

综述

RIG-I的基因结构、进化及功能

李娜 高丽丽 郑康 刘茜 陈美珊 李奥* 庞秋香*

(山东理工大学生命科学院, 淄博 255049)

摘要 RIG-I(retinoic acid-inducible gene-I)是一种细胞质内识别病毒RNA的受体,广泛存在于多种组织和细胞中。其结构上包括一个N-端的半胱天冬酶募集结构域(caspase recruitment domain, CARD)、RNA解旋酶结构(RNA helicase domain)和C-端调控或抑制结构域(C-terminal regulatory or repressed domain, CTD/RD)。最近的研究发现, RIG-I除了具有抗病毒功能外,还参与抗菌、抗癌,调控细胞增殖、分化和凋亡等生物学过程。为了更全面、系统地了解RIG-I,该文对RIG-I的基因结构、进化及功能进行了综述,以期为病原体感染和癌症的研究提供参考。

关键词 RIG-I; 进化; 功能

Gene Structure, Evolution and Function of RIG-I

Li Na, Gao Lili, Zheng Kang, Liu Xi, Chen Meishan, Li Ao*, Pang Qiuxiang*

(School of Life Sciences, Shandong University of Technology, Zibo 255049, China)

Abstract RIG-I (retinoic acid-inducible gene-I) is a receptor that recognizes viral RNA in the cytoplasm and is widely distributed in many tissues and cells. Its structure includes an N-terminal caspase recruitment domain (CARD), RNA helicase domain, and C-terminal regulatory or repressed domain (CTD/RD). Recent studies have found that in addition to its antiviral function, RIG-I is also involved in antibacterial, anticancer, and regulates biological processes such as cell proliferation, differentiation and apoptosis. Therefore, in order to understand RIG-I more systematically, the gene structure, evolution and function of RIG-I were reviewed in this paper in order to provide reference for the study of pathogen infection and cancer.

Keywords RIG-I; evolution; function

在漫长的物种进化过程中,为了防止各种病原体和内源性有害物质的入侵和攻击,生物有机体形成了自身独特的具有免疫监视、防御和调控作用的免疫系统。免疫系统包括适应性免疫和先天免疫两大类,适应性免疫由活化的B细胞和T细胞介导,具有抗原特异性、多样性、记忆性和耐受性,而先天

免疫是一种古老且普遍存在的防御系统^[1]。

先天免疫系统是机体防御细菌、病毒等病原体入侵的一道重要防线,其关键环节是对病原体的识别。模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)通过识别结构保守的病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)或

收稿日期: 2018-06-04 接受日期: 2018-07-02

国家自然科学基金(批准号: 30700071)、山东省自然科学基金(批准号: ZR2017MC066)和山东省高等学校科技计划重点项目(批准号: J17KZ003)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0533-2780151, E-mail: acqx@163.com; pangqiuxiang@163.com

Received: June 4, 2018 Accepted: July 2, 2018

This work was supported by the Natural Science Foundation of China (Grant No.30700071), the Natural Science Foundation of Shandong Province, China (Grant No.ZR2017MC066) and the Key Science and Technology Project in Institutions of Higher Education of Shandong Province (Grant No.J17KZ003)

*Corresponding authors. Tel: +86-533-2780151, E-mail: acqx@163.com; pangqiuxiang@163.com

网络出版时间: 2018-09-29 14:15:11

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20180929.1414.012.html>

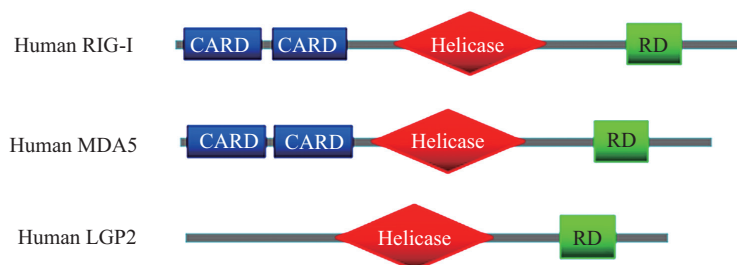
损伤相关的分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)触发机体产生一系列的免疫应答, 激活相关的信号通路进而清除病原体^[2]。PRRs广泛存在于脊椎动物和无脊椎动物中, 包括Toll-样受体(Toll-like receptors, TLRs)、C-型凝集素受体(C-type lectin receptors, CLR)等细胞表面的跨膜受体和几种细胞质内受体如RIG-I样受体(RIG-I-like receptors, RLRs)、NOD-样受体(Nod-like receptors, NLRs)以及新发现的细胞质内病毒DNA感受器^[3-4]。这些受体普遍存在于巨噬细胞、树突状细胞和上皮细胞等多种细胞中, 通过识别病原微生物表面高度保守的PAMPs或DAMPs触发机体的免疫反应^[4]。

RLRs是一类极为重要的细胞质内病毒RNA识别受体, 主要由RIG-I(retinoic acid-inducible gene-1)、LGP2(laboratory of genetics and physiology 2)和MDA5(melanoma differentiation-associated gene 5)组成, 通过激活干扰素信号通路启动抗病毒免疫反应。目前, RLRs已经在很多脊椎动物(包括人^[5]、鸭^[6]以及斑马鱼^[7]、草鱼^[8]、虹鳟鱼^[9]等硬骨鱼类)中被鉴定和研究。此外, 在脊索动物文昌鱼^[10]和无脊椎动物太平洋牡蛎^[11]中也发现了RLRs家族同源基因, 并被证明具有与脊椎动物类似的抗病毒功能。最近的研究发现, RIG-I在细胞的生命活动中还具有其他新的生物学功能^[12-16]。例如, 除识别病毒RNA外, 在某些情况下RIG-I还可与各种内源性RNA如microRNAs、核内小RNA(small nuclear RNAs, snRNA)和内源性逆转录病毒(endogenous retroviruses, ERVs)相互作用, 参与许多重要的细胞活动, 如癌细胞的增殖和转移以及T非依赖性B细胞活化^[12,14,17-19]。此外, 在急性

