

DOI:10.13350/j.cjpb.230624

· 综述 ·

噬菌体和细菌相互作用中 sRNA 调节功能的研究进展*

王松^{1,2}, 叶中杨², 杜昕颖², 杨明娟², 宋宏彬^{1,2**}, 王立贵^{2**}

(1. 中国医科大学公共卫生学院, 辽宁沈阳 110000; 2. 中国人民解放军疾病预防控制中心传染病防控科)

【摘要】 噬菌体是病毒中最为普遍和分布最广的群体, 在所有的生态系统中无处不在。噬菌体通过溶解或溶源模式在细菌宿主体内复制。由于近年细菌对抗生素耐药越来越严重, 特别是“超级细菌”的出现, 基于噬菌体的治疗研究已受到高度重视。然而噬菌体与细菌相互作用的分子机制仍然还不清楚。在最新研究中表明了噬菌体和细菌相互作用中 sRNA 发挥了关键功能, 本文对噬菌体和细菌相互作用中 sRNA 调节功能的研究作系统综述, 可为开展噬菌体和细菌作用机制研究提供参考。

【关键词】 噬菌体; 细菌; 相互作用; sRNA; 综述

【中图分类号】 R378

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2023)06-0738-04

[Journal of Pathogen Biology. 2023 Jun;18(6):738-741.]

Advances in the regulatory function of sRNA in phage and bacterial interaction

WANG Song^{1,2}, YE Zhongyang², DU Xinying², YANG Mingjuan², SONG Hongbin², WANG Ligui²

(1. China Medical University, Shenyang 110000, China; 2. Center for Disease Control and Prevention of Chinese People's Liberation Army)

【Abstract】 Bacteriophages are the most common and widely distributed group of viruses, present in all ecosystems. Bacteriophages replicate in bacterial hosts through either a lytic or lysogenic cycle. Due to the increasing severity of antibiotic-resistant bacteria, particularly the emergence of "superbugs", research on bacteriophage-based therapies has been highly valued. However, the molecular mechanisms of bacteriophage-bacteria interactions are still unclear. Recent studies have shown that sRNAs play a key role in the interaction between bacteriophages and bacteria. This article provides a systematic review of the regulatory function of sRNAs in the interaction between bacteriophages and bacteria, which can serve as a reference for further research on the mechanism of bacteriophage-bacteria interactions.

【Key words】 bacteriophages; bacteria; interaction; sRNA; review

***噬菌体是侵袭细菌的病毒, 噬菌体和细菌存在着复杂的相互作用。噬菌体寄生在宿主菌胞内, 抢夺细菌的营养, 利用细菌合成自身 DNA, 裂解细菌释放子代噬菌体。同时, 噬菌体也能够影响细菌功能, 研究表明噬菌体能够影响宿主菌的代谢、毒力、应激、致病性等方面功能^[1-2], 噬菌体也能介导细菌之间的水平基因转移^[3]。开展噬菌体-宿主菌之间的相互作用研究, 可以进一步提升我们对噬菌体特异性和生物多样性、噬菌体的宿主范围、细菌和噬菌体之间的进化动态以及耐药性等方面认识。研究表明了噬菌体和细菌相互作用中 sRNA 发挥了关键功能。sRNA 是在基因组被转录但不编码蛋白质的一类 RNA, 广泛参与基因调控表达^[4]。下面就噬菌体和细菌相互作用中 sRNA 调节功能的研究和展望等方面作系统综述, 为噬菌体和细菌相互作用机制研究提供参考。

1 噬菌体

多数病毒通过感染细菌、古细菌和微真核生物等微生物生存^[5]。病毒数量庞大, 与不同微生物的亲密关系, 控制着宿主种群和生态系统功能^[6]。噬菌体是一种感染和吞噬细菌的小病毒, 由弗德里克·特沃特在 1915 年和费利克斯·德赫雷尔在 1917 年发现, 其被认为是地球上最多样化和最丰富的实体之一, 并被认为是所有的生态系统中无处不在^[7]。

1.1 噬菌体的结构 噬菌体基因组的长度通常在 24~200 bp

之间。典型的噬菌体像蝌蚪一样, 由包裹核酸的头部、基板和带有纤维的尾巴组成^[8]。衣壳是由一个或多个蛋白质的亚基聚集而成。衣壳包裹并保护 DNA 或 RNA^[9]。尾部是一个空心管, 当噬菌体感染宿主细菌时, 核酸在其中通过然后进入宿主细菌中, 有些噬菌体无尾巴。

