

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.038

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.038>

免疫相关的 GTP 酶家族 M 的研究进展

李婷 综述 李秀 审校

(哈尔滨医科大学附属第二医院风湿免疫科, 哈尔滨 150001)

[摘要] 免疫相关的GTP酶(immunity-related GTPase, IRG)基因家族编码的蛋白在人类、鼠等脊椎动物中普遍存在, IRG基因家族在人类基因组中仅含有2个基因: 免疫相关的GTP酶家族M(immunity-related GTPase family M, IRGM)和IRGC。IRGM与慢性传染病、肺结核、炎症性肠病、强直性脊柱炎等多种炎症性疾病有关, 且IRGM能促进黑色素瘤和肝癌的发生和细胞生长, 在自身免疫性疾病环境下调节巨噬细胞亚群极化和细胞因子的产生。对IRGM的研究将有助于更好地了解系统性疾病的发病机制, 并将IRGM靶向治疗与免疫细胞治疗相结合, 在疾病相关的细胞因子给予合理干预, 有利于系统性疾病的治疗。

[关键词] 免疫相关的GTP酶家族M; 自噬; 巨噬细胞

Advances in immunity-related GTPase family M

LI Ting, LI Xiu

(Department of Rheumatology and Immunology, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract Proteins encoded by immunity-related GTPase (IRG) gene family are ubiquitous in vertebrates such as humans and mice. and this gene family is related to anti-infection and autophagy. IRG gene family contains only two genes in human genome: immunity-related GTPase family M (IRGM) and IRGC. IRGM is also related to chronic infectious diseases, pulmonary, inflammatory bowel disease, ankylosing spondylitis and other inflammatory diseases. In addition, IRGM can promote the occurrence and cell growth of melanoma and hepatocarcinoma, regulate macrophage subpopulation polarization and cytokine production in the context of autoimmune diseases. The study of IRGM will help us to better understand the pathogenesis of systemic diseases, and combine IRGM targeted therapy with immunotherapy, and give reasonable intervention to disease-related cytokines, which is conducive to the treatment of systemic diseases.

Keywords immunity-related GTPase family M; autophagy; macrophage

免疫相关的GTP酶家族M(immunity-related GTPase family M, IRGM)是免疫相关的GTP酶家族成员之一, 与鼠型IRGM1同源。自2006年以来, IRGM一直被认为与自噬相关, 它通过促进

细胞自噬, 从而消灭细胞内结核分枝杆菌。目前关于IRGM的研究主要集中在慢性感染性疾病, 如肺结核、炎症性肠病、强直性脊柱炎、慢性肝炎等。IRGM可以调节巨噬细胞亚群极化和细

收稿日期 (Date of reception): 2019-09-01

通信作者 (Corresponding author): 李秀, Email: lili72710@126.com

胞因子的产生, 在自身免疫性疾病中发挥重要作用。对IRGM的研究将有助于更好地了解系统性疾病的发病机制, 以便进一步治疗。

1 IRG 基因相关家族

有研究^[1-2]指出: IRG属于干扰素调节蛋白家族, 在抵抗李斯特菌、弓形虫、鼠伤寒沙门菌和沙眼衣原体等中发挥重要作用。IFN- γ 起调节Th1应答、增强吞噬及抗原提呈的作用。IRG家族在小鼠中广泛表达, 它有23种不同的IRG基因: IRGM1~IRGM3, IRGB1~IRGB10, IRGA1~IRGA4, IRGA6~IRGA8和Irgd, IRGC, H-Ras-1^[3]。IRGM1, IRGM2与IRGM3为IRGM基因家族具有重要意义的基因。在小鼠3种IRGM蛋白中, IRGM1对于细菌和原生动物的免疫以及体内的肠道炎症平衡尤其重要。IRGM亚家族成员在不同的环境下具有不同的作用。根据GTP结合位点氨基酸的不同, IRG蛋白可分为2种结构亚型: GMS蛋白和GKS蛋白。GMS蛋白对免疫有着特别深远的影响, 以IRGM1为代表, IRGM1的缺失将导致对多种细胞内细菌和原生动物的耐药性完全丧失。其潜在的分子和细胞机制尚不清楚。IRG基因家族在人类基因组中仅含有IRGM和IRGC2个基因。IRGC定位于第19号染色体, IRGM定位于第5号染色体上, 在染色体5q33.1^[3], 并编码诱导自噬的GDP结合蛋白。人IRGM基因与小鼠IRGM1基因(编码LRG-47)同源, IRGM定位于线粒体, 并已记录了其在mRNA水平的表达^[3], 因此IRGM蛋白确实是在人细胞中表达, 且分子量为21 kD, 人IRGM基因编码的蛋白质属于GMS蛋白。IRGM1由9 716个碱基对组成, 又称LRG-47, 其编码的蛋白含有413个氨基酸残基, 分子量为47 kD。虽然人类IRGM和小鼠IRGM1的大小不同, 但其在调节自噬和炎症方面惊人地相似。小鼠的IRG基因与人类IRG基因相比较, 在灵长类进化过程中, IRG家族如此少量的原因可能是: 相对于其他物种, 人类IRGM在线粒体、自噬和细胞死亡功能方面发挥更重要的作用。

