

RIG-I 样受体与 RNA 病毒识别

秦成峰, 秦鄂德*

(病原微生物生物安全国家重点实验室, 军事医学科学院微生物流行病学研究所, 北京 100071)

摘要: RIG-I 样受体 (RIG-I like receptors, RLR) 是一类新发现的模式识别受体, 能够识别细胞质中的病毒 RNA, 通过 RLR 级联信号诱导干扰素和促炎症细胞因子的产生, 对抗病毒天然免疫的建立起着非常重要的作用。RLR 信号通路既受宿主的严格调控, 也能够作为病毒逃避宿主干扰素反应的靶点。本文重点讨论了 RLR 及其在 RNA 病毒识别和抗病毒天然免疫中的作用。

关键词: 天然免疫; RNA 病毒; 干扰素; RIG-I; MDA5; RLR

中图分类号: R37 **文献标识码:** A **文章编号:** 0001-6209 (2008) 10-1418-06

机体的天然免疫系统在抵抗病毒感染方面发挥着重要作用。病毒感染宿主细胞后, 宿主细胞可以通过模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRR) 侦测病原相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMP) 的存在, 从而激活宿主的天然免疫反应, 诱导干扰素 (IFN)、促炎症细胞因子等一系列抗病毒因子的产生。Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 家族是一类重要的 PRR, 在 RNA 病毒的识别过程中发挥重要作用, 如 TLR3 识别 dsRNA; TLR7 和 TLR8 识别 ssRNA 等。但由于 TLR 家族成员均为跨膜蛋白, 只能识别细胞外或内体中的 RNA 病毒, 对于细胞质中的 RNA 病毒, TLR 则无法做出反应。RIG-I 样受体 (RIG-I-like receptor, RLR) 是一类新发现的 PRR, 能够识别细胞质中的病毒 RNA, 诱导干扰素和促炎症细胞因子的产生, 对抗病毒天然免疫的建立起着至关重要的作用。

1 RLR 的结构和功能

目前发现的 RLR 家族成员主要包括 3 个: 维甲酸诱导基因-I (retinoic acid induced gene I, RIG-I)、黑色素瘤分化相关基因 5 (melanoma differentiation

associated gene 5, MDA5) 和 LGP2 (laboratory of genetics and physiology 2)。

RIG-I 基因最早由我国上海瑞金医院血液病研究所发现^[1], APL 细胞经维甲酸诱导后该基因表达水平明显上调, 故而得名。2004 年, Yoneyama 等首次证实了 RIG-I 能够识别细胞质中的病毒 RNA, 并诱导 I 型干扰素的产生^[2]。人 RIG-I 基因 cDNA 全长约 3.0 kb, 编码一个由 925 个氨基酸残基构成的蛋白质。RIG-I 蛋白 N 端包括 2 个串联重复的半胱天冬酶激活招募区 (caspase activation and recruitment domain, CARD), 中间为 DExD/H 解旋酶区, C 端包含一抑制区 (repressor domain, RD)。其中 CARD 结构域负责传递信号, 在细胞中过表达 CARD 可诱导 IFN 的产生; 解旋酶区包括 ATP 结合基序和解旋酶 TAS 基序, 其中 ATP 结合基序位于 K270 附近, K270A 氨基酸突变可导致 RIG-I 功能缺失^[3]。C 端 RD 区负责与病毒 RNA 结合, 并调控 RIG-I 下游信号。在正常细胞中, RIG-I 以蛋白的形式处于自抑制状态, N 端 CARD 和 C 端 RD 区通过分子内相互作用维持于非活化状态。病毒 RNA 与 RIG-I 结合后, 能够刺激 ATP 水解活性, 从而解除其自身抑制构象, 暴露 CARD 来招募下游信号分子^[4]。

基金项目: 国家自然科学基金(30570084, 30600530); 国家“973 项目”——重点基础研究发展计划项目(2002CB513205)