1.2 噬菌体的种类 根据衣壳分类, 噬菌体分为 3 类: 即无尾的二十面体结构、有尾的二十面体结构和丝状体, 现已知的噬菌体大多数是有尾的二十面体结构。根据噬菌体中所含的核酸分类, 分成 4 类: 即单链 RNA (ssRNA)、双链 RNA (dsRNA)、单链 DNA (ssDNA) 和双链 DNA (dsDNA)。根据噬菌体对微生物的作用分类, 噬菌体分为通过溶解循环复制的烈性噬菌体和可以同时进入溶解和溶源循环的温和性噬菌体^[10]。

1.3 噬菌体的作用机制 噬菌体需要结合宿主细菌表面的特定受体(如脂多糖、磷壁酸、蛋白质、鞭毛等)来感染细菌。由于

* **【基金项目】** 国家重点研发计划(No. 2021YFC2302004)。

** **【通讯作者】** 王立贵, E-mail: wangligui1983@126.com
宋宏彬, E-mail: hongbinsong@263.com

【作者简介】 王松(1996-), 男, 湖南涟源人, 硕士在读。主要研究方向: 公共卫生。E-mail: wangsong9672@qq.com

存在于细菌细胞表面受体的这种特异性,噬菌体只能感染特定的宿主^[11]。烈性噬菌体在蛋白质复合物的帮助下附着在细菌上,噬菌体的遗传物质就被插入到细菌宿主细胞中,利用细菌宿主合成自身的DNA以及蛋白进行包装后形成子代噬菌体,最后细菌宿主被裂解而子代噬菌体释放出来。温和性噬菌体,大多情况下其DNA整合到宿主的染色体DNA上,随着宿主DNA的复制一起进行复制,并随细菌分裂而分配至子代细菌的染色体中。整合到宿主染色体上的噬菌体也叫做前噬菌体,携带前噬菌体的细菌叫做溶源菌^[12]。在一定条件下温和性噬菌体与烈性噬菌体一样引起细菌宿主细胞裂解死亡。

2 sRNA

细菌非编码小RNA(sRNA)是近年来在原核生物体内发现的主要位于基因间区,长度在40~500 bp之间的RNA,在基因组中被转录。目前发现的sRNA主要是由编码基因之间的非编码区序列转录而来;而小部分是由mRNA的头部或尾部的非翻译区剪切而来^[13]。通过不完全碱基互补配对原则与靶mRNA结合,在转录后水平影响靶mRNA的稳定性和翻译^[14]。

2.1 sRNA的类别 根据sRNA的生物功能学形式可以将其分为行使管家功能的sRNA;即4.5sRNA、tm-RNA、MIRNA 3种。sRNA是生命活动所必需的,在生物体内高表达,大多数具有酶活性或作为核蛋白的组成部分发挥功能;与蛋白质结合的sRNA包括6S RNA、CsrB、CsrC、RsmX、RsmY和RsmZ等。此类sRNA与蛋白质相互作用来调节目标蛋白的功能;mRNA配对结合的sRNA;如SgrS、RyhB、MicA、OxyS等。它们通过碱基互补配对的原则与靶mRNA配对结合,通过影响靶基因mRNA的稳定性和翻译过程,从而调控目的基因的表达^[15]。

2.2 sRNA的功能 sRNA在转录后水平上调控基因表达,在致病菌的新陈代谢、致病菌毒力、外膜蛋白合成、脂多糖修饰、生物膜形成和群体感应等多个方面发挥重要调控作用^[16]。

2.2.1 sRNA参与铁离子代谢 大多数细菌对铁的吸收和利用受Fur蛋白控制。在Fur突变的大肠埃希菌中存在一种sRNA *RyhB*,能够调控Fe元素相关基因表达,以此来维持细菌体内的铁平衡^[17]。

2.2.2 sRNA调控毒力基因表达 细菌毒力基因表达影响细菌毒力蛋白的翻译和分泌以及细菌的侵袭力,从而破坏机体内环境,使细菌更适合生长。沙门菌中,sRNA *RyhB-1*和*RyhB-2*可上调编码III型分泌系统效应蛋白*sipA*和*sopE*基因的表达,抑制沙门菌在巨噬细胞内存活和复制的*ssaI*和*sseA*基因的表达,影响肠炎沙门菌对上皮细胞侵袭能力^[18]。在福氏志贺菌中,sRNA*Ssr1*可能通过直接靶向*OmpA*增强细菌毒力^[19]。

