

研究报告

塞内卡病毒通过激活自噬降解 FBXW7 拮抗宿主的抗病毒应答

向晗一，张瑞，林馨倩，林含睿，黄雄挺，周泷，张志东，李彦敏*

西南民族大学动物医学四川省高校重点实验室，四川 成都 610041

向晗一，张瑞，林馨倩，林含睿，黄雄挺，周泷，张志东，李彦敏. 塞内卡病毒通过激活自噬降解 FBXW7 拮抗宿主的抗病毒应答[J]. 微生物学通报, 2024, 51(2): 573-581.

XIANG Hanyi, ZHANG Rui, LIN Xinqian, LIN Hanrui, HUANG Xiongtong, ZHOU Long, ZHANG Zhidong, LI Yanmin. Seneca valley virus antagonises host antiviral response by activating autophagy to degrade FBXW7[J]. Microbiology China, 2024, 51(2): 573-581.

摘要:【背景】塞内卡病毒(seneca valley virus, SVV)可引起猪严重的水疱性疾病，但目前仍无商业化疫苗，解析其与宿主抗病毒分子的相互作用具有重要意义。【目的】探究 E3 泛素连接酶(F-box and WD repeat domain containing 7, FBXW7)在抗 SVV 感染中的作用及其机制。【方法】利用小干扰技术敲低 PK-15 细胞 FBXW7，结合 RT-qPCR、组织半数感染量(tissue culture infective dose 50%, TCID₅₀)和 Western blotting 分析 FBXW7 对 SVV 在 PK-15 细胞中复制及细胞因子的影响。【结果】Western blotting 结果显示，SVV 感染能够抑制 PK-15 细胞中 FBXW7 蛋白表达水平；敲低 FBXW7 后促进 SVV 复制，同时炎症细胞因子 IL-6、IFN- β 、TNF- α mRNA 水平均显著降低；进一步研究显示，敲低 ATG5 抑制自噬后抑制 FBXW7 蛋白降解，SVV 复制水平下降。【结论】本研究发现 FBXW7 对 SVV 复制具有抑制作用，SVV 通过激活自噬介导 FBXW7 降解，为研发抗病毒靶点提供了新策略。

关键词: 塞内卡病毒；FBXW7；自噬；细胞因子

资助项目：中央高校基本科研业务费专项资金优秀学生培养工程项目(2022NYXXS023)；西南民族大学“双一流”项目(XM2023012)；四川省自然科学基金(2022NSFSC0073)

This work was supported by the Project of Cultivating Excellent Students with Special Funds for Basic Research Operating Costs of Central Universities (2022NYXXS023), the Southwest Minzu University “Double First-class” Program (XM2023012), and the Natural Science Foundation of Sichuan Province (2022NSFSC0073).

*Corresponding author. E-mail: liyanmin@swun.edu.cn

Received: 2023-08-03; Accepted: 2023-08-25; Published online: 2023-09-15

Seneca valley virus antagonises host antiviral response by activating autophagy to degrade FBXW7

XIANG Hanyi, ZHANG Rui, LIN Xinqian, LIN Hanrui, HUANG Xiongting, ZHOU Long, ZHANG Zhidong, LI Yanmin*

Key Laboratory of Veterinary Medicine in Universities of Sichuan Province, Southwest Minzu University, Chengdu 610041, Sichuan, China

Abstract: [Background] Seneca valley virus (SVV) can cause severe blistering in pigs. Due to the lack of commercial vaccines, it is essential to probe into the interactions of SVV with host antiviral molecules. [Objective] To investigate the role of the E3 ubiquitin ligase, F-box and WD repeat domain containing 7 (FBXW7), in anti-SVV infection. [Methods] The small interfering RNA (siRNA) was employed to knock down FBXW7. RT-qPCR, TCID₅₀, and Western blotting were employed analyze the effect of FBXW7 on SVV replication and cytokines in PK-15 cells. [Results] Western blotting results showed that SVV infection down-regulated the expression of FBXW7 in PK-15 cells. The knockdown of FBXW7 promoted SVV replication and down-regulated the mRNA levels of interleukin-6 (IL-6), interferon- β (IFN- β), and tumor necrosis factor- α (TNF- α). When ATG5 was knocked down to inhibit autophagy, FBXW7 protein degradation was inhibited and SVV replication decreased. [Conclusion] FBXW7 has an inhibitory effect on the replication of SVV which mediates FBXW7 degradation by activating autophagy. The finding provides a new strategy for the development of antiviral targets.