*通讯作者。Tel: +86-10-66948604; Fax: +86-10-63898239; E-mail: qinede@sohu.com

作者简介: 秦成峰(1979-), 男, 山东蒙阴人, 助理研究员, 主要从事分子病毒学研究。E-mail: cfqin@hotmail.com

收稿日期: 2008-03-19; 修回日期: 2008-05-18

© 中国科学院微生物研究所期刊联合编辑部 <http://journals.im.ac.cn>

MDA5与RIG-I结构基本类似,CARD与解旋酶区氨基酸同源性分别为23%和35%。LGP2则不含CARD结构域,其解旋酶区与RIG-I和MDA5的同源性分别为31%和41%,C端存在与RIG-I类似RD区。

不同RLR成员识别RNA配体的能力并不相同。体外研究发现,RIG-I能够与dsRNA特异结合,如poly I:C, poly A:U以及合成的HCV非编码区等^[2],而MDA5仅对poly I:C具有较弱的结合活性。然而利用基因敲除小鼠发现,只有MDA5能够在体内对poly I:C刺激作出反应^[5,6]。随后的研究证实,5'-端三磷酸化的ssRNA(3p-RNA)可作为RIG-I的配体^[7-8],3p-RNA加帽或经核苷酸修饰后,则不能为RIG-I识别。这也被认为是宿主细胞区分自身RNA和病毒RNA的机制。宿主细胞RNA在细胞核内合成后,需要经过不同程度地加工修饰,如mRNA需要在其5'-端添加帽子结构;tRNA在其5'-端切割后进行核苷酸修饰;而rRNA迅速与核糖体蛋白形成rRNP。这些转录后加工过程,使得RIG-I不能对其做出反应。小RNA病毒基因组5'-端能够与其自身编码的Vpg蛋白共价结合^[9],这可能是小RNA病毒不能够为RIG-I识别的原因所在。

RLR的表达谱十分广泛,但主要在非髓系细胞系中发挥抗病毒作用,如成纤维细胞、巨噬细胞和常规树突细胞(cDCs)中侦测细胞质中RNA病毒。而在类浆树突细胞(pDCs)中,主要通过TLR7/8以及TLR9侦测RNA病毒^[10]。尽管不同的RLR结构基本类似,但其识别的病毒明显不同。目前的研究表明,MDA5只能够识别小RNA病毒,而RIG-I识别的RNA病毒则包括黄病毒科、副粘病毒科、正粘病毒科、弹状病毒科、丝状病毒科等成员。由于RLR主要识别细胞质中病毒RNA,因而主要在RNA病毒的识别过程中发挥作用,唯一的例外是EB病毒。EB病毒基因组为环化DNA,其编码的小RNA能够与RIG-I结合,并激活下游信号分子,诱导干扰素的产生^[11]。但其他DNA病毒感染诱导干扰素的产生未发现与RLR有关。

2 RLR信号通路

目前,RLR激活的信号通路已基本清楚。2005年,4个独立的研究小组同时报道了RLR的下游分子,并分别命名为IPS-1, MAVS, VISA和Cardif^[12-15]。过表达IPS-1能够激活IFN- α/β 以及NF- κ B启动子,

IPS-1缺陷型转基因小鼠对RIG-1/MDA5识别RNA病毒感染高度敏感,无法产生干扰素及促炎症细胞因子^[16]。IPS-1由540个氨基酸残基构成,分子量约为63 kDa,依次包含一个CARD区,一个脯氨酸富集区和疏水的跨膜区。其中CARD区负责与RIG-1/MDA5的CARD区结合;其2.1Å晶体结构显示,极性氨基酸不对称地分布于相对的两面^[17],这可能是CARD相互作用的基础。脯氨酸富集区能够与一系列信号分子发生相互作用,如TRAF3, TRAF6, TRAF2, RIP1, FADD等,这说明IPS-1可能在RLR以及TLR信号通路均发挥重要作用。跨膜区主要负责将IPS-1定位于线粒体外膜上。删除跨膜区将导致IPS-1重新定位于细胞质中,这将导致其诱导干扰素功能的完全丧失,说明IPS-1在线粒体外膜上的正确定位是其发挥生理功能的前提。

