

内质网应激与炎症反应

杨超玥 高鑫誉 肖莉杰*

黑龙江八一农垦大学生命科学技术学院 黑龙江 大庆 163319

【摘要】内质网是细胞内蛋白质折叠组装修饰的场所,但受到外界刺激时就会使未折叠或错误折叠的蛋白质在内质网中聚集,导致细胞稳态失衡、生理功能紊乱,这种生理过程被称为内质网应激(ERS)。近年来,内质网应激与炎症疾病病理生理的相关性研究取得了很大的进展,人们并以此开展了多种治疗药物的研发。本文主要介绍了内质网应激激活的UPR三条途径与各种炎症途径之间的联系。

【关键词】内质网;ERS;炎症

【中图分类号】R364.5

【文献标识码】A

【文章编号】2096-1685(2021)52-177-02

1 内质网应激概述

内质网(Endoplasmic Reticulum, ER)是分布于真核细胞细胞质中具有蛋白质合成、折叠与分泌功能的重要膜状细胞器,大约30%的细胞蛋白质需要经过内质网的折叠、加工和修饰,形成有活性的功能性蛋白质,包括大部分的分泌蛋白、膜结合蛋白和整合膜蛋白,然后将正确组装的蛋白质转运至其分泌途径上。只有正确折叠组装的蛋白质才能够被运送至高尔基复合体中,错误折叠或者未折叠的蛋白质则会留在内质网中被降解或者继续折叠。并且内质网也参与细胞中物质的代谢过程,例如钙离子储存、糖异生、脂质和胆固醇的合成以及自噬空泡的形成等^[1]。当受到内源或外源性刺激时(如Ca²⁺缺乏、氧化还原失衡、蛋白质变异等),内质网的蛋白质折叠功能就会发生紊乱,内质网腔内就会累积大量未折叠或错误折叠的蛋白质,并引起一系列后续反应,称为内质网应激(Endoplasmic Reticulum Stress, ERS)。内质网应激出现后,为了恢复细胞内环境稳态,细胞就会启动未折叠蛋白反应(Unfolded Protein Response, UPR)来维持细胞生存。内质网应激或UPR不仅是细胞稳态和胚胎发生所必需的,而且可触发特异性细胞和组织的炎症反应,参与炎症性疾病的发病机制。

2 未折叠蛋白反应的三条通路

当发生ERS时,会启动UPR通过4种方式来促使ER和细胞恢复正常生理状态,包括:①减少蛋白质合成;②增强ER中蛋白折叠能力;③加快未折叠蛋白的清除;④启动细胞凋亡程序,避免对组织和机体造成损伤。UPR信号通路有三个经典途径:蛋白激酶R样内质网激酶(PERK)、转录因子6(ATF6)和肌醇需酶1 α (IRE1 α)。在稳态条件下,内质网压力传感器的管腔结构域通过与结合免疫球蛋白蛋白(Binding immunoglobulin Protein, BiP;也称为GRP78和HSPA5)。然而,由于BiP对错误折叠蛋白具有更高的亲和力,当错误折叠蛋白在内质网腔中积累时,BiP从内质网应力传感器中分离出来,从而释放应力传感器,允许下游信号传递。

2.1 IRE1 α 通路

I型跨膜蛋白IRE1 α 的细胞质尾部具有两种酶活性:丝氨酸/苏氨酸激酶结构域和核糖核酸内切酶结构域。当IRE1 α 从BiP释放时,通过自身二聚化,激活其RNase活性,启动编码X-box结合蛋白1(XBP1)mRNA的剪接,产生了一个有效的转录激活因子,称为xbps('s'代表'splicing')。xbp1易位到细胞核,在细胞核内诱导多种内质网分子伴侣和蛋白折叠酶的转录,扩大了内质网的作用范围与功能。除了特异性的剪切XBP1的核糖核

酸内切酶活性外,IRE1 α 依赖的RIDD激活并降解ER膜相关mRNA,以减少进入分泌途径的蛋白质数量。此外,新出现的证据表明,RIDD底物可编码多种不同性质的蛋白质,调节不同的应激过程,包括形成双链RNA产物,激活细胞内核酸感受器诱发炎症反应^[2]。另外,慢性内质网应激会加剧IRE1 α 的低聚化状态,过度激活其胞质RNase结构域,导致XBP1之外的许多其他RNA的切割,包括抑制小RNA的前体,从而促进凋亡。因此,内质网应激的持续发生可能使IRE1 α 的特性从适应性转变为促进炎症和细胞死亡。

