

DEAD box家族蛋白与大肠癌

沈翠翠, 黄培

沈翠翠, 黄培, 无锡市第二人民医院中医科 江苏省无锡市 214002

黄培, 副主任医师, 主要从事肿瘤综合治疗方面的研究.

基金项目: 江苏省2013年度普通高校研究生科研创新计划基金资助项目, No. CXLX13-824.

作者贡献分布: 本文综述由沈翠翠完成; 黄培审校.

通讯作者: 黄培, 副主任医师, 214002, 江苏省无锡市崇安区学前街道中山路68号, 无锡市第二人民医院中医科.
hp3036@sina.com
电话: 0510-68568132

收稿日期: 2016-02-17

修回日期: 2016-02-29

接受日期: 2016-03-08

在线出版日期: 2016-06-28

Role of DEAD box family in colorectal cancer

Cui-Cui Shen, Pei Huang

Cui-Cui Shen, Pei Huang, Department of Traditional Chinese Medicine, the Second People's Hospital of Wuxi, Wuxi 214002, Jiangsu Province, China

Supported by: Regular College Graduate Research and Innovation Project of Jiangsu Province, No. CXLX13-824.

Correspondence to: Pei Huang, Associate Chief Physician, Department of Traditional Chinese Medicine, the Second People's Hospital of Wuxi, 68 Zhongshan Road, Chong'an District, Wuxi 214002, Jiangsu Province, China. hp3036@sina.com

Received: 2016-02-17

Revised: 2016-02-29

Accepted: 2016-03-08

Published online: 2016-06-28

Abstract

Colorectal cancer is one of the most common

gastrointestinal tumors, posing a serious threat to human health. The DEAD box family plays an important role in RNA processing, such as transcription, pre-mRNA splicing and mRNA export and translation. Studies have shown that dysregulated expression of many RNA helicases exists in tumors, and some RNA helicases are involved in cell differentiation, cell cycle, apoptosis, oncogene expression and tumor drug resistance. This review aims to elucidate the research progress about the role of the DEAD box family in colorectal cancer.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: DEAD box family; Colorectal cancer; Mechanism of action

Shen CC, Huang P. Role of DEAD box family in colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2811-2816 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2811.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2811>

摘要

大肠癌是常见的消化系统肿瘤之一, 严重威胁着人类健康. DEAD box家族在RNA加工过程中发挥重要作用, 能够利用水解ATP产生的能量参与前mRNA剪接、翻译起始、mRNA转运、核蛋白体生成、RNA降解以及线粒体和细胞核内RNA转录后加工等生物学过程. 已有研究表明多种RNA螺旋酶在肿瘤中表达失调, 部分RNA螺旋酶参与细胞分化、细胞周期、细胞凋亡、癌基因表达和肿瘤耐药基因表达的调控. 本文就DEAD

背景资料

大肠癌的发生发展伴随着癌基因的抑癌基因的失活和激活, 是一个多阶段的复杂的生物学过程. 随着分子生物学技术的深入研究, 发现DEAD box家族基因和蛋白与大肠癌的发生、发展关系密切, 是研究大肠癌新的治疗靶点.

同行评议者

胡兵, 副研究员, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

■ 研发前沿

DEAD box蛋白在癌症的发展过程中发挥着重要作用, 所有这些蛋白被认为同时具有致癌和抑癌的作用. DEAD box家族蛋白的确切功能可能是高度肿瘤和/或结构依赖性的, 并且可以受到他们相关蛋白的影响.

box对大肠癌生理、生化影响的研究进展作一简要综述.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: DEAD box家族; 大肠癌; 作用机制

核心提示: rck/p54能够促进基因细胞mRNA的翻译增殖和恶性转移; 大肠癌中p68呈现高表达和显著的泛素化; DDX3同时具有致癌和肿瘤抑制功能.

沈翠翠, 黄培. DEAD box家族蛋白与大肠癌. 世界华人消化杂志 2016; 24(18): 2811-2816 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2811.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2811>

0 引言

大肠癌是常见的消化系肿瘤之一, 严重威胁着人类健康^[1]. 随着社会经济的快速发展, 环境的改变及居民的生活方式、饮食结构的改变, 我国的结直肠癌由低发病率向高发病率开始转变^[2]. 现在越来越多的研究^[3]表明, 大肠癌的发生发展伴随着癌基因的抑癌基因的失活和激活, 是一个多阶段的复杂的生物学过程. 随着分子生物学技术的深入研究, 现已发现DEAD box家族基因和蛋白与大肠癌的发生、发展关系密切, 是研究大肠癌新的靶点. 本文就DEAD box家族对大肠癌生理、生化影响的研究进展作一简要综述.