IPS-1的脯氨酸富集区能够进一步与TRAF3的TRAF区结合^[18]。IPS-1与TRAF3结合后,可招募并激活TBK-1和IKKi。TBK-1/IKKi可与TANK发生相互作用,并与IPS-1以及TRAF3形成复合物^[18]。TANK同源蛋白NAP1和SINTBAD能够激活TBK-1/IKKi,在RLR信号通路中发挥重要作用。最近,有报道IKKi能够磷酸化STAT1并调控一系列干扰素刺激基因(interferon-stimulated gene, ISG)的表达^[19]。活化的TBK-1/IKKi可进一步磷酸化IRF-3和IRF-7等下游分子。活化的IRF-3/IRF-7以二聚体的形式进入细胞核,并诱导包括IFN- α/β 在内的多种靶基因的表达。旁分泌或自分泌的IFN- α/β 又可与细胞表面的I型干扰素受体结合,激活下游的JAK-STAT信号通路,并最终激活一系列ISGs的转录表达。同时,IPS-1脯氨酸富集区还可与TRAF6/ TRAF2结合,并通过IKK $\alpha/\beta/\gamma$ 复合物激活NF- κ B级联信号。NAP1和FADD在该过程发挥重要作用,其中FADD可与IPS-1以及caspase-8/-10形成复合物,进一步激活NF- κ B,并最终诱导数量众多的促炎症细胞因子的表达^[20]。

3 宿主对RLR信号通路的调控

由于RLR均为ISGs,自分泌或旁分泌的IFN- α/β 能够通过JAK-SATA信号通路上调RLR的表达。因此,RLR可以作为正反馈回路放大干扰素效应。此外,维甲酸、IRF-1、IFN- γ 、脂多糖(LPS)、TNF- α 等均可作为正调控因子,上调RIG-I的表达。也有研究发现,MDA5的表达受IRF-3的严格调控,在敲除IRF-3

的树突细胞中, 病毒感染 MDA5 表达无明显变化; 而在表达 IRF-3 的干扰素缺陷细胞中, 病毒感染可上调 MDA5 的表达^[21]。

LGP2 的结构决定了其在 RLR 信号通路中独特的调控作用。LGP2 能够与病毒 RNA 结合, 但由于其缺乏 CARD 信号区, 因而无法与下游信号分子 IPS-1 结合, 可作为 RIG-I 信号通路的负调控因子。但同时发现, LGP2 含有 C 端 RD 区, 能够与 RIG-I 的 RD 区相互结合, 从而解除其自抑制状态, 因而也可能作为 RIG-I 的正调控因子^[3]。然而, Venkataraman 等^[22]对 LGP2 缺陷型小鼠进行研究发现, 其对水泡性口炎病毒(VSV)感染表现出一定抗性, 干扰素反应明显增强。但是对脑心肌炎病毒(EMCV)病毒感染, LGP2 缺陷小鼠部分丧失了干扰素产生的能力。作者认为 LGP2 对 RIG-I 和 MDA5 信号通路具有不同的调控作用。但同时, LGP2 缺陷小鼠对 poly I:C 刺激的干扰素反应显著增强。LGP2 在体内对 RIG-I/MDA5 信号通路的具体作用仍有待于进一步研究。

