

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2021.06.0664

· 综述 ·

NLRX1的生理功能及在呼吸系统疾病中的研究进展

肖江¹, 朱成杰², 商艳^{1,3*}, 白冲¹

1. 海军军医大学(第二军医大学)长海医院呼吸与危重症医学科, 上海 200433
2. 中国人民解放军 94804 部队卫生队, 上海 200434
3. 海军军医大学(第二军医大学)长海医院全科医学科, 上海 200433

[摘要] 核苷酸结合寡聚化结构域(NOD)和富含亮氨酸重复序列的家族蛋白X1(NLRX1)是NOD样受体(NLR)家族的一员,是免疫系统的重要调节因子。研究表明,NLRX1能够调控NF-κB信号和I型干扰素生成,调节活性氧的产生,参与自噬、细胞死亡和固有免疫反应,并影响JNK和MAPK途径。NLRX1与呼吸道病毒感染性疾病、慢性阻塞性肺疾病、阻塞型睡眠呼吸暂停低通气综合征和肺部肿瘤等疾病的发生、发展密切相关。因此,了解NLRX1在这些疾病中的作用及机制具有十分重要的意义。

[关键词] 富含亮氨酸重复序列的家族蛋白X1; 活性氧; 炎症; 核因子κB; 呼吸系统疾病

[中图分类号] R 56; R 341 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2021)06-0664-06

Physiological function of NLRX1 and its research progress in respiratory diseases

XIAO Jiang¹, ZHU Cheng-jie², SHANG Yan^{1,3*}, BAI Chong¹

1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Changhai Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China
2. Health Service Team, No. 94804 Troop of PLA, Shanghai 200434, China
3. Department of General Practice, Changhai Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] Nucleotide binding oligomerization domain (NOD) and leucine-rich-repeat-containing protein X1 (NLRX1), a member of the NOD-like receptor (NLR) family, is an important regulator of the immune system. Studies have shown that NLRX1 could regulate nuclear factor kappa B signaling and type I interferon generation, regulate reactive oxygen species production, participate in autophagy, cell death and innate immunity response, and affect c-Jun N-terminal kinase and mitogen-activated protein kinase pathways. NLRX1 is closely related to the development and progression of respiratory virus infection, chronic obstructive pulmonary disease, obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and lung tumors. Therefore, it is of great significance to understand the role and mechanism of NLRX1 in these diseases.

[Key words] leucine-rich-repeat-containing protein X1; reactive oxygen species; inflammation; nuclear factor kappa B; respiratory diseases

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2021, 42(6): 664-669]

核苷酸结合寡聚化结构域(nucleotide binding oligomerization domain, NOD)样受体(NOD-like receptor, NLR)家族是一类定位于细胞内的模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR),在人体有23个成员。根据其氨基末端结构域不同

分为5个亚族:(1)NLRC/NOD,含caspase募集结构域(caspase recruitment domain, CARD);(2)NLRP,含热蛋白结构域(pyrin domain, PYD);(3)NLRB,含杆状病毒抑制蛋白重复序列(baculovirus inhibitor repeat, BIR);

[收稿日期] 2020-02-25 [接受日期] 2020-03-31

[基金项目] 国家自然科学基金(81570020),海军军医大学(第二军医大学)长海医院科研基金(2019SLZ002,2019YXK018),上海市自然科学基金(21ZR1479200)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81570020), Scientific Research Fund of Changhai Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University) (2019SLZ002, 2019YXK018), and Natural Science Foundation of Shanghai (21ZR1479200)。

[作者简介] 肖江,硕士生.E-mail: www.dycyd.com@163.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161319, E-mail: shangyan751200@163.com

(4) NLRA, 含酸性转录活化结构域 (acidic transcriptional activation domain, AD); (5) 结构域未知的 NOD 和富含亮氨酸重复序列的家族蛋白 X (NOD and leucine-rich-repeat-containing protein X, NLRX) 亚族^[1]。大部分 NLR 家族成员可以调控 NF- κ B 信号通路、MAPK 信号通路和 IL-1 β 生成等, 参与抗感染免疫反应, 促进炎症细胞因子释放, 在多种生理反应中起重要作用。

