

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.10.015

## DDX解旋酶家族分子功能的研究进展

### Research progress on the molecular function of DDX helicase members

王沐 综述; 侯晋 审阅(海军军医大学 免疫学研究所暨医学免疫学国家重点实验室, 上海 200433)

**[摘要]** DDX解旋酶(DEAD-box RNA helicases)是经典的ATP依赖性解旋酶家族, 目前已知共有50多个家族成员, 主要发挥RNA加工代谢相关调控作用, 尤其是经典的RNA解旋功能被学界公认为DDX解旋酶最基本的功能。近年来, DDX解旋酶家族成员已被发现与亚细胞结构动态转换、细胞周期转换、抗病毒免疫应答、胚胎形成、机体精子发生、能量物质代谢等生理过程密切相关, 而目前更为关注的是其在肿瘤发生发展病理过程中所发挥的重要作用, 且部分DDX家族分子已经成为肿瘤诊断、预后评估以及药物治疗的潜在靶点, 为未来的临床治疗决策注入强大的活力。本文主要针对DDX家族分子的结构、生物学功能、营养物质代谢、天然免疫及肿瘤发生与治疗等方面的研究展开综述。

**[关键词]** DDX解旋酶家族; RNA调控; 蛋白-蛋白相互作用; 天然免疫; 物质代谢; 肿瘤发生; 联合治疗

**[中图分类号]** R735.1; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)10-1162-08

DDX解旋酶(DEAD-box RNA helicases)家族是成员数量最多的RNA解旋酶家族之一, 目前已发现有50余个成员, 该家族最早发现于与酵母翻译起始因子4A(eukaryotic initiation factor 4A, eIF4A)同源的8个线性排列区段共有的D-E-A-D(Asp-Glu-Ala-Asp)保守序列<sup>[1]</sup>, 并确定了其双向解螺旋酶活性。DDX解旋酶广泛存在于原核和真核生物中, 在真核细胞中大多数定位于细胞核, 仅少数定位于细胞质<sup>[2]</sup>, 一些DDX分子如DDX3、DDX5、DDX6和DDX17存在核质穿梭能力<sup>[3-6]</sup>。顾名思义, DDX解旋酶最基本的功能即解RNA螺旋功能, 其在细胞内核糖体或剪接体大分子蛋白复合物的辅助下发挥作用。随后的研究发现数种DDX解旋酶能够通过充当转录因子的共激活因子, 直接激活或是通过表观调节激活下游基因的转录, 其中涉及重要的肿瘤相关基因的表达。2016年SARKAR等发表的一篇综述<sup>[7]</sup>完美地诠释了DDX家族分子在基因表达调节和生理病理进程中的多样性与重要地位。虽然已有学者对DDX分子的生物学功能进行初步阐明, 但由于其成员众多且调节网络错综复杂, 未知的作用机制仍有待进一步探索与深挖, 因此本文就近年来DDX家族分子功能的研究进展作一综述, 以期对后续的研究开展起到选择指导作用。

#### 1 DDX解旋酶的分子结构

基于保守的蛋白序列和结构域, 解旋酶被分为SF1-SF5五个超家族, 其中DEAD-box、DEAH-box、DExH-box和DExD-box均为DExD/H解旋酶家族, 属于SF2超家族中的亚类。这里要讨论的DEAD-box解旋酶分子结构中含有9个保守基序, 即基序Q、I、

Ia、Ib、II、III、IV、V和VI, 其中I和II为核心结构基序, 前者称为Walker A序列, 后者称为Walker B序列, D-E-A-D位于II号基序内。研究人员对比基序I和II空间结构发现, 它们有类似于RecA超家族的折叠形式, 可形成两个共价连接的球形区域, 即RecA样蛋白, 每个球形区域内的5个 $\beta$ 折叠被5个 $\alpha$ 螺旋所包围<sup>[8]</sup>, 两个球形区域之间裂缝内的ATP结合位点能有效地结合并水解ATP。DDX解旋酶包含RNA结合结构域Ia、Ib和V; ATP结合结构域Q、I、II, ATP和RNA结合位点协调结构域III, ATP水解结构域VI, 基序IV功能目前还不明确, 可能与RNA结合有关(图1)。在这9个相对保守的基序内, 氨基酸序列存在一定的可变性, 但D-E-A-D序列与Q基序上游的苯丙氨酸在家族内的所有分子中恒定不变, 是DDX解旋酶的特征<sup>[9]</sup>。此外, 所有的DDX解旋酶侧翼均有长度范围从几个到几百个氨基酸的辅助性N和C末端, 该段存在较大变异性, 通常认为与酶的修饰、活性调节、蛋白-蛋白相互作用及特定功能相关<sup>[10]</sup>。

#### 2 DDX解旋酶的分子生物学功能

##### 2.1 与RNA结合并参与RNA代谢调控

DDX家族分子的核心结构域能够与ssRNA、

**[基金项目]** 国家自然科学基金重大研究计划项目(No. 91842104)。Project supported by Major Research Plan of the National Natural Science Foundation of China (No. 91842104)

**[作者简介]** 王沐(1995-), 男, 硕士生, 主要从事肝脏炎症癌转化的研究, E-mail: wangmu19951208@126.com

**[通信作者]** 侯晋(HOU Jin, corresponding author), 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事肝癌发生发展和免疫治疗的分子调控机制研究, E-mail: houjin@immunol.org

dsRNA、RNA-DNA 杂交双链结合, 激活解旋酶活性<sup>[11]</sup>, 随后 DDX 分子与 RNA 分离, 使得解旋后的 RNA 释放。目前, 已发现 DDX 分子能够参与 RNA 代谢调节的各个方面, 包括 RNA 转录、翻译、剪切、输出、降解等多个过程。在转录层面, DDX5 和 DDX17 可通过结合长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 调节染色质状态, 激活下游转录因子从而调控靶基因 mRNA 的转录<sup>[4]</sup>。在翻译层面, DDX2A 通过解开 mRNA 二级结构, 使 mRNA 与核糖体小亚基结合, 随后 DDX2B 进入发挥协同作用促进核糖体小亚基扫描定位 AUG 起始密码子, 二者通过结合 mRNA 5' UTR 区进而招募 43S 起始前复合物进行蛋白的翻译<sup>[12]</sup>。DDX6 通过结合 mRNA 中的重塑 CDS 顺式元件, 将长链 mRNA 靶向运输到内质网中进行翻译, 同时 DDX6 也参与某些 miRNA 的翻译沉默<sup>[13]</sup>, 参与亲本 mRNA 的清除并为细胞重编程作准备<sup>[14]</sup>。