泛素系统在调控 RLR 信号通路方路发挥了重要作用。TRIM 蛋白家族包含一个 RING 指区, 一个 B 盒/卷曲螺旋区 (B box/CCD) 和 SPRY 区, 具有多种生理学功能, 如细胞增殖和抗病毒活性。最近的研究发现, TRIM25 的 SPRY 区能够与 RIG-I 的 CARD 区发生相互作用, 导致其 Lys63 位点的泛素化, 促进其与下游信号分子 IPS-1 的结合, 从而能够增强 RIG-I 信号活性。TRIM25 缺陷细胞对病毒感染丧失了产生干扰素的能力^[23]。因此, TRIM25 为 RLR 信号通路的正调控因子。与此相反, E3 泛素连接酶 RNF125 能够诱导 RIG-I、MDA5 以及 IPS-1 进行蛋白酶体降解, 从而抑制其功能。由于 IFN 刺激能够上调 RNF125 的表达, 因此 RNF125 实际可以作为 RLR 信号通路的负反馈调节机制^[24]。此外, TRAF3 为 E3 泛素连接酶, 能够与 IPS-1 结合, 在 RLR 信号通路中发挥正调控作用。最近发现, 去泛素化酶 DUBA 能够使 TRAF3 去泛素化, 从而对 RLR 信号通路具有抑制作用^[25]。NF- κ B 诱导的抗凋亡蛋白 A20 具有 2 个泛素编辑区: N 端去泛素化区和 C 端泛素连接酶区。缺失 N 端的 A20 能够特异降解 TRIF, 从而阻断 RIG-I 介导的 NF- κ B、IRF-3 和 IRF-7 激活, 作为 RIG-I 信号通路的负反馈调控因子^[26]。

自体吞噬作用是生理自体调节的必需过程。Atg5-Atg12 是自体吞噬的关键调控因子, 能够抑制机

体的天然抗病毒反应, 从而有利于病毒的复制。研究发现, Atg5 或 Atg12 的过表达能够抑制干扰素产生, Atg5 或 Atg12 缺陷细胞能够抑制 VSV 复制^[27]。Atg5-Atg12 能够与 RIG-I 以及 IPS-1 的 CARD 结合, 从而对干扰素的产生具有负调控作用。此外, 二羟丙酮激酶 (dihydroxyacetone kinase, DAK) 能够在哺乳动物细胞中与 MDA5 的 CARD 特异结合, 从而阻断 MDA5 介导的抗病毒反应^[28]; 但 DAK 不能与 RIG-I 发生相互作用。也有研究发现, 在甲型流感病毒感染过程中, SOCS1 和 SOCS3 可作为 RIG-I 信号通路的负反馈调节因子发挥作用^[29]。

4 病毒逃避 RLR 信号通路

细胞质中的病毒 RNA 为 RIG-I 或 MDA5 识别后, 能够激活相应级联反应, 最终诱导 IFN- α/β 及一系列抗病毒因子的产生。机体的干扰素反应对病毒形成巨大的生存压力, 其结果必然是病毒结构与功能的进化, 并有可能获得逃避或拮抗宿主干扰素系统的能力。已经发现, 很多 RNA 病毒能通过不同策略阻断 RLR 信号通路, 从而逃避宿主的天然抗病毒免疫反应 (图 1)。

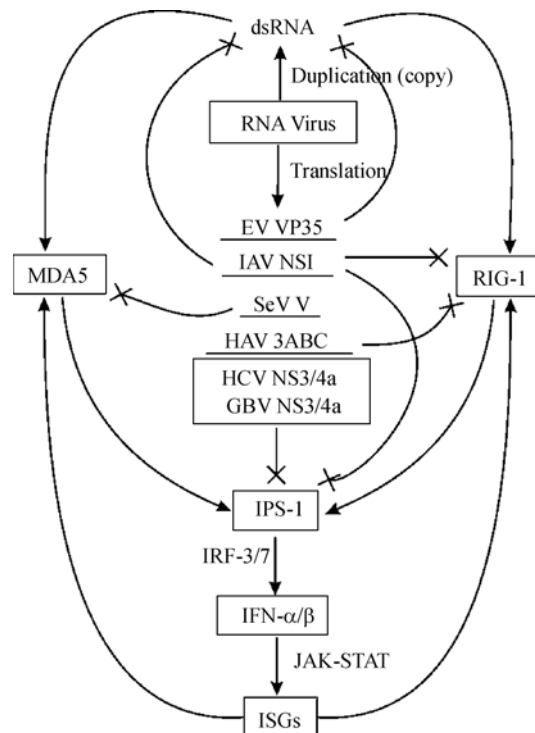


图 1 病毒对 RLR 信号通路的逃避

Fig. 1 Evasion of RLR signaling by RNA viruses. EV: ebola virus; IAV: influenza A virus; SeV: sendai virus; HAV: hepatitis A virus; HCV: hepatitis C virus; GBV: GB virus.