NLRX1 也被称为 NOD5、NOD9, 是 NLR 家族的一员, 也是目前唯一针对线粒体的 PRR 家族成员^[2]。与其他 NLR 家族成员一样, NLRX1 在活化后也作为支架蛋白发挥作用, 促进多蛋白复合物形成。研究表明, NLRX1 能调控 NF- κ B 信号通路^[3-4] 和 I 型干扰素 (type I interferon, IFN- I) 生成^[3,5-7], 调节活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生^[8], 参与细胞死亡、自噬和固有免疫反应^[9-12], 并影响 JNK^[13] 和 MAPK 途径^[14], 也与许多呼吸系统疾病密切相关^[15-22]。本文就 NLRX1 的结构、功能及其在呼吸系统疾病中的作用进行综述。

1 NLRX1 的基本结构和分布

大部分 NLR 家族成员都含有氨基末端效应结构域、中心核苷酸结合寡聚结构域和羧基末端可变数量的富含亮氨酸重复序列 (leucine rich repeat, LRR)^[23]。与其他 NLR 家族成员不同, NLRX1 缺乏一个完全特征化的氨基末端, 其氨基末端唯一确定的结构域是含有 39 个氨基酸的线粒体靶向序列 (mitochondrial targeting sequence, MTS); 中间为保守的核苷酸结合寡聚结构域; NLRX1 的羧基末端具有其独特性, 由 7 个 LRR 和 1 个非特征的三螺旋束组成^[24], 这个三螺旋束可能具有多种功能, 如参与分子识别和支架形成等^[25]。NLRX1 能够被外源性侵入信号及内源性危险信号激活, 然后通过调节下游多条信号转导通路在机体自身免疫、炎症反应、胚胎发育、凋亡分化等生命过程中起重要调节作用^[25-26]。

人 *NLRX1* 基因位于 11 号染色体长臂 11q23.3, 其长度为 4 900 bp, 能够编码 1 008 个氨基酸, 与由 6 个亚基构成的 NOD 具有相似的同源序列, 功能上高度保守^[27], 作为免疫系统的调节因子在识

别病原方面起着核心作用。NLRX1 在人体内广泛分布于各类组织细胞, 尤其是能量需求高、代谢旺盛的组织器官如心脏、肌肉等, 这表明 NLRX1 与线粒体能量代谢关系密切。NLRX1 的定位尚未明确, 不仅存在于线粒体中^[8], 也少量存在于细胞质中^[3]。不同部位的 NLRX1 有着不同的功能, 定位于线粒体外膜的 NLRX1 与线粒体抗病毒信号蛋白 (mitochondrial antiviral-signaling protein, MAVS) 相互作用, 线粒体膜基质的 NLRX1 与内膜呼吸链复合物 III 密切相关; 而细胞质中的 NLRX1 能与核因子 κ B 抑制蛋白激酶 (inhibitor of nuclear factor kappa B kinase, IKK) 相互作用, 抑制 NF- κ B 信号转导通路^[4]。

2 NLRX1 的主要功能

2.1 调节模式识别受体信号 大多数 NLR 家族成员作为细胞质传感器发挥作用, 被激活后它们作为支架蛋白形成多蛋白复合物并促进炎症反应。作为炎症负性调节因子^[28], 细胞质中的 NLRX1 能与激活的肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6) 相互结合形成复合物^[3,29]。在脂多糖与 Toll 样受体 4 激活的情况下, NLRX1 和 TRAF6 的连接点 K63 迅速泛素化, 导致复合物分离。一旦复合物分离, NLRX1 的 LRR 结构域与已激活的 IKK 结合, 抑制 NF- κ B 信号转导通路^[3], 从而抑制炎症反应。除了负性调节 NF- κ B 信号外, NLRX1 还可以直接调节维甲酸诱导基因 (retinoic acid-inducible gene, RIG) - I 样受体 (RIG- I like receptor, RLR) 相关的模式识别受体信号^[30], 影响适应性免疫应答。