DDX21 通过结合 mRNA 3'UTR 区的 G-四链体功能结构域直接抑制 mRNA 的翻译过程<sup>[15-16]</sup>。在 RNA 剪接方面, DDX46 特异性结合剪接体组装过程中 U2 snRNA 的茎环结构, 密切监视 U2 分支位点识别区从而指导 U2 与 pre-mRNA 之间正确的碱基互补配对, 促进 U2 对 U4/U5/U6 tri-snRNP 的招募, 确保活性剪接体的剪接保真性, 使剪接体顺利组装并沿 pre-mRNA 向前移动<sup>[17-18]</sup>。在 RNA 输出方面, DDX19 能够通过真核细胞核孔复合体表面的复合体蛋白 214、输出因子 Gle1 和六磷酸肌醇, 从 mRNP 中去除转运因子复合物 Nxf1·Nxt1, 防止 mRNA 重新导入细胞核从而确保 mRNA 输出的方向性<sup>[19-22]</sup>。在 RNA 降解方面, 有报道 DDX48 能够行使无义介导的 RNA 衰变功能<sup>[23-24]</sup>。此外, 在 RNA-蛋白复合物 (如 P 小体和应激颗粒) 的动态转换, 以及核糖核蛋白的装配等方面, DDX 分子也扮演着重要角色<sup>[25]</sup>。

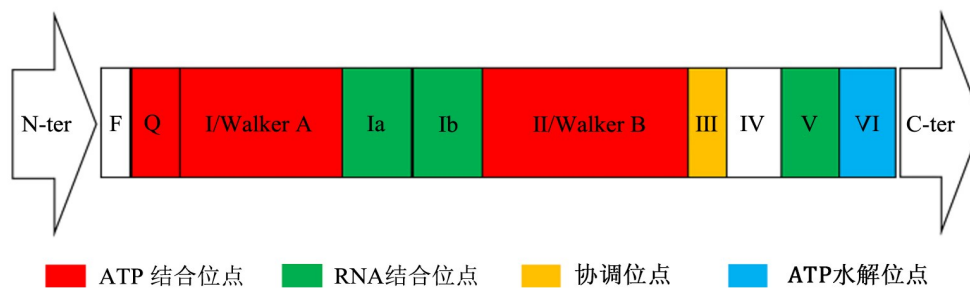


图1 DDX解旋酶线性保守序列

## 2.2 与细胞内蛋白相互作用行使细胞生物学效应

DDX 分子在 N 端或 C 端侧翼区中具有蛋白质结合结构域或二聚化结构域, 侧翼区是 DDX 翻译后修饰和蛋白-蛋白相互作用的关键调节区, 影响着解旋酶的活性与特定功能的发挥。当 DDX 分子与细胞内蛋白结合后能够调控 RNA 与组蛋白修饰、染色质活化、DNA 修复和细胞周期进展等过程, 从而产生广泛的生物学效应。DDX5 能够与 DNA 甲基转移酶 3 和胸腺嘧啶糖基化酶作用以控制 CpG 岛的甲基化进而调控基因转录<sup>[4]</sup>, 还能够结合三空腔结构蛋白质组 (trithorax group, trxG) 蛋白和多梳抑制复合体 2 (polycomb repressive complex 2, PRC2), 并于组蛋白处富集以维持 H3K4me3 和 H3K27me3 水平<sup>[26]</sup>。DDX46 能够在细胞遭受病毒感染时招募 m6A 去甲基化酶 ALKBH5, 使线粒体抗病毒信号蛋白和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 受体相关因子等接头分子的 mRNA 发生去甲基化修饰, 抑制干扰素 (interferon, IFN) 表达<sup>[27]</sup>。DDX1 能够参与细胞 DNA 损伤修复, 与复制时序调节因子协同募集到 DNA 双链断裂区域, 通过保护末端切除产生的单链

DNA 促进损伤 DNA 的同源重组<sup>[28]</sup>。DDX11 能够与 Hsp90 和 Timeless 蛋白相互作用, 维持有丝分裂期姐妹染色单体的凝聚态, 促进姐妹染色单体的分离, 保证细胞顺利分裂<sup>[29-30]</sup>。DDX24 能够通过其 P/A/E/xxS 结构域结合泛素特异性蛋白酶 7 (ubiquitin-specific protease 7, USP7), 发生去泛素化修饰, 进而在细胞内始终保持稳定浓度存在而不被蛋白酶体降解, 从而确保参与后续的 pre-rRNA 加工, 以及 p53 功能的抑制, 进而参与细胞周期进展和细胞凋亡调控等<sup>[31]</sup>。DDX3X 能够通过直接的蛋白-蛋白相互作用激活酪氨酸激酶 1ε (casein kinase 1ε, CK1ε), 随后 CK1ε 磷酸化下游底物参与细胞内信号转导的调控, 进而调节细胞分化发育甚至肿瘤的发生发展; 同时 CK1ε 与 DDX3X 的作用是相互的, 当 CK1ε 活化后, 能够通过其激酶活性反作用于 DDX3X, 使其发生磷酸化修饰或别构抑制, 降低 DDX3X RNA 依赖的 ATP 酶活性<sup>[32]</sup>。

## 3 DDX解旋酶家族参与调控多种生理和病理过程

### 3.1 参与模式识别受体介导的天然免疫应答

在抗病毒天然免疫应答尤其是 IFN 表达的过程

中, DDX 家族分子发挥重要的调控作用(图 2)。DDX3 能够增强 Toll 样受体和视黄酸诱导基因蛋白 I (retinoic acid induced gene protein I, RIG-I; 又称 DDX58) 样受体下游的 TANK 结合激酶 1 (TANK binding kinase 1, TBK1) 的活化, 或直接与 RIG-I 结合增强其对病毒 RNA 的识别, 以促进 IFN 的表达<sup>[33-36]</sup>。DDX41 能够通过 DEAD 结构域直接结合逆转录病毒的 DNA-RNA 杂交双链, 并与环磷酸鸟苷合酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)协同激活 IFN 基因刺激因子(stimulator of interferon gene, STING), 进而促进下游 IFN- $\beta$  的表达<sup>[37]</sup>。在鼠白血病病毒感染过程中, DDX41 可以激活小鼠巨噬细胞中抗病毒天然免疫应答的活化<sup>[38-40]</sup>。DDX60 能与 RIG-I 结合, 介导 poly (I:C) 和丙肝病毒诱导的 RIG-I 活化, 并促进下游 IFN 的表达, DDX6 能够与 DDX60 协同增强此过程<sup>[41-43]</sup>。体内实验也同样证实 DDX60 是小鼠胚胎成纤维细