已经证实,人类丙型肝炎病毒(HCV)能够通过多种机制逃避宿主的干扰素反应,如NS3/4a能够切割TLR3的下游信号分子TRIF,NS5A可抑制ISGs的表达。那么,HCV能否抑制RIG-I信号通路呢?最近发现,HCV能够通过NS3/4A蛋白酶复合物对IPS-1进行蛋白水解,从而阻断RIG-I信号通路,以逃避宿主的干扰素反应^[30-31]。NS3蛋白分子量约为70kDa,其N端含有丝氨酸蛋白酶,能够与NS4a非共价结合形成NS3/4a蛋白酶复合物;NS3羧基端含有DExD/H解旋酶,其活性受蛋白酶和NS4A的正调控。NS4a是聚蛋白加工过程中必需的一段小肽,有可能参与了细胞膜定位。NS3/4A能够利用自身的蛋白酶活性对IPS-1的C508位点进行特异切割,从而使其从线粒体上脱落,阻止其激活下游信号分子。NS3/4A蛋白酶抑制剂能够恢复RIG-I信号通路,激活IFN- α/β 的表达,从而具有免疫调节活性。但是,在HCV感染的肝细胞中,尽管NS3/4A能够切割IPS-1,从而阻断RIG-I信号通路,但细胞仍然能够通过其它机制诱导干扰素的产生^[32]。

NS3/4A对IPS-1的抑制作用已在临床研究中得到证实。Loo等^[33]利用共聚焦显微镜检查丙肝患者肝组织标本,结果发现在病毒抗原阴性细胞中,IPS-1主要定位于线粒体;而在抗原阳性肝细胞中,IPS-1分布细胞质中。这些结果为丙型肝炎的临床诊断和治疗提供了有益启示。

副粘病毒主要由RIG-I识别并激活相应抗病毒天然免疫反应。然而,研究发现副粘病毒V蛋白能够与MDA5特异结合,而不是RIG-I,这种结合是否具有生理意义仍有待于进一步研究^[34]。最近,多个研究小组均证实,甲型流感病毒NS1蛋白既能够与竞争结合dsRNA,也能够直接与RIG-I发生相互作用,从而抑制RIG-I信号通路^[35]。此外,埃博拉病毒、甲型肝炎病毒、GB病毒等也能够通过不同的机制阻断RLR信号通路,抑制干扰素的产生。

此外,由于RLR均为干扰素刺激基因,理论上抑制JAK-STAT信号通路能够反馈抑制干扰素的产生。因此,所有能够抑制JAK-STAT信号通路的病毒蛋白,均可认为对RLR信号通路具有抑制作用。

5 展望

RLR作为新发现的PRR,其在RNA病毒识别和天然免疫过程中的重要性已经得到充分证实,但仍有

许多问题有待阐明。首先,RLR配体识别的机制尚不明确。目前的3p-RNA识别假说并不能完全解释RIG-I区分“自我”和“非我”的机制。最近发现,RNase L切割自身RNA产生的3'-端磷酸化的小RNA同样能够为RIG-I识别并激活干扰素反应^[36]。RLR与其配体结构之间可能存在更为复杂的关系。日本脑炎病毒与登革病毒同属黄病毒科黄病毒属成员,基因组结构非常类似。Kato等发现敲除RIG-I,日本脑炎病毒诱导的干扰素产生明显受到抑制^[5]。然而,我们的研究发现,登革病毒诱导的干扰素产生既不依赖于RIG-I,也不依赖于MDA-5,可能存在更为复杂的机制。

其次,RLR在体内的生理功能有待于进一步研究。RIG-I缺陷型小鼠在某些遗传条件下胚胎致死^[10],或者出现结肠炎^[37]。同时,Su等还发现RIG-I在肿瘤细胞中的表达水平远低于正常细胞,并推测RIG-I可能具有肿瘤抑制活性^[38]。此外,秀丽隐杆线虫(*Caenorhabditis elegans*)编码一种与RLR类似的DExD/H解旋酶,为线虫RNA干扰所必需^[39];人工合成的siRNA或shRNA可激活细胞的干扰素反应;哺乳动物的RNA干扰系统是否与RLR有关尚不清楚。