Keywords: seneca valley virus; FBXW7; autophagy; cytokines

塞内卡病毒(seneca valley virus, SVV)也被称为 A 型塞内卡病毒(senecavirus A, SVA), 属于小 RNA 病毒科塞内卡病毒属, 是一种单股、正链病毒^[1]。感染 SVV 可引起严重的水疱, 与口蹄疫(foot-and-mouth disease, FMD)、猪水疱病(swine vesicular disease, SVD)和水疱性口炎(vesicular stomatitis, VS)症状相似^[2]。SVV 能感染不同年龄段的猪群, 病猪出现嗜睡、厌食和跛行等症状, 偶见腹泻症状, 新生仔猪病死率高达 30%–70%; SVV 于 2015 年传入我国, 随后扩散至福建、河南、广西和黑龙江等多个省域, 存在暴发或大流行的潜在风险^[3–5], 但目前仍无商业化疫苗用于该病的免疫预防, 研究抗 SVV 免疫具有重要意义。研究证明, SVV 可引起宿主体液

免疫和细胞免疫, 引发早期病毒中和抗体反应, IFN- γ 、IL-6 和 TNF- α 的表达水平显著上调^[6–7]。近期研究发现, SVV 感染诱导自噬进而促进病毒复制, 表明 SVV 可能进化出一种逃逸宿主天然免疫以促进自身复制的策略^[8], 但其机制仍不明确。

E3 泛素连接酶(F-box and WD repeat domain containing 7, FBXW7)也被称为 Fbw7、SEL-10、hCdc4 和 hAgo, 作为 SKP1-CUL1-F-box (SCF) E3 泛素连接酶的底物受体, 通过靶向不同关键调节器识别并特异性结合底物, 促进底物泛素化降解。FBXW7 被证实是一种与肿瘤发生相关的肿瘤抑制因子, 在细胞生长、肿瘤分化与增殖等方面发挥重要作用, 可通过泛素化

和降解关键信号分子(c-MYC、c-Jun、PI3K/AKT、mTOR、Notch、AKT/STAT和p53)调节肿瘤分化^[9]。据文献报道,早幼粒细胞白血病蛋白(promyelocytic leukemia protein, PML)可以通过增强FBXW7的表达抑制甲型流感病毒(influenza A virus, IAV)复制^[10]。此外,FBXW7还可抑制水疱性口炎病毒(vesicular stomatitis virus, VSV)、呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)和丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)复制^[11-12]。最近研究发现,猪流行性腹泻病毒(porcine epidemic diarrhea virus, PEDV)感染引起FBXW7 mRNA表达升高,但其蛋白表达降低,表明FBXW7蛋白可能是在翻译后被降解,不受转录影响^[13]。本研究以SVV为研究对象,同时敲低FBXW7,初步探索FBXW7与SVV复制的相互关系,并研究SVV是否通过自噬途径介导FBXW7降解,以期为进一步阐明SVV的致病机制提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 材料

PK-15细胞及敲低ATG5的PK-15细胞和SVV毒株均由本实验室保存。反转录试剂盒,TOYOBO公司;转染试剂,上海李记生物科技有限公司;DMEM培养液、胎牛血清购自Gibco公司;ECL显色液,Affinity公司;RNA纯化

试剂盒、SYBR荧光定量试剂盒、山羊抗鼠二抗、山羊抗兔二抗,Thermo Fisher Scientific公司;Anti-FBXW7抗体,Abcam公司;Anti-LC3B抗体,Cell Signaling Technology公司;Anti- β -actin抗体,Proteintech公司;Anti-SVV VP1抗体由本实验室保存。实时荧光定量PCR仪,鲲鹏基因(北京)科技有限责任公司;智能型多功能核酸蛋白图像工作站,广州博鹭腾生物科技有限公司;超声破碎仪,Branson公司;高速冷冻离心机,上海卢湘仪离心机仪器有限公司。

1.2 方法

1.2.1 病毒感染

PK-15细胞消化后接种于细胞培养皿中,培养至80%–90%,SVV以感染复数(MOI)为5感染PK-15细胞,放入37℃、5%CO₂培养箱孵育1h,弃去病毒液并用PBS清洗一次,再用含2%胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)的维持液继续培养,于12、24、36和48h收集细胞样品及细胞上清液。

1.2.2 siRNA敲低效率测定

细胞消化后接种于培养皿中,培养至80%左右,根据说明书,使用EZ Cell Transfection ReagentII试剂转染siRNA FBXW7 1#、FBXW7 2#和FBXW7 3#,siRNA设计序列见表1所示。转染48h后收集细胞,利用Western blotting检测敲低效果。