2.2.3 调控生物被膜形成 在溶藻弧菌中,sRNA669、655、665、662缺失后,生物被膜形成调控蛋白*sypG*的mRNA水平下调,从而导致生物被膜形成量降低,其中以sRNA669和655为显著^[20]。

2.2.4 调控群体感应 细菌在生长过程中,可合成一种被称为自身诱导物质(AI)的信号分子,随着细菌增加,AI的浓度越高,细菌通过AI浓度增高感知群体浓度增加,来调节自身基因的表达,导致其生理生化特征改变,这种现象就叫做群体感应。sRNA可与革兰阴性菌中的靶标Lux mRNA结合,影响LuxI/

LuxR型群体感应,对基因表达进行调控。

3 烈性噬菌体通过sRNA对细菌产生影响

噬菌体E14产生的sRNA *co293*可调控大肠埃希菌MG1655。*co293*的抑制表达提高了HcaR和FadR的水平,HcaR激活hca和MHP操纵子,导致丙酸苯酯和羟基丙酸苯酯(HPP)降解途径的上调,影响替代碳分解代谢途径的调节。同样,FadR刺激转录因子IclR的表达,IclR负调控乙醛酸旁路通路基因*aceBAK*,从而影响替代脂肪酸代谢途径的调节^[21]。因此,*co293*对HcaR和FadR表达的翻译抑制将不利于大肠埃希菌MG1655在自然环境中的生存。

在烈性噬菌体PAK-P3的基因组中,存在一种反式编码的sRNA,即sRNA2。该sRNA存在于铜绿假单胞菌感染后期病毒DNA中转录水平最高的部分。而且sRNA2上的11个核苷酸片段在宿主基因组上重复了8次,并系统地定位于tRNAs内,尤其是在T ψ C-loop环内。考虑到这些观察结果,作者推测sRNA2可能通过结合和阻断细菌核糖体,来参与蛋白质翻译抑制过程,导致宿主菌的代谢停止,宿主菌死亡^[22]。

在噬菌体S-PM2侵染聚球藻的过程中产生了asRNA CFrI。CFrI直接连接psbA基因的3'端和F-CphI归位内切酶基因的5'端。其在噬菌体S-PM2发育过程中存在差异表达,表明其可能在一些分子途径中发挥调控作用。作者推测CFrI可特异性调控psbA基因的表达,而该基因编码光系统II D1多肽,负责聚球藻的光合能力和噬菌体在强光条件下的适应能力^[23]。

4 温和性噬菌体通过sRNA对细菌产生影响

由前噬菌体*Qin*编码的sRNA *DicF*,可以通过与ftsZ mRNA直接碱基配对来抑制大肠埃希菌的细胞分裂,sRNA *DicB*间接抑制ftsZ聚合从而抑制大肠埃希菌的细胞分裂,并促进肠病毒3型分泌^[24-25]。

沙门菌*Gifsy-1*的前噬菌体基因组的sRNA *IsrK*,以2种亚型存在。来自*IsrK*启动子的部分转录本通过*IsrK*转录终止子读取,产生一个翻译失活的mRNA靶点;短*IsrK* RNA,结合无活性的转录本,使其具有翻译活性。通过开启第一个亚型的翻译,短*IsrK*间接激活位于*IsrK*上游的抗终止蛋白AntQ的产生。AntQ的表达干扰转录终止,导致细菌生长停滞并最终细胞死亡^[26]。

肠出血性大肠埃希菌可引起出血性结肠炎和溶血性尿毒症综合征等疾病。后者是由志贺毒素所引起,可能会导致肾功能衰竭。志贺毒素则是由 λ 噬菌体编码产生,而志贺毒素转录物的早期终止产生一个sRNA *StxS*。*StxS*通过与*stx1AB*转录本直接相互作用,在溶源条件下抑制志贺毒素1的产生。*StxS*还能正向调节RpoS,在营养限制条件下促进细胞生长^[27]。而来自肠出血性大肠埃希菌的志贺毒素2编码的噬菌体的sRNA *AsxR*,在微量需氧的环境下间接抑制了*ChuS*的表达,使*FnrS*分子不稳定,有助于提高肠出血性大肠埃希菌的毒力和上皮定植能力^[28]。