另外,RLR信号通路及病毒逃逸机制的发现为抗病毒药物的设计提供了新的靶标。NS3/4a蛋白酶抑制剂在治疗丙型肝炎方面已经显示出良好的应用前景。PRR激动剂通过激活相应信号通路,诱导干扰素和促炎症细胞因子的大量产生,对多种临床疾病的治疗具有重要意义。目前美国Coley公司已有数十个TLR激动剂进入临床研究阶段^[40]。MDA5激动剂poly I:C作为免疫调节剂和疫苗佐剂的应用也已经得到了广泛认可。随着RLR配体的结构的进一步明确,RLR激动剂作为药物的发展前景同样值得期待。

参 考 文 献

- [1] Liu TX, Zhang JW, Tao J, *et al.* Gene expression networks underlying retinoic acid-induced differentiation of acute promyelocytic leukemia cells. *Blood*, 2000, 96(4): 1496-1504.
- [2] Yoneyama M, Kikuchi M, Natsukawa T, *et al.* The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses. *Nat Immunol*, 2004, 5(7): 730-737.
- [3] Saito T, Hirai R, Loo YM, *et al.* Regulation of innate antiviral defenses through a shared repressor domain in RIG-I and LGP2. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(2): 582-587.

- [4] Cui S, Eisenächer K, Kirchhofer A, *et al.* The C-terminal regulatory domain is the RNA 5'-triphosphate sensor of RIG-I. *Mol Cell*, 2008, 29(2): 169–179.
- [5] Kato H, Takeuchi O, Sato S, *et al.* Differential roles of MDA5 and RIG-I helicases in the recognition of RNA viruses. *Nature*, 2006, 441(7089): 101–105.
- [6] Gitlin L, Barchet W, Gilfillan S, *et al.* Essential role of mda-5 in type I IFN responses to polyriboinosinic: polyribocytidylic acid and encephalomyocarditis picornavirus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(22): 8459–8464.
- [7] Hornung V, Ellegast J, Kim S, *et al.* 5'-Triphosphate RNA is the ligand for RIG-I. *Science*, 2006, 314(5801): 994–997.
- [8] Pichlmair A, Schulz O, Tan C, *et al.* RIG-I-mediated antiviral responses to single-stranded RNA bearing 5'-phosphates. *Science*, 2006, 314(5801): 997–1001.
- [9] Pathak HB, Arnold JJ, Wiegand PN, *et al.* Picornavirus genome replication: assembly and organization of the VPg uridylylation ribonucleoprotein (initiation) complex. *J Biol Chem*, 2007, 282(22): 16202–16213.
- [10] Kato H, Sato S, Yoneyama M, *et al.* Cell type-specific involvement of RIG-I in antiviral response. *Immunity*, 2005, 23(1): 19–28.
- [11] Samanta M, Iwakiri D, Kanda T, *et al.* EB virus-encoded RNAs are recognized by RIG-I and activate signaling to induce type I IFN. *EMBO J*, 2006, 25(18): 4207–4214.
- [12] Kawai T, Takahashi K, Sato S, *et al.* IPS-1, an adaptor triggering RIG-I and Mda5-mediated type I interferon induction. *Nat Immunol*, 2005, 6(18): 981–988.
- [13] Seth RB, Sun L, Ea CK, *et al.* Identification and characterization of MAVS, a mitochondrial antiviral signaling protein that activates NF- κ B and IRF-3. *Cell*, 2005, 122(10): 669–682.
- [14] Xu LG, Wang YY, Han KJ, *et al.* VISA is an adapter protein required for virus-triggered IFN- β signaling. *Mol Cell*, 2005, 9(6): 727–740.
- [15] Meylan E, Curran J, Hofmann K, *et al.* Cardif is an adaptor protein in the RIG-I antiviral pathway and is targeted by hepatitis C virus. *Nature*, 2005, 437(7062): 1167–1172.
- [16] Kumar H, Kawai T, Kato H, *et al.* Essential role of IPS-1 in innate immune responses against RNA viruses. *J Exp Med*, 2006, 203(7): 1795–1803.
- [17] Potter JA, Randall RE, Taylor GL. Crystal structure of human IPS-1/MAVS/VISA/Cardif caspase activation recruitment domain. *BMC Struct Biol*, 2008, 8(1): 11.