2 自噬

急性炎症是一种与生俱来的免疫反应, 对自身免受有害刺激如刺激物和病原体有保护作用。然而, 慢性炎症反应对人体有害。自噬是一种基

本的细胞存活过程, 通过清除有毒废物, 在细胞中起广泛的稳态作用。如果抑制小鼠的自噬, 它将在出生后1 d内死亡^[4]。自噬在预防慢性炎症疾病中具有重要作用, 自噬已经成为控制过度炎症激活的重要过程之一, 它在所有细胞中都普遍存在, 在氧化应激、基因毒性应激和细胞器应激等不同的应激环境下自噬可以被大量诱导。根据“货物”进入溶酶体的不同方式, 自噬可以分为: 伴侣介导的自噬、微自噬和大自噬(最常见的自噬)。自噬异常可见于类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、系统性红斑狼疮和多发性硬化系统性疾病。虽然自噬的主要功能是维持细胞内稳态, 但它在宿主防御中也起重要作用, 特别是在调节炎症方面。自噬缺陷可导致一系列问题, 包括肠上皮功能障碍、先天免疫功能障碍和细胞内病原体清除。在特异性免疫中, 自噬通路对抗原呈递, 淋巴细胞的发育、生存和稳态必不可少^[5], 自噬在不同条件下具有相反的作用。证据^[6]表明: 适量自噬能减少细胞凋亡, 但是过度的自噬作用将破坏细胞的正常结构, 导致细胞凋亡, 也称为II型程序性死亡, 加重肿瘤、肌病、神经退行性疾病、感染等的病情, 自噬在调节肿瘤进展中的多样性和不一致性已被广泛研究。自噬高度依赖环境, 在癌症类型、微环境、阶段和遗传内容上各不相同。起初, 自噬通过减轻受损的细胞器、错误折叠的蛋白质和活性氧来抑制肿瘤进展。自噬可以抑制细胞坏死和炎症, 诱导细胞周期阻滞, 防止基因组不稳定, 可预防肿瘤发生。但随着疾病的进展, 自噬为癌细胞提供了能量来源, 因此自噬在肿瘤进展方面的作用是模糊的, 根据自噬的不同作用, 努力寻找刺激或抑制自噬的途径是研究癌症治疗的新思路。

3 IRGM 与自噬

自2006年以来, IRGM一直认为与自噬相关, IRGM基因可通过编码GTP结合蛋白诱导自噬。最近的研究^[7]发现: IRGM可以诱导细胞凋亡, IRGM介导细胞死亡导致炎症因子HMGB1释放增加。Sligh等^[8]分析人IRGM基因在U937细胞株自噬中的作用, 结果表明: IRGM蛋白明显促进自噬体数量增多, 而抑制IRGM蛋白后自噬体数量明显减少。IRGM抑制LC3-II的形成, 调节ULK1并促进自噬起始复合物的形成, 在先天免疫应答中通过调节自噬而起关键作用。IRGM是一种与人类免疫相关的