在肠出血性大肠埃希菌基因组的噬菌体来源区域内鉴定出55个sRNA,包括一些与*hfq*相互作用最丰富的sRNAs。其中一种*AgvB*通过模仿其mRNA底物序列拮抗细菌sRNA *GcvB*的功能。这种噬菌体编码的“反式sRNA”为肠出血性大

肠埃希菌提供了生长优势,尤其在牛直肠黏液中表现较为明显^[29]。另一种 74nt 大小的被命名 ESR41 的 sRNA 在 3' 端具有特征的 GC 丰富的回文序列,随后是长的多 U 尾,这是与 Rho 无关的终止子的典型特征。而且 ESR41 RNA 的多聚 U 链是与 HFQ 蛋白相互作用的一个基本特征,提示 ESR41 可能在 EHEC 的运动网络中起调节作用,并与 HFQ 蛋白一起正向刺激 FLIA、FLIC 基因的表达,从而提高 EHEC 的运动能力^[30-31]。应用 RNase E-Clash(交联、连接和杂交序列)方法证实 ESR41 sRNA 不仅调节鞭毛基因的表达,而且还与离子转运和储存蛋白 CIRA(儿茶酚酸铁载体受体)、ChuA(血红素受体)和 BFR(细菌铁蛋白)的 mRNA 相互作用^[32]。这种小 RNA 分子的作用机制涉及目标 mRNAs 的核糖体结合位点,从而抑制翻译的启动。ESR41 通过抑制所选择的铁受体来限制铁的转运,并负责维持 EHEC 细胞内离子的稳态。此外,ESR41 还通过在翻译水平上抑制 CIRA 基因来促进病原菌对大肠埃希菌素的耐药性。

5 细菌通过 sRNA 影响噬菌体入侵

CRISPR-Cas 系统赋予原核生物适应性和遗传性免疫^[33]。细菌通过其利用 RNA 引导核酸酶识别和破坏入侵的 DNA 或 RNA。通过高通量方法分析发现,在铜绿假单胞菌 PA14 菌株中,sRNA PhrS 通过与 leader mRNA 高度精确性的直接结合,抑制 rho 介导的终止,促进 CRISPR 位点的转录激活,生成 CRISPR RNA (crRNA),进而刺激 CRISPR-cas 对噬菌体和入侵 DNA 的适应性免疫,存在于 I-C/-E/-F 型 CRISPR-cas 中,帮助细菌抵抗噬菌体的入侵^[34]。此外,PhrS 还可以刺激 PqsR 的合成,进而促进喹诺酮类信号的合成,而喹诺酮类信号与氧气供应有关,从而影响铜绿假单胞菌生物膜的形成^[35]。

6 小结

在新兴的噬菌体-sRNA-细菌网络中,噬菌体侵袭细菌的过程中噬菌体 sRNA 发挥重要功能。而细菌中的 sRNA 在对抗噬菌体的入侵过程中也发挥重要功能。本研究介绍了噬菌体和细菌的相互作用中 sRNA 的功能作用,阐明噬菌体和细菌相互作用中 sRNA 的作用机制,以了解噬菌体与宿主细菌之间的相互作用,尤其是二者相互抵抗机制,有利于充分认识噬菌体的抗菌潜力,有望在扩展噬菌体宿主范围以及二者平衡的人工干预方面开辟新的应用途径,将加深对细菌致病机理等方面的理解,同时也对药物研究和疫苗开发提供理论基础。

【参考文献】

[1] Koskella B, Lin D M, Buckling A, et al. The costs of evolving resistance in heterogeneous parasite environments[J]. Pro Royal Soc B, 2012, 279(1735): 1896-1903.

[2] Rodriguez-valera F, Martin-cuadrado A, Rodriguez-brito B, et al. Explaining microbial population genomics through phage predation[J]. Nat Re Microb, 2009, 7(1): 828-836.

[3] Canchaya C, Fournous G, Chibani-chennoufi S, et al. Phage as agents of lateral gene transfer[J]. Curr Opin Microb, 2003, 6(4): 417-424.

[4] Waters LS, Storz G. Regulatory rnas in bacteria[J]. Cell, 2009, 136(4): 615-628.

[5] Suttle CA. Marine Viruses-Major players in the global ecosystem [J]. Nat Rev Microb, 2007, 5(18): 801-812.