表1 研究中使用的siRNA序列

Table 1 siRNA duplexes used in this study

| Name | Sense (5'→3') | Antisense (5'→3') |
|----------|-----------------------|-----------------------|
| FBXW7 1# | GCGAGGAGAACUCAAAUCUTT | AGAUUUGAGUUCUCCUCGCTT |
| FBXW7 2# | GGACAAUGUUUACAAACAUTT | AUGUUUGUAAACAUUGUCCTT |
| FBXW7 3# | GGUGAGUGGAUCUCUUGAUTT | AUCAAGAGAUCCACUCACCTT |
| FBXW7 NC | UUCUCCGAACGUGUCACGUTT | ACGUGACACGUUCGGAGAATT |

1.2.3 TCID₅₀测定

PK-15 细胞接种于 96 孔板,待细胞密度约 80%–90%时弃细胞培养液,将 SVV 病毒原液用含 2% FBS 的维持液作连续 10 倍稀释,使病毒稀释度为 10^{-1} – 10^{-11} 。将稀释后的病毒液加入 96 孔板中,每个稀释度作 8 个重复,每孔 100 μ L。细胞对照组用等量维持液代替,于 37 °C、5%的 CO₂ 细胞培养箱中培养 48 h 后观察细胞病变效应(cytopathic effect, CPE)情况。按照 Reed-Muench 公式(高于 50% CPE 百分率病毒稀释度的对数+比距 \times 稀释因子的对数)计算病毒效价。

1.2.4 RT-qPCR

PK-15 细胞接种于培养皿,接毒 48 h 后,使用 RNA 纯化试剂盒提取细胞总 RNA 并反转录成 cDNA。利用 PowerUpTM SYBRTM Green Master Mix 检测相关基因的 mRNA 表达。qPCR 反应体系(20 μ L): 2 \times PowerUpTM SYBRTM Green Master Mix 10 μ L, 上、下游引物(10 μ mol/L)各 0.5 μ L, cDNA 1 μ L, ddH₂O 8 μ L。RT-qPCR 引物信息见表 2。

1.2.5 Western blotting

收集 PK-15 细胞样品,加入 RIPA 细胞裂解液,超声(300 W)破碎 PK-15 细胞样品 1 min, 4 °C、16 500 r/min 离心 10 min,收集上清,加入等量 2 \times 蛋白上样缓冲液(SDS sample buffer),

95 °C 加热变性 5–10 min。每孔加入等量蛋白样品进行聚丙烯酰胺凝胶电泳,转膜后在 5%脱脂奶粉中室温封闭 4 h,放入一抗稀释液中,4 °C 孵育过夜;次日,用 TBST 缓冲液洗涤 PVDF 膜 3 次,每次 10 min;室温孵育二抗 2 h, TBST 缓冲液洗涤膜 3 次,每次 10 min。使用 ECL 化学发光显色液,用凝胶成像仪观察结果。

1.2.6 统计学分析

使用 GraphPad Prism 8.4.3 软件进行 *t*-检验或 ANOVA 分析组间差异的显著性并作图。*、**、***和****表示统计学差异显著,分别为 $P<0.05$ 、 $P<0.01$ 、 $P<0.001$ 和 $P<0.0001$,而 ns 表示统计学上差异不显著($P>0.05$)。统计结果用“mean \pm SD”表示。

2 结果与分析

2.1 SVV 感染导致细胞 FBXW7 蛋白水平下降

用 SVV 感染 PK-15 细胞后,在感染后 12、24、36 和 48 h 收集细胞样品,通过 RT-qPCR、Western blotting 检测细胞中 FBXW7 的表达水平。结果显示,与对照组相比,随着 SVV 复制增加,FBXW7 蛋白表达水平逐步降低(图 1A),且在感染后 48 h 差异明显,虽然其 mRNA 水平

表 2 引物信息

Table 2 Primer information

| Primer name | Primer sequence (5'→3') |
|---------------|--|
| GAPDH | F: GTCGGTTGTGGATCTGACCT R: AGCTTGACGAAGTGGTCGTT |
| SVV | F: GTGGGAAGGTATCTTTCGTG R: TCATAGTGGTGAGACTTTGGGC |
| FBXW7 | F: TCGGCAGTCACAGGCAAT R: GCATACAACGCACAGTGGAAG |
| IFN- β | F: TGCAACCACCACAATTCCAGAAGG R: TGACGGTTTCATTCCAGCCAGTG |
| IL-6 | F: GCTGCTTCTGGTGATGGCTACTG R: AGAGCATTTTGTCTGAGGTGGCATC |
| TNF- α | F: CCTCATCTACTCCAGGTCCTCTTC R: GATGCGGCTGATGGTGTGAGTG |