2.2 调节免疫系统功能 在病毒感染后, NLRX1 通过抑制 RIG- I、黑色素瘤分化相关基因 5 (melanoma differentiation-associated gene 5, MDA5) 和 MAVS 之间的相互作用, 减弱 IFN- I 信号^[5]。RIG- I 与 MAVS 作用后可以激活 NF- κ B、干扰素调节因子 3 和 7 产生 IFN- I, 从而抑制病毒感染^[31]; 此外, NLRX1 能与 caspase 8 相互作用, 加强机体固有免疫应答^[32]。

MAVS 是一种位于线粒体外膜的衔接蛋白, 许多分子如蛋白酶体 α 7 亚基 (proteasome subunit alpha type 7, PSMA7)、Fas 相关因子 1 (Fas-associated

factor 1, FAF1)、干扰素基因刺激蛋白(stimulator of interferon gene, STING)、双链RNA依赖性蛋白激酶(double-stranded RNA-dependent protein kinase, PKR)等都能与NLRX1相互作用,共同调节MAVS,影响固有免疫。PSMA7的一个亚单位功能与NLRX1类似,能抑制MAVS,减少IFN- α 的产生^[3]。同样,NLRX1可与STING(MAVS信号的组成部分)结合,抑制IFN- α 的生成^[6]。另一方面,FAF1可以破坏NLRX1-MAVS复合物、激活促炎途径并产生IFN- α ^[7]。此外,NLRX1还能与PKR竞争,维持干扰素调节因子1的功能,进而启动抗病毒免疫反应,产生与干扰素调节因子3不同的生理作用^[33]。这说明研究者们对NLRX1的抗病毒免疫应答作用存在一定争议,仍需进一步探讨。除此之外,可能仍有其他蛋白质能够与NLRX1相互作用,调节炎症反应和抗病毒免疫应答。

2.3 NLRX1与ROS 位于线粒体外膜上的NLRX1可以调节MAVS信号,而位于线粒体内膜和基质中的NLRX1能与呼吸链中的泛醌细胞色素C还原酶核心蛋白II相互作用,增强线粒体产生ROS的能力^[8]。ROS是真核细胞在电子转移过程中氧化代谢产物的统称,具有高度活性,是炎症反应及免疫反应的二级信号分子,在机体抵抗病原体的固有免疫应答中起着重要作用。膜结合烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶和线粒体是细胞内ROS的2个主要来源^[15]。NLRX1介导产生的ROS能诱导多种转录因子激活,并且通过激活JNK信号通路诱导细胞死亡,在肿瘤发生、顺铂诱导的耳毒性和细菌感染中具有重要作用^[25,34-36]。上述研究结果表明,NLRX1可以增加ROS的产生,并在多种生物学功能中发挥作用。

2.4 NLRX1与自噬 自噬是与细胞死亡、炎症和肿瘤发生等相关的重要生物学过程。NLRX1促进和调节自噬的作用已在多种疾病中被证实^[5,9-11]。在病毒感染后,增强自噬功能可以提高机体的病毒清除能力,细胞质内的病毒可在自噬过程中被捕获并转移到溶酶体,最终被分解和/或被模式识别受体感应,从而激活固有和适应性免疫反应^[37]。NLRX1能够通过线粒体Tu翻译延长因子(mitochondrial Tu translation elongation factor, TUFM)结合而增强自噬功能^[11]。TUFM能抑制

RIG-I信号转导,并影响自噬相关蛋白(autophagy related protein, ATG)5~12和ATG16配体1形成复合物。NLRX1和TUFM共同作用可以控制IFN- α 的产生、抑制自噬活动的减弱。此外,NLRX1还能与beclin 1-抗紫外线相关基因的产物蛋白复合物相互作用而调节自噬,该复合物对于调节细菌感染后的自噬至关重要^[12]。在A组链球菌相关研究中,NLRX1的缺失导致自噬体形成减少、细胞侵袭能力增强^[12]。李斯特菌的毒力因子李斯特溶血素O能够诱导巨噬细胞发生自噬,而NLRX1对李斯特菌诱导的自噬具有促进作用,相反,NLRX1缺乏可增加线粒体ROS的生成、降低细菌存活率^[9]。但当机体内存在肿瘤细胞时,NLRX1能维持线粒体代谢及溶酶体功能,在TNF诱导肿瘤细胞线粒体-溶酶体交互作用中发挥重要作用;当NLRX1被清除时,溶酶体功能受损,通过自噬引起的线粒体损伤减少^[10]。以上结果说明NLRX1通过多种途径调节自噬功能。