髓细胞样白血病(acute myeloid leukemia, AML)和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中, RIG-I还具有肿瘤抑制基因的相关功能^[13,15,20]。这些结果表明, RIG-I不仅是一种关键的胞质病毒传感器, 在生物有机体的多种生命活动中也扮演着重要角色。因此, 本文主要描述了RIG-I的基因结构、进化及多种生物学功能, 为更进一步研究其在生命活动中的功能机制奠定基础。

1 RIG-I的基因结构与进化分析

1997年, RIG-I基因首次在全反式维甲酸(all-trans retinoic acid, ATRA)诱导的急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)细胞株NB4的分化过程中被发现, 并且与ATRA诱导的粒细胞分化密切相关^[21]。随后, 在PAMPs刺激的多种类型的细胞中都发现RIG-I基因表达上调。2004年, RLRs家族被鉴定为一类抗病毒先天免疫的模式识别受体, 逐渐成为免疫学方面的研究热点^[22]。RIG-I作为RLRs家族的一员, 具有三个高度保守的结构域(图1): N-端两个串联的半胱天冬酶募集结构域(caspase recruitment domains, CARDs)、DEXD/H-box RNA解旋酶结构域和C-端调节或抑制结构域(C-terminal regulatory or repressed domain, CTD/RD)。其中, RNA解旋酶结构域具有ATP水解作用, 与RD结构域共同参与病毒RNA的结合, 而N-端两个串联的CARDs则主要负责下游信号通路的激活^[23]。在正常情况下, RIG-I以一种无活性的抑制状态存在于细胞质中; 当病毒感染时, RIG-I识别病毒RNA组分并以ATP依赖的方式发生水解作用, 进而导致RIG-I构象



RIG-I样受体由三个成员组成, 分别是RIG-I、MDA5和LGP2。除LGP2外, RIG-I和MDA5结构上包含三个高度保守的结构域, 即一个N-端的半胱天冬酶募集结构域、RNA解旋酶结构域和一个C-端调节或抑制结构域。

The RIG-I-like receptors is composed of three members, namely RIG-I, MDA5 and LGP2. In addition to LGP2, RIG-I and MDA5 have three highly conserved domains in structure, including a N-terminal caspase recruitment domain (CARD), RNA helicase domain (helicase) and a C-terminal regulatory or repressed domain (RD).

图1 RIG-I样受体的结构

Fig.1 Structure of RIG-I-like receptor family

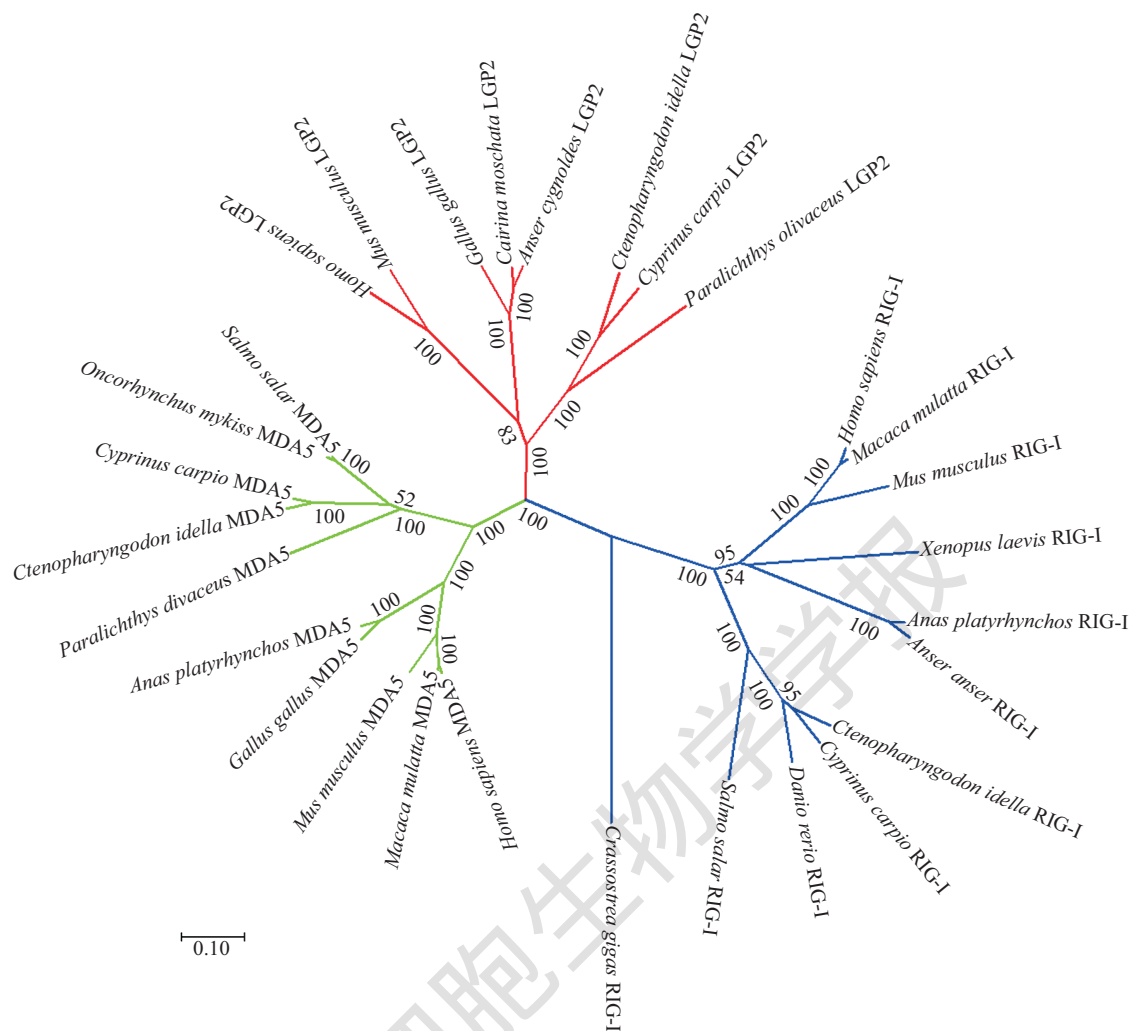
改变, 诱发其与线粒体表面的抗病毒信号转导蛋白 (mitochondrial antiviral signaling protein, MAVS) 相互作用, 激活下游转录因子NF- κ B和干扰素调节因子3(interferon regulatory factor 3, IRF3), 促进I型干扰素(interferon, IFN)及促炎症细胞因子的产生和抗病毒基因的表达^[24]。MDA5与RIG-I在结构(图1)和功能上都表现出高度的相似性, 主要参与细胞内双链RNA(double-stranded RNA, dsRNA)的识别和RNA病毒的免疫应答。LGP2作为RLRs家族的第三个成员(图1), 结构上缺少N-端的CARDs结构域, 但包含与RIG-I相同的C-端抑制结构域。研究发现, LGP2的RD结构域可竞争性的结合RIG-I和MDA5的配体, 通过负调控IFN的生成来发挥抑制作用^[25]。