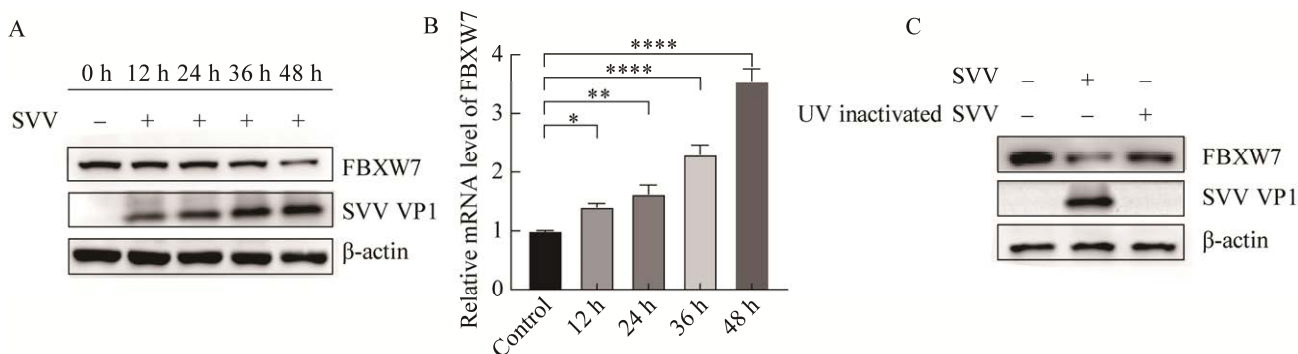


图1 SVV感染下调FBXW7的蛋白表达 A: SVV感染PK-15细胞不同时间后, Western blotting检测FBXW7、SVV蛋白表达水平,以 β -actin为对照. B: SVV感染PK-15细胞不同时间后, RT-qPCR检测FBXW7 mRNA表达. C: UV灭活的SVV病毒液及未经处理的SVV病毒液接种PK-15细胞,培养48 h后, Western blotting检测FBXW7、SVV蛋白表达水平,以 β -actin为对照. +: PK-15细胞接入SVV; -: PK-15细胞未接入SVV. *: $P < 0.05$; **: $P < 0.01$; ****: $P < 0.0001$

Figure 1 Reduction of FBXW7 protein expression was induced by SVV infection. A: Western blotting detection of FBXW7 and SVV protein expression levels after SVV infection of PK-15 cells at different times, with β -actin as control. B: RT-qPCR detection of FBXW7 mRNA expression at different times of SVV infection of PK-15 cells. C: UV-inactivated SVV viral solution and untreated SVV viral solution were inoculated with PK-15 cells and incubated for 48 h. Western blotting detection of FBXW7 and SVV protein expression levels with β -actin as control. +: PK-15 cells were infected with SVV; -: PK-15 cells were not infected with SVV. *: $P < 0.05$; **: $P < 0.01$; ****: $P < 0.0001$.

逐步上调(图1B),说明SVV感染抑制PK-15细胞中的FBXW7表达,可能是由于FBXW7翻译后被降解。为了明确FBXW7蛋白下调是否由SVV复制引起,将SVV液用紫外线(ultraviolet, UV)照射2 h灭活,随后接种PK-15细胞,结果显示,与病毒感染的细胞不同,灭活SVV处理的细胞中FBXW7蛋白水平未出现下降(图1C),说明FBXW7的降低与SVV感染有关。

2.2 敲低FBXW7促进SVV复制

为了证实FBXW7对SVV复制的影响,使用特异性siRNA敲低PK-15细胞中FBXW7。为筛选敲低效率最高的siRNA,PK-15细胞分别被转染3种不同的siRNA(1#、2#和3#),在转染48 h后收集细胞样品。Western blotting检测发现,与阴性对照siRNA(siRNA NC)转染的细胞相比,siRNA1#处理组的FBXW7蛋白水平下调最为显著(图2A),且其mRNA水平显著降低(图2B)。随后,用SVV感染siRNA1#转染的细胞,Western blotting、RT-qPCR结果显示,利用siRNA抑制FBXW7蛋白表达,可促进SVV复制(图2C、

2D)。TCID₅₀进一步证实敲低FBXW7可促进SVV复制(图2E)。

2.3 SVV感染通过激活自噬介导FBXW7降解,并促进炎症因子表达

自噬是一种胞内蛋白质降解途径,而微管相关蛋白1轻链3(MAP1LC3, LC3)作为自噬标记物贯穿整个自噬过程,是目前公认的验证自噬最可靠的标记之一。为了检测SVV是否通过自噬途径诱导FBXW7蛋白降解,利用SVV感染敲低自噬相关蛋白ATG5的PK-15细胞和正常细胞,Western blotting检测发现,SVV感染可以激活自噬,抑制FBXW7蛋白表达;敲低ATG5抑制自噬后,FBXW7蛋白表达上调,且SVV复制被抑制(图3)。结果证明,SVV感染通过自噬调控FBXW7蛋白降解。随后,利用RT-qPCR检测SVV感染后炎症细胞因子IL-6、IFN- β 和TNF- α mRNA表达,显示敲低FBXW7显著抑制IL-6、IFN- β 和TNF- α mRNA表达(图4),表明FBXW7可能通过促进宿主细胞中IL-6、IFN- β 和TNF- α 的表达发挥抗病毒效应。