1 DExD/H-box家族及其生物学效应

DExD/H-box家族蛋白一般包含8-9个保守的基序: 基序Q、基序I、基序Ia、基序Ib、基序II、基序III、基序IV、基序V、基序VI. 根据保守基序II中保守氨基酸的不同, DExD/H-box家族可分为多个亚家族, 如DEAD-box亚家族、DEAH-box亚家族、Ski2-like-box亚家族、NS3亚家族、Upfl亚家族、Rig-I-like-box亚家族等^[4-6]. 基于具有良好表征的DNA解旋酶的同源性, 以及对体外一些原型成员表现出RNA解旋酶的活性的观察, 已证实DExD/H蛋白是一种ATP依赖的RNA解旋酶^[7]. 然而, 现代一些研究^[8-10]认为, 作为一种RNA解旋酶, 部分DExD/H box蛋白可作为RNA的“伴侣”, 通过对局部RNA解旋从而促进RNA结构的优化,

或通过介导RNA-蛋白质关联/解离作为一种RNP酶存在.

这些蛋白在RNA的合成和功能, 包括mRNA前体加工、核糖体合成、RNA输出和翻译等过程中发挥着重要作用, 这些过程涉及RNP复合物的解离以及复杂的RNA结构的调制. 大部分DExD/H-box蛋白与这一细胞过程相关联, 该家族的许多成员最初通过对突变体的研究, 如RNA加工、核糖体识别生物合成和翻译等特定部位缺陷, 从而认识到RNA解旋对这些蛋白发挥生物学作用至关重要^[11]. 然而, 有证据证明DExD/H家族蛋白在细胞中具有多种功能, 但存在部分蛋白可能不要求他们的RNA具有解旋酶活性^[7,11]. 虽然DExD/H-box蛋白在解旋酶的核心表现出相当的保守序列和结构同源性. 但N-和C-末端结构域是高度发散的, 通过与特定的RNA底物相互作用或与其他因素相互作用而具有某些特异性. 有报告显示DExD/H-box家族部分蛋白, 通过互动的转录机制, 发挥组件转录调控的重要作用^[12].

这些研究表明, DExD/H蛋白既可以通过调节转录成核因子和其他共调节因子的转录起始复合物招募转录因子, 或由通过与复合物中多种因素相互作用从而稳定起始复合物. 因此, DExD/H-box家族在基因转录中发挥着重要作用.

2 DEAD box家族与癌症

DEAD box RNA解旋酶在核糖核酸代谢中发挥重要作用, 是大型多蛋白复合物的组成部分. 这个家族的成员共享一个包含九个保守结构域的保守核心, 包括特征D-E-A-D结构域(D-E-A-D由天冬氨酸-谷氨酸-丙氨酸-天冬氨酸组成); 这些结构域赋予ATP水解和RNA解旋功能^[8,13]. 然而, 许多DEAD box蛋白是多功能的, 并由他们不同的N端和C端结构域形成多种功能, 大量研究报道^[14-16]指出, DEAD box蛋白在细胞增殖和/或细胞恶性转化中起着关键作用. 因此, 这些蛋白的表达或功能调控发生紊乱会导致癌症发展或恶化.

DEAD box蛋白包括DDX1、DDX3、DDX6、DDX5和DDX17, 这些蛋白在癌症的发展过程中发挥着重要作用. 有趣的是, 所有这些蛋白被认为同时具有致癌和抑癌的作用.