*RIG-I*基因在结构上具有高度的保守性, 但在不同物种中的进化还不清楚。我们利用MEGA7.0软件将NCBI上获得的不同物种RLRs同源基因的蛋白序列(表1), 采用邻接法构建了系统进化树(图2)。我们发现, RLRs同源基因呈现有规律的成簇分布, 被聚为RIG-I、LGP2和MDA5三大类。三个分支中蛋白的进化历程都与物种进化地位相符, 呈现由低等向高等进化的趋势, 表明RLRs的各成员在物种进化过程中都具有高度保守的分子结构。随后, 利用DNASTAR软件中的Megalign程序对不同物种的

*RIG-I*进行相似性分析。如图3A所示, 从鱼类(草鱼、鲤鱼、斑马鱼、大西洋鲑)至哺乳动物(智人、猕猴、小家鼠)的进化过程中, *RIG-I*蛋白序列的相似性基本在44.2%~95.7%; 相比之下, 无脊椎动物长牡蛎和紫色球海胆与哺乳动物*RIG-I*的相似性则较低, 基本在25.2%~26.9%。但是, *RIG-I*的RD结构域的多序列比对结果表明, 在整个进化过程中, RD结构域都具有较高的保守性(图3B)。研究发现, 各物种*RIG-I*的RD都包含四个高度保守的半胱氨酸残基(C810、C813、C864和C869), 被证明是锌离子结合位点, 而锌结合位点是*RIG-I*活化的关键功能元件且对二硫键的形成至关重要^[23]。这四个保守的半胱氨酸残基中任何一个位点的突变都会降低锌离子的结合效率, 导致RD与病毒RNA的结合能力降低或丧失, 表明锌结合位点的完整性对于病毒的识别和结合是必不可少的。此外, 位于RD疏水区锌结合位点附近的C818也对病毒RNA的监测发挥重要作用。除保守的半胱氨酸残基外, RD中多个较保守的带正电荷的氨基酸(K、H、R)也参与了病毒RNA的结合。研究发现, 单点或多点突变H830、K888和K858后, RD与5'-ppp病毒RNA的识别和结合能力显著降低甚至消失, 表明这些保守的带正电荷的氨基酸在感应病毒RNA方面是不可或缺的^[26]。

表1 本研究中使用的序列(所有序列均来自GenBank)
Table 1 Sequences used in this study (all the sequences are from GenBank)

物种 Species	基因 Genes	序列号 Accession number
<i>Homo sapiens</i>	<i>RIG-I, MDA5, LGP2</i>	AAD19826.1, AAG34368.1, NP_077024.2
<i>Mus musculus</i>	<i>RIG-I, LGP2, MDA5</i>	AAS59532.1, AAH29209.1, ABO33314.1
<i>Macaca mulatta</i>	<i>RIG-I, MDA5</i>	DQ673981.1, ABI33114.1
<i>Xenopus laevis</i>	<i>RIG-I</i>	XP_002935717
<i>Anas platyrhynchos</i>	<i>MDA5, RIG-I</i>	AHW98927.1, BAO25514.1
<i>Cairina moschata</i>	<i>LGP2</i>	AHA15372.1
<i>Gallus gallus</i>	<i>MDA5, LGP2</i>	BAJ14020.1, AEK21509.1
<i>Anser anser</i>	<i>RIG-I</i>	AEG75816.1
<i>Anser cygnoides</i>	<i>LGP2</i>	AHA15373.1
<i>Oncorhynchus mykiss</i>	<i>MDA5</i>	CAZ27715.1
<i>Paralichthys olivaceus</i>	<i>MDA5, LGP2</i>	ADU87114.1, ADM18136.1
<i>Salmo salar</i>	<i>RIG-I, MDA5</i>	NP_001157171.1, AMS25626.1
<i>Cyprinus carpio</i>	<i>RIG-I, MDA5, LGP2</i>	JX649222.1, AIX47136.1, AIX47137.1
<i>Danio rerio</i>	<i>RIG-I</i>	AJZ72649.1
<i>Ctenopharyngodon idella</i>	<i>RIG-I, LGP2, MDA5</i>	JX649222.1, AFQ93565.1, AFC88291.1
<i>Strongylocentrotus purpuratus</i>	<i>RIG-I</i>	XP_788029.4
<i>Crassostrea gigas</i>	<i>RIG-I</i>	AGQ42556.1



该进化树使用MEGA7.0软件,利用邻接法构建。每个节点的值表示经1 000次重复后产生的置信度百分比,线段(0.1)表示遗传距离。蓝色、红色和绿色分别表示不同物种RLRs的三个成员,即RIG-I、LGP2和MDA5。

The evolutionary tree was constructed by MEGA7.0 software and the neighbor-joining method. The value of each node represented the percent bootstrap confidence derived from 1 000 replicates, and the line segment showed genetic distance. Blue, red and green represented the three members of RLRs in different species, namely RIG-I, LGP2 and MDA5.