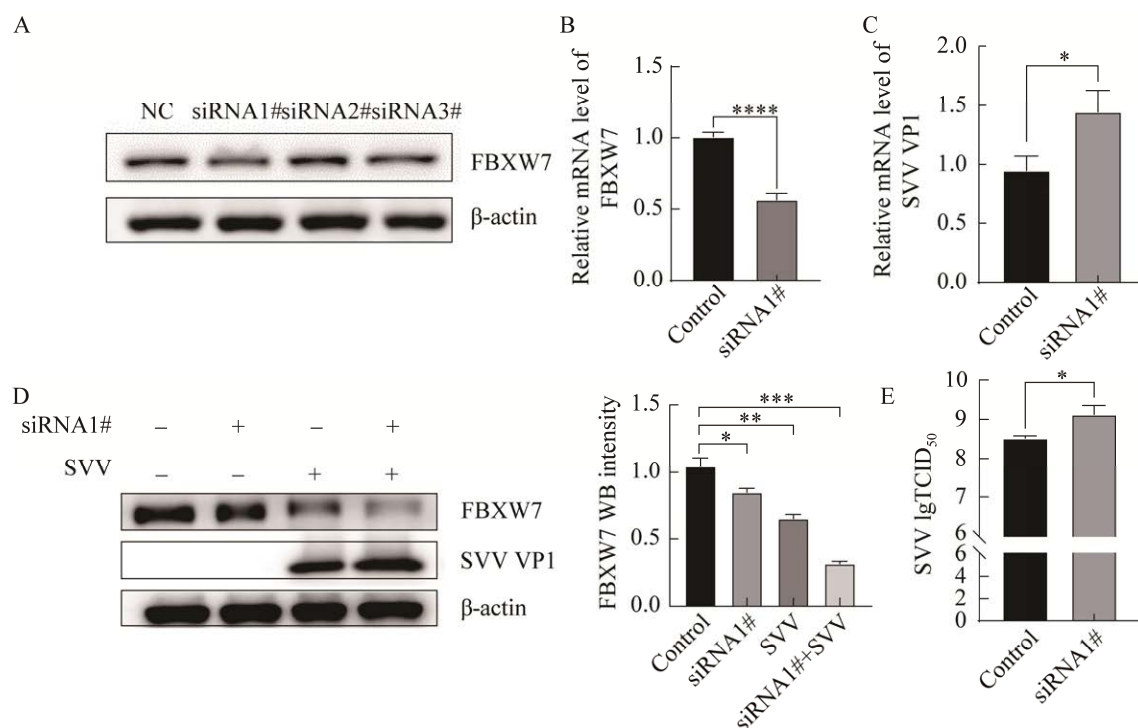


图 2 下调 FBXW7 可促进 SVV 感染 A: Western blotting 检测敲低 FBXW7 对 SVV 复制的影响. B: RT-qPCR 检测敲低 FBXW7 的 mRNA 水平. C: RT-qPCR 检测敲低 FBXW7 对 SVV 的影响. D: Western blotting 检测敲低 FBXW7 对 SVV 复制的影响. E: TCID₅₀ 检测敲低 FBXW7 对 SVV 的影响. +: PK-15 细胞接入 SVV 或细胞被 siRNA1# 转染; -: PK-15 细胞未接入 SVV 或细胞未被 siRNA1# 转染. *: $P < 0.05$; **: $P < 0.01$; ***: $P < 0.001$; ****: $P < 0.0001$

Figure 2 Downgrade of FBXW7 promotes SVV infection. A: Western blotting detection of the effect of knockdown of FBXW7 on SVV replication. B: RT-qPCR detection of the mRNA level of knockdown of FBXW7. C: RT-qPCR detection of the effect of knockdown of FBXW7 on SVV. D: Western blotting detection of the effect of knockdown of FBXW7 on SVV replication. E: TCID₅₀ detection of the effect of knockdown of FBXW7 on SVV. +: PK-15 cells infected with SVV or transfected with siRNA1#; -: PK-15 cells not infected with SVV or not transfected with siRNA1#. *: $P < 0.05$; **: $P < 0.01$; ***: $P < 0.001$; ****: $P < 0.0001$.

