



DEAD-box RNA 解旋酶家族在天然免疫应答信号通路中的作用

许淑娟¹, 谢晶莹², 冯若飞^{1*}

¹西北民族大学生物医学研究中心, 生物工程与技术国家民委重点实验室, 甘肃 兰州 730030

²甘肃农业大学动物医学院, 甘肃 兰州 730070

摘要: 病毒入侵宿主细胞时, 宿主细胞启动抑制病毒复制的免疫机制。同样, 病毒也会利用多种手段去逃避先天免疫感应机制的监测以及宿主细胞对外来者的降解, 同时还会操纵宿主细胞为自身的增殖提供便利。DEAD-box 解旋酶家族是一类存在于宿主细胞中的功能蛋白, 它们在转录、剪接、mRNA 的合成和翻译等多种细胞过程中起着关键作用。该家族成员拥有识别 RNA 的能力以及参与多个细胞过程, 所以它们可以以多种方式影响病毒感染宿主细胞后引起的天然免疫应答。本文就近年来有关于 DEAD-box RNA 解旋酶在天然免疫方面的研究进行综述, 以期为相关研究提供材料支撑。

关键词: DEAD-box 解旋酶, RNA 识别, 病毒逃逸, 天然免疫

DEAD-box 蛋白家族是一大类依赖于 ATP 的 RNA 解旋酶, 通过和 RNA 结合并相互作用促进 RNA 折叠和/或构象重排^[1]。它们拥有识别 RNA 和广泛参与多个细胞过程的能力, 导致它们可以以多种方式影响病毒感染宿主细胞后引起的天然免疫应答。天然免疫(innate immune)是抵抗病原微生物感染的第一道防线, 在病原微生物感染的早期识别过程及诱发炎症反应过程中发挥重要作用。天然免疫反应是免疫细胞通过一些固定的模式识别受体(pattern-recognition receptors,

PRRs)识别病原相关模式分子(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), 主要的 PRRs 包括 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLRs)、NOD 样受体(NOD-like receptor, NLRs)、RIG-I 样受体(RIG-like receptor, RLRs)和细胞质的 DNA 受体。不同的 PRRs 激活特定的信号通路, 共同引发免疫细胞发生非特异性免疫反应, 包括诱导细胞因子表达、产生促炎因子和引发细胞死亡。近年来, 许多研究表明 DEAD-box 解旋酶家族成员广泛参与细胞抗病毒天然免疫过程, 它们通过识别病毒

基金项目: 国家民委中青年英才计划[批准号(2018)98]; 西北民族大学中央高校基本科研业务费资金(31920200003); 西北民族大学中央高校基本科研业务费研究生创新项目(Yxm2020125); 教育部“创新团队发展计划”(IRT_17R88)

*通信作者。Tel: +86-931-2928315; E-mail: fengruofei@xbmu.edu.cn

收稿日期: 2020-05-28; 修回日期: 2020-08-17; 网络出版日期: 2020-09-25

核酸或调控天然免疫信号通路的重要分子来发挥其抗病毒功能。因此,研究并解读 DEAD-box 解旋酶蛋白家族在病毒感染宿主细胞过程中所起的作用有十分重要的意义,接下来我们将讨论 DEAD-box 解旋酶家族成员在病毒感染中扮演的不同角色。

1 DEAD-box 解旋酶家族的结构与功能

DEAD-box RNA 解旋酶家族属于真核 RNA 解旋酶超家族 SF2,是参与细胞活动的最大解旋酶家族之一,目前发现的人源 DEAD-box RNA 解旋酶有 36 种。该家族在不同物种中具有高度保守性,它们在结构上几乎相同,所有成员的核心区域包含 2 个类似细菌 RecA 的结构域,结构域中有 9 个相似的保守基序:基序 Q、基序 I、基序 Ia、基序 Ib、基序 II、基序 III、基序 IV、基序 V 和基序 VI(图 1),这些基序形成了 RNA 和 ATP 结合位点^[1]。其中基序 II DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp)氨基酸序列是最保守的,也是发挥解旋酶活性的重要基序,因此该家族命名为 DEAD-box 解旋酶家族。除此之外,解旋酶核心区域的两侧是 N 端结构域和 C 端结构域,长度从几十个氨基酸到几百个氨基酸不等。不同成员的