GTP酶, 是克罗恩病和结核病的遗传危险因素, 不仅影响线粒体裂变、线粒体内膜跨膜蛋白, 在细胞死亡中也发挥重要作用。IRGM对线粒体形态、自噬和细胞死亡的影响提示IRGM可能具有超出先天免疫的细胞内稳态作用^[9]。且IRGM可以与Bif-1相互作用影响细胞自噬^[10]。人IRG基因家族不受IFN等调节因子的调控。尽管人类IRGM表达与IFN- γ (不同于鼠IRG基因)不相关, 但IFN- γ 可促进线粒体形态学改变, 因此, IFN- γ 和IRGM的作用在功能上是相互关联的, IFN- γ 诱导的自噬中需要IRGM参与^[8]。IRGM包含5种异构体: IRGMa, IRGMb, IRGMc, IRGMd和IRGMe。IRGM具有双重功能, 在适量表达时通过自噬保护微生物免受侵袭, 但在其异构体IRGMa, IRGMc或IRGMd过表达时导致细胞死亡和炎症。相比之下, IRGMb的过度表达对细胞没有太大的危害, 表明IRGM异构体之间可能存在多种功能。IRGM与动力蛋白相关, 动力蛋白包括线粒体裂变蛋白DRP1。IRGM蛋白可通过线粒体上的促分裂蛋白参与细胞自噬过程, 小鼠IRG蛋白受IFN- γ 调控, IRGM1主要定位于在高尔基体腔内。正常生理状态下几乎不表达, 当机体受到感染或炎症刺激时可被IFN- γ 迅速诱导并大量表达, 发挥抗感染及免疫调节作用^[11]。研究^[12]指出: 在抗感染免疫过程中, IRGM1主要通过自噬调节巨噬细胞对胞内病原菌的清除。IRGM1在自噬中的作用可能为以下几种: 1)IRGM1可调控胞内LC3-I与LC3-II的互相转化; 2)IRGM1通过促进自噬体与溶酶体融合进一步促进自噬流的发生; 3)IRGM1通过调节特定GKS(如IRGA6)IRG蛋白向质膜的定位来控制巨噬细胞的运动, 从而调节细胞骨架重塑和膜动力学。如IRGM1控制巨噬细胞中弓形虫的存活, 但该蛋白不定位于弓形虫液泡膜^[13]。

4 IRGM 与巨噬细胞

巨噬细胞是参与慢性炎症和自身免疫性疾病的关键细胞, 在人体免疫应答中起重要作用。当先天免疫受体感应到组织损伤和/或代谢功能障碍后, 它们就会被激活, 这被认为是人类免疫的第一道防线。1883年Metchnikoff首次发现巨噬细胞, 并在当时发现巨噬细胞能够杀死细菌。IRGM1的缺失导致迁移的巨噬细胞前缘肌动蛋白重减少, RAC活性降低^[14]。巨噬细胞常遵循4种途径: JNK, JAK/STAT, Notch和PI3K/Akt通路^[15], 可被极化为2种类型, 即经典活化的M1型和选择性

活化的M2型巨噬细胞^[16], 此外, 巨噬细胞在不同的微环境中可以实现向M1或M2方向转化。一般来说, M1亚型为促炎性细胞, 与疾病的发生相关, 在炎症过程中主要促进多种促炎介质的产生, 包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α), IL-1, IL-6和IL-23, iNOS和HLA-DR。IL-6是一种多功能细胞因子, 它具有抑制巨噬细胞向M2方向极化的作用。M2巨噬细胞和Treg细胞是主要的免疫抑制细胞, 特别是在肿瘤细胞中, M2巨噬细胞约占总数的1/3。M2巨噬细胞促进肿瘤生长、血管生成和免疫抑制微环境的形成。M2巨噬细胞可能对自身免疫性疾病的治疗有一定的好处。在胶质瘤中, IRGM可能通过p62/TRAF 6/NF- κ B通路介导IL-8和MIP-3 κ 的产生, 进而介导M2巨噬细胞极化^[17]。p62/SQSTM 1是一种自噬受体, 在某些肿瘤中起重要作用。而有相关研究^[18]表明IRGM可促进巨噬细胞向M1方向转化, 说明IRGM对巨噬细胞的极化具有不同的作用, 可能由于免疫和肿瘤微环境的不同。进一步研究IRGM在不同微环境下的作用, 在疾病相关的细胞因子给予合理干预, 有利于系统性疾病的治疗。