胞、脾 CD11c<sup>+</sup> 细胞和腹膜巨噬细胞中 RIG-I 活化的重要辅助因子<sup>[44]</sup>。DDX50 能够与 RIG-I 协同启动抗病毒信号通路, 激活下游 IFN 的转录<sup>[45]</sup>。DDX1、DDX21 和 DHX36 形成的细胞内复合体可以在树突状细胞中直接活化下游 TIR 结构域的转接蛋白(TIR-domain containing adaptor inducing interferon, TRIF), 进而诱导 IFN 的表达<sup>[46]</sup>。在负向调控机体抗病毒天然免疫应答方面 DDX 家族分子亦发挥重要作用。DDX19 能够通过抑制 TBK1、核因子  $\kappa$ -B 激酶抑制因子  $\epsilon$  (inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase epsilon, IKK $\epsilon$ ) 和 IFN 调节因子 3 (interferon regulatory factor 3, IRF3) 的相互作用, 以及 TBK1 和 IKK $\epsilon$  的降解, 进而抑制 IFN 的表达<sup>[47-48]</sup>。DDX25 也能够通过抑制 IRF3 和 NF- $\kappa$ B 的活化, 从而负向调控 IFN 的表达和抗病毒天然免疫应答<sup>[49]</sup>。

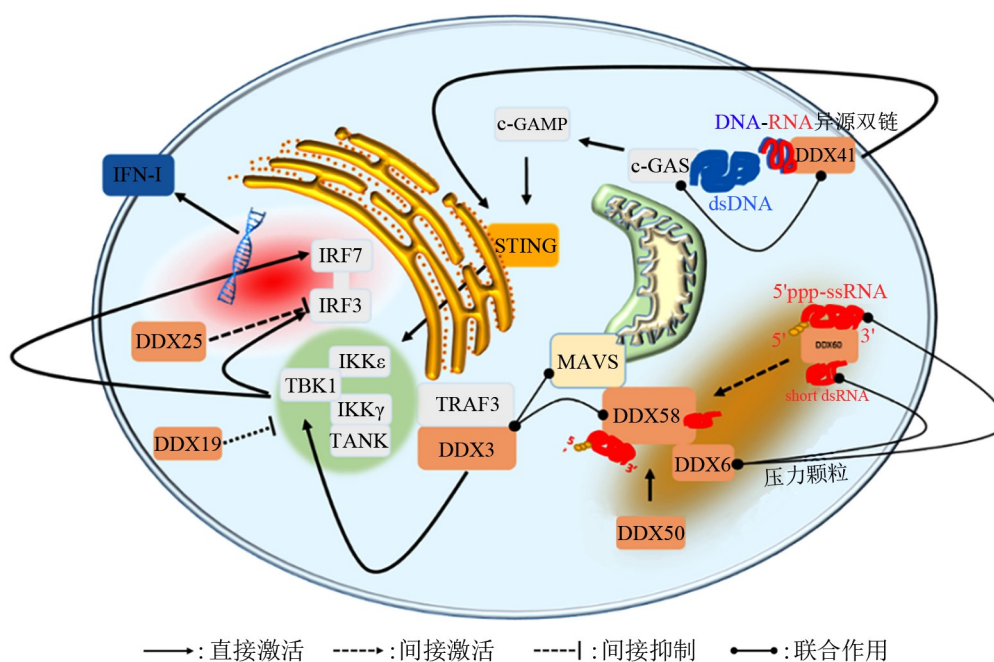


图2 DDX家族分子参与调控IFN表达信号通路的活化

### 3.2 参与机体代谢与代谢性疾病的发生

目前研究发现, DDX 家族分子在机体糖脂代谢过程中发挥重要调控作用。在糖代谢调控过程中, DDX1 能与胰岛素 mRNA 编码区结合并促进胰岛素的翻译, 但用棕榈酸酯处理胰岛  $\beta$  细胞时会使 DDX1 的 295 位丝氨酸发生磷酸化, 导致 DDX1 从胰岛素 mRNA 结合位点处解离, 并使胰岛素翻译水平下降。在高脂饮食小鼠模型中同样发现 DDX1 磷酸化增高的现象, 且这种胰岛素翻译抑制发生在血糖升高之前的早期阶段, 从而提示在肥胖和糖尿病发生过程中, 胰岛素抵抗和胰岛素分泌绝对不足两方面因素

最终均可能导致血糖的升高<sup>[50]</sup>。另有研究<sup>[51]</sup>发现, 在胰岛  $\beta$  细胞中 DDX1 能够调控 mRNA 的可变剪切, 可产生数百种表达电压门控钙通道蛋白的可变剪切转录本, 从而调控钙离子内流依赖的胰岛素分泌, 同样揭示了 DDX1 在调控胰岛素分泌中的重要作用。此外, 在胰岛  $\beta$  细胞中 DDX58 能够与类固醇受体共激活因子(steroid receptor coactivator, Src)结合抑制 Src 活性, 进而抑制胰岛  $\beta$  细胞的增殖, 从而加剧糖尿病发生发展<sup>[52]</sup>。

DDX3 和 DDX5 与脂代谢密切相关。DDX3 的表达降低与肝脂肪化进展密切相关, DDX3 的表达降



低能够导致肝细胞内脂质沉积,机制为DDX3能促进肝细胞核因子4(hepatocyte nuclear factor 4, HNF4)同源二聚体形成,促进HNF4对微粒体甘油三酯转运蛋白(microsomal triglyceride transfer protein, MTP)启动子的激活,进而促进VLDL的装配和脂质转运<sup>[53]</sup>。DDX5能够维持血管平滑肌细胞的稳态<sup>[54]</sup>,也能通过血浆氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, oxLDL)抑制RNA m6A甲基转移酶Mettl3对巨噬细胞清道夫受体1(macrophage scavenger receptor 1, MSR1)mRNA的m6A甲基化修饰,从而抑制其mRNA降解,上调并维持MSR1的表达,进而促进巨噬细胞对血浆脂质摄取、内皮细胞脂质沉积和动脉粥样硬化的发生<sup>[55]</sup>。