N 端结构和 C 端结构略有差别,是区分不同成员的重要因素。研究人员认为这些结构域促进了 DEAD-box 解旋酶与其他蛋白质和/或 RNA 的相互作用。体外对 DEAD-box 解旋酶的研究表明,这些蛋白质参与 RNA 代谢的多个过程:翻译起始、前体 mRNA 剪接、mRNA 输出和衰变以及核糖体的生物合成等^[2]。在这些过程中,它们的功能包括局部解开 RNA 双链、重塑 RNA-蛋白质复合物、ATP 依赖的 RNA 结合和 RNA 双链退火。

2 DEAD-box 解旋酶家族对病毒增殖的负调节作用

宿主细胞遭受病毒感染时,首先先天免疫应答会启动对入侵病原体的识别。病毒识别依赖于病毒的 RNA/DNA 特征,比如独特的 RNA/DNA 结构和 dsRNA 复制中间体。部分 DEAD-box 解旋酶作为 RNA 结合蛋白在识别病毒感染中发挥重要作用。在已知的研究中,经典的 RIG-I 样受体介导的信号通路为 RIG-I 或黑色素瘤分化相关基因(melanoma differentiation-associated gene-5, MDA5)通过与病毒 RNA 结合,激活 RLR 信号级联,上调 I 型干扰素(Interferon, IFN- α/β)的表达。对 RIG-I 和 MDA5 的结构分析发现它们都具有

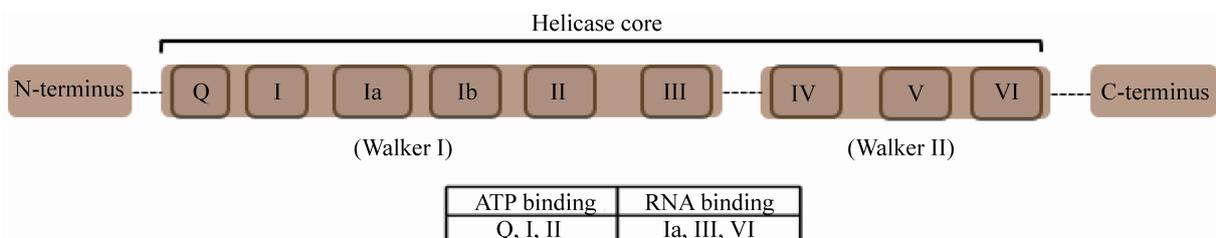


图 1. DEAD-box 解旋酶基序图

Figure 1. The motifs defining the dead-box helicases.

DEAD 解旋酶核心结构域, 即它们都属于 DEAD-box 解旋酶家族。RIG-I 可识别没有加帽的病毒 RNA 和短的 5' dsRNAs 复制中间体, 而 MDA5 能结合较长的 dsRNA 复制中间体。除 DEAD 结构域外, 它们还具有活化半胱天冬酶的效应结构域(CARDS)^[3-5]。胞质中 RIG-I 和 MDA5 都通过 CARD 结构域结合并激活线粒体中的线粒体抗病毒信号蛋白(mitochondria antiviral signaling protein, MAVS), 引起 IKK ϵ (IkappaB kinase)和 TBK1 (TANK-binding kinase 1)复合物的募集。然后 IKK ϵ /TBK1 复合物引起 IRF3/7 (interferon regulatory factor 3/7)磷酸化及核移位以激活 IFN-I 转录^[6]。同时, 宿主为增强先天免疫效果, IFN- α/β 以自分泌和旁分泌的方式刺激同源受体, 激活 JAK (Janus kinase)/STAT (signal transducer and activator of transcription)信号通路, 导致数百个 IFN 刺激基因表达^[7]。激活的干扰素刺激基因包括多种 RNA 解旋酶, 例如 RIG-I、MDA5、DDX60 和 DDX60L 等。