然而, 最新研究^[17]提出, DEAD box家族蛋白的确切功能可能是高度肿瘤和/或结构依赖性的, 并且可以受到他们相关蛋白的影响。

3 DEAD box家族在大肠癌中的作用

3.1 rck/p54过表达对大肠癌的影响 rck/p54属于DEAD box蛋白/RNA解旋酶家族, 是一种54 kDa的胞浆蛋白, 并且由于融合到免疫球蛋白重链基因*IgH*过表达而具有多种功能, 如翻译起始、预mRNA剪接和核糖体组装^[18]。rck基因通过对人类B淋巴细胞株rck8中t(11;14)(q23; q32)易位而被首次克隆出来^[19]。该基因在他的第一个内含子已经被打破, 并在*IgH*基因中被t(11; 14)易位。研究^[20]发现, rck/p54在人脑、骨骼肌、肺组织中表达很低, 但是在这些组织起源的肿瘤中表达显著。这些结果表明, rck/p54在细胞增殖和恶变中有重要作用。最近, 爪蟾rck/p54同源的xp54与rck/p54同源性达94%, 被证明具有RNA解旋酶的活性。据推测, 在非洲爪蟾卵子大量生产的过程中, xp54对机体存储的mRNA进行有效翻译的募集或提高mRNA的翻译是必需的^[21]。研究^[22]认为DEAD box蛋白/RNA解旋酶家族主要作用于mRNA, 这种mRNA有茎和环三级结构。能显著标记DEAD box蛋白的eIF4A, 联合p220和帽结合蛋白eIF4E在翻译起始中具有重要作用。在细胞中, eIF-4A或以游离形式存在, 或存在于eIF-4F复合体中, 该复合体可以与mRNA交互以促进其翻译^[23]。因此, rck/p54能够促进基因细胞mRNA的翻译、增殖和恶性转移。

临床试验通过免疫组织化学研究^[24]发现, 28例直肠癌患者中, 54%的患者表现出DEAD box/RNA解旋酶过度表达。基于这些发现, 在直肠癌肿瘤中, rck/p54有可能通过促进一些癌基因的翻译或生长相关基因而促进细胞增殖和致癌。此外, DEAD box蛋白MrDb是*c-myc*基因的一个靶蛋白, 可以显著地促进细胞增殖。有研究^[25]表明rck/p54参与了癌基因如*c-myc*、*E1A*或其他生长相关基因的mRNA翻译, 这可能是因为rck/p54本身与癌基因*c-myc*、*E1A*或其他生长相关基因等相关联。据报道^[26], eIF-4E作为一种翻译起始因子形成三元复合体与起始因子-4A DEAD box蛋白和P220, 其过表达可引起细胞的增殖和恶性转化。然而, 虽然rck/p54在转录中的机制尚不清楚, 但推测高水平

rck/p54可以抑制mRNA的正常翻译。研究表明, rck/p54在翻译水平的过表达可有助于细胞增殖和恶性转化。但具体某些基因促进其mRNA的翻译而致癌, 仍值得进一步研究。

3.2 p68过表达和泛素化对大肠癌的影响 p68(DDX5)是DEAD box蛋白家族的原型成员之一, 是第一个被证明具有体外RNA解旋酶活性的蛋白^[27]。p68是剪接体复合物质谱分析中参与剪接体共纯化的蛋白之一, 表明其参与RNA剪接。进一步研究^[28]证实, p68是一种必需的剪接蛋白, 主要作用在U1 snRNA-50剪接双位。有趣的是, 一项与果蝇脆性X蛋白FMR1相关性研究^[29]表明, 果蝇同源物p68(Dmp68/RM62)能够同时纯化FMR1和Arg2(RNA诱导的沉默复合物的组分), 而且是RNA所需要的, 这表明p68存在其他潜在功能。p68蛋白的表达已被证明是受生长和发育调节的, 表明该蛋白可能在细胞增殖中有重要作用。此外, 在细胞周期中, p68在核定位中表现出显著的变化, 细胞间期p68主要在核仁排出, 但在末期他似乎与新生的核仁相关, 表明他可能是与细胞周期依赖性调节相一致^[30,31]。此外, 在体内, p68与生长调节之间的关系显得更为复杂^[17]。

研究^[32]证实, p68在良性和恶性大肠癌中过表达, 呈现为翻译后修饰。免疫组织化学检查正常和癌变的肠组织显示, 肿瘤组织在上皮细胞中p68高表达, 且细胞核染色呈强阳性。大肠癌中的p68 mRNA水平未呈现非特异性的增加^[33,34]。肿瘤中泛素介导的降解缺陷的研究^[35]表明, 野生型的c-Myc, 即光通常泛素化和降解的26S蛋白酶, 被稳定在伯基特淋巴瘤细胞上, 这些细胞中该蛋白酶本身功能受损。结直肠癌中p68泛素化更明显, 这种泛素化过程可以在以下几种情况中加速: (1)部分其他翻译后p68的改型, 有利于泛素化; (2)一种增加活性的相关E3连接; (3)去泛素化酶缺陷^[36-38]。