[6] Weitz JS, Wilhelm SW. Ocean Viruses and their effects on microbial communities and biogeochemical cycles[J]. Bioly Rep, 2012(4): 17.

[7] Romancer ML, Gaillard M, Geslin C, et al. Viruses in extreme environments[J]. Rev Environ Sci Bio, 2007, 6(1): 17-31.

[8] Lan YM, Thomas K, Fumio A, et al. Role of bacteriophage t4 baseplate in regulating assembly and infection[J]. Pro Nat Acad Sci USA, 2016, 113(10): 2654-2659.

[9] Simpson AA, Tao Y, Leiman PG, et al. Structure of the bacteriophage Phi29 DNA packaging motor[J]. Nature, 2000, 408(6813): 745-750.

[10] 江艳华, 姚琳, 王鹏, 等. 噬菌体及其裂解酶在食源性致病菌检测和控制中的应用[J]. 微生物学通报, 2011, 38(10): 1561-1571.

[11] Sharma S, Chatterjee S, Datta S, et al. Bacteriophages and its applications: an overview[J]. Folia Microbiologica, 2017, 62(1): 17-55.

[12] 顾佳丽, 何涛, 魏瑞成, 等. 噬菌体在细菌耐药性传播中的作用及分子机制[J]. 畜牧与兽医, 2020, 52(11): 139-145.

[13] Livny J, Waldor MK. Identification of small rnas in diverse bacterial species[J]. Current Opinion Microbiol, 2007, 10(2): 96-101.

[14] Guillier M, Gottesman S. Remodelling of the *Escherichia coli* outer membrane by two small regulatory rnas[J]. John Wiley & Sons, Ltd (10. 1111), 2006, 59(1): 231-247.

[15] Susan G. The small rna regulators of *Escherichia coli*: Roles and mechanisms[J]. Annual Rev Microbiol, 2004(58): 303-328.

[16] 李娜, 张智, 王岱. 病原菌非编码 sRNA 的功能及研究新方法 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2017, 33(3): 214-219.

[17] Diliiana PR, Nicolas P. Role of non-coding regulatory rna in the virulence of human pathogenic vibrios [J]. Fron Microb, 2017(7): 2160.

[18] 陈斌杰. 肠炎沙门菌非编码小 RNA RyhB 调控毒力相关靶基因的筛选、鉴定和功能研究[D]. 扬州: 扬州大学, 2019.

[19] Wang L, Yang G, Qi L, et al. A novel small rna regulates tolerance and virulence in *Shigella flexneri* by responding to acidic environmental changes[J]. Fron Cell Infect Microb, 2016, 8(6): 24.

[20] 周欣. 溶藻弧菌细胞密度相关型 sRNA 的鉴定及功能研究[D]. 西安: 陕西科技大学, 2019.

[21] Kumar MA, Akbarpasha S, Sonali K, et al. Metabolic Remodeling in *Escherichia coli* Mg1655. a Prophage E14-encoded Small Rna, Co293, post-transcriptionally regulates transcription factors hcr and fadr[J]. Febs J, 2020, 287(21): 4767-4782.

[22] Chevallereau A, Blasdel BG, Smet JD, et al. Next-generation "omics" approaches reveal a massive alteration of host rna metabolism during bacteriophage infection of *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Plos Genetics, 2016, 12(7): e1006134.

[23] Millard AD, Gierga G, Clokie MRJ, et al. An antisense rna in a lytic cyanophage links psba to a gene encoding a homing endonuclease[J]. Multid J Microb Ecolo, 2010, 4(9): 1121-1135.

[24] Balasubramanian D, Raganathan PT, Fei J, et al. A Prophage-encoded small rna controls metabolism and cell division in *Escherichia coli* [J]. Msystems, 2016, 1(1): e00021-15.