在现有的研究中发现 DDX1 可能参与病毒感染过程中先天性免疫信号通路的激活。Zhang 等发现它可作为传感器识别并结合 poly(I:C), 将信号传递给 DDX21 和 DHX36, 然后通过 DDX21 和 DHX36 触发信号传递给 IFN- β ^[8], 激活 IFN I 信号通路。例如, Zhou 等发现在猪肠道致病性冠状病毒 (transmissible gastroenteritis coronavirus, TGEV) 研究中, DDX1 和 TGEV 非结构蛋白 nsp14 共同作用并充当 I 型干扰素信号通路的共激活因子, 增强通过核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 诱导的 IFN- β 产生。DDX1 也可以通过与口蹄疫病毒 (foot-and-mouth disease virus, FMDV) 3D 蛋白结合并促进 I 型 IFN 产

生^[9]。高表达的 IFN- β 会抑制病毒在宿主细胞体内增殖, 达到抑制病毒的目的。

与 DDX1 类似, DDX3 也是最早在病毒感染宿主细胞中被鉴定为可以参与病毒 RNA 识别的 RNA 解旋酶之一, 该酶对病毒 RNA 的应用具有重要意义^[10]。Ko 等在 DDX3 对乙肝病毒 (hepatitis B virus, HBV) 复制的体外研究中发现 DDX3 通过抑制 HBV 的共价闭环 DNA 转录来抑制 HBV 的增殖^[11]。不仅如此, DDX 家族成员的先天免疫功能还包括作为蛋白质与蛋白质之间相互作用的支架, 促进先天免疫信号转导。DDX3 通过与 TBK1/IKK ϵ 结合激活 IRF3/7 信号进而调节 HBV 感染宿主细胞的先天免疫应答 (图 2)。Li 等的结果表明, DDX3 在登革热病毒 (Dengue virus, DENV) 早期感染过程中通过诱导 IFN β 的产生发挥抗病毒作用^[12]。在 B 型流感病毒 (influenza viruses, IVs) 的研究中, 发现 DDX6 作为 RNA 共传感器, 增强了 RIG-I 介导的 IFN- β 的诱导表达^[13]。这些文章有力地证明了 DEAD-box 解旋酶有助于宿主激活这些经典免疫信号通路以应对胞质病毒 RNA。不仅如此, DDX 家族还参与固有免疫的另一个重要监测机制——胞质 DNA 识别。通过已有的研究, 我们了解了 cGAS-STING 途径, cGAS (cyclic GMP-AMP synthase) 对 DNA 的识别导致产生环二核苷酸 (cyclic dinucleotide, cGAMP) 结合干扰素基因刺激蛋白 (stimulator of interferon genes, STING) 信号, 进而导致 TBK1 的磷酸化。然而, 近几年有报道称 DDX41 在 cGAS-STING 途径充当一个重要角色。它在单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus, HSV) 感染和 B 型 DNA 转录的研究中充当 dsDNA 传感器。Chang CJ 的研究发现 DDX41 可以与位于内质网