此外, 正常大肠组织中的p68表达较少。目前尚不清楚是否是由于正常肠组织中p68蛋白发生修饰或切割。体外翻译的p68蛋白表观分子量为68 kDa, 和细胞系接近, 且未发现65 kDa的裂解产物, 这仍需要进一步研究^[39]。此外, 确定p68的泛素化是否代表一种功能性蛋白, 或是否由于核定位变化导致其成为具有改变功能的蛋白具有重要的研究价值。p68表达的增加和翻译后修饰形式的存在和异常的p68, 均

■创新盘点

本文对解旋酶相关疾病的认识在分子学机制上提供了一个新的视角, 对各种解旋酶的研究不仅有利于特殊疾病的诊断和治疗, 同样可以对癌症和相关疾病的预防和进一步的治疗提供帮助。

■应用要点

本文对DEAD box家族蛋白和基因在大肠癌中的作用进行综述, 进一步分析和研究这些基因或蛋白在大肠癌中的分子机制等, 对准确评估大肠癌的严重性和预后等具有重要的临床意义。

可出现在早期进行性结直肠癌中^[6,7]。p68在某些细胞转化过程中未明显体现, 他们仍可以促进肿瘤细胞的增殖和转移^[7]。即使p68过表达/修改在肿瘤发展的早期阶段相对其他细胞是一个简单的“症状”, 这些生化异常对结肠上皮肿瘤可能是一个有用诊断标志物。这对患者基础疾病及结直肠腺癌(如溃疡性结肠炎)的监测可能具有重要的价值。

3.3 DDX3对大肠癌的影响 近年来DDX3已经获得许多关注, 他在病毒的复制(包括HIV、HBV、HCV)中具有重要作用^[6,7]。因此, 小分子抑制剂靶向DDX3 RNA结合位点可作为抗病毒的潜在治疗方案。然而, 许多研究已经证明在多细胞进程中, DDX3及其同源基因(*Ded1p*)参与调节基因表达, 包括转录, 前mRNA剪接和mRNA的输出和翻译功能, 这与其他DEAD box蛋白有关^[4-6]。此外, DDX3也参与细胞周期调控和细胞凋亡, 这在癌症发展中具有重要作用。表明DDX3同时具有致癌和肿瘤抑制功能。

一项肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的研究发现, *DDX3*基因在肝癌中过表达, 并表明DDX3的异位表达刺激肝癌细胞锚定非依赖性生长。这些发现表明: (1)DDX3过度表达抑制E-cadherin的表达, 增加乳腺癌细胞链的运动; (2)EMT诱导蛋白-蜗蛋白表达所需要的^[40]。DDX3能够促进周期蛋白E1翻译起始, 从而促进G₁/S过渡和促进细胞生长; 这与先前仓鼠tsE24细胞的报道一致^[7], 在DDX3中tsE24有温度敏感突变, 表现出在非允许温度期有G₁突变。另一项研究^[41]表明, DDX3具有抗凋亡功能。DDX3在阻断肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)调节的凋亡中发挥了重要作用, 这与TRAIL受体2(TRAIL-R2/DR5)相关, 能够阻断凋亡信号; 这一发现与DDX3中siRNA敲除可以增加TRAIL-R2-介导的细胞凋亡一致, 并且在乳腺癌细胞系表达低水平DDX3对抗体靶向该受体更为敏感。

除了致癌作用外, 有研究^[7]证实DDX3具有肿瘤抑制功能。DDX3在肝癌中过度表达外, 随后的研究^[42]显示, DDX3在乙型肝炎阳性HCC患者中表达减少, 但丙型肝炎阳性患者未显现。此外, 研究^[43]还表明, 在非转化的小鼠细胞系NIH3T3中DDX3siRNA敲除导致细胞增殖增强, 过早进入S相, 伴随p21 waf1上调和

cyclin D1的下调。这些数据与DDX3可促进G₁/S过渡和细胞生长相矛盾。此外, 研究^[44]报道了在NIH3T3细胞中DDX3 siRNA结构性敲除可导致*ras*基因诱导的锚定非依赖性生长的增加。