### 3.3 在肿瘤发生发展关键信号通路中发挥调控作用

**3.3.1 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路** Wnt/ $\beta$ -catenin通路异常激活常导致肿瘤发生。在肝细胞癌中,DDX39增加细胞核中 $\beta$ -catenin的表达,通过增强Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的活化加剧肝癌细胞的迁移,并且临床数据显示肝癌中DDX39的表达水平与肝癌进展分期成正相关,并成为肝癌预后的独立判断因素<sup>[56]</sup>。DDX26则通过增强Wnt抑制因子1(Wnt inhibitory factor-1, WIF-1)的表达抑制Wnt/ $\beta$ -catenin通路活化,从而发挥抑制肿瘤进展的作用<sup>[57]</sup>。在食管鳞状细胞癌的研究中发现,DDX5可以与 $\beta$ -catenin直接相互作用促进其入核,随后 $\beta$ -catenin激活cyclin D1和c-Myc的表达促进肿瘤进展<sup>[58]</sup>。在吉非替尼耐药的非小细胞肺癌中DDX17的表达水平明显升高,体外实验证实DDX17可以通过胞质穿梭过程激活 $\beta$ -catenin,促进其从E-cadherin/ $\beta$ -catenin复合物中解离,增加 $\beta$ -catenin的入核和靶向耐药基因的转录,而沉默DDX17后肿瘤细胞能够恢复对吉非替尼的敏感性<sup>[6]</sup>,从而提出了吉非替尼耐药的潜在干预靶点。

**3.3.2 JAK-STAT 通路** IFN及其活化的JAK激酶(Janus kinase)-信号转导子和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)信号通路在促发肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤进展和肿瘤免疫治疗中发挥重要作用。研究发现,肝癌组织中DDX58的表达降低与患者较差的预后密切相关<sup>[59]</sup>,DDX58的CARD结构域能够与蛋白磷酸酶SHP1的SH2结构域竞争性结合STAT1的SH2-TA结构域,增强IFN效应信号通路JAK1-STAT1的磷酸化活化,进而增强IFN- $\alpha$ 的在肝癌中的治疗效果<sup>[60]</sup>。但是亦有研究认为乳腺癌中STAT1是治疗抵抗特征性基因,其下游的DDX58在乳腺癌治疗抵抗和肿瘤细胞扩增中高表达并发挥促进乳腺癌进展的作用。研究<sup>[60]</sup>发现,乳腺癌肿瘤微环境中的间质细胞可以通过释放

外泌体,并包裹内源性非编码RNA作用于乳腺癌实质细胞,激活STAT1和DDX58表达,从而促进肿瘤细胞Notch3的转录和活化,驱动乳腺癌的放疗抵抗和耐药产生。

**3.3.3 Akt/mTOR 通路** 在肿瘤进展的复杂调控网络中,Akt-mTOR(mammalian target of rapamycin)通路是促进肿瘤发展的重要信号通路。胃癌组织中DDX5的表达显著上调并与患者较差的预后密切相关<sup>[62]</sup>。研究<sup>[63]</sup>发现,DDX5能够介导mTOR的磷酸化,使cyclin D1表达增加从而促进胃癌增殖,并进一步筛选出非编码RNA miR-5590-3p,其在胃癌组织中能够直接作用于DDX5的3' UTR,进而抑制DDX5的表达和该通路的活化,靶向DDX5/mTOR/S6K1可能是胃癌治疗的潜在新思路。在急性髓系白血病中,DDX58的CARD结构域能够与Src的SH3结构域结合,通过抑制Src的活性进而抑制Akt/mTOR通路,抑制髓系祖细胞增殖和干细胞活性,并产生诱导分化效应,同样是治疗急性粒细胞白血病的有力靶点<sup>[64]</sup>。

## 4 靶向DDX家族分子的肿瘤治疗策略

### 4.1 DDX解旋酶激活/抑制剂联合放疗

放疗能够通过DDX58介导IFN诱导基因(interferon stimulated gene, ISG)的表达,在辐射刺激下,内源性sncRNA U1和U2易位至细胞质,促进DDX58-RNA复合物的形成并启动IFN信号来抑制肿瘤细胞生长;此外辐射造成的DNA损伤会活化受体-互作蛋白(receptor-interacting protein, RIP)和多聚(ADP-核糖)聚合酶1[poly(ADP-ribose) polymerase 1, PARP-1]促进肿瘤的程序性坏死和非ISG依赖性凋亡,因此DDX58的配体作为诱导激活剂能使肿瘤细胞对放疗更为敏感<sup>[65]</sup>。由于低剂量dsRNA激活DDX58诱导低水平促炎因子释放,而高剂量dsRNA激活DDX58后则会导致肿瘤细胞凋亡<sup>[66]</sup>,因此目前可能通过研发含有外源茎环结构的5'磷酸化短链RNA活性的疫苗充当配体,以最大化激活DDX58实现放疗增敏效果<sup>[67]</sup>。新近研究<sup>[68]</sup>发现,感染新城疫病毒(new disease virus, NDV)的乳腺癌细胞DDX58发生活化,通过上调TNF凋亡诱导配体(TNF related apoptosis inducing ligand, TRAIL)等促凋亡因子,下调B细胞淋巴瘤/白血病-2(B cell lymphoma/leukemia 2, BCL-2)和杆状病毒IAP重复株3(baculoviral IAP repeat containing 3, BIRC3)等抗凋亡蛋白,同样能够诱导乳腺癌细胞的凋亡。除DDX58激动剂外,DDX3抑制剂RK-33在临床前研究中也取得了成功<sup>[69]</sup>。RK-33能够抑制肿瘤细胞暴露于辐射后的ATP消耗,通过抑制线粒体电子传递链蛋白的翻译,减少细胞耗氧量和细胞