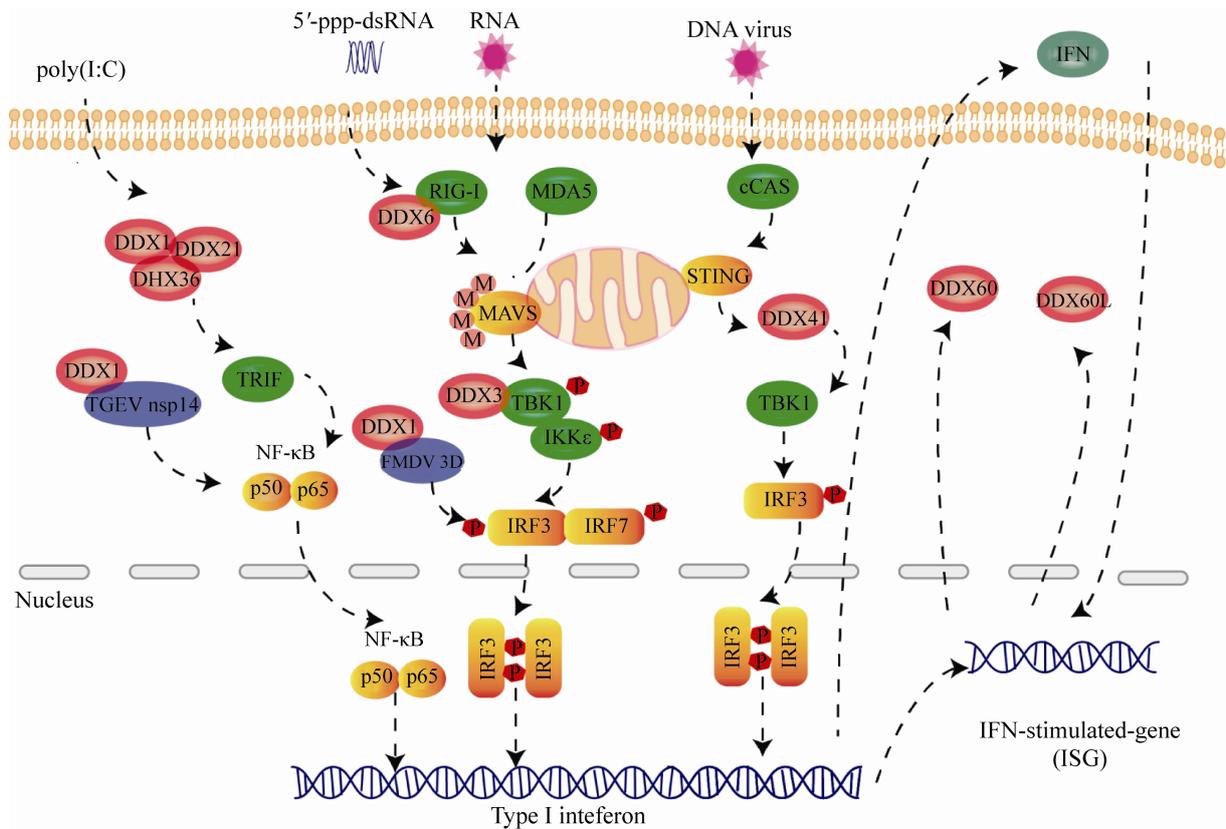


图 2. DEAD-box 解旋酶正调节固有免疫相关信号通路

Figure 2. DEAD-box helicase positively regulates innate immunity-related signal pathways.

膜上的 STING 形成复合物,从而触发 TBK1 磷酸化激活下游 IRF3 和 NF- κ B,引起 IFN-I 产生^[14-15]。在此之后, Ma 等继续证明了 DDX41 有效地响应了 poly(dA:dT)和 cGAMP 刺激并诱导产生 IFN- β 的这一过程^[16]。由此可见, DEAD-box 家族在应对病毒的负调节时不仅仅作为识别病毒的工具,同时还是抗病毒的效应器。

3 DEAD-box 蛋白家族对病毒增殖的正调节作用

病毒在宿主细胞内常常会挟持大量的宿主细胞蛋白促进自身繁殖,其中有很多 DDX 解旋酶家族成员。大量研究报道病毒挟持 DDX1 充当

病毒复制的辅助因子进而促进病毒增殖,包括人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus-1, HIV-1)、丙肝病毒(hepatitis C virus, HCV)、严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS)、委内瑞拉马脑炎病(venezuelan equine encephalitis virus, VEEV)和 JC 病毒(John cunningham virus, JCV)等^[17]。在前人的研究中我们得知,部分剪接或未剪接的 HIV RNA 转录本的核输出需要病毒蛋白核出口调控蛋白(the protein regulator of expression of virion, Rev)与 Rev 响应元件(the rev response element, RRE)结合,并以协作的方式进行寡聚化。Hammond 等的研究发现 DDX1 在 HIV 复制时,可以在体内与含 Rev 的 HIV 转录物相互作用,在