图2 RIG-I样受体的进化分析

Fig.2 Evolution analysis of RIG-I-like receptors

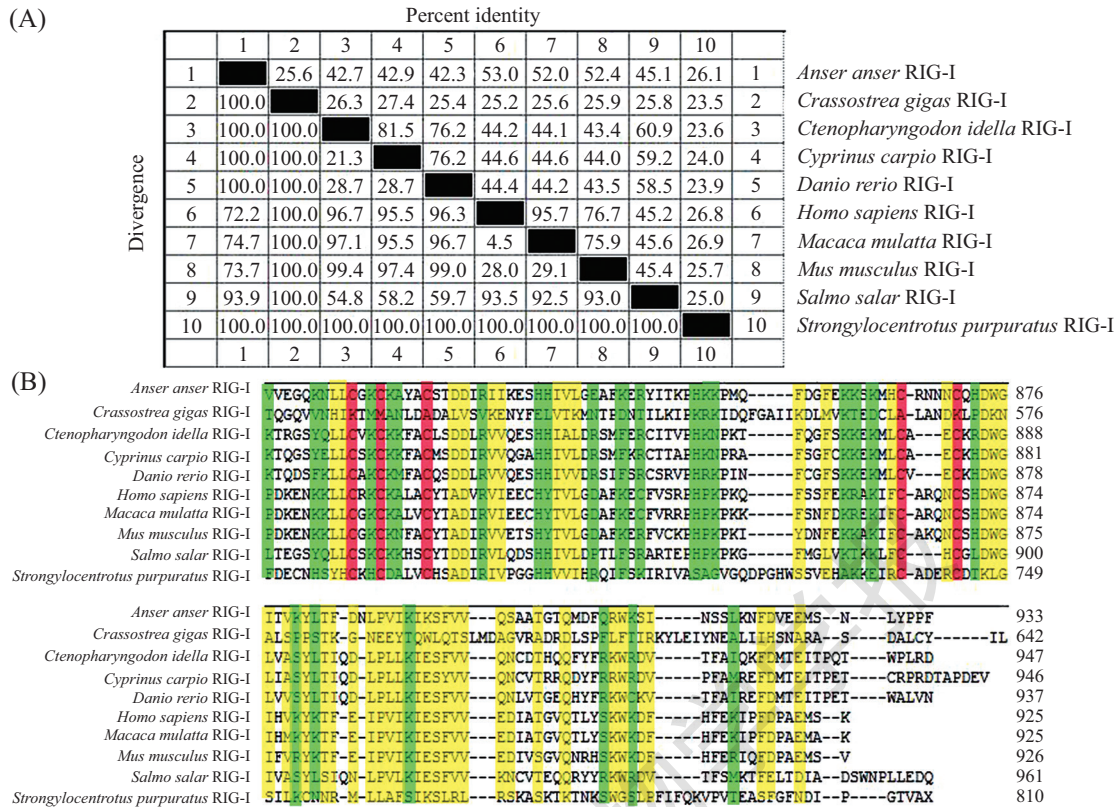
2 RIG-I的多种生物学功能

RIG-I在物种进化过程中具有高度保守的分子结构,且在不同物种的多种组织细胞中都有表达,由此推断,RIG-I可能在生物体的多种生命活动中扮演着极为重要的角色。当病毒侵染宿主时,RIG-I被激活并通过RD与病毒RNA的识别,促进I型IFNs和促炎细胞因子的分泌及抗病毒基因的表达,触发机体的抗病毒免疫应答。目前对RIG-I的研究主要集中于高等脊椎动物,尤其是对人和小鼠RIG-I的报道居多,通过MAVS介导的信号通路参与多种病毒RNA和内源性RNA的识别,抑制病毒的复制。除此之外,RIG-I还参与了抗菌以及细胞的增殖、分化和凋亡,在癌症的发

生和发展过程中也扮演着极为重要的角色(图4)。

2.1 RIG-I在识别外源病毒中的抗病毒功能

在病原体感染过程中,PRRs通过特异性识别微生物表面高度保守的PAMPs或DAMPs,启动信号级联,触发机体的先天免疫反应。多年来的研究发现,RIG-I是一个至关重要的胞质dsRNA感受器^[22]。RIG-I可被多种病毒RNA激活,如甲型流感病毒(influenza A virus, IAV)、新城疫病毒(Newcastle disease virus)、仙台病毒(sendai virus)、疱疹性口炎病毒(vesicular stomatitis virus, VSV)、麻疹病(measles virus, MV)和丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV),这些病毒都含有一个5'-ppp双链结构或富含poly-U/UC的



A: 不同物种RIG-I蛋白序列的相似性分析; B: 不同物种RIG-I蛋白RD结构域的多序列比对。红色和绿色阴影分别表示高度保守的半胱氨酸及带正电荷的氨基酸(K、H、R),黄色阴影表示相对保守的氨基酸。

A: similarity analysis of RIG-I protein sequences in different species; B: multiple sequence alignment of RD domains of RIG-I proteins from different species. The highly conserved cysteines and positive amino acids (K, H, R) were highlighted with red and green, respectively, and yellow background represented relatively conserved amino acids.