对396例结直肠癌患者进行了队列生存分析, 结果表明DDX3具有重要的预后预测价值, 肿瘤组织中DDX3蛋白表达降低提示预后较差, 并且与远处转移风险升高有关^[40]。体外实验中对DDX3表达的抑制导致肿瘤细胞迁移和侵袭能力提高, 体内实验中抑制DDX3可以促进肿瘤的转移, 研究^[45]证实了DDX3主要是通过Snail/E钙蛋白途径调节细胞迁移和侵袭能力, 提示DDX3可以作为一个结直肠癌预后指标, 并且有可能成为结直肠癌治疗的一个新的靶点。在另一项研究^[46]中, DDX3的异位表达可抑制细胞生长。在一个p21依赖性方式中, 通过p21基因*waf1*启动子的转录激活, 而一些肿瘤细胞中通过克隆形成测定法可见DDX3的抑癌作用。同样, 在另一份报告中, DDX3被证明协同刺激P21*waf1* p53基因依赖性转录; 而且在肺癌中, DDX3与p21表达呈正相关, 并且DDX3/p53和p21表达减少与功能低下无复发生存相关^[47]。这两项研究支持DDX3具有抑癌作用, 主要通过激活p21基因的表达。

大多数结肠直大肠癌是由Wnt信号通路突变导致, 研究^[48,49]发现, 在结肠直肠癌患者中约39%DDX3过表达, 并且抑制DDX3导致Wnt信号降低和G₁期阻滞, 使得DDX3成为这些癌症治疗的目标。DDX3是Wnt信号的一个组成部分, 由RK-33靶向的DDX3是一种潜在的治疗方法。尽管先前的小鼠研究显示RK-33无相关的毒性, 未来的研究将需要在结直肠癌体内模型中进一步验证DDX3的抗癌活性^[6]。个性化的癌症治疗, 将该治疗调整到肿瘤一个特定的分子特征, 是未来癌症治疗的一个方向^[2-4]。研究^[49]表明, 大肠癌与DDX3表达密切相关, 在APC-野生型癌症中, 抑制DDX3可以有效的减少Wnt信号和G₁捕获。因此, DDX3抑制联合小分子抑制剂RK-33是未来治疗大肠癌的一个新课题。

4 结论

近年来, 虽然在大肠癌基因学的研究中取得了令人瞩目的进展, 但仍存在着许多未知的环节。DEAD box家族对大肠癌的抑癌及致癌相互矛

盾的结果, 有必要进行系统的研究, 进一步深入了解其作用机制, 信号的转导, 分子机制等. 相信随着这些方面研究的进一步深入, 必将对大肠癌的生理、生化、病理等的发病机制提供新的证据及治疗方案.

5 参考文献

- 1 Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1996. *CA Cancer J Clin* 1996; 46: 5-27 [PMID: 8548526 DOI: 10.3322/canjclin.46.1.5]
- 2 Koo JH, Leong RW, Ching J, Yeoh KG, Wu DC, Murdani A, Cai Q, Chiu HM, Chong VH, Rerknimitr R, Goh KL, Hilmi I, Byeon JS, Niaz SK, Siddique A, Wu KC, Matsuda T, Makharia G, Sollano J, Lee SK, Sung JJ. Knowledge of, attitudes toward, and barriers to participation of colorectal cancer screening tests in the Asia-Pacific region: a multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 126-135 [PMID: 22726471 DOI: 10.1016/j.gie.2012.03.168]
- 3 Yu JL, May L, Lhotak V, Shahrzad S, Shirasawa S, Weitz JL, Coomber BL, Mackman N, Rak JW. Oncogenic events regulate tissue factor expression in colorectal cancer cells: implications for tumor progression and angiogenesis. *Blood* 2005; 105: 1734-1741 [PMID: 15494427 DOI: 10.1182/blood-2004-05-2042]
- 4 Chang M, Collet B, Nie P, Lester K, Campbell S, Secombes CJ, Zou J. Expression and functional characterization of the RIG-I-like receptors MDA5 and LGP2 in Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *J Virol* 2011; 85: 8403-8412 [PMID: 21680521 DOI: 10.1128/JVI.00445-10]
- 5 Linder P, Lasko PF, Ashburner M, Leroy P, Nielsen PJ, Nishi K, Schnier J, Slonimski PP. Birth of the D-E-A-D box. *Nature* 1989; 337: 121-122 [PMID: 2563148 DOI: 10.1038/337121a0]
- 6 Tanner NK, Linder P. DExD/H box RNA helicases: from generic motors to specific dissociation functions. *Mol Cell* 2001; 8: 251-262 [PMID: 11545728 DOI: 10.1016/S1097-2765(01)00329-X]
- 7 Leung DW, Amarasinghe GK. Structural insights into RNA recognition and activation of RIG-I-like receptors. *Curr Opin Struct Biol* 2012; 22: 297-303 [PMID: 22560447 DOI: 10.1016/j.sbi.2012.03.011]
- 8 Jankowsky E, Gross CH, Shuman S, Pyle AM. Active disruption of an RNA-protein interaction by a DExH/D RNA helicase. *Science* 2001; 291: 121-125 [PMID: 11141562 DOI: 10.1126/science.291.5501.121]
- 9 Lorsch JR. RNA chaperones exist and DEAD box proteins get a life. *Cell* 2002; 109: 797-800 [PMID: 12110176 DOI: 10.1016/S0092-8674(02)00804-8]
- 10 Schwer B. A new twist on RNA helicases: DExH/D box proteins as RNPsases. *Nat Struct Biol* 2001; 8: 113-116 [PMID: 11175897 DOI: 10.1038/84091]
- 11 Rocak S, Linder P. DEAD-box proteins: the driving forces behind RNA metabolism. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004; 5: 232-241 [PMID: 14991003 DOI: 10.1038/nrm1335]
- 12 Abdelhaleem M. Do human RNA helicases have a role in cancer? *Biochim Biophys Acta* 2004; 1704: 37-46 [PMID: 15238243]
- 13 Akao Y, Seto M, Takahashi T, Kubonishi I, Miyoshi I, Nakazawa S, Tsujimoto Y, Croce CM, Ueda R.