细胞质中的能力^[29]。武伟利用 RNA 病毒或 DNA 病毒感染 Hela 细胞发现激活 Caspase3/6 能够使 DDX21 发生自体切割,切割后的 DDX21 会从细胞核的核仁迁移进入细胞质并抑制 IFN 的产生^[30]。DHX15 可通过促进 HBV 增强子/核心启动子活性,增强 HBV RNA 转录从而上调 HBV DNA 复制^[31]。Jin 等的研究发现在 PRRSV 感染 MARC-145 细胞时,病毒蛋白 nsp2 的 N 端、nsp10 的中间端和 C 端分别能与 DDX18 结合,并使 DDX18 的亚细胞定位从核内转移至胞质中,促进 PRRSV 的复制^[32]。Feng 等在 RNA 病毒感染过程中发现 DDX25 通过干扰 DENV 病毒诱导的 IRF3 和 NF- κ B 的核移位来阻断 IFN 信号通路,从而达到 DENV 利用宿主因子逃避宿主固有免疫应答的目的^[33]。Zheng 等的研究指出 DDX46 可以通过保守的 CCGGUU 元件结合 MAVS、TRAF3 (TNF receptor-associated factor 3)和 TRAF6 转录本。在病毒感染后,DDX46 依靠它的 DEAD 解旋酶结构域募集了 m6A 脱甲基酶 ALKBH5, m6A 修饰这些抗病毒转录本使其去甲基化,让这些转录本停留在细胞核中,因此阻止了它们的翻译并抑制了干扰素的产生^[34]。在 FMDV 体外复制研究中,DDX56 通过破坏 IRF3 与 IPO5 (importin-5)的相互作用而阻止 IRF3 的入核,最终减少病毒引起的 I 型干扰素的生成^[35]。同时,在同为小 RNA 病毒科的脑心肌炎病毒 (encephalomyocarditis virus, EMCV)的研究中发现,EMCV 也可以利用 DDX56 作为病毒复制的辅助因子来帮助病毒增殖。通过以上报道可知,病毒通常会改变 DEAD-box 解旋酶家族成员在宿主细胞中的分布,或是利用自身的非结构蛋白与它们结合并相互作用,阻断先天免疫信号通路转导,以达到免疫逃逸的目的。

4 展望

迄今为止,文献报道的 DEAD-box 解旋酶家族与病毒的关系可能只是冰山一角,因为该家族成员在病毒感染引起的先天免疫调节中扮演着不同的角色,揭示了病毒感染与 RNA 解旋酶在许多方面的相互作用。其次,DEAD-box 解旋酶与病毒的相互作用具有高度的独立性:同一种 DDX 解旋酶会以多种方式参与病毒的复制过程的多个阶段,这是因为 RNA 结合过程在病毒复制的许多情况下是很重要的。同样,上述多个 DDX 家族成员的研究表明解旋酶活性对其抗病毒效应是必不可少的。令人非常感兴趣的是,部分 DDX 家族成员在病毒感染的研究中具有两面性:一方面影响病毒的固有免疫途径;另一方面却在帮助 RNA 病毒复制。例如 DDX3 和 DDX1,它们不仅可以作为传感器识别病毒 RNA,也可以作为抗病毒的效应器。比较 DDX5 (P68)和 DDX17 (P72/P82)时证实它们的同源性高达 70%^[36],并且在 Fuller-Pace 等的研究中发现它们在正常细胞中转录调控、RNA 剪接和核糖体生物合成方面显示出相似的功能。但是涉及病毒感染方面的研究时,DDX17 有效地抑制了布尼亚病毒科 (Bunyavirus)的裂谷热病毒 (Rift Valley fever virus, RVFV)和拉克罗斯病毒 (La Crosse virus, LACV),而 DDX5 不具有类似的功能。DDX17 能优先与 RVFV 成熟 mRNA 结合,并显示出对 CT 和 CA 重复元件的偏好性;其次还发现 DDX17 与 RVFV 的一种 pre-miRNA 发夹结合抑制病毒复制。但是在水泡性口炎病毒 (vesicular stomatitis virus, VSV)病毒研究中发现 DDX17 与病毒复制毫无关系,表明 DDX17 对病毒的作用有选择性^[37]。