3 NLRX1与多种呼吸系统疾病的关系

对病原体的识别和炎症反应的激活是呼吸系统疾病免疫反应的重要组成部分。作为NLR家族的一员,NLRX1能调控NF- κ B信号通路和IFN- α 的生成,调节ROS的产生,参与自噬、细胞死亡和线粒体内固有免疫反应,并影响JNK和MAPK信号通路,与呼吸道病毒感染性疾病、慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、阻塞型睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)和肺部肿瘤等疾病的发生、发展密切相关。

3.1 呼吸道病毒感染 气道上皮屏障功能障碍使呼吸道继发感染的风险增加,病毒可与紧密连接复合物中的膜蛋白结合干扰连接蛋白之间的相互作用,从而破坏气道屏障功能。研究发现,鼻病毒能够通过增加ROS及病毒复制过程中产生的双链RNA(double-stranded RNA, dsRNA)破坏气道上皮的屏障功能^[15]。NLRX1能够识别dsRNA,并抑制RLR诱导的干扰素反应^[29]。感染鼻病毒后,NLRX1经聚肌胞苷酸[polyinosinic-polycytidylic acid, poly(I:C)]处理后转运到线粒体内膜,并在气道上皮细胞中重新分布,刺激线粒体ROS

生成^[15],这说明NLRX1影响气道上皮细胞的屏障功能及调节线粒体ROS生成。

同样,感染甲型流感病毒(influenza A virus, IAV)的NLRX1缺陷小鼠肺组织中表现为病毒复制能力增强,气道反应性和流感发病率都升高。进一步分析显示,NLRX1基因缺陷小鼠肺组织中白细胞募集明显增强、IFN- α 生成受阻,这与线粒体中聚合酶碱性蛋白1框架蛋白2(polymerase basic protein 1-frame 2, PB1-F2)诱导的细胞凋亡有关,而NLRX1可以保护巨噬细胞免受PB1-F2诱导的凋亡作用并保持其抗病毒功能^[16]。

感染猪繁殖与呼吸综合征病毒(porcine reproductive and respiratory syndrome virus, PRRSV)的猪肺泡巨噬细胞(porcine alveolar macrophage, PAM)与未感染PRRSV的PAM相比NLRX1表达明显上调,而灭活的PRRSV未能诱导NLRX1表达,这提示NLRX1表达的上调依赖于病毒的复制。进一步研究发现,NLRX1能够与PRRSV的非结构蛋白9相互作用,从而抑制PAM中PRRSV的复制^[17]。以上结果说明,NLRX1在多种呼吸道病毒感染性疾病中具有重要的调控作用。

3.2 COPD 肺泡巨噬细胞是小鼠和人类肺组织中表达NLRX1的主要细胞群^[18]。证据表明肺泡巨噬细胞与COPD的发病有关,长期吸烟可显著抑制COPD小鼠模型肺泡巨噬细胞中NLRX1的表达^[19]。在长期吸烟暴露可诱导炎症小体激活,进而抑制NLRX1的表达,最终导致IL-18活化、肺部炎症和肺气肿加重^[18]。在缺乏NLRX1的状态下,MAVS在长期吸烟诱导的过度炎症、气道重塑、蛋白水解、细胞死亡等过程中起着关键作用^[18];而NLRX1是MAVS的抑制剂^[29-30],补充NLRX1可减轻长期吸烟诱导的肺损伤^[18]。临床研究也证明,NLRX1在COPD患者肺组织中的表达受到抑制,并且这种抑制与COPD患者的气流受限程度存在很强的相关性^[19]。