5 与 IRGM 相关性疾病

一项大规模的全基因组关联研究^[19]将IRGM与克罗恩病和其他炎症性疾病联系在一起, 发现了炎症性疾病的遗传决定因素: IRGM位点的SNPs与克罗恩病密切相关。后有研究^[20]证实: IRGM基因多态性与多种炎症和自身免疫疾病有关, 尤其是自身免疫性疾病和系统性红斑狼疮, 表明IRGM对炎症具有保护机制。IRGM在炎症中通过以下2种方式抑制IL-1 β 的产生: 1)IRGM与NLRP3和ACS结合, 抑制NLRP3和ACS的激活, 即进一步限制IL-1 β 的产生。NLRP3炎症小体与痛风、2型糖尿病、癌症、心血管疾病、阿尔茨海默病、帕金森病、急性胰腺炎的发病机制有关, 此外, NLRP3基因的突变与一系列遗传性自身炎症疾病有关。2)通过介导自噬, 分解炎症小体来限制IL-1 β 的产生。IRGM基因的SNPs和IRGM启动子区域的缺失多态性与克罗恩病和结核病密切相关^[21]。IRGM基因的多态性与血清总胆固醇、低密度脂蛋白水平显著相关。其中rs7705542仅与血脂水平相关, 而rs10051924不仅与其血清水平相关, 而且与患者对他汀治疗的反应性相关。IRGM与血脂有关, 还可与非遗传危险因素相互作用, 显著影响冠状动脉粥样硬化和冠心病, 甚至脑卒中的发生风险。

上述结果说明: IRGM可能是一种新型的心脑血管疾病易感基因, 可能通过调节血脂(尤其是LDL)代谢和动脉粥样硬化过程而发挥作用。IRGM SNPs rs10065172和rs13361189是中国人群潜伏性结核病进展的保护因子^[22]。研究^[23]发现IRGM rs13361189的多态性与麻风病有关。此外, 最近的一项研究^[24]表明IRGM多态性与中国胃癌有关。IRGM rs13361189和rs4958847多态性被证实对克罗恩病易感性和表型调节至关重要^[25]。提高IRGM活性或靶向IRGM-NLRP3相互作用的治疗策略可用于治疗IRGM-和NLRP3相关疾病。

6 结语

自2006年以来, IRG家族被称为自噬相关基因, 目前IRG蛋白在体内关键作用的机制尚不明确。IRGM还与慢性传染病、炎症性肠病、肺结核、胶质瘤等有关。且IRGM能促进黑色素瘤和肝细胞癌的发生和细胞生长, 并调节在自身免疫性疾病环境下巨噬细胞亚群极化和细胞因子的产生。IRG基因家族与炎症性疾病和自身免疫性疾病有关, 对IRGM的研究将有助于更好地了解系统性疾病及肿瘤的发病机制, 并将IRGM靶向治疗与免疫细胞治疗相结合, 对疾病相关的细胞因子给予合理干预, 有利于系统性疾病的治疗。