随着生物学技术的不断发展,对 DEAD-box 家族的研究不断深入,目前已经获得了 DEAD-box 家族中部分成员的晶体结构,以及一些具有针对性的小分子抑制剂。可是,对于 DEAD-box 家族成员在天然免疫应答以及抗病毒反应中的作用,我们仍还有很多疑惑。希望在未来能看到将它们开发成新型抗病毒药物用于临床,为人类的生命健康提供助力。

参考文献

- [1] 王新. DDX3 调控 NF- κ B 信号通路的机制研究. 南京农业大学博士学位论文, 2017.
- [2] Rudolph MG, Klostermeier D. When core competence is not enough: functional interplay of the DEAD-box helicase core with ancillary domains and auxiliary factors in RNA binding and unwinding. *Biological Chemistry*, 2015, 396(8): 849–865.
- [3] Zhong X, Feng L, Zang R, Lei CQ, Yang Q, Shu HB. ZFYVE1 negatively regulates MDA5- but not RIG-I-mediated innate antiviral response. *PLoS Pathogens*, 2020, 16(4): e1008457.
- [4] Brisse M, Ly H. Comparative structure and function analysis of the RIG-I-like receptors: RIG-I and MDA5. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 1586.
- [5] Louber J, Brunel J, Uchikawa E, Cusack S, Gerlier D. Kinetic discrimination of self/non-self RNA by the ATPase activity of RIG-I and MDA5. *BMC Biology*, 2015, 13: 54.
- [6] Heaton SM, Borg NA, Dixit VM. Ubiquitin in the activation and attenuation of innate antiviral immunity. *Journal of Experimental Medicine*, 2016, 213(1): 1–13.
- [7] Gargan S, Ahmed S, Mahony R, Bannan C, Napoletano S, O'Farrelly C, Borrow P, Bergin C, Stevenson NJ. HIV-1 promotes the degradation of components of the Type 1 IFN JAK/STAT pathway and blocks anti-viral ISG induction. *EBioMedicine*, 2018, 30: 203–216.
- [8] Zhang ZQ, Kim T, Bao MS, Facchinetti V, Jung SY, Ghaffari AA, Qin J, Cheng GH, Liu YJ. DDX1, DDX21, and DHX36 helicases form a complex with the adaptor molecule TRIF to sense dsRNA in dendritic cells. *Immunity*, 2011, 34(6): 866–878.
- [9] Xue Q, Liu HS, Zeng QY, Zheng HX, Xue QH, Cai XP. The DEAD-Box RNA helicase DDX1 interacts with the viral protein 3D and inhibits foot-and-mouth disease virus replication. *Virologica Sinica*, 2019, 34(6): 610–617.
- [10] Brai A, Fazi R, Tintori C, Zamperini C, Bugli F, Sanguinetti M, Stigliano E, Esté J, Badia R, Franco S, Martinez MA, Martinez JP, Meyerhans A, Saladini F, Zazzi M, Garbelli A, Maga G, Botta M. Human DDX3 protein is a valuable target to develop broad spectrum antiviral agents. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2016, 113(19): 5388–5393.
- [11] Ko C, Lee S, Windisch MP, Ryu WS. DDX3 DEAD-box RNA helicase is a host factor that restricts hepatitis B virus replication at the transcriptional level. *Journal of Virology*, 2014, 88(23): 13689–13698.
- [12] Li GH, Feng TT, Pan W, Shi XH, Dai JF. DEAD-box RNA helicase DDX3X inhibits DENV replication via regulating type one interferon pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2015, 456(1): 327–332.
- [13] Núñez RD, Budt M, Saenger S, Paki K, Arnold U, Sadewasser A, Wolff T. The RNA helicase DDX6 associates with RIG-I to augment induction of antiviral signaling. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 19(7): 1877.
- [14] Chang CJ. Immune sensing of DNA and strategies for fish DNA vaccine development. *Fish & Shellfish Immunology*, 2020, 101: 252–260.
- [15] Briard B, Place DE, Kanneganti TD. DNA sensing in the innate immune response. *Physiology (Bethesda)*, 2020, 35(2): 112–124.
- [16] Ma F, Li B, Liu SY, Iyer SS, Yu YX, Wu AP, Cheng GH. Positive feedback regulation of type I IFN production by the IFN-inducible DNA sensor cGAS. *Journal of Immunology*, 2015, 194(4): 1545–1554.
- [17] Meier-Stephenson V, Mrozowich T, Pham M, Patel TR. DEAD-box helicases: the Yin and Yang roles in viral infections. *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews*, 2018, 34(1): 3–32.
- [18] Hammond JA, Lamichhane R, Millar DP, Williamson JR. A DEAD-box helicase mediates an RNA structural transition in the HIV-1 Rev response element. *Journal of Molecular Biology*, 2017, 429(5): 697–714.
- [19] Lin MH, Sivakumaran H, Jones A, Li DS, Harper C, Wei T, Jin HP, Rustanti L, Meunier FA, Spann K, Harrich D. A HIV-1 Tat mutant protein disrupts HIV-1 Rev function by targeting the DEAD-box RNA helicase DDX1. *Retrovirology*,