3.3 OSAHS OSAHS是一种以夜间睡眠时反复出现打鼾伴呼吸暂停的上呼吸道堵塞为特征的疾病,该病可引起低氧血症、高碳酸血症,导致ROS增多、交感神经活性改变、炎症反应增强等一系列病理生理改变。研究发现,NLRX1的表达随着OSAHS患者病情的加重逐渐下调,且与炎症

因子和促炎症因子的表达水平呈显著负相关,而NLRX1表达下调解除了对炎症反应的抑制,导致软腭组织慢性炎症、组织增生、纤维化加重,从而引起气道阻塞,这可能是促进OSAHS患者病情不断进展的重要因素^[20]。

3.4 肺部肿瘤 既往关于NLRX1的研究大多数集中在宿主对病原体的免疫反应方面,新的研究表明NLRX1也是肿瘤发生的重要调控因子。Coutermarsh-Ott等^[21]对18项人类研究中公开的基因表达数据进行了回顾性评估,发现与正常肺组织相比肺部肿瘤组织中NLRX1表达上调。在氨基甲酸酯诱导的肺部肿瘤小鼠模型中,NLRX1^{-/-}小鼠相较于野生型小鼠对氨基甲酸酯暴露的敏感性增强,肺部肿瘤发生率显著增加,同时支气管相关淋巴组织的含量也显著增加,这说明NLRX1可抑制氨基甲酸酯诱导的肺部肿瘤形成^[21]。在肺转移瘤中, Ma等^[22]首次证明恶性肿瘤的肺转移与NLRX1的过度表达抑制RIG样解旋酶信号通路有关,而poly(I:C)可以通过MAVS解除NLRX1对RIG样解旋酶信号通路的抑制作用。

4 小结

NLRX1与呼吸道病毒感染性疾病、COPD、OSAHS和肺部肿瘤的发病密切相关。NLRX1的发现和研 究不仅拓展了呼吸系统疾病发病机制的研究领域,也给此类疾病的治疗带来了新的方向。NLRX1是NLR家族的一个独特成员,具有多种调节功能,但目前关于NLRX1在免疫信号调控途径方面的作用尚不完全清楚,并且在呼吸系统疾病中的研究主要集中在动物实验和细胞分子水平,尚缺乏足够的临床试验研究,有待进一步探索。

[参考文献]

- [1] MONIE T P. NLR activation takes a direct route[J]. Trends Biochem Sci, 2013, 38: 131-139.
- [2] ARNOULT D, SOARES F, TATTOLI I, GIRARDIN S E. Mitochondria in innate immunity[J]. EMBO Rep, 2011, 12: 901-910.
- [3] XIA X, CUI J, WANG H Y, ZHU L, MATSUEDA S, WANG Q, et al. NLRX1 negatively regulates TLR-induced NF- κ B signaling by targeting TRAF6 and IKK[J]. Immunity, 2011, 34: 843-853.
- [4] CHU X, WU S, RAJU R. NLRX1 regulation following