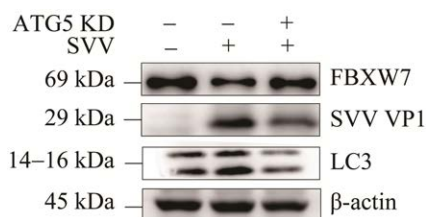


图 3 SVV 可通过自噬途径诱导 FBXW7 降低 +: PK-15 细胞接入 SVV 或细胞已敲低 ATG5; -: PK-15 细胞未接入 SVV 或细胞未敲低 ATG5

Figure 3 SVV induces a reduction in FBXW7 via autophagy. +: PK-15 cells infected with SVV or did knock down ATG5; -: PK-15 cells not infected with SVV or did not knock down ATG5.

3 讨论与结论

SVV 作为一种新发病病毒, 解析其与宿主抗病毒机制的相互作用, 对研发 SVV 疫苗和药物具有重要意义。本研究明确 SVV 感染诱导 FBXW7 蛋白降解, 并证实 SVV 通过自噬途径介导 FBXW7 降解; 敲低 FBXW7 促进 SVV 复制, 表明 FBXW7 对 SVV 复制具有抑制作用。有研究表明, SVV 可通过 PERK、ATF6 及 AKT-AMPK-mTOR 途径诱导细胞自噬^[14-15], 引起 IL-6、TNF- α 和 IFN- γ 等炎症因子分泌水平升

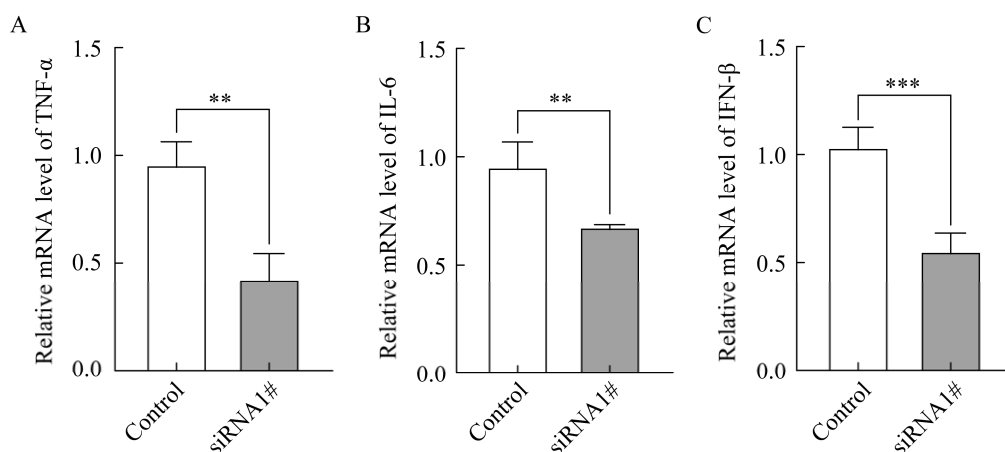


图 4 敲低 FBXW7 抑制 IL-6、IFN-β 和 TNF-α 转录 A: SVV 分别感染 PK-15 细胞与敲低 FBXW7 的 PK-15 细胞, RT-qPCR 检测 TNF-α mRNA 表达水平. B: RT-qPCR 检测 IL-6 mRNA 表达水平. C: RT-qPCR 检测 IFN-β mRNA 表达水平. **: $P < 0.01$; ***: $P < 0.001$

Figure 4 Knockdown of FBXW7 inhibits IL-6, IFN-β and TNF-α transcription. A: SVV infected PK-15 cells and knockdown-FBXW7 PK-15 cells respectively, RT-qPCR to detect TNF-α mRNA expression level. B: RT-qPCR to detect IL-6 mRNA expression level. C: RT-qPCR to detect IFN-β mRNA expression level. **: $P < 0.01$; ***: $P < 0.001$.

高^[16]。宿主细胞可通过自噬降解病毒成分、病毒颗粒等,还可触发机体的免疫反应,诱导 IFN-β、IL-8 等炎症细胞因子释放,从而发挥抗病毒作用^[17]。本研究结果显示 FBXW7 在 SVV 感染中促进 IL-6、IFN-β 和 TNF-α 表达,进一步证实 FBXW7 可能通过上调宿主细胞中 IL-6、IFN-β 和 TNF-α 的表达发挥抗病毒效应。此外, FBXW7 作为 SCF 型 E3 泛素连接酶复合物的亚基之一,被归类为肿瘤抑制基因,对识别、结合和降解底物并调节蛋白质周转至关重要。因此,关于 FBXW7 与肿瘤发生的相关研究较为全面,但 FBXW7 与病毒感染相互作用的文献相对较少。已有研究证明,默克尔细胞多瘤病毒(merkel cell polyoma virus, MCV)感染与 FBXW7 有关, FBXW7 可调控其介导的宿主细胞转化^[18-19];腺病毒(adenovirus)干扰 FBXW7 活性,通过减缓 FBXW7 靶蛋白 E1A 在体内的泛素化,扰乱其调节的蛋白质周转^[20];而且 FBXW7 突变时可以作为