内 ATP 的浓度,使活性氧自由基增加,阻止肿瘤细胞启动 DNA 修复程序,从而达到乳腺癌的放疗增敏效果<sup>[70]</sup>。

#### 4.2 DDX 解旋酶抑制剂联合化疗

目前就肿瘤化疗已开发出系列针对 DDX 的小分子化合物,部分已显示出良好的抗肿瘤特性,包括 ATP 酶活性的抑制剂、RNA 结合活性的抑制剂,以及与特定蛋白相互作用的抑制剂。例如 DDX2 抑制剂 Elisabatin A1 和 Allolaurinterol 2 可以与 DDX2A 竞争 ATP 结合位点,阻止其与 mRNA 的结合,并能在低剂

量下对肺癌和乳腺癌细胞产生毒性杀伤<sup>[71]</sup>。显然 DDX 抑制剂的研发及联合传统化疗药物在肿瘤化疗中具有一定的应用前景(表 1),同时 DDX 家族分子也是具有肿瘤抑制效果的干预靶点。但鉴于其重要的生理功能,DDX 解旋酶抑制剂的研发仍面临风险和挑战,且相关报道已证实部分 DDX 基因敲除小鼠呈现胚胎纯合致死结局,因此仍需进一步探索 DDX 分子作为治疗靶点的潜在价值以及临床转化的可行性。

表 1 靶向 DDX 解旋酶的小分子化合物

DDX 解旋酶	靶向小分子化合物	作用机制	当前研究与应用状态	抗肿瘤效果
DDX2/DDX48	金丝桃素	ATP 解旋酶活性抑制剂	临床前试验	某些实体肿瘤
	Hisppuristanol	抑制解旋酶与 RNA 结合	临床前试验	血液系统肿瘤
	Pateamine A/Rocaglates	抑制 RNA 介导的 DDX2 整合导致翻译起始抑制	临床前试验	实体瘤、血液系统肿瘤
	Elisabatin/Allolaurinterol	与解旋酶竞争结合 ATP	细胞水平评估	肺癌、乳腺癌等实体瘤
DDX3	5'二磷酸-三磷酸利巴韦林	低剂量下 ATP 酶拮抗剂/高剂量下别构抑制剂	FDA 批准	实体瘤、血液系统肿瘤
	阿拉泊韦	低剂量下 ATP 酶拮抗剂/高剂量下别构抑制剂	临床 III 期	实体瘤
	RK-33	结合 DDX3 并抑制解旋酶活性	临床前试验	增强放疗敏感性
	Ketorolic salt 罗丹宁/三嗪衍生物	抑制 DDX3 表达 抑制解旋酶与 ATP 结合	临床前试验 离体组织试验进行	口腔癌 未界定
DDX5	RX-5902	ATP 解旋酶活性抑制剂	临床 I / II 期	实体瘤
DDX58	Hiltonol	DDX58 模拟(激活剂)	临床 I / II 期	胶质瘤
	RGT100	DDX58 模拟(激活剂)	临床 I 期	淋巴瘤

## 5 结 语

DDX 解旋酶家族分子种类复杂且功能各异,有许多未知特性尚待挖掘。比如有人发现 DDX 解旋酶能够在 DNA 层面发挥调控作用,DDX43 既有 RNA 解旋活性又有 3'-5'DNA 解旋活性,这颠覆了传统意义上的对 DDX 解旋酶的定义,把 DDX 解旋酶同 DNA 联系在了一起,但是促进 DNA 解旋的详细机制是什么,还需要后续深入探索<sup>[72]</sup>。在营养物质代谢方面,DDX 解旋酶能够影响糖脂等生命有机能量分子的转化,在机体肥胖、胰岛素抵抗、脂质沉积以及代谢性炎症方面发挥重要调控作用。在免疫应答方面 DDX 解旋酶仅局限于天然免疫尤其是抗病毒天然免疫过程,通过充当模式识别受体或作为其协同因子介导干扰素效应的产生,但是有关机体适应性免疫应答以及在自身免疫疾病中是否具有调节意义目前仍乏善可陈。目前,业界更为关注的是 DDX 解旋酶

在肿瘤发生发展过程中所扮演的角色,尤其是发现新的能够和 DDX 发生相互作用的核酸和蛋白分子作为肿瘤干预靶点的潜在价值已经愈发明晰,如已经被开发出来的具有特异性磷酸化模式的 RNA 寡核苷酸激动剂等,这能够为肿瘤的免疫治疗开启一扇更加宽敞的大门。综上,克服目前研究的局限,进一步明确 DDX 解旋酶在细胞内的分子调控网络,将为理解生命过程中的基本科学问题发挥重要的推动作用。

## [参 考 文 献]

- [1] CORDIN O, BANROQUES J, TANNER N K, et al. The DEAD-box protein family of RNA helicases[J]. *Gene*, 2006, 367: 17-37. DOI: 10.1016/j.gene.2005.10.019.
- [2] DOÑATE-MACIÁN P, JUNGFLAISCH J, PÉREZ-VILARÓ G, et al. The TRPV4 channel links calcium influx to DDX3X activity and viral infectivity[J/OL]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2307[2020-03-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5998047/>. DOI:10.1038/s41467-018-04776-7.