图3 RIG-I蛋白的保守性分析

Fig.3 Conservative analysis of RIG-I proteins

双链^[27]。最近的研究发现,除5'-ppp病毒RNA外,合成的5'-pp-dsRNA和呼肠孤病毒的5'-pp-dsRNA^[28]也可以被RIG-I识别。此外,RIG-I还可识别一些病毒的ssRNA,这种识别可能是因为病毒ssRNA含有高度互补的5'和3'序列,这些高度互补的序列可以形成短的具有完全平末端的双链结构^[29]。在乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)中,RIG-I可竞争性地识别并结合pgRNA的50-ε茎环区,从而抑制其与HBV聚合酶的相互作用和病毒的复制^[30]。在HCV基因组的3'-非翻译区发现了一个富含A/U的基序,是RIG-I高度识别HCV的关键结构单元^[31]。此外,人免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)中5'-非编码区中几个富含A/U序列的茎环结构和未加帽的5'-ppp RNA也可以被RIG-I识别^[32]。有趣的是,一些病毒的突变体通过避免被RIG-I识别来逃避宿主的免疫防御系统。例如,在IAV突变体中,聚合酶亚基PB2内的谷氨酸残基突变为赖氨酸残基(G627K)后,

增强了与IAV病毒粒子的亲和力,抑制了RIG-I对病毒RNA的识别及抗病毒防御^[33]。综上所述,RIG-I在RNA识别中的可塑性将为揭示其他潜在的配体提供线索。

近年来,在脊椎和无脊椎动物中都有对RIG-I抗病毒功能的相关报道。在病毒感染的小鼠中发现了一条新的抗病毒信号通路,即RIG-I样受体诱导IRF-3介导的凋亡通路(RIG-I-like receptor-induced IRF3 mediated pathway of apoptosis, RIPA),IRF-3通过激活RIPA诱发抗病毒基因的表达,导致被感染细胞的过早凋亡,从而介导细胞的抗病毒免疫应答^[34]。在敲除肌动蛋白结合蛋白Fascin1的人结肠癌细胞中,RIG-I在poly(I:C)刺激时呈现高表达,进而引起了IRF-7、IFN-β和干扰素诱导细胞因子IP-10的表达增强,显著抑制了癌细胞的生长、迁移和侵袭^[35]。在鸭的脾脏和肝脏组织中,RIG-I在poly(I:C)刺激8小时也呈现显著性的高表达^[36]。RIG-I不仅在斑马

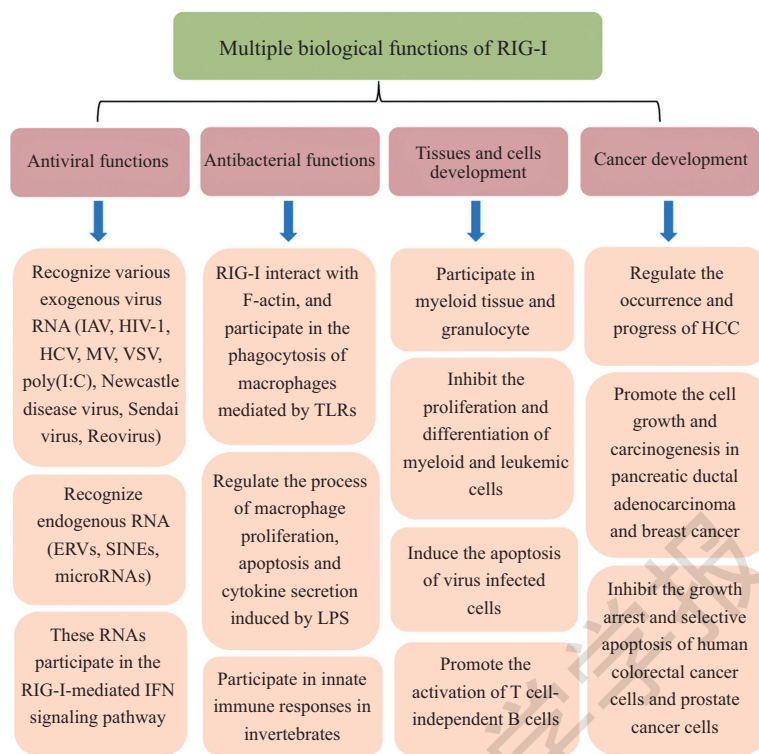


图4 RIG-I的生物学功能

Fig.4 Biological functions of RIG-I

鱼的免疫相关组织(包括皮肤、肝脏和肠道)中有显著性的表达,在早期胚胎发育过程中也可被检测到,对其作用机制的进一步研究发现,RIG-I的CARD结构域可以明显地激活NF- κ B和IFN信号通路,导致TNF- α 、IL-8以及IFN诱导的Mx、干扰素刺激基因(interferon stimulatory genes, ISGs)和Viperin的表达^[7]。在牡蛎中,poly(I:C)刺激后RIG-I在血细胞中出现了显著性的高表达,而在其他的病原相关模式分子刺激时表达量无明显变化^[11]。这些结果表明,从低等无脊椎到硬骨鱼和哺乳动物的进化过程中,RIG-I的抗病毒功能都是高度保守的。

2.2 RIG-I与内源性RNA的相互作用

RIG-I除了识别病毒RNAs外也可以识别多种内源性RNAs。例如,在乳腺癌(breast cancer, BrCa)细胞中,RIG-I可被由基质细胞释放的胞外体激活,而胞外体中存在大量的非编码RNA,参与RIG-I介导的干扰素信号通路^[14]。近年来的研究发现,miR-136和miR-145也与RIG-I密切相关。在H5N1和VSV感染的人肺上皮细胞中,miR-136表达量显著上调且与RIG-I相互作用,随后诱导IFN- β 和IL-6表达,从而抑制了病毒的复制^[18]。而miR-145与RIG-I的相互作用可刺激ISGs表达,触发骨髓间充质干细胞的脱

靶免疫应答^[17]。此外,内源性逆转录病毒(如ERVs和SINEs)还可以激活RIG-I。在小鼠中,RIG-I通过BCR与TI-2抗原结合,通过激活NF- κ B诱导ERVs的转录,促进T细胞非依赖的B细胞的活化,ERVs的转录又激活了细胞质中RIG-I和环GMP-AMP合成酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)的表达,通过正反馈来调控IgM的产生^[16]。综上结果表明,RIG-I识别配体范围的不断扩大,体现了其在宿主的先天免疫中具有受体功能多样性。