- acute mitochondrial injury[J/OL]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2431. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02431.
- [5] LEI Y, WEN H, TING J P. The NLR protein, NLRX1, and its partner, TUFM, reduce type I interferon, and enhance autophagy[J]. *Autophagy*, 2013, 9: 432-433.
- [6] GUO H, KÖNIG R, DENG M, RIESS M, MO J, ZHANG L, et al. NLRX1 sequesters STING to negatively regulate the interferon response, thereby facilitating the replication of HIV-1 and DNA viruses[J]. *Cell Host Microbe*, 2016, 19: 515-528.
- [7] KIM J H, PARK M E, NIKAPITIYA C, KIM T H, UDDIN M B, LEE H C, et al. FAS-associated factor-1 positively regulates type I interferon response to RNA virus infection by targeting NLRX1 [J/OL]. *PLoS Pathog*, 2017, 13: e1006398. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006398.
- [8] SINGH K, SRIPADA L, LIPATOVA A, ROY M, PRAJAPATI P, GOHEL D, et al. NLRX1 resides in mitochondrial RNA granules and regulates mitochondrial RNA processing and bioenergetic adaptation[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2018, 1865: 1260-1276.
- [9] ZHANG Y, YAO Y, QIU X, WANG G, HU Z, CHEN S, et al. *Listeria* hijacks host mitophagy through a novel mitophagy receptor to evade killing[J]. *Nat Immunol*, 2019, 20: 433-446.
- [10] SINGH K, ROY M, PRAJAPATI P, LIPATOVA A, SRIPADA L, GOHEL D, et al. NLRX1 regulates TNF- α -induced mitochondria-lysosomal crosstalk to maintain the invasive and metastatic potential of breast cancer cells[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865: 1460-1476.
- [11] LEI Y, WEN H, YU Y, TAXMAN D J, ZHANG L, WIDMAN D G, et al. The mitochondrial proteins NLRX1 and TUFM form a complex that regulates type I interferon and autophagy[J]. *Immunity*, 2012, 36: 933-946.
- [12] AIKAWA C, NAKAJIMA S, KARIMINE M, NOZAWA T, MINOWA-NOZAWA A, TOH H, et al. NLRX1 negatively regulates group A *Streptococcus* invasion and autophagy induction by interacting with the beclin 1-UVRAG complex[J/OL]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2018, 8: 403. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00403.
- [13] TATTOLI I, CARNEIRO L A, JÉHANNO M, MAGALHAES J G, SHU Y, PHILPOTT D J, et al. NLRX1 is a mitochondrial NOD-like receptor that amplifies NF- κ B and JNK pathways by inducing reactive oxygen species production[J]. *EMBO Rep*, 2008, 9: 293-300.
- [14] KOBLANSKY A A, TRUAX A D, LIU R, MONTGOMERY S A, DING S, WILSON J E, et al. The innate immune receptor NLRX1 functions as a tumor suppressor by reducing colon tumorigenesis and key tumor-promoting signals[J]. *Cell Rep*, 2016, 14: 2562-2575.
- [15] UNGER B L, GANESAN S, COMSTOCK A T, FARIS A N, HERSHENSON M B, SAJJAN U S. Nod-like receptor X-1 is required for rhinovirus-induced barrier dysfunction in airway epithelial cells[J]. *J Virol*, 2014, 88: 3705-3718.
- [16] JAWORSKA J, COULOMBE F, DOWNEY J, TZELEPIS F, SHALABY K, TATTOLI I, et al. NLRX1 prevents mitochondrial induced apoptosis and enhances macrophage antiviral immunity by interacting with influenza virus PB1-F2 protein[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: E2110-E2119. DOI: 10.1073/pnas.1322118111.
- [17] JING H, SONG T, CAO S, SUN Y, WANG J, DONG W, et al. Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor X1 restricts porcine reproductive and respiratory syndrome virus-2 replication by interacting with viral Nsp9[J]. *Virus Res*, 2019, 268: 18-26.
- [18] KANG M J, YOON C M, KIM B H, LEE C M, ZHOU Y, SAULER M, et al. Suppression of NLRX1 in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125: 2458-2462.
- [19] VLAHOS R, BOZINOVSKI S. Role of alveolar macrophages in chronic obstructive pulmonary disease[J/OL]. *Front Immunol*, 2014, 5: 435. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00435.
- [20] 王小婷. 1 CPAP对OSAHS心律失常的作用机制研究 2 NLRX1在OSAHS软腭中的作用机制研究[D]. 济南:山东大学,2019.
- [21] COUTERMARSH-OTT S, SIMMONS A, CAPRIA V, LEROITH T, WILSON J E, HEID B, et al. NLRX1 suppresses tumorigenesis and attenuates histiocytic sarcoma through the negative regulation of NF- κ B signaling[J]. *Oncotarget*, 2016, 7: 33096-33110.
- [22] MA B, HERZOG E L, MOORE M, LEE C M, NA S H, LEE C G, et al. RIG-like helicase regulation of chitinase 3-like 1 axis and pulmonary metastasis[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26299. DOI: 10.1038/srep26299.
- [23] SCHRODER K, TSCHOPP J. The inflammasomes[J]. *Cell*, 2010, 140: 821-832.
- [24] REUBOLD T F, HAHNE G, WOHLGEMUTH S, ESCHENBURG S. Crystal structure of the leucine-rich repeat domain of the NOD-like receptor NLRP1: implications for binding of muramyl dipeptide[J]. *FEBS Lett*, 2014, 588: 3327-3332.
- [25] NAGAI-SINGER M A, MORRISON H A, ALLEN I C.