- [3] BRENNAN R, HAAP-HOFF A, GU L L, et al. Investigating nucleocytoplasmic shuttling of the human DEAD-box helicase DDX3[J]. *Eur J Cell Biol*, 2018, 97(7): 501-511. DOI:10.1016/j.ejcb.2018.08.001.
- [4] XING Z, MA W K, TRAN E J. The DDX5/Dbp2 subfamily of DEAD-box RNA helicases[J/OL]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2019, 10(2): e1519[2020-03-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6560643/>. DOI:10.1002/wrna.1519.
- [5] HUANG J H, KU W C, CHEN Y C, et al. Dual mechanisms regulate the nucleocytoplasmic localization of human DDX6[J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7: 42853[2020-03-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5316971/>. DOI:10.1038/srep42853.
- [6] LI K, MO C F, GONG D, et al. DDX17 nucleocytoplasmic shuttling promotes acquired gefitinib resistance in non-small cell lung cancer cells via activation of  $\beta$ -catenin[J]. *Cancer Lett*, 2017, 400: 194-202. DOI:10.1016/j.canlet.2017.02.029.
- [7] SARKAR M, GHOSH M K. DEAD box RNA helicases: crucial regulators of gene expression and oncogenesis[J]. *Front Biosci*, 2016, 21: 225-250. DOI:10.2741/4386.
- [8] MEIER-STEPHENSON V, MROZOWICH T, PHAM M, et al. DEAD-box helicases: the Yin and Yang roles in viral infections[J]. *Biotechnol Genet Eng Rev*, 2018, 34(1): 3-32. DOI: 10.1080/02648725.2018.1467146.
- [9] LINDER P, JANKOWSKY E. From unwinding to clamping-the DEAD box RNA helicase family[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, 12(8): 505-516. DOI:10.1038/nrm3154.
- [10] SONG H, JI X H. The mechanism of RNA duplex recognition and unwinding by DEAD-box helicase DDX3X[J/OL]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3085[2020-03-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6626043/>. DOI:10.1038/s41467-019-11083-2.
- [11] TALWAR T, VIDHYASAGAR V, QING J, et al. The DEAD-box protein DDX43 (HAGE) is a dual RNA-DNA helicase and has a K-homology domain required for full nucleic acid unwinding activity[J/OL]. *J Biol Chem*, 2017, 292(25): 10429-10443[2020-03-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5481555/>. DOI: 10.1074/jbc.M117.774950.
- [12] ZHONG X L, PERSAUD L, MUHARAM H, et al. Eukaryotic translation initiation factor 4A down-regulation mediates interleukin-24-induced apoptosis through inhibition of translation[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(5): 153[2020-03-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5977126/>. DOI:10.3390/cancers10050153.
- [13] DÍEZ J, JUNGFLAISCH J. Translation control: Learning from viruses, again[J/OL]. *RNA Biol*, 2017, 14(7): 835-837[2020-03-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5546540/>. DOI: 10.1080/15476286.2017.1325068.
- [14] KAMI D, KITANI T, NAKAMURA A, et al. The DEAD-box RNA-binding protein DDX6 regulates parental RNA decay for cellular reprogramming to pluripotency[J/OL]. *PLoS One*, 2018, 13(10): e0203708[2020-03-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6166933/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0203708.
- [15] MCRAE E K S, BOOY E P, MOYA-TORRES A, et al. Human DDX21 binds and unwinds RNA guanine quadruplexes[J/OL]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(11): 6656-6668[2020-03-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5499804/>. DOI: 10.1093/nar/gkx380.
- [16] MCRAE E K S, DAVIDSON D E, DUPAS S J, et al. Insights into the RNA quadruplex binding specificity of DDX21[J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2018, 1862(9): 1973-1979. DOI:10.1016/j.bbagen.2018.06.009.
- [17] WU G W, ADACHI H, GE J H, et al. Pseudouridines in U2 snRNA stimulate the ATPase activity of Prp5 during spliceosome assembly[J/OL]. *EMBO J*, 2016, 35(6): 654-667[2020-03-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4801943/>. DOI:10.15252/embj.201593113.
- [18] TANG Q, RODRIGUEZ-SANTIAGO S, WANG J, et al. SF3B1/Hsh155 HEAT motif mutations affect interaction with the spliceosomal ATPase Prp5, resulting in altered branch site selectivity in pre-mRNA splicing[J/OL]. *Genes Dev*, 2016, 30(24): 2710-2723[2020-03-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5238730/>. DOI: 10.1101/gad.291872.116.
- [19] LIN D H, CORREIA A R, CAI S W, et al. Structural and functional analysis of mRNA export regulation by the nuclear pore complex[J/OL]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2319[2020-03-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5998080/>. DOI:10.1038/s41467-018-04459-3.
- [20] KUBITSCHHECK U, SIEBRASSE J P. Kinetics of transport through the nuclear pore complex[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2017, 68: 18-26. DOI: 10.1016/j.semcdb.2017.06.016.
- [21] ADAMS R L, MASON A C, GLASS L, et al. Nup42 and IP<sub>6</sub> coordinate Gle1 stimulation of Dbp5/DDX19B for mRNA export in yeast and human cells[J/OL]. *Traffic*, 2017, 18(12): 776-790[2020-03-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5677552/>. DOI:10.1111/tra.12526.
- [22] LAMICHHANE R, HAMMOND J A, PAUSZEK R F 3rd, et al. A DEAD-box protein Acts through RNA to promote HIV-1 Rev-RRE assembly[J/OL]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(8): 4632-4641[2020-03-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5416872/>. DOI:10.1093/nar/gkx206.
- [23] RYU I, WON Y S, HA H, et al. eIF4A3 phosphorylation by CDKs affects NMD during the cell cycle[J/OL]. *Cell Rep*, 2019, 26(8): 2126-2139.e9[2020-03-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30784594/>. DOI:10.1016/j.celrep.2019.01.101.
- [24] IWATANI-YOSHIHARA M, ITO M, ISHIBASHI Y, et al. Discovery and characterization of a eukaryotic initiation factor 4A-3-selective inhibitor that suppresses nonsense-mediated mRNA decay[J]. *ACS Chem Biol*, 2017, 12(7): 1760-1768. DOI:10.1021/acschembio.7b00041.
- [25] HONDELE M, SACHDEV R, HEINRICH S, et al. DEAD-box ATPases are global regulators of phase-separated organelles[J]. *Nature*, 2019, 573(7772): 144-148. DOI:10.1038/s41586-019-1502-y.
- [26] GIRAUD G, TERRONE S, BOURGEOIS C F. Functions of DEAD box RNA helicases DDX5 and DDX17 in chromatin organization and transcriptional regulation[J/OL]. *BMB Rep*, 2018, 51(12): 613-622[2020-03-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6330936/>.
- [27] ZHENG Q L, HOU J, ZHOU Y, et al. The RNA helicase DDX46 inhibits innate immunity by entrapping m<sup>6</sup>A-demethylated antiviral transcripts in the nucleus[J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(10): 1094-1103. DOI:10.1038/ni.3830.
- [28] LI L, POON H Y, HILDEBRANDT M R, et al. Role for RIF1-interacting partner DDX1 in BLM recruitment to DNA double-strand



