자에서는 만성감염을 일으킬 수도 있으며 사망에 이르게 할 수도 있다. 따라서, E형 간염바이러스의 증식억제에 면역반응의 중요성이 높으며, 특히 인터페론 반응이 중요한 역할을 할 것으로 사료된다. 본 연구팀은 E형 간염바이러스의 프로티아제가 RIG-I 의존적 제 1형 인터페론 반응을 유의미하게 억제하는 것을 관찰하였다. 또한 바이러스 프로티아제가 RIG-I의 하위 신호전달 분자의 하나인 MAVS의 활성화도 농도 의존적으로 억제하는 것으로 분석하였다. E형 간염바이러스에 의한 제 1형 인터페론 반응 억제의 구체적인 작용 기작을 밝힌다면 효과적인 항바이

리스제제의 개발의 초석을 놓을 수 있을 것으로 기대된다.

## Acknowledgments

This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation (NRF) funded by the Ministry of Education (2017R1A6A1A03015876).

## Conflict of Interest

The authors have no financial conflicts of interest to declare.

## References

- Forni D, Cagliani R, Clerici M, Sironi M. 2018. Origin and dispersal of Hepatitis E virus. *Emerg. Microbes. Infect.* **7**: 11.
- Tam AW, Smith MM, Guerra ME, Huang CC, Bradley DW, Fry KE, et al. 1991. Hepatitis E virus (HEV): molecular cloning and sequencing of the full-length viral genome. *Virology* **185**: 120-131.
- Kang S, Choi C, Choi I, Han KN, Roh SW, Choi J, et al. 2018. Hepatitis E Virus Methyltransferase Inhibits Type I Interferon Induction by Targeting RIG-I. *J. Microbiol. Biotechnol.* **28**: 1554-1562.
- Kang S, Myoung J. 2017. Host Innate Immunity against Hepatitis E Virus and Viral Evasion Mechanisms. *J. Microbiol. Biotechnol.* **27**: 1727-1735.
- Kim N, Now H, Nguyen NTH, Yoo JY. 2016. Multilayered regulations of RIG-I in the anti-viral signaling pathway. *J. Microbiol.* **54**: 583-587.
- Schmidt ME, Varga SM. 2017. Modulation of the host immune response by respiratory syncytial virus proteins. *J. Microbiol.* **55**: 161-171.
- Theofilopoulos AN, Baccala R, Beutler B, Kono DH. 2005. Type I interferons ( $\alpha/\beta$ ) in immunity and autoimmunity. *Annu. Rev. Immunol.* **23**: 307-336.
- Zitvogel L, Galluzzi L, Kepp O, Smyth MJ, Kroemer G. 2015. Type I interferons in anticancer immunity. *Nat. Rev. Immunol.* **15**: 405-414.
- Loo YM, Fornek J, Crochet N, Bajwa G, Perwitasari O, Martinez-Sobrido L, et al. 2008. Distinct RIG-I and MDA5 signaling by RNA viruses in innate immunity. *J. Virol.* **82**: 335-345.
- Takeuchi O and Akira S. 2010. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* **140**: 805-820.
- Kawai T, Takahashi K, Sato S, Coban C, Kumar H, Kato H, et al. 2005. IPS-1, an adaptor triggering RIG-I- and Mda5-mediated type I interferon induction. *Nat. Immunol.* **6**: 981-988.
- Seth RB, Sun L, Ea CK, Chen ZJ. 2005. Identification and characterization of MAVS, a mitochondrial antiviral signaling protein that activates NF- $\kappa$ B and IRF 3. *Cell*. **122**: 669-682.
- Grandvaux N, Servant MJ, tenOever B, Sen GC, Balachandran S, Barber GN, et al. 2002. Transcriptional profiling of interferon regulatory factor 3 target genes: direct involvement in the regulation of interferon-stimulated genes. *J. Virol.* **76**: 5532-5539.
- Honda K, Takaoka A, Taniguchi T. 2006. Type I interferon [corrected] gene induction by the interferon regulatory factor family of transcription factors. *Immunity* **25**: 349-360.
- Liu S, Cai X, Wu J, Cong Q, Chen X, Li T, et al. 2015. Phosphorylation of innate immune adaptor proteins MAVS, STING, and TRIF induces IRF3 activation. *Science* **347**: aaa2630.
- Wi J, Jeong MS, Hong HJ. 2017. Construction and characterization of an Anti-Hepatitis B Virus preS1 humanized antibody that binds to the essential receptor binding site. *J. Microbiol. Biotechnol.* **27**: 1336-1344.
- Bode JG, Ludwig S, Ehrhardt C, Albrecht U, Erhardt A, Schaper F, et al. 2003. IFN- $\alpha$  antagonistic activity of HCV core protein involves induction of suppressor of cytokine signaling-3. *FASEB J.* **17**: 488-490.
- Kang SM, Won SJ, Lee GH, Lim YS, Hwang SB. 2010. Modulation of interferon signaling by hepatitis C virus non-structural 5A protein: implication of genotypic difference in interferon treatment. *FEBS Lett.* **584**: 4069-4076.
- Lan KH, Lan KL, Lee WP, Sheu ML, Chen MY, Lee YL, et al. 2007. HCV NS5A inhibits interferon-alpha signaling through suppression of STAT1 phosphorylation in hepatocyte-derived cell lines. *J. Hepatol.* **46**: 759-767.
- Li K, Foy E, Ferreon JC, Nakamura M, Ferreon AC, Ikeda M, et al. 2005. Immune evasion by hepatitis C virus NS3/4A protease-mediated cleavage of the Toll-like receptor 3 adaptor protein TRIF. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **102**: 2992-2997.
- Li XD, Sun L, Seth RB, Pineda G, Chen ZJ. 2005. Hepatitis C virus protease NS3/4A cleaves mitochondrial antiviral signaling protein off the mitochondria to evade innate immunity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **102**: 17717-17722.
- Lin W, Kim SS, Yeung E, Kamegaya Y, Blackard JT, Kim KA, et al. 2006. Hepatitis C virus core protein blocks interferon signaling by interaction with the STAT1 SH2 domain. *J. Virol.* **80**: 9226-9235.
- Taylor DR, Shi ST, Romano PR, Barber GN, Lai MM. 1999. Inhibition of the interferon-inducible protein kinase PKR by HCV E2 protein. *Science* **285**: 107-110.
- Jilani N, Das BC, Husain SA, Baweja UK, Chattopadhyay D, Gupta RK, et al. 2007. Hepatitis E virus infection and fulminant hepatic failure during pregnancy. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **22**: 676-682.
- Navaneethan U, Al Mohajer M, Shata MT. 2008. Hepatitis E and pregnancy: understanding the pathogenesis. *Liver Int.* **28**: 1190-1199.
- Krain LJ, Nelson KE, Labrique AB. 2014. Host immune status and response to hepatitis E virus infection. *Clin. Microbiol. Rev.* **27**: 139-165.
- Zhou X, Xu L, Wang W, Watashi K, Wang Y, Sprengers D, et al. 2016. Disparity of basal and therapeutically activated interferon signalling in constraining hepatitis E virus infection. *J. Viral Hepat.* **23**: 294-304.
- Karpe YA, Lole KS. 2011. Deubiquitination activity associated with hepatitis E virus putative papain-like cysteine protease.