2.2 PERK通路

与IRE1 α 类似,BiP从PERK的内腔结构域分离,使PERK二聚体化和自磷酸化激活胞质激酶结构域。此外,ER膜的脂质成分可以激活PERK,这表明了脂质代谢可以直接触发UPR反应。激活的PERK磷酸化eIF2 α 从而抑制eIF2-TC的形成,减弱mRNA翻译,使细胞能够处理内质网应激。值得注意的是,哺乳动物eIF2 α 可以通过三种除内质网应激之外的激酶磷酸化:一般性调控阻遏蛋白激酶2(GCN2;也被称为eIF2AK4),由氨基酸剥夺引起;血液调节抑制剂激酶(HRI;也被称为eIF2AK1),由氧化应激和血液剥夺引起;蛋白激酶R(PKR;也被称为eIF2AK2),它是作为干扰素抗病毒反应的一部分,由双链RNA激活^[3]。总之,这些额外的eIF2 α 磷酸化机制形成整合应激反应(ISR)系统,该系统允许细胞整合多个应激刺激到一个共同的节点,这个节点一般是通过eIF2 α 31磷酸化的蛋白质合成的控制。例如,上皮细胞和树突状细胞(DCs)激活GCN2磷酸化eIF2 α ,以响应氨基酸剥夺,诱导自噬,减少氧化应激和抑制炎性小体激活^[3]。

2.3 ATF6通路

ATF6是一种II型跨膜蛋白,在其胞质结构域内含有bZIP转录因子。虽然哺乳动物基因组中有两个ATF6基因(ATF6A和ATF6B),但激活UPR基因表达只需要ATF6 α 41。从BiP释放后,ATF6 α 转移到高尔基室,在那里它被高尔基酶位点1蛋白酶(S1P)和S2P处理,产生一个胞质p50片段,并迁移到细胞核。p50片段激活基因编码蛋白的表达,这些蛋白的功能是增加内质网容量和折叠[包括BiP,GRP94,p58IPK(也称为DNAJC3)和XBP1],及ERAD通路^[4]。

3 内质网应激与炎症反应

炎症是一种对病原微生物感染和组织损伤的快速局部保护性反应。炎症反应释放的炎症物质通过免疫和代谢途径靶向特定细

作者简介:杨超玥(1997—),女,硕士研究生,研究方向为免疫分子机理及调控。

通讯作者:肖莉杰(1977—),女,副教授,博士,硕士研究生导师,研究方向为肿瘤分子生物学、免疫分子机理及调控。

基金项目:黑龙江八一农垦大学“三纵”基础培育项目(ZRCYP202113)。

胞,改变细胞生理,从而帮助激活适应性免疫,修复受损组织。但过度炎症也是许多疾病的原因,包括慢性炎症性风湿病、糖尿病、神经退行性疾病和哮喘。在各种病理条件下均可观察到ERS常伴有炎症。两者都是对不平衡状态的短期适应性反应,对细胞内稳态和生存至关重要,但如果持续或慢性则有害^[5]。ERS控制多种细胞类型的炎症信号,包括肝细胞、胶质细胞、 β 细胞、巨噬细胞和肠上皮细胞。

内质网和炎症都是由压力刺激引发的防御反应,但如果持续下去,就会变得具有破坏性。ERS与炎症介质相互作用并触发下游通路。此外,促炎刺激,如活性氧(ROS)、TLR配体和一些细胞因子(IL-17和TNF- α)也可以激活UPR,进一步加剧炎症。ERS诱导的炎症是多种疾病的病理基础,包括糖尿病、炎症性肠病、癌症、动脉粥样硬化、慢性肾炎、酒精性肝病、肝炎、胰腺炎、类风湿关节炎和神经退行性疾病。最后,内质网的三个分支与各种炎症和应激信号,如NF- κ B和JNK-AP1信号通路以及氧化应激激活的信号通路相交。

3.1 IRE1与炎症

IRE1是最保守的ERS传感器,可以通过多种机制诱导炎症反应。IRE1主要通过其C端胞质部分的激酶和核糖核酸内切酶(RNase)活性来控制细胞信号通路来调节细胞炎症因子的产生。有研究表明,活化的IRE1 α 和TNF受体相关因子2(TRAF2)复合物激活JNK-AP1和NF- κ B,促进IL-6和TNF α 的产生。流产布鲁氏菌通过向宿主细胞注射IV型分泌系统(T4SS)效应蛋白VceC,通过依赖于NOD1/NOD2的方式,通过IRE1 α /TRAF2诱导促炎细胞因子IL-6的产生^[6]。脂多糖(LPS)通过IRE1 α /NF- κ B诱导人脐静脉内皮细胞(HUVECs)产生IL-6和MCP-1,导致内皮功能障碍。IRE1 α 寡聚激活胞浆激酶和核糖核酸内切酶结构域,剪切XBP-1 mRNA转化为活性转录因子,并通过IRE1依赖的降解(RIDD)将其他mRNA切割成抗病毒传感器RIG-I配体,通过MAVS触发炎症反应。它还通过直接结合其启动子/增强子区域,诱导巨噬细胞产生TNF- α 。此外,IRE1 α 介导的GSK-3 β 激活抑制XBP-1剪接和IL-1 β 选择性转录。最近有研究表明ER蛋白Sigma-1受体(S1R)可以抑制IRE1内切酶活性和下游细胞因子的产生,但不影响经典炎症信号通路^[7]。综上所述,IRE1通路对于持续产生促炎细胞因子和有效清除致病菌至关重要。