- breaks[J]. *DNA Repair (Amst)*, 2017, 55: 47-63. DOI: 10.1016/j.dnarep.2017.05.001.
- [29] KHURANA N, BAKSHI S, TABASSUM W, et al. Hsp90 is essential for Chl1-mediated chromosome segregation and sister chromatid cohesion[J/OL]. *mSphere*, 2018, 3(3): e00225-18[2020-03-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5990887/>. DOI: 10.1128/mSphere.00225-18.
- [30] CORTONE G, ZHENG G, PENSIERI P, et al. Interaction of the Warsaw breakage syndrome DNA helicase DDX11 with the replication fork-protection factor Timeless promotes sister chromatid cohesion[J/OL]. *PLoS Genet*, 2018, 14(10): e1007622[2020-03-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6179184/>. DOI: 10.1371/journal.pgen.1007622.
- [31] GEORGES A, MARCON E, GREENBLATT J, et al. Identification and characterization of USP7 targets in cancer cells[J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 15833[2020-03-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6203733/>. DOI: 10.1038/s41598-018-34197-x.
- [32] DOLDE C, BISCHOF J, GRÜTER S, et al. A CK1 FRET biosensor reveals that DDX3X is an essential activator of CK1ε[J/OL]. *J Cell Sci*, 2018, 131(1): jcs207316[2020-03-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5818060/>. DOI: 10.1242/jcs.207316.
- [33] HE Y, ZHANG D, YANG Y F, et al. A double-edged function of DDX3, as an oncogene or tumor suppressor, in cancer progression (Review) [J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(3): 883-892. DOI: 10.3892/or.2018.6203.
- [34] TASCHUK F, CHERRY S. DEAD-Box Helicases: Sensors, regulators, and effectors for antiviral defense[J/OL]. *Viruses*, 2020, 12(2): 181 [2020-03-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7077277/>. DOI: 10.3390/v12020181.
- [35] SZAPPANOS D, TSCHISMAROV R, PERLOT T, et al. The RNA helicase DDX3X is an essential mediator of innate antimicrobial immunity[J/OL]. *PLoS Pathog*, 2018, 14(11): e1007397[2020-03-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6283616/>. DOI: 10.1371/journal.ppat.1007397.
- [36] GU L L, FULLAM A, MCCORMACK N, et al. DDX3 directly regulates TRAF3 ubiquitination and acts as a scaffold to co-ordinate assembly of signalling complexes downstream from MAVS[J]. *Biochem J*, 2017, 474(4): 571-587. DOI: 10.1042/BCJ20160956.
- [37] STAVROU S, AGUILERA A N, BLOUCH K, et al. DDX41 recognizes RNA/DNA retroviral reverse transcripts and is critical for in vivo control of Murine Leukemia virus infection[J/OL]. *MBio*, 2018, 9(3): e00923[2020-03-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5989071/>. DOI: 10.1128/mBio.00923-18.
- [38] CHEAH J J C, HAHN C N, HIWASE D K, et al. Myeloid neoplasms with germline DDX41 mutation[J]. *Int J Hematol*, 2017, 106(2): 163-174. DOI: 10.1007/s12185-017-2260-y.
- [39] JIANG Y, ZHU Y P, QIU W C, et al. Structural and functional analyses of human DDX41 DEAD domain[J/OL]. *Protein Cell*, 2017, 8(1): 72-76[2020-03-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5233616/>. DOI: 10.1007/s13238-016-0351-9.
- [40] JIANG Y, ZHU Y P, LIU Z J, et al. The emerging roles of the DDX41 protein in immunity and diseases[J/OL]. *Protein Cell*, 2017, 8(2): 83-89[2020-03-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5291771/>. DOI: 10.1007/s13238-016-0303-4.
- [41] NUNEZ R D, BUDT M, SAENGER S, et al. The RNA Helicase DDX6 associates with RIG-I to augment induction of antiviral signaling[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(7): e1877[2020-03-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6073104/>. DOI: 10.3390/ijms19071877.
- [42] LUMB J H, LI Q, POPOV L M, et al. DDX6 represses aberrant activation of interferon-stimulated genes[J/OL]. *Cell Rep*, 2017, 20(4): 819-831[2020-03-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5551412/>. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.06.085.
- [43] MA H W, YE W, CHEN H S, et al. In-cell western assays to evaluate hantaan virus replication as a novel approach to screen antiviral molecules and detect neutralizing antibody titers[J/OL]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, 7: 269[2020-03-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5476785/>. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00269.
- [44] OSHIUMI H, MIYASHITA M, OKAMOTO M, et al. DDX60 is involved in RIG-I-dependent and independent antiviral responses, and its function is attenuated by virus-induced EGFR activation[J]. *Cell Rep*, 2015, 11(8): 1193-1207. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.04.047.
- [45] HAN P J, YE W, LV X, et al. DDX50 inhibits the replication of dengue virus 2 by upregulating IFN-β production[J]. *Arch Virol*, 2017, 162(6): 1487-1494. DOI: 10.1007/s00705-017-3250-3.
- [46] CAO X, XUE Y J, DU J L, et al. Induction and suppression of innate antiviral responses by hepatitis A virus[J/OL]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 1865[2020-03-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6107850/>. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01865.
- [47] ZHANG K L, ZHANG Y F, XUE J, et al. DDX19 inhibits type I interferon production by disrupting TBK1-IKKε-IRF3 interactions and promoting TBK1 and IKKε degradation[J]. *Cell Rep*, 2019, 26(5): 1258-1272.e4. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.01.029.
- [48] OKAMURA M, YAMANAKA Y, SHIGEMOTO M, et al. Depletion of mRNA export regulator DBP5/DDX19, GLE1 or IPPK that is a key enzyme for the production of IP6, resulting in differentially altered cytoplasmic mRNA expression and specific cell defect[J/OL]. *PLoS One*, 2018, 13(5): e0197165[2020-03-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5945018/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0197165.
- [49] FENG T T, SUN T, LI G H, et al. DEAD-box helicase DDX25 is a negative regulator of type I interferon pathway and facilitates RNA virus infection[J/OL]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, 7: 356[2020-03-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5543031/>. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00356.
- [50] LI Z H, ZHOU M G, CAI Z K, et al. RNA-binding protein DDX1 is responsible for fatty acid-mediated repression of insulin translation[J/OL]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(22): 12052-12066[2020-03-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6294501/>. DOI: 10.1093/nar/gky867.
- [51] ZHONG W, LI Z H, ZHOU M G, et al. DDX1 regulates alternative splicing and insulin secretion in pancreatic β cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 500(3): 751-757. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.04.147.
- [52] PAN Y, LI G M, ZHONG H G, et al. RIG-I inhibits pancreatic β cell proliferation through competitive binding of activated Src[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 28914[2020-03-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4923948/>. DOI: 10.1038/srep28914.
- [53] TSAI T Y, WANG W T, LI H K, et al. RNA helicase DDX3 maintains lipid homeostasis through upregulation of the microsomal triglyceride transfer protein by interacting with HNF4 and SHP[J/OL]. *Sci Rep*,