- 2014, 11: 121.
- [20] Yedavalli VSRK, Neuveut C, Chi YH, Kleiman L, Jeang KT. Requirement of DDX3 DEAD box RNA helicase for HIV-1 Rev-RRE export function. *Cell*, 2004, 119(3): 381–392.
- [21] Heaton SM, Atkinson SC, Sweeney MN, Yang SNY, Jans DA, Borg NA. Exportin-1-dependent nuclear export of DEAD-box helicase DDX3X is central to its role in antiviral immunity. *Cells*, 2019, 8(10): 1181.
- [22] Ishaq M, Hu JJ, Wu XY, Fu Q, Yang YL, Liu QZ, Guo DY. Knockdown of cellular RNA helicase DDX3 by short hairpin RNAs suppresses HIV-1 viral replication without inducing apoptosis. *Molecular Biotechnology*, 2008, 39(3): 231–238.
- [23] Lai MC, Wang SW, Cheng L, Tarn WY, Tsai SJ, Sun HS. Human DDX3 interacts with the HIV-1 Tat protein to facilitate viral mRNA translation. *PLoS One*, 2013, 8(7): e68665.
- [24] Yasuda-Inoue M, Kuroki M, Ariumi Y. DDX3 RNA helicase is required for HIV-1 Tat function. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2013, 441(3): 607–611.
- [25] Naji S, Ambrus G, Cimermančič P, Reyes JR, Johnson JR, Filbrandt R, Huber MD, Vesely P, Krogan NJ, Yates III JR, Saphire AC, Gerace L. Host cell interactome of HIV-1 Rev includes RNA helicases involved in multiple facets of virus production. *Molecular & Cellular Proteomics*, 2012, 11(4): M111.015313.
- [26] Zhou XX, Luo J, Mills L, Wu SX, Pan T, Geng GN, Zhang J, Luo HH, Liu C, Zhang H. DDX5 facilitates HIV-1 replication as a cellular co-factor of Rev. *PLoS One*, 2013, 8(5): e65040.
- [27] Chen JY, Chen WN, Poon KMV, Zheng BJ, Lin X, Wang YX, Wen YM. Interaction between SARS-CoV helicase and a multifunctional cellular protein (Ddx5) revealed by yeast and mammalian cell two-hybrid systems. *Archives of Virology*, 2009, 154(3): 507–512.
- [28] Goh PY, Tan YJ, Lim SP, Tan YH, Lim SG, Fuller-Pace F, Hong WJ. Cellular RNA helicase p68 relocalization and interaction with the hepatitis C virus (HCV) NS5B protein and the potential role of p68 in HCV RNA replication. *Journal of Virology*, 2004, 78(10): 5288–5298.
- [29] Upadya MH, Aweya JJ, Tan YJ. Understanding the interaction of hepatitis C virus with host DEAD-box RNA helicases. *World Journal of Gastroenterology*, 2014, 20(11): 2913–2926.
- [30] 武炜. Caspase 依赖的 DDX21 切割调控抗病毒先天性免疫机制研究. 中国农业科学院硕士学位论文, 2019.
- [31] 杨柳青. DHX15 在 HBV 复制中的意义及其机制初步研究. 重庆医科大学硕士学位论文, 2018.
- [32] Jin H, Zhou L, Ge XN, Zhang H, Zhang RM, Wang C, Wang L, Zhang ZB, Yang HC, Guo X. Cellular DEAD-box RNA helicase 18 (DDX18) promotes the PRRSV replication via interaction with virus nsp2 and nsp10. *Virus Research*, 2017, 238: 204–212.
- [33] Feng TT, Sun T, Li GH, Pan W, Wang KZ, Dai JF. DEAD-box helicase DDX25 is a negative regulator of type I interferon pathway and facilitates RNA virus infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2017, 7: 356.
- [34] Zheng QL, Hou J, Zhou Y, Li ZY, Gao XT. Correction: Corrigendum: The RNA helicase DDX46 inhibits innate immunity by entrapping m⁶A-demethylated antiviral transcripts in the nucleus. *Nature Immunology*, 2017, 18(12): 1361.
- [35] Li D, Fu SZ, Wu ZQ, Yang WP, Ru Y, Shu HB, Liu XT, Zheng HX. Correction: DDX56 inhibits type I interferon by disrupting assembly of IRF3-IPO5 to inhibit IRF3 nucleus import. *Journal of Cell Science*, 2020, 133(4): jcs244681.
- [36] Uhlmann-Schiffler H, Rössler OG, Stahl H. The mRNA of DEAD box protein p72 is alternatively translated into an 82-kDa RNA helicase. *Journal of Biological Chemistry*, 2002, 277(2): 1066–1075.
- [37] Moy RH, Cole BS, Yasunaga A, Gold B, Shankarling G, Varble A, Molleston JM, TenOever BR, Lynch KW, Cherry S. Stem-loop recognition by DDX17 facilitates miRNA processing and antiviral defense. *Cell*, 2014, 158(4): 764–777.