[25] Melson E M, Kendall MM. The Srna Dief Integrates Oxygen

- sensing to enhance enterohemorrhagic *Escherichia coli* virulence via distinctive rna control mechanisms[J]. Pro Nati Acad Sci USA, 2019, 116(28):14210-14215.
- [26] Hershko-shalev T, Odenheimer-bergman A, Elgrably-weiss M, et al. Gifsy-1 prophage isrk with dual function as small and messenger rna modulates vital bacterial machineries [J]. Plos Genetics, 2016, 12(4):e1005975.
- [27] Sy BM, Lan R, Tree JJ. Early Termination of the shiga toxin transcript generates a regulatory small rna [J]. Pro Nat Acad Scis, 2020, 117(40):25055-25065.
- [28] Xu X, Mcateer SP, Tree JJ, et al. Lysogeny with shiga toxin 2-encoding bacteriophages represses type iii secretion in enterohemorrhagic *Escherichia coli* [J]. Plos Pathogens, 2012, 8(5):e1002672.
- [29] Tree JJ, Granneman S, Mcateer SP, et al. Identification of bacteriophage-encoded Anti-srnas in Pathogenic *Escherichia coli* [J]. Molecular Cell, 2014, 55(2):199-213.
- [30] Sudo N, Soma A, Muto A, et al. A novel small regulatory RNA enhances cell motility in enterohemorrhagic *Escherichia coli* [J]. J Gen Appl Microbiol, 2014, 60(1):44-50.
- [31] Sudo N, Soma A, Iyoda S, et al. Small RNA Esr41 inversely regulates expression of LEE and flagellar genes in enterohaemorrhagic *Escherichia coli* [J]. Microbiology, 2018, 164(5):821-834.
- [32] Waters SA, McAteer SP, et al. Small RNA interactome of pathogenic *E. coli* revealed through crosslinking of RNase E [J]. EMBO J, 2017, 36(3):374-387.
- [33] Hille F, Richter H, Wong SP, et al. The biology of crispr-cas: backward and forward [J]. Cell, 2018, 172(6):1239-1259.
- [34] Lin P, Pu Q, Wu Q, et al. High-throughput Screen reveals srnas regulating crna biogenesis by targeting crispr leader to repress rho termination [J]. Nat Commun, 2019, 10(1):3728.
- [35] Elisabeth S, Nicolas G, Theresa S, et al. The small rna phrs stimulates synthesis of the *Pseudomonas aeruginosa* quinolone signal [J]. Molr Microb, 2011, 80(4):868-885.
- 【收稿日期】 2022-12-16 【修回日期】 2023-03-02
-
- (上接 737 页)
- [45] Liu S, Chen J, Han Z, et al. *Infectious bronchitis virus*: S1 gene characteristics of vaccines used in China and efficacy of vaccination against heterologous strains from China [J]. Avian Pathol, 2006, 35(2):394-399.
- [46] Zhang XR, Wu YT, Huang YZ, et al. Protection conferred by a recombinant *marek's disease virus* that expresses the spike protein from *Infectious bronchitis virus* in specific pathogenic free chicken [J]. Virol J, 2012(9):85.
- [47] York JJ, Fahey KJ. Vaccination with affinity-purified glycoproteins protects chickens against *Infectious laryngotracheitis herpesvirus* [J]. Avian Pathol, 1991, 20(4):693-704.
- [48] Veits J, Kollner B, Teifke JP, et al. Isolation and characterization of monoclonal antibodies against structural proteins of *Infectious laryngotracheitis virus* [J]. Avian Dis, 2003, 47(2):330-342.
- [49] Gimeno IM, Cortes AL, Faiz NM, et al. Evaluation of the protection efficacy of a serotype 1 *marek's disease (MD) virus*-vectored bivalent vaccine against infectious laryngotracheitis and Marek's disease [J]. Avian Dis, 2015, 59(2):255-262.
- [50] 张雪莲, 范伟兴, 钱莺娟, 等. 含 HVT 部分 gB 基因马立克氏病病毒的转移载体的构建及表达 [J]. 中国病毒学, 2003, 18(2):104-107.
- [51] Sakaguchi M, Hirayama Y, Maeda H, et al. Construction of recombinant *marek's disease virus* type 1 (MDV1) expressing the *Escherichia coli* LacZ gene as a possible live vaccine vector; the US10 gene of MDV1 as a stable insertion site [J]. Vaccine, 1994, 12(10):953-957.
- [52] Perera PA, Lichy JH, Waldmann TA, et al. The role of interleukin-15 in inflammation and immune responses to infection; implications for its therapeutic use [J]. Microbes Infect, 2012, 14(2):247-261.
- [53] Tovey MG, Laffemand C. Adjuvant activity of cytokines [J]. Meth Mol Biol, 2010, 626(1):287-309.
- [54] Kim T, Hearn C. Vaccinal efficacy of recombinant *marek's disease* vaccine 301B/1 expressing chicken interleukin-15 [J]. Avian Dis, 2022, 66(1):79-84.
- 【收稿日期】 2022-12-23 【修回日期】 2023-03-12