- J. Gen. Virol.* **92**: 2088-2092.
29. Nan Y, Yu Y, Ma Z, Khattar SK, Fredericksen B, Zhang YJ. 2014. Hepatitis E virus inhibits type I interferon induction by ORF1 products. *J. Virol.* **88**: 11924-11932.
  30. Oshiumi H, Miyashita M, Matsumoto M, Seya T. 2013. A distinct role of Riplet-mediated K63-Linked polyubiquitination of the RIG-I repressor domain in human antiviral innate immune responses. *PLoS Pathog.* **9**: e1003533.
  31. Choi S, Park H, Minelko M, Kim EK, Cho MR, Nam JH. 2017. Recombinant adeno-associated virus expressing truncated IK cytokine diminishes the symptoms of inflammatory arthritis. *J. Microbiol. Biotechnol.* **27**: 1892-1895.
  32. Hamid FB, Kim J, Shin CG. 2017. Characterization of prototype foamy virus infectivity in transportin 3 knockdown human 293t cell line. *J. Microbiol. Biotechnol.* **27**: 380-387.
  33. Kim MJ, Lee SY, Kim HJ, Lee JS, Joo IS, Kwak HS, et al. 2016. Development of a one-step duplex RT-PCR method for the simultaneous detection of VP3/VP1 and VP1/P2B regions of the Hepatitis A Virus. *J. Microbiol. Biotechnol.* **26**: 1398-1403.
  34. Lee JM, Cho JB, Ahn HC, Jung W, Jeong YJ. 2017. A novel chemical compound for inhibition of SARS coronavirus helicase. *J. Microbiol. Biotechnol.* **27**: 2070-2073.
  35. Lee JM, Kim J, Ryu I, Woo HM, Lee TG, Jung W, et al. 2017. An aptamer-based electrochemical sensor that can distinguish influenza virus subtype H1 from H5. *J. Microbiol. Biotechnol.* **27**: 2037-2043.
  36. Lim S, Cha S, Jang JH, Yang D, Choe J, Seo T. 2016. Alterations in acetylation of histone H4 Lysine 8 and trimethylation of lysine 20 associated with lytic gene promoters during Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus reactivation. *J. Microbiol. Biotechnol.* **27**: 189-196.
  37. Elkholy YS, Hegab AS, Ismail DK, Hassan RM. 2016. Evaluation of a novel commercial quaternary ammonium compound for eradication of mycobacteria, HCV and HBV in egypt. *J. Microbiol.* **54**: 39-43.
  38. Jeong H, Seong BL. 2017. Exploiting virus-like particles as innovative vaccines against emerging viral infections. *J. Microbiol.* **55**: 220-230.
  39. Kim JH, Lee CH, Lee SW. 2016. Hepatitis C virus infection stimulates transforming growth factor- $\beta$ 1 expression through up-regulating miR-192. *J. Microbiol.* **54**: 520-526.
  40. Shin JS, Ku KB, Jang Y, Yoon YS, Shin D, Kwon OS, et al. 2017. Comparison of anti-influenza virus activity and pharmacokinetics of oseltamivir free base and oseltamivir phosphate. *J. Microbiol.* **55**: 979-983.