DEAD-box RNA helicase family in innate immune response signaling pathway

Shujuan Xu¹, Jingying Xie², Ruofei Feng^{1*}

¹ Key Bio-engineering and Technology Laboratory, Biomedical Research Center of the Northwest Minzu University, Lanzhou 730030, Gansu Province, China

² College of Veterinary Medicine, Gansu Agricultural University, Lanzhou 730070, Gansu Province, China

Abstract: The innate immune system is the first line of defense against viral infection. Upon virus infection, host cells trigger immune response and initiate the immune mechanism of inhibiting virus replication. Meanwhile, viruses have evolved various mechanisms to counteract the host innate immune signaling pathway, including evading from host pathogen recognition receptors recognition and hijack host proteins to facilitate their own proliferation. DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp, DexD/H) helicase family is a class of functional proteins existing in host cells. They play a key role in various cellular processes, such as transcription, splicing, mRNA synthesis and translation. Members of this family have the ability to recognize RNA and participate in multiple cellular processes, so they can affect the innate immune responses caused by viral infection in many ways. This paper reviews the research on DEAD-box RNA helicase in innate immunity to provide reference for related studies.

Keywords: DEAD-box helicase, RNA recognition, virus escape, innate immune

(本文责编: 李磊)

Supported by the Young and Middle-Aged Talents Program of the State Ethnic Affairs Commission [(2018)98], by the Northwest Minzu University Fundamental Research Funds for the Central Universities (31920200003), by the Northwest Minzu University Graduate Innovation Project of the Fundamental Research Funds for the Central Universities (Yxm2020125) and by the Ministry of Education “Innovation Team Development Plan” Project (IRT_17R88)

*Corresponding author. Tel: +86-931-2928315; E-mail: fengruofei@xbmu.edu.cn

Received: 28 May 2020; Revised: 17 August 2020; Published online: 25 September 2020