- 2017, 7: 41452[2020-03-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5269733/>. DOI:10.1038/srep41452.
- [54] FAN Y, CHEN Y K, ZHANG J, et al. Protective role of RNA helicase DEAD-box protein 5 in smooth muscle cell proliferation and vascular remodeling[J]. *Circ Res*, 2019, 124(10): e84-e100. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.314062.
- [55] ZHAO W T, WANG Z, SUN Z W, et al. RNA helicase DDX5 participates in oxLDL-induced macrophage scavenger receptor 1 expression by suppressing mRNA degradation[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 366(2): 114-120. DOI:10.1016/j.yexcr.2018.03.003.
- [56] ZHANG T, MA Z J, LIU L J, et al. DDX39 promotes hepatocellular carcinoma growth and metastasis through activating Wnt/ $\beta$ -catenin pathway[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(6): 675[2020-03-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5986742/>. DOI:10.1038/s41419-018-0591-0.
- [57] LUI K Y, ZHAO H, QIU C H, et al. Integrator complex subunit 6 (INTS6) inhibits hepatocellular carcinoma growth by Wnt pathway and serve as a prognostic marker[J/OL]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 644 [2020-03-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5596937/>. DOI:10.1186/s12885-017-3628-3.
- [58] MA Z C, FENG J, GUO Y R, et al. Knockdown of DDX5 inhibits the proliferation and tumorigenesis in esophageal cancer[J]. *Oncol Res*, 2017, 25(6): 887-895. DOI:10.3727/096504016X14817158982636.
- [59] HOU J, ZHOU Y, ZHENG Y Y, et al. Hepatic RIG-I predicts survival and interferon- $\alpha$  therapeutic response in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(1): 49-63. DOI:10.1016/j.ccr.2013.11.011.
- [60] XU X X, WAN H, NIE L, et al. RIG-I: a multifunctional protein beyond a pattern recognition receptor[J/OL]. *Protein Cell*, 2018, 9(3): 246-253[2020-03-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5829270/>. DOI:10.1007/s13238-017-0431-5.
- [61] BOELENS M C, WU T J, NABET B Y, et al. Exosome transfer from stromal to breast cancer cells regulates therapy resistance pathways[J/OL]. *Cell*, 2014, 159(3): 499-513[2020-03-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4283810/>. DOI:10.1016/j.cell.2014.09.051.
- [62] WU N, HAN Y Y, LIU H M, et al. MiR-5590-3p inhibited tumor growth in gastric cancer by targeting DDX5/AKT/m-TOR pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(3): 1491-1497. DOI:10.1016/j.bbrc.2018.07.068.
- [63] DU C, LI D Q, LI N, et al. DDX5 promotes gastric cancer cell proliferation in vitro and in vivo through mTOR signaling pathway [J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7: 42876[2020-03-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5316961/>. DOI:10.1038/srep42876.
- [64] LI X Y, JIANG L J, CHEN L, et al. RIG-I modulates Src-mediated AKT activation to restrain leukemic stemness[J]. *Mol Cell*, 2014, 53(3): 407-419. DOI:10.1016/j.molcel.2013.12.008.
- [65] BOURQUIN C, POMMIER A, HOTZ C. Harnessing the immune system to fight cancer with Toll-like receptor and RIG-I-like receptor agonists[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 154: 104192. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.03.001.
- [66] ELION D L, COOK R S. Harnessing RIG-I and intrinsic immunity in the tumor microenvironment for therapeutic cancer treatment[J/OL]. *Oncotarget*, 2018, 9(48): 29007-29017[2020-03-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6034747/>. DOI:10.18632/oncotarget.25626.
- [67] RANO A D R, PAREKH A D, PITRODA S P, et al. Cancer therapies activate RIG-I-like receptor pathway through endogenous non-coding RNAs[J/OL]. *Oncotarget*, 2016, 7(18): 26496-26515[2020-03-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5041995/>. DOI:10.18632/oncotarget.8420.
- [68] WU Y B, WU X Q, WU L H, et al. The anticancer functions of RIG-I-like receptors, RIG-I and MDA5, and their applications in cancer therapy[J]. *Transl Res*, 2017, 190: 51-60. DOI:10.1016/j.trsl.2017.08.004.
- [69] KUKHANOVA M K, KARPENKO I L, IVANOV A V. DEAD-box RNA helicase DDX3: Functional properties and development of DDX3 inhibitors as antiviral and anticancer drugs[J/OL]. *Molecules*, 2020, 25(4): 1015[2020-03-18]. <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/4/1015>. DOI: 10.3390/molecules25041015.
- [70] HEERMA VAN VOSS M R, VESUNA F, BOL G M, et al. Targeting mitochondrial translation by inhibiting DDX3: a novel radiosensitization strategy for cancer treatment[J/OL]. *Oncogene*, 2018, 37(1): 63-74[2020-03-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5756132/>. DOI:10.1038/onc.2017.308.
- [71] TILLOTSON J, KEDZIOR M, GUIMARÃES L, et al. ATP-competitive, marine derived natural products that target the DEAD box helicase, eIF4A[J/OL]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, 27(17): 4082-4085[2020-03-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5593424/>. DOI:10.1016/j.bmcl.2017.07.045.
- [72] TANU T, VENKATASUBRAMANIAN V, JENNIFER Q, et al. The DEAD-box protein DDX43 (HAGE) is a dual RNA-DNA helicase and has a K-homology domain required for full nucleic acid unwinding activity[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(25):10429-10433. DOI: 10.1074/jbc.M117.774950.

[收稿日期] 2020-03-19

[修回日期] 2020-08-22

[本文编辑] 党瑞山