为癌基因,可能在人类嗜 T 细胞病毒(human T-cell lymphotropic virus, HTLV)的发病机制中发挥重要作用^[21]。也有研究指出, FBXW7 可能与细胞自噬有关。过表达 FBXW7 能抑制癌细胞增殖,并促进口腔鳞状细胞自噬^[22];朊病毒诱导 FBXW7 的表达, FBXW7 可以通过介导 mTOR 泛素化降解增强自噬,自噬可作为先天免疫降解朊病毒并维持细胞稳态^[23]。研究发现 Vero 细胞及 HEK 细胞感染 PEDV 后, PEDV 通过蛋白酶体途径而不是通过自噬降解 FBXW7^[13]。此外,有研究证明 FBXW7 还可以通过自噬溶酶体途径被降解^[24]。然而这些研究主要集中于 FBXW7 蛋白靶向底物或病毒编码蛋白的降解,病毒是否能够通过自噬途径调控 FBXW7 尚未明确。本研究结果显示, SVV 感染通过自噬途径介导 FBXW7 蛋白降解,为阐明病毒通过自噬途径影响 FBXW7 表达提供了新的科学数据,对进一步阐明 SVV 的致病机制具有积极作用。

REFERENCES

- [1] HALES LM, KNOWLES NJ, REDDY PS, XU L, HAY C, HALLENBECK PL. Complete genome sequence analysis of Seneca Valley virus-001, a novel oncolytic picornavirus[J]. The Journal of General Virology, 2008, 89(Pt 5): 1265-1275.
- [2] LEME R, ALFIERI A, ALFIERI A. Update on *Senecavirus* infection in pigs[J]. Viruses, 2017, 9(7): 170.
- [3] ZHANG X, XIAO J, BA L, WANG F, GAO D, ZHANG J, PAN C, QI P. Identification and genomic characterization of the emerging *Senecavirus* A in southeast China, 2017[J]. Transboundary and Emerging Diseases, 2018, 65(2): 297-302.
- [4] QIAN SH, FAN WC, QIAN P, CHEN HC, LI XM. Isolation and full-genome sequencing of Seneca Valley virus in piglets from China, 2016[J]. Virology Journal, 2016, 13(1): 173.
- [5] WANG HW, LI C, ZHAO B, YUAN TG, YANG DC, ZHOU GH, YU L. Complete genome sequence and phylogenetic analysis of *Senecavirus* A isolated in Northeast China in 2016[J]. Archives of Virology, 2017, 162(10): 3173-3176.
- [6] MAGGIOLI MF, LAWSON S, de LIMA M, JOSHI LR, FACCIN TC, BAUERMAN FV, DIEL DG. Adaptive immune responses following *Senecavirus* A infection in pigs[J]. Journal of Virology, 2018, 92(3): e01717-17.
- [7] ZHU MY, CAI YC, ZHAO W, HE CX, YANG YC, GAO Q, SU S. Long non-coding RNAs are associated with Seneca Valley virus infection[J]. Veterinary Microbiology, 2020, 246: 108728.
- [8] WEN W, LI XM, YIN MG, WANG HY, QIN LX, LI H, LIU WQ, ZHAO ZK, ZHAO QQ, CHEN HC, HU JJ, QIAN P. Selective autophagy receptor SQSTM1/p62 inhibits Seneca Valley virus replication by targeting viral VP1 and VP3[J]. Autophagy, 2021, 17(11): 3763-3775.
- [9] SHEN WY, ZHOU QW, PENG CX, LI JH, YUAN QZ, ZHU HC, ZHAO M, JIANG XJ, LIU WD, REN CP. FBXW7 and the hallmarks of cancer: underlying mechanisms and prospective strategies[J]. Frontiers in Oncology, 2022, 12: 880077.
- [10] YAN HY, WANG HQ, ZHONG M, WU S, YANG L, LI K, LI YH. PML suppresses influenza virus replication by promoting FBXW7 expression[J]. Virologica Sinica, 2021, 36(5): 1154-1164.
- [11] SONG YJ, LAI LH, CHONG ZL, HE J, ZHANG YY, XUE Y, XIE YW, CHEN SC, DONG P, CHEN LQ, CHEN ZM, DAI F, WAN XP, XIAO P, CAO XT, LIU Y, WANG QQ. E3 ligase FBXW7 is critical for RIG-I stabilization during antiviral responses[J]. Nature Communications, 2017, 8: 14654.
- [12] CHEN J, WU XY, CHEN SY, CHEN SL, XIANG N, CHEN Y, GUO DY. Ubiquitin ligase Fbw7 restricts the replication of hepatitis C virus by targeting NS5B for ubiquitination and degradation[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2016, 470(3): 697-703.