2.3 RIG-I参与抗菌免疫反应

目前,细菌感染也逐渐成为发病率和死亡率升高的主要成因。然而,巨噬细胞对细菌的吞噬是其参与先天免疫应答的重要特征。入侵宿主的病原体可被巨噬细胞上的多种细胞表面受体如Fc γ 受体(Fc gamma receptors, Fc γ R_s)和补体受体3(complement receptor 3, CR3)识别,激活Rho GTPase家族的不同成员,导致肌动蛋白细胞骨架的动态快速重组并聚合形成伪足来吞噬病原体^[37]。除此之外,高等脊椎动物RIG-I蛋白被发现不仅具有抗病毒功能,在抗菌免疫应答过程中也发挥了重要作用。先前的研究发现,RIG-I敲除小鼠与野生型小鼠相比更容易感染大肠杆菌,其在TLRs介导的巨噬细胞吞噬过程中也扮

演着重要角色^[38]。在LPS刺激时, RIG-I在巨噬细胞中的表达量显著升高, 并通过N-端的CARDs与细胞骨架蛋白F-actin相互作用, 定位在巨噬细胞和非极化上皮细胞的膜皱褶部位^[38-39]。紧接着, RIG-I的敲除又会导致LPS诱导的巨噬细胞突起的缺失, 抑制细胞内GTPase Cdc42/Rac1的激活、肌动蛋白的聚合以及肌动蛋白调节因子Arp2/3的招募, 进而影响LPS诱导的巨噬细胞对细菌的吞噬过程^[38]。进一步的研究发现, RIG-I还在LPS诱导的巨噬细胞增殖、凋亡及细胞因子分泌等生物学过程中发挥着关键作用^[40]。在LPS刺激的AKT-mTOR信号通路中, RIG-I激活AKT及其下游蛋白(p-38、NF- κ B和Bcl-xL), 促进巨噬细胞的增殖及巨噬细胞中多种细胞因子(TNF- α 、IL-10、IL-1和IL-6)的表达和分泌, 抑制巨噬细胞的凋亡, 从而增强了巨噬细胞对细菌的吞噬作用^[40]。随着RNA测序技术的不断发展, RIG-I被发现同样存在于低等无脊椎动物东亚三角涡虫中, 在LPS和PGN诱导时均有明显的高表达^[41]。综上所述, RIG-I在脊椎和无脊椎动物的先天免疫中都具有保守的抗菌功能。

2.4 RIG-I在细胞发育和癌症中的功能多样性

最初的研究发现, *RIG-I*基因在ATRA诱导的APL细胞分化过程中起调节作用。随后, 在*RIG-I*缺陷型小鼠中发现, 骨髓组织的生成尤其是粒细胞的生成受到影响, 导致进行性骨髓增殖紊乱, 由此证明RIG-I是骨髓发育中的一个重要的调节因子^[12]。接着对其潜在机制的研究显示, RIG-I通过下调IFN共有序列结合蛋白(IFN consensus sequence binding protein, ICSBP)的表达水平来调节粒细胞的增殖和存活, 而ICSBP是一个重要的调节髓系细胞分化的转录因子^[13]。同时, 在*RIG-I*缺陷型小鼠中发现, AML的发生率随着ICSBP表达水平的下降而升高, 因此, *RIG-I*被鉴定为是一个肿瘤抑制基因。此外, RIG-I还可以通过竞争性地与信号传导与转录活化因子1(signal transducers and activators of transcription 1, STAT1)中SH2-TA的结合来增强多种ISGs的表达, 更大程度地抑制了IFN诱导的白血病细胞的分化和增殖^[13]。同时, HCC中的RIG-I也具有类似的功能, 可诱导下游ISGs及凋亡相关基因的高表达, 进而控制HCC的发生和进展^[15]。随着研究的不断深入, RIG-I在限制髓系祖细胞和白血病细胞增殖的过程中还有另一种作用机制, 即RIG-I通过与Src蛋白直接相互

作用抑制了AKT-mTOR通路的信号转导^[20]。miR-545可通过靶向下调RIG-I的表达而激活PI3K/Akt信号通路, 促进HCC的发生、发展^[42]。然而, 在胰腺导管腺癌(ductal adenocarcinoma of pancreas, PDAC)中, miR-545介导的RIG-I下调却促进肿瘤细胞生长, 但其作用机制仍不清楚^[43]。

RIG-I的抗肿瘤能力已在种类繁多的癌细胞中被证实。例如, 在人大肠癌细胞(HCT116)中, RIG-I可被snRNA U1/2激活, 在细胞被电离辐射(ionizing radiation, IR)刺激时从细胞核转移到细胞质中, 最终导致肿瘤细胞死亡^[19]。在前列腺癌细胞中, 转染灭活的仙台病毒可以激活MAVS介导的RIG-I信号通路, 诱导干扰素分泌和一系列ISGs的表达, 进而导致癌细胞的选择性凋亡^[44]。同时, 在胰腺癌中, 合成的小分子干扰核糖核酸(small interfering RNA, siRNA)可通过激活RIG-I来发挥抗肿瘤效果^[45]。

3 总结与展望

综上所述, 在物种进化过程中, RIG-I的分子结构和抗病毒功能都具有高度保守性。RIG-I除了参与外源病毒RNAs的识别外, 还可检测多种内源性RNAs, 触发机体的先天免疫反应。RIG-I还参与了TLRs介导的细菌的吞噬、多种不同类型细胞的生命活动(包括细胞的增殖、分化和凋亡)以及癌症的发生和发展。目前, 对于RIG-I的研究主要集中于脊椎动物, 在无脊椎动物中研究较少。先天免疫系统对于无脊椎动物来说是至关重要且不可或缺的, 因此, 对于RIG-I在无脊椎先天免疫系统中其他功能和机制的深入探索将为脊椎动物的研究奠定基础。进一步的研究将集中于探究RIG-I多样化功能的精确作用机制, 以及RIG-I在不同生物过程之间的关联。这些研究将有助于增进我们对RIG-I参与的多种生物学过程和疾病的了解。全面了解RIG-I在生物体中的作用机制, 将为病原体感染和癌症的预防和治疗提供潜在的药物靶点。

参考文献 (References)