参考文献

- Hunn JP, Feng CG, Sher A, et al. The immunity-related GTPases in mammals: a fast-evolving cell-autonomous resistance system against intracellular pathogens[J]. *Mamm Genome*, 2011, 22(1/2): 43-54.
- Henry SC, Schmidt EA, Fessler MB. Palmitoylation of the immunity related GTPase, IRGM1: impact on membrane localization and ability to promote mitochondrial fission[J]. *PLoS One*, 2014, 9: e95021.
- Bekpen C, Hunn JP, Rohde C, et al. The interferon-inducible p47 (IRG) GTPases in vertebrates: loss of the cell autonomous resistance mechanism in the human lineage[J]. *Genome Biol*, 2005, 6: R92
- Kuma A, Hatano M, Matsui M, et al. The role of autophagy during the early neonatal starvation period[J]. *Nature*, 2004, 432: 1032-1036.
- Liu G, Bi Y, Wang R. Self-eating and self-defense: autophagy controls innate immunity and adaptive immunity[J]. *J Leukoc Biol*, 2013, 93: 511-519.
- McMillan EM. Autophagy is required and protects against apoptosis during myoblast differentiation[J]. *Biochem J*, 2014, 462: 267-277.
- Xu K, Xu P, Yao JF, et al. Reduced apoptosis correlates with enhanced autophagy in synovial tissues of rheumatoid arthritis[J]. *Inflamm Res*, 2013, 62: 229-237.
- Singh SB, Davis AS, Taylor GA. Human IRGM induces autophagy to eliminate intracellular mycobacteria[J]. *Science*, 2006, 313: 1438-1441.
- Singh SB, Ornatowski W, Vergne I, et al. Human IRGM regulates autophagy and cell-autonomous immunity functions through mitochondria[J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12: 1154-1165.
- 何书宇, 夏福灿, 董海燕, 等. 免疫相关GTP酶IRGM1对小鼠暂时性大脑中动脉缺血再灌注模型脑神经元自噬发生的影响[J]. *国际免疫学杂志*, 2012, 35(3): 231-235.
- HE Shuyu, XIA Fucan, DONG Haiyan, et al. The effect of immunity-related GTPase1 (IRGM1) on neuronal autophagy regulation of tMCAO mice[J]. *International Journal of Immunology*, 2012, 35(3): 231-235.
- Henry SC, Traver M, Daniell X, et al. Regulation of macrophage motility by IRGM1[J]. *J Leukoc Biol*, 2010, 87: 333-343.
- Feng CG, Weksberg DC, Taylor GA, et al. The p47 GTPase Lrg-47 (IRGM1) links host defense and hematopoietic stem cell proliferation[J]. *Cell Stem Cell*, 2008, 2: 83-89.
- MacMicking JD, Taylor GA. Immune control of tuberculosis by IFN-gamma-inducible LRG-47[J]. *Science*, 2003, 302: 654-659.
- Xie Y, Wang M, Tian J, et al. Long non-coding RNA expressed in macrophage co-varies with the inflammatory phenotype during macrophage development and polarization[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(10): 6530-6542.
- Lu J, Xie L, Liu C, et al. PTEN/PI3k/AKT Regulates Macrophage Polarization in Emphysematous mice[J]. *Scand J Immunol*, 2017, 85: 395-405.
- Beirão BC, Raposo T, Pang LY. Canine mammary cancer cells direct macrophages toward an intermediate activation state between M1/M2[J]. *BMC Vet Res*, 2015, 11: 151.
- Xu Y, Liao C, Liu R, et al. IRGM promotes glioma M2 macrophage polarization through p62/TRAF6/NF-κB pathway mediated IL-8 production[J]. *Cell Biol Int*, 2019, 43: 125-135.
- 刘芳, 孙博. GTP酶-IRGM1对巨噬细胞亚型M1的影响[J]. *国际免疫学杂志*, 2016, 39(4): 339-342.
- LIU Fang, SUN Bo. The effect of immunity-related GTPase family M member 1-IRGM1 on one of the macrophage subsets M1 cell[J]. *International Journal of Immunology*, 2016, 39(4): 339-342.
- Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls[J]. *Nature*, 2007, 447(7145): 661-678.
- Yang Z, Goronzy JJ, Weyand CM. Autophagy in autoimmune disease[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2015, 93(7): 707-717.
- Che N, Li S, Gao T, et al. Identification of a novel IRGM promoter single nucleotide polymorphism associated with tuberculosis[J]. *Clin*

- Chim Acta, 2010, 411: 1645-1649.
22. Lu Y, Li Q, Peng J, et al. Association of autophagy-related IRGM polymorphisms with latent versus active tuberculosis infection in a Chinese population[J]. Tuberculosis (Edinb), 2016, 97: 47-51.
 23. Yang D, Chen J, Shi C, et al. Autophagy gene polymorphism is associated with susceptibility to leprosy by affecting inflammatory cytokines[J]. Inflammation, 2014, 37: 593-598.
 24. Castaño-Rodríguez N, Kaakoush NO, Goh KL, et al. Autophagy in Helicobacter pylori infection and related gastric cancer[J]. Helicobacter, 2015, 20(S): 353-369.
 25. Rufini S, Ciccacci C, Di Fusco D, et al. Autophagy and inflammatory bowel disease: association between variants of the autophagy-related IRGM gene and susceptibility to Crohn's disease[J]. Dig Liver Dis, 2015, 47: 744-750.

本文引用: 李婷, 李秀. 免疫相关的GTP酶家族M的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(6): 1561-1565. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.038

Cite this article as: LI Ting, LI Xiu. Advances in immunity-related GTPase family M[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(6): 1561-1565. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.038