- [18] Oganessian G, Saha SK, Guo B, *et al.* Critical role of TRAF3 in the Toll-like receptor-dependent and independent antiviral response. *Nature*, 2006, 439(7073): 208–211.
- [19] Tenoever BR, Ng SL, Chua MA, *et al.* Multiple functions of the IKK-related kinase IKKepsilon in interferon-mediated antiviral immunity. *Science*, 2007, 315(5816): 1274–1278.
- [20] Takahashi K, Kawai T, Kumar H, *et al.* Roles of caspase-8 and caspase-10 in innate immune responses to double-stranded RNA. *J Immunol*, 2006, 176(8): 4520–4524.
- [21] Yount JS, Moran TM, López CB. Cytokine-independent upregulation of MDA5 in viral infection. *J Virol*, 2007, 81(13): 7316–7319.
- [22] Venkataraman T, Valdes M, Elsby R, *et al.* Loss of DEXD/H box RNA helicase LGP2 manifests disparate antiviral responses. *J Immunol*, 2007, 178(10): 6444–6455.
- [23] Gack MU, Shin YC, Joo CH, *et al.* TRIM25 RING-finger E3 ubiquitin ligase is essential for RIG-I-mediated antiviral activity. *Nature*, 2007, 446(7138): 916–920.
- [24] Arimoto K, Takahashi H, Hishiki T, *et al.* Negative regulation of the RIG-I signaling by the ubiquitin ligase RNF125. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(18): 7500–7505.
- [25] Kayagaki N, Phung Q, Chan S, *et al.* DUBA: A deubiquitinase that regulates type I interferon production. *Science*, 2007, 318(5856): 1628–1632.
- [26] Lin R, Yang L, Nakhaei P, *et al.* Negative regulation of the retinoic acid-inducible gene I-induced antiviral state by the ubiquitin-editing protein A20. *J Biol Chem*, 2006, 281(4): 2095–2103.
- [27] Jounai N, Takeshita F, Kobiyama K, *et al.* The Atg5 Atg12 conjugate associates with innate antiviral immune responses. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(35): 14050–14055.
- [28] Diao F, Li S, Tian Y, *et al.* Negative regulation of MDA5- but not RIG-I-mediated innate antiviral signaling by the dihydroxyacetone kinase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(28): 11706–11711.
- [29] Pothlichet J, Chignard M, Si-Tahar M. Cutting edge: Innate immune response triggered by influenza A virus is negatively regulated by SOCS1 and SOCS3 through a RIG-I/IFNAR1-dependent pathway. *J Immunol*, 2008, 180(4): 2034–2038.
- [30] Foy E, Li K, Sumpter R Jr, *et al.* Control of antiviral defenses through hepatitis C virus disruption of retinoic acid-inducible gene-1 signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(8): 2986–2991.
- [31] Lin R, Lacoste J, Nakhaei P, *et al.* Dissociation of a MAVS/IPS-1/VISA/Cardif-IKKepsilon molecular complex from the mitochondrial outer membrane by hepatitis C virus NS3-4A proteolytic cleavage. *J Virol*, 2006, 80(12): 6072–6083.
- [32] Dansako H, Ikeda M, Kato N. Limited suppression of the interferon- β production by hepatitis C virus serine protease in cultured human hepatocytes. *FEBS J*, 2007, 274(16): 4161–4176.
- [33] Loo YM, Owen DM, Li K, *et al.* Viral and therapeutic control of IFN- β promoter stimulator 1 during hepatitis C virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(15): 6001–6006.
- [34] Childs K, Stock N, Ross C, *et al.* mda-5, but not RIG-I, is a