- [13] LI MW, WU Y, CHEN JF, SHI HY, JI Z, ZHANG X, SHI D, LIU JB, TIAN J, WANG XB, SHI ZR, ZHANG HL, ZHANG H, GUO LJ, FENG L. Innate immune evasion of *Porcine* epidemic diarrhea virus through degradation of the FBXW7 protein via the ubiquitin-proteasome pathway[J]. Journal of Virology, 2022, 96(5): e0088921.
- [14] HOU L, DONG JG, ZHU SS, YUAN F, WEI L, WANG J, QUAN R, CHU J, WANG D, JIANG HJ, XI YY, LI ZX, SONG HQ, GUO YX, LV MR, LIU J. Seneca valley virus activates autophagy through the PERK and ATF6 UPR pathways[J]. Virology, 2019, 537: 254-263.
- [15] SONG JW, HOU L, QUAN R, WANG D, JIANG HJ, LIU J. Synergetic contributions of viral VP1, VP3, and 3C to activation of the AKT-AMPK-MAPK-MTOR signaling pathway for Seneca valley virus-induced autophagy[J]. Journal of Virology, 2022, 96(2): e0155021.
- [16] 李媛媛, 马旭升, Mohiuddin, 郑海学, 刘湘涛, 马永华. A 型塞内卡病毒激活炎症因子表达及诱导细胞焦亡[J]. 中国兽医科学, 2022, 52(5): 586-594.
LI YY, MA XS, MOHIUDDIN, ZHENG HX, LIU XT, MA YH. Seneca virus A activates the expression of inflammatory factors and induces pyroptosis[J]. Chinese Veterinary Science, 2022, 52(5): 586-594 (in Chinese).
- [17] HOU PP, YANG KX, JIA PH, LIU L, LIN YX, LI ZB, LI J, CHEN SL, GUO ST, PAN JA, WU JY, PENG H, ZENG WJ, LI CM, LIU YF, GUO DY. A novel selective autophagy receptor, CCDC50, delivers K63 polyubiquitination-activated RIG-I/MDA5 for degradation during viral infection[J]. Cell Research, 2021, 31(1): 62-79.
- [18] KIM YJ, KIM Y, KUMAR A, KIM CW, TOTH Z, CHO NH, LEE HR. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus latency-associated nuclear antigen dysregulates expression of MCL-1 by targeting FBW7[J]. PLoS Pathogens, 2021, 17(1): e1009179.
- [19] DYE KN, WELCKER M, CLURMAN BE, ROMAN A, GALLOWAY DA. Merkel cell polyomavirus tumor

- antigens expressed in Merkel cell carcinoma function independently of the ubiquitin ligases Fbw7 and β -TrCP[J]. PLoS Pathogens, 2019, 15(1): e1007543.
- [20] ISOBE T, HATTORI T, KITAGAWA K, UCHIDA C, KOTAKE Y, KOSUGI I, ODA T, KITAGAWA M. Adenovirus E1A inhibits SCF(Fbw7) ubiquitin ligase[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2009, 284(41): 27766-27779.
- [21] YEH CH, BELLON M, PANCEWICZ-WOJTKIEWICZ J, NICOT C. Oncogenic mutations in the *FBXW7* gene of adult T-cell leukemia patients[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2016, 113(24): 6731-6736.
- [22] QIU B, SUN Y, NIE W, YANG Q, GUO XJ. FBXW7 promotes autophagy and inhibits proliferation of oral squamous cell carcinoma[J]. Immunity, Inflammation and Disease, 2023, 11(5): e845.
- [23] XU Y, TIAN C, SUN J, ZHANG J, REN K, FAN XY, WANG K, WANG H, YAN Y, CHEN C, SHI Q, DONG XP. FBXW7-induced MTOR degradation forces autophagy to counteract persistent prion infection[J]. Molecular Neurobiology, 2016, 53(1): 706-719.
- [24] QIN XK, DU Y, LIU XH, WANG L. LSD1 promotes prostate cancer cell survival by destabilizing FBXW7 at post-translational level[J]. Frontiers in Oncology, 2021, 10: 616185.