3.2 PERK与炎症

PERK/EIF2 α 是ERS诱导炎症反应的经典途径。PERK依赖的EIF2 α 磷酸化引起的翻译阻断对炎症基因表达至关重要。抗ds-DNA抗体通过PERK-EIF2 α -ATF4内质网应激途径激活NF- κ B并上调人系膜细胞中的IL-1 β 、TNF- α 和MCP-1。在实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)小鼠模型中,PERK通过JAK1/STAT3诱导IL-6的产生,从而引发涉及星形胶质细胞和小胶质细胞的前馈回路,从而驱动神经炎症。PERK-EIF2 α 诱导的翻译抑制促进IL-6、MCP-1和CCL20的转录,而不依赖于ATF4。抑制PERK可以抑制ERS下的炎症反应,但不影响正常的免疫反应。PERK/EIF2 α 在暴露于空气中的角膜上皮细胞中被诱导,通过PI3K/AKT/mTOR信号通路激活保护性自噬抑制凋亡和炎症。经LPS处理的支气管上皮细胞通过PERK和ATF6/p38/ERK途径识别病原体相关分子模式(PAMP),导致IL-6和IL-8分泌增加^[8]。

3.3 ATF6与炎症

与其他UPR途径不同,ATF6在炎症反应中的作用常常被忽视。在ERS中,ATF6靶点包括增强ER降解的 α -甘露糖苷酶样蛋白-1(EDEM1)和蛋白二硫异构酶相关6(PDIA6)。沉默

EDEM1稳定ATF6,增加ER诱导的输出到高尔基体,而PDIA6促进二硫键的形成,增强ER蛋白折叠。在骨关节炎软骨中,ATF6特异性结合XBP1启动子,并增强由ire1 α 剪切的XBP1的表达。在LPS处理的原代腺泡细胞中,抑制ATF6显著降低p53、IL-6和IL-1 β 的表达水平。ATF6激活骨髓中巨噬细胞(BMEMs)增强了TLR4通过抑制促炎效应AKT和GSK3 β 增强NF- κ B信号,但抑制IL-10感应AKT的限制^[9]。

4 总结与展望

综上所述,在真核细胞中,内质网是细胞中蛋白质质量控制的关键细胞器。在应激条件下,错误折叠以及未折叠的蛋白质会在内质网中积累,随后内质网激活UPR以恢复内稳态。内质网应激与炎症疾病病理生理的相关性研究取得了很大的进展,并且人们根据前期的研究基础针对内质网应激与炎症疾病的作用机理开展了多种治疗药物的研发。激活的UPR三条途径与各种炎症途径相结合,形成各种疾病的病理过程。并且有研究报道,ERS可激活NLRP3炎性小体,通过氧化应激、钙稳态和NF- κ B激活诱导炎症反应。但ERS与NLRP3炎性小体相互作用的潜在机制和生理意义需要进一步研究,以设计新的药物干预来控制各种疾病中的ERS和炎症。ERS在维持细胞稳态中具有重要意义,并且是机体是否会发生炎症的决定因素之一。当过于剧烈的ERS发生或UPR功能障碍时,将激活细胞凋亡或自噬途径等,与ERS共同作用,影响炎症反应发生。ERS的相关炎症机制研究有助于进一步了解炎症疾病的发病基础,对有关疾病中内质网应激的分子机理有更好认识,也会给许多疾病的治疗带来了新的有效策略,因此针对ERS的靶向调控技术可能成为炎症性疾病的重要诊疗措施之一。

参考文献

- [1] Hetz C, Papa FR. The Unfolded Protein Response and Cell Fate Control[J]. Mol Cell,2018,69(2):169-181.
- [2] Yoshida H, Matsui T, Yamamoto A, et al. XBP1 mRNA is induced by ATF6 and spliced by IRE1 in response to ER stress to produce a highly active transcription factor[J]. Cell,2001,107:881-891.
- [3] Hollen J, Weissman JS. Decay of endoplasmic reticulum-localized mRNAs during the unfolded protein response[J]. Science,2006,313:104-107.
- [4] Wang M, Kaufman RJ. Protein misfolding in the endoplasmic reticulum as a conduit to human disease[J]. Nature,2016,529:326-335.
- [5] Eckard SC. The SKIV2L RNA exosome limits activation of the RIG-I-like receptors[J]. Nat Immunol,2014,15:839-845.
- [6] Junjappa RP, Patil P, Bhattarai KR, et al. IRE1 α implications in endoplasmic reticulum stress-mediated development and pathogenesis of autoimmune diseases[J]. Front Immunol,2018,9:1289.
- [7] Rosen DA, Seki SM, Fernandez-Castaneda A, et al. Modulation of the sigma-1 receptor-IRE1 pathway is beneficial in preclinical models of inflammation and sepsis[J]. Sci Transl Med,2019,11:478.
- [8] Wang G, Xue Y, Wang Y, et al. The role of autophagy in the pathogenesis of exposure keratitis[J]. J Cell Mol Med,2019,23(6):4217-4228.
- [9] Rao J, Yue S, Fu Y, et al. ATF6 mediates a pro-inflammatory synergy between ER stress and TLR activation in the pathogenesis of liver ischemia-reperfusion injury[J]. Am J Transplant,2014,14(7):1552-1561.