- Molecular cloning of the chromosomal breakpoint of a B-cell lymphoma with the t(11; 14)(q23; q32) translocation. *Cancer Res* 1991; 51: 1574-1576 [PMID: 1997200 DOI: 10.1126/science.6610211]
- 14 Grandori C, Mac J, Siëbelt F, Ayer DE, Eisenman RN. Myc-Max heterodimers activate a DEAD box gene and interact with multiple E box-related sites in vivo. *EMBO J* 1996; 15: 4344-4357 [PMID: 8861962]
 - 15 Lazaris-Karatzas A, Montine KS, Sonenberg N. Malignant transformation by a eukaryotic initiation factor subunit that binds to mRNA 5' cap. *Nature* 1990; 345: 544-547 [PMID: 2348862 DOI: 10.1038/345544a0]
 - 16 Rabbitts TH. Chromosomal translocations in human cancer. *Nature* 1994; 372: 143-149 [PMID: 7969446 DOI: 10.1038/372143a0]
 - 17 Akao Y, Seto M, Yamamoto K, Iida S, Nakazawa S, Inazawa J, Abe T, Takahashi T, Ueda R. The RCK gene associated with t(11; 14) translocation is distinct from the MLL/ALL-1 gene with t(4; 11) and t(11; 19) translocations. *Cancer Res* 1992; 52: 6083-6087 [PMID: 1394235]
 - 18 Lodomery M, Wade E, Sommerville J. Xp54, the Xenopus homologue of human RNA helicase p54, is an integral component of stored mRNP particles in oocytes. *Nucleic Acids Res* 1997; 25: 965-973 [PMID: 9023105 DOI: 10.1093/nar/25.5.965]
 - 19 Akao Y, Marukawa O, Morikawa H, Nakao K, Kamei M, Hachiya T, Tsujimoto Y. The rck/p54 candidate proto-oncogene product is a 54-kilodalton D-E-A-D box protein differentially expressed in human and mouse tissues. *Cancer Res* 1995; 55: 3444-3449 [PMID: 7614484]
 - 20 Nakagawa Y, Morikawa H, Hirata I, Shiozaki M, Matsumoto A, Maemura K, Nishikawa T, Niki M, Tanigawa N, Ikegami M, Katsu K, Akao Y. Overexpression of rck/p54, a DEAD box protein, in human colorectal tumours. *Br J Cancer* 1999; 80: 914-917 [PMID: 10360675 DOI: 10.1038/sj.bjc.6690441]
 - 21 Seufert DW, Kos R, Erickson CA, Swalla BJ. p68, a DEAD-box RNA helicase, is expressed in chordate embryo neural and mesodermal tissues. *J Exp Zool* 2000; 288: 193-204 [PMID: 11069138 DOI: 10.1002/1097-010X(20001015)288:3<193::AID-JEZ1>3.0.CO;2-V]
 - 22 Fairman ME, Maroney PA, Wang W, Bowers HA, Gollnick P, Nilsen TW, Jankowsky E. Protein displacement by DExH/D "RNA helicases" without duplex unwinding. *Science* 2004; 304: 730-734 [PMID: 15118161 DOI: 10.1126/science.1095596]
 - 23 Linder P. Dead-box proteins: a family affair--active and passive players in RNP-remodeling. *Nucleic Acids Res* 2006; 34: 4168-4180 [PMID: 16936318 DOI: 10.1093/nar/gkl468]
 - 24 Neubauer G, King A, Rappsilber J, Calvio C, Watson M, Ajuh P, Sleeman J, Lamond A, Mann M. Mass spectrometry and EST-database searching allows characterization of the multi-protein spliceosome complex. *Nat Genet* 1998; 20: 46-50 [PMID: 9731529 DOI: 10.1038/1700]
 - 25 Iggo RD, Jamieson DJ, MacNeill SA, Southgate J, McPheat J, Lane DP. p68 RNA helicase: identification of a nucleolar form and cloning of related genes containing a conserved intron in yeasts. *Mol Cell Biol* 1991; 11: 1326-1333 [PMID:

■名词解释

DEAD box家族: DEAD box家族共享一个包含九个保守结构域的保守核心, 包括特征D-E-A-D结构域(D-E-A-D由天冬氨酸-谷氨酸-丙氨酸-天冬氨酸组成), 这些结构域赋予ATP水解和RNA解旋功能.

同行评价

RNA在生命系统中的重要性备受关注。作为RNA解旋酶中的重要家族, 对DEAD box家庭蛋白的功能及作用机制的进一步研究, 将为恶性肿瘤靶向治疗提供靶点, 实现治疗精准化。

- 1996094 DOI: 10.1128/MCB.11.3.1326]
- 26 Rosenwald IB, Rhoads DB, Callanan LD, Isselbacher KJ, Schmidt EV. Increased expression of eukaryotic translation initiation factors eIF-4E and eIF-2 alpha in response to growth induction by c-myc. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 6175-6178 [PMID: 8327497 DOI: 10.1073/pnas.90.13.6175]
- 27 Lamm GM, Nicol SM, Fuller-Pace FV, Lamond AI. p72: a human nuclear DEAD box protein highly related to p68. *Nucleic Acids Res* 1996; 24: 3739-3747 [PMID: 8871553 DOI: 10.1093/nar/24.19.3739]
- 28 Mooney SM, Grande JP, Salisbury JL, Janknecht R. Sumoylation of p68 and p72 RNA helicases affects protein stability and transactivation potential. *Biochemistry* 2010; 49: 1-10 [PMID: 19995069 DOI: 10.1021/bi901263m]
- 29 Causevic M, Hislop RG, Kernohan NM, Carey FA, Kay RA, Steele RJ, Fuller-Pace FV. Overexpression and poly-ubiquitylation of the DEAD-box RNA helicase p68 in colorectal tumours. *Oncogene* 2001; 20: 7734-7743 [PMID: 11753651 DOI: 10.1038/sj.onc.1204976]
- 30 Bates GJ, Nicol SM, Wilson BJ, Jacobs AM, Bourdon JC, Wardrop J, Gregory DJ, Lane DP, Perkins ND, Fuller-Pace FV. The DEAD box protein p68: a novel transcriptional coactivator of the p53 tumour suppressor. *EMBO J* 2005; 24: 543-553 [PMID: 15660129 DOI: 10.1038/sj.emboj.7600550]
- 31 Buszczak M, Spradling AC. The Drosophila P68 RNA helicase regulates transcriptional deactivation by promoting RNA release from chromatin. *Genes Dev* 2006; 20: 977-989 [PMID: 16598038 DOI: 10.1101/gad.1396306]
- 32 Schröder M. Human DEAD-box protein 3 has multiple functions in gene regulation and cell cycle control and is a prime target for viral manipulation. *Biochem Pharmacol* 2010; 79: 297-306 [PMID: 19782656 DOI: 10.1016/j.bcp.2009.08.032]
- 33 Huang JS, Chao CC, Su TL, Yeh SH, Chen DS, Chen CT, Chen PJ, Jou YS. Diverse cellular transformation capability of overexpressed genes in human hepatocellular carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 315: 950-958 [PMID: 14985104 DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.01.151]
- 34 Sun M, Song L, Zhou T, Gillespie GY, Jope RS. The role of DDX3 in regulating Snail. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1813: 438-447 [PMID: 21237216 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2011.01.003]
- 35 Lai MC, Chang WC, Shieh SY, Tarn WY. DDX3 regulates cell growth through translational control of cyclin E1. *Mol Cell Biol* 2010; 30: 5444-5453 [PMID: 20837705 DOI: 10.1128/MCB.00560-10]
- 36 Lin C, Yang L, Yang JJ, Huang Y, Liu ZR. ATPase/helicase activities of p68 RNA helicase are required for pre-mRNA splicing but not for assembly of the spliceosome. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 7484-7493 [PMID: 16107697 DOI: 10.1128/MCB.25.17.7484-7493.2005]