- common target for paramyxovirus V proteins. *Virology*, 2007, 359(1): 190–200.
- [35] Mibayashi M, Martínez-Sobrido L, Loo YM, *et al.* Inhibition of retinoic acid-inducible gene I-mediated induction of beta interferon by the NS1 protein of influenza A virus. *J Virol*, 2007, 81(2): 514–524.
- [36] Malathi K, Dong B, Gale M Jr, *et al.* Small self-RNA generated by RNase L amplifies antiviral innate immunity. *Nature*, 2007, 448(7155): 816–819.
- [37] Wang Y, Zhang HX, Sun YP, *et al.* Rig-I $-/-$ mice develop colitis associated with down regulation of G alpha i2. *Cell Res*, 2007, 17(10): 858–868.
- [38] Su ZZ, Sarkar D, Emdad L, *et al.* Central role of interferon regulatory factor-1(IRF-1) in controlling retinoic acid inducible gene-1 (RIG-I) expression. *J Cell Physiol*, 2007, 213(2): 502–510.
- [39] Tabara H, Yigit E, Siomi H, *et al.* The dsRNA binding protein RDE-4 interacts with RDE-1, DCR-1, and a DExH-box helicase to direct RNAi in *C. elegans*. *Cell*, 2002, 109(7): 861–871.
- [40] Krieg AM. Therapeutic potential of Toll-like receptor 9 activation. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5(6): 471–484.

Retinoic acid-inducible gene-I-like receptors and RNA virus recognition—A review

Chengfeng Qin, Ede Qin*

(State Key Laboratory of Pathogen and Biosecurity, Beijing Institute of Microbiology and Epidemiology, Beijing 100071, China)

Abstract: Retinoic acid-inducible gene I (RIG-I)-like receptors (RLRs) have recently been identified as cytoplasmic sensors for RNA viruses. The RLR signaling cascades induce the production of type I interferons and pro-inflammatory cytokines, which are rigorously regulated by the host. On other side, RNA viruses have evolved strategies to evade RLR signaling. In this review, we present our current understanding of RLR signaling in RNA virus recognition and antiviral innate immunity.

Keywords: innate immunity; RNA virus; interferon; RIG-I; MDA5; RLR

Supported by the National Natural Science Foundation of China (30570084, 30600530) and the Key Project of China National Programs for Fundamental Research and Development (2002CB513205)

*Corresponding author. Tel: +86-10-66948604; Fax: +86-10-63898239; E-mail: qinede@sohu.com

Received: 19 March 2008/ Revised: 18 May 2008

《微生物学报》对摘要的写作要求

2007年12月修定

1. 研究报告摘要:基本要素包括研究目的、方法、结果和结论,并要求在文中给出“【目的】、【方法】、【结果】和【结论】”等字样。具体地讲就是研究工作的主要对象和范围,采用的手段和方法,得出的结果和重要的结论。在结果和讨论中应写明本文的创新之处。
2. 综述摘要:包括论述内容的发展水平、自己的评论及展望。
3. 英文摘要的撰写要点:英文摘要的内容应与中文摘要一致,但比中文摘要更详尽。要求在文中给出[Objective], [Methods], [Results], [Conclusion]等 words。英文摘要完成后,务必请英文较好、且专业知识强的专家审阅定稿后再返回编辑部。凡不符合要求的,即使学术上可以达到刊出的水平,本刊也将推迟发表。
 - (1) 在英语摘要中,不要使用任何汉字字符,包括标点、括号、温度、希腊字母等。
 - (2) 建议使用第一人称,以此可区分研究结果是引用文献的还是作者的。
 - (3) 建议用主动语态,被动语态表达拖拉模糊尽量不用,这样可以免好多长句,以求简单清晰。
 - (4) 摘要应当使用过去时态,语法正确,句子通顺。
 - (5) 摘要中不用缩写语,除非是人人皆知的,如:DNA, ATP等。
 - (6) 句子的开头处最好不要使用数字。