- 1 Nyholm SV, Graf J. Knowing your friends: invertebrate innate immunity fosters beneficial bacterial symbioses. *Nat Rev Microbiol* 2012; 10(12): 815-27.
- 2 Wenger Y, Buzgariu W, Reiter S, Galliot B. Injury-induced immune responses in Hydra. *Semin Immunol* 2014; 26(4): 277-94.
- 3 Bhattarai D, Worku T, Dad R, Rehman ZU, Gong XL, Zhang SJ. Mechanism of pattern recognition receptors (PRRs) and host

- pathogen interplay in bovine mastitis. *Microb Pathog* 2018; 120: 64-70.
- 4 Gao LL, Han Y, Deng HK, Hu WJ, Zhen H, Li N, *et al.* The role of a novel C-type lectin-like protein from planarian in innate immunity and regeneration. *Dev Comp Immunol* 2017; 67: 413-26.
- 5 Wang MQ, Huang YL, Huang J, Zheng JL, Qian GX. RIG-I detects HIV-1 infection and mediates type I interferon response in human macrophages from patients with HIV-1-associated neurocognitive disorders. *Genet Mol Res* 2015; 14(4): 13799-811.
- 6 Jiao PR, Wei LM, Song YF, Cui J, Zhang S, Han F, *et al.* Molecular cloning and immune responsive expression of LGP2 gene, a pivotal member of the RLR gene family from muscovy duck *Cairina moschata*. *Poult Sci* 2015; 94(6): 1170-6.
- 7 Nie L, Zhang YS, Dong WR, Xiang LX, Shao JZ. Involvement of zebrafish RIG-I in NF-kappaB and IFN signaling pathways: insights into functional conservation of RIG-I in antiviral innate immunity. *Dev Comp Immunol* 2015; 48(1): 95-101.
- 8 Yang CR, Su JG, Huang T, Zhang RF, Peng LM. Identification of a retinoic acid-inducible gene I from grass carp (*Ctenopharyngodon idella*) and expression analysis *in vivo* and *in vitro*. *Fish Shellfish Immunol* 2011; 30(3): 936-43.
- 9 Chang MX, Collet B, Nie P, Lester K, Campbell S, Secombes CJ, *et al.* Expression and functional characterization of the RIG-I-like receptors MDA5 and LGP2 in Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *J Virol* 2011; 85(16): 8403-12.
- 10 Liu SS, Liu YY, Yang SS, Huang YH, Qin QW, Zhang SC. Evolutionary conservation of molecular structure and antiviral function of a viral receptor, LGP2, in amphioxus *Branchiostoma japonicum*. *Eur J Immunol* 2015; 45(12): 3404-16.
- 11 Zhang Y, Yu F, Li J, Tong Y, Zhang YH, Yu ZN. The first invertebrate RIG-I-like receptor (RLR) homolog gene in the pacific oyster *Crassostrea gigas*. *Fish Shellfish Immunol* 2014; 40(2): 466-71.
- 12 Zhang NN, Shen SH, Jiang LJ, Zhang W, Zhang HX, Sun YP, *et al.* RIG-I plays a critical role in negatively regulating granulocytic proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(30): 10553-8.
- 13 Jiang LJ, Zhang NN, Ding F, Li XY, Chen L, Zhang HX, *et al.* RA-inducible gene-I induction augments STAT1 activation to inhibit leukemia cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(5): 1897-902.
- 14 Boelens MC, Wu TJ, Nabet BY, Xu BH, Qiu Y, Yoon T, *et al.* Exosome transfer from stromal to breast cancer cells regulates therapy resistance pathways. *Cell* 2014; 159(3): 499-513.
- 15 Hou J, Zhou Y, Zheng YY, Fan J, Zhou WP, Ng IO, *et al.* Hepatic RIG-I predicts survival and interferon-alpha therapeutic response in hepatocellular carcinoma. *Cancer Cell* 2014; 25(1): 49-63.
- 16 Zeng M, Hu ZP, Shi XL, Li XH, Zhan XM, Li XD, *et al.* MAVS, cGAS, and endogenous retroviruses in T-independent B cell responses. *Science* 2014; 346(6216): 1486-92.
- 17 Karlsen TA, Brinchmann JE. Liposome delivery of microRNA-145 to mesenchymal stem cells leads to immunological off-target effects mediated by RIG-I. *Mol Ther* 2013; 21(6): 1169-81.
- 18 Zhao LZ, Zhu JP, Zhou HB, Zhao ZZ, Zou Z, Liu XK, *et al.* Identification of cellular microRNA-136 as a dual regulator of RIG-I-mediated innate immunity that antagonizes H5N1 IAV replication in A549 cells. *Sci Rep* 2015; 5: 14991.
- 19 Ranao DR, Parekh AD, Pitroda SP, Huang XN, Darga T, Wong AC, *et al.* Cancer therapies activate RIG-I-like receptor pathway through endogenous non-coding RNAs. *Oncotarget* 2016; 7(18): 26496-515.
- 20 Li XY, Jiang LJ, Chen L, Ding ML, Guo HZ, Zhang W, *et al.* RIG-I modulates Src-mediated AKT activation to restrain leukemic stemness. *Mol Cell* 2014; 53(3): 407-19.
- 21 Mao M, Yu M, Tong JH, Ye J, Zhu J, Huang QH, *et al.* RIG-E, a human homolog of the murine Ly-6 family, is induced by retinoic acid during the differentiation of acute promyelocytic leukemia cell. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93(12): 5910-4.
- 22 Yoneyama M, Kikuchi M, Natsukawa T, Shinobu N, Imaizumi T, Miyagishi M, *et al.* The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses. *Nat Immunol* 2004; 5(7): 730-7.
- 23 Pippig DA, Hellmuth JC, Cui S, Kirchhofer A, Lammens K, Lammens A, *et al.* The regulatory domain of the RIG-I family ATPase LGP2 senses double-stranded RNA. *Nucleic Acids Res* 2009; 37(6): 2014-25.
- 24 Loo YM, Gale M Jr. Immune signaling by RIG-I-like receptors. *Immunity* 2011; 34(5): 680-92.
- 25 Yoneyama M, Kikuchi M, Matsumoto K, Imaizumi T, Miyagishi M, Taira K, *et al.* Shared and unique functions of the DExD/H-box helicases RIG-I, MDA5, and LGP2 in antiviral innate immunity. *J Immunol* 2005; 175(5): 2851-8.
- 26 Cui S, Eisenacher K, Kirchhofer A, Brzozka K, Lammens A, Lammens K, *et al.* The C-terminal regulatory domain is the RNA 5'-triphosphate sensor of RIG-I. *Mol Cell* 2008; 29(2): 169-79.
- 27 Yoneyama M, Onomoto K, Jogi M, Akaboshi T, Fujita T. Viral RNA detection by RIG-I-like receptors. *Curr Opin Immunol* 2015; 32: 48-53.
- 28 Goubau D, Schlee M, Deddouche S, Pruijssers AJ, Zillinger T, Goldeck M, *et al.* Antiviral immunity via RIG-I-mediated recognition of RNA bearing 5'-diphosphates. *Nature* 2014; 514(7522): 372-75.
- 29 Kato H, Takeuchi O, Sato S, Yoneyama M, Yamamoto M, Matsui K, *et al.* Differential roles of MDA5 and RIG-I helicases in the recognition of RNA viruses. *Nature* 2006; 441(7089): 101-5.
- 30 Sato S, Li K, Kameyama T, Hayashi T, Ishida Y, Murakami S, *et al.* The RNA sensor RIG-I dually functions as an innate sensor and direct antiviral factor for hepatitis B virus. *Immunity* 2015; 42(1): 123-32.
- 31 Saito T, Owen DM, Jiang FG, Marcotrigiano J, Gale M Jr. Innate immunity induced by composition-dependent RIG-I recognition of hepatitis C virus RNA. *Nature* 2008; 454(7203): 523-7.
- 32 Solis M, Nakhai P, Jalalirad M, Lacoste J, Douville R, Arguello M, *et al.* RIG-I-mediated antiviral signaling is inhibited in HIV-1 infection by a protease-mediated sequestration of RIG-I. *J Virol* 2011; 85(3): 1224-36.
- 33 Weber M, Sediri H, Felgenhauer U, Binzen I, Banfer S, Jacob R, *et al.* Influenza virus adaptation PB2-627K modulates nucleocapsid inhibition by the pathogen sensor RIG-I. *Cell Host Microbe* 2015; 17(3): 309-19.
- 34 Chattopadhyay S, Sen GC. RIG-I-like receptor-induced IRF3 mediated pathway of apoptosis (RIPA): a new antiviral pathway. *Protein Cell* 2017; 8(3): 165-8.
- 35 Matsumura T, Hida S, Kitazawa M, Fujii C, Kobayashi A, Takeoka M, *et al.* Fascin1 suppresses RIG-I-like receptor signaling and interferon-beta production by associating with IkappaB kinase (IKK) in colon cancer. *J Biol Chem* 2018; 293(17): 6326-36.