- NLRX1 is a multifaceted and enigmatic regulator of immune system function[J/OL]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2419. DOI: 10.1038/srep26299.
- [26] LUPFER C, KANNEGANTI T D. The expanding role of NLRs in antiviral immunity[J]. *Immunol Rev*, 2013, 255: 13-24.
- [27] XIE J, HODGKINSON J W, KATZENBACK B A, KOVACEVIC N, BELOSEVIC M. Characterization of three Nod-like receptors and their role in antimicrobial responses of goldfish (*Carassius auratus* L.) macrophages to *Aeromonas salmonicida* and *Mycobacterium marinum*[J]. *Dev Comp Immunol*, 2013, 39: 180-187.
- [28] COUTERMARSH-OTT S, EDEN K, ALLEN I C. Beyond the inflammasome: regulatory NOD-like receptor modulation of the host immune response following virus exposure[J]. *J Gen Virol*, 2016, 97: 825-838.
- [29] ALLEN I C, MOORE C B, SCHNEIDER M, LEI Y, DAVIS B K, SCULL M A, et al. NLRX1 protein attenuates inflammatory responses to infection by interfering with the RIG-I-MAVS and TRAF6-NF- κ B signaling pathways[J]. *Immunity*, 2011, 34: 854-865.
- [30] MOORE C B, BERGSTRALH D T, DUNCAN J A, LEI Y, MORRISON T E, ZIMMERMANN A G, et al. NLRX1 is a regulator of mitochondrial antiviral immunity[J]. *Nature*, 2008, 451: 573-577.
- [31] QIN Y, XUE B, LIU C, WANG X, TIAN R, XIE Q, et al. NLRX1 mediates MAVS degradation to attenuate the hepatitis C virus-induced innate immune response through PCBP2[J/OL]. *J Virol*, 2017, 91: e01264-17. DOI: 10.1128/JVI.01264-17.
- [32] SINGH K, POTERYAKHINA A, ZHELTUKHIN A, BHATELIA K, PRAJAPATI P, SRIPADA L, et al. NLRX1 acts as tumor suppressor by regulating TNF- α induced apoptosis and metabolism in cancer cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1853: 1073-1086.
- [33] FENG H, LENARCIC E M, YAMANE D, WAUTHIER E, MO J, GUO H, et al. NLRX1 promotes immediate IRF1-directed antiviral responses by limiting dsRNA-activated translational inhibition mediated by PKR[J]. *Nat Immunol*, 2017, 18: 1299-1309.
- [34] ABDUL-SATER A A, SAÏD-SADIER N, LAM V M, SINGH B, PETTENGILL M A, SOARES F, et al. Enhancement of reactive oxygen species production and chlamydial infection by the mitochondrial Nod-like family member NLRX1[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285: 41637-41645.
- [35] YIN H, SUN G, YANG Q, CHEN C, QI Q, WANG H, et al. NLRX1 accelerates cisplatin-induced ototoxicity in HEI-OC1 cells via promoting generation of ROS and activation of JNK signaling pathway[J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7: 44311. DOI: 10.1038/srep44311.
- [36] YIN H, YANG Q, CAO Z, LI H, YU Z, ZHANG G, et al. Activation of NLRX1-mediated autophagy accelerates the ototoxic potential of cisplatin in auditory cells[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018, 343: 16-28.
- [37] SHOJI-KAWATA S, LEVINE B. Autophagy, antiviral immunity, and viral countermeasures[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1793: 1478-1484.

[本文编辑] 尹茶