- 37 Fuller-Pace FV, Jacobs AM, Nicol SM. Modulation of transcriptional activity of the DEAD-box family of RNA helicases, p68 (Ddx5) and DP103 (Ddx20), by SUMO modification. *Biochem Soc Trans* 2007; 35: 1427-1429 [PMID: 18031238 DOI: 10.1042/BST0351427]
- 38 Iggo RD, Lane DP. Nuclear protein p68 is an RNA-dependent ATPase. *EMBO J* 1989; 8: 1827-1831 [PMID: 2527746]
- 39 Fukumura J, Noguchi E, Sekiguchi T, Nishimoto T. A temperature-sensitive mutant of the mammalian RNA helicase, DEAD-BOX X isoform, DBX, defective in the transition from G1 to S phase. *J Biochem* 2003; 134: 71-82 [PMID: 12944373 DOI: 10.1093/jb/mvg126]
- 40 Li Y, Wang H, Wang Z, Makhija S, Buchsbaum D, LoBuglio A, Kimberly R, Zhou T. Inducible resistance of tumor cells to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand receptor 2-mediated apoptosis by generation of a blockade at the death domain function. *Cancer Res* 2006; 66: 8520-8528 [PMID: 16951164 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4364]
- 41 Oliver PG, LoBuglio AF, Zhou T, Forero A, Kim H, Zinn KR, Zhai G, Li Y, Lee CH, Buchsbaum DJ. Effect of anti-DR5 and chemotherapy on basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133: 417-426 [PMID: 21901385 DOI: 10.1007/s10549-011-1755-0]
- 43 Sun M, Song L, Li Y, Zhou T, Jope RS. Identification of an antiapoptotic protein complex at death receptors. *Cell Death Differ* 2008; 15: 1887-1900 [PMID: 18846110 DOI: 10.1038/cdd.2008.124]
- 44 孙跃明. DDX3作为一个强效预后标志物其下调可以促进结直大肠癌的转移. *中华结直肠疾病电子杂志* 2015; 4: 19
- 45 Chao CH, Chen CM, Cheng PL, Shih JW, Tsou AP, Lee YH. DDX3, a DEAD box RNA helicase with tumor growth-suppressive property and transcriptional regulation activity of the p21waf1/cip1 promoter, is a candidate tumor suppressor. *Cancer Res* 2006; 66: 6579-6588 [PMID: 16818630 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2415]
- 46 Wu DW, Liu WS, Wang J, Chen CY, Cheng YW, Lee H. Reduced p21(WAF1/CIP1) via alteration of p53-DDX3 pathway is associated with poor relapse-free survival in early-stage human papillomavirus-associated lung cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 1895-1905 [PMID: 21325288 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2316]
- 47 Diaz Añel AM, Rossi MS, Espinosa JM, Güida C, Freitas FA, Kornblihtt AR, Zingales B, Flawia MM, Torres HN. MRNA encoding a putative RNA helicase of the DEAD-box gene family is up-regulated in trypomastigotes of *Trypanosoma cruzi*. *J Eukaryot Microbiol* 2000; 47: 555-560 [PMID: 11128707 DOI: 10.1111/j.1550-7408.2000.tb00089.x]
- 48 Bergkessel M, Reese JC. An essential role for the *Saccharomyces cerevisiae* DEAD-box helicase DHH1 in G1/S DNA-damage checkpoint recovery. *Genetics* 2004; 167: 21-33 [PMID: 15166134 DOI: 10.1534/genetics.167.1.21]
- 49 Xu R, Zhang S, Lu L, Cao H, Zheng C. A genome-wide analysis of the RNA helicase gene family in *Solanum lycopersicum*. *Gene* 2013; 513: 128-140 [PMID: 23111163 DOI: 10.1016/j.gene.2012.10.053]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079



9 771009 307056