- 36 Chen Y, Zhang Y, Huang ZY, Xu Q, Zhu Z, Tong YY, *et al.* Molecular characterization, expression patterns, and subcellular localization of RIG-I in the Jinding duck (*Anas platyrhynchos domestica*). *Dev Comp Immunol* 2013; 41(4): 766-71.
- 37 Castellano F, Chavrier P, Caron E. Actin dynamics during phagocytosis. *Semin Immunol* 2001; 13(6): 347-55.
- 38 Kong L, Sun L, Zhang HX, Liu Q, Liu Y, Qin LH, *et al.* An essential role for RIG-I in toll-like receptor-stimulated phagocytosis. *Cell Host Microbe* 2009; 6(2): 150-61.
- 39 Mukherjee A, Morosky SA, Shen L, Weber CR, Turner JR, Kim KS, *et al.* Retinoic acid-induced gene-1 (RIG-I) associates with the actin cytoskeleton via caspase activation and recruitment domain-dependent interactions. *J Biol Chem* 2009; 284(10): 6486-94.
- 40 王金霞, 张洪信, 陆顺元, 唐凌云, 王铸钢. Rig-I对LPS诱导的巨噬细胞增殖、凋亡及功能的作用研究. *中国细胞生物学学报* (Wang Jinxia, Zhang Hongxin, Lu Shunyuan, Tang Lingyun, Wang Zhugang. Effect of Rig-I on proliferation, apoptosis and function of LPS-induced macrophages. *Chinese Journal of Cell Biology*) 2015; 37(6): 852-8.
- 41 Pang QX, Gao LL, Hu WJ, An Y, Deng HK, Zhang YC, *et al.* *De novo* transcriptome analysis provides insights into immune related genes and the RIG-I-like receptor signaling pathway in the freshwater planarian (*Dugesia japonica*). *PLoS One* 2016; 11(3): e0151597.
- 42 Liu ZK, Dou CW, Yao BW, Xu M, Ding LL, Wang YF, *et al.* Ftx non coding RNA-derived miR-545 promotes cell proliferation by targeting RIG-I in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2016; 7(18): 25350-65.
- 43 Song B, Ji WP, Guo SW, Liu AA, Jing W, Shao CH, *et al.* miR-545 inhibited pancreatic ductal adenocarcinoma growth by targeting RIG-I. *FEBS Lett* 2014; 588(23): 4375-81.
- 44 Liu LW, Nishikawa T, Kaneda Y. An RNA molecule derived from sendai virus DI particles induces antitumor immunity and cancer cell-selective apoptosis. *Mol Ther* 2016; 24(1): 135-45.
- 45 Ellermeier J, Wei JW, Duewell P, Hoves S, Stieg MR, Adunka T, *et al.* Therapeutic efficacy of bifunctional siRNA combining TGF-beta1 silencing with RIG-I activation in pancreatic cancer. *Cancer Res* 2013; 73(6): 1709-20.