

• 综 述 •

细胞死亡诱导 p53 靶蛋白 1——一种新型凋亡蛋白的功能研究进展*

孙 健¹, 白彩娟²综述, 魏超君^{2△} 审校

1. 甘肃中医药大学公共卫生学院, 甘肃兰州, 730000; 2. 国家卫健委胃肠肿瘤诊治重点实验室/
甘肃省人民医院, 甘肃兰州, 730000

摘 要: 细胞死亡诱导 p53 靶蛋白 1(CDIP1) 是一种新型凋亡蛋白, 参与外源性凋亡通路、内源性凋亡通路及细胞焦亡相关通路, 是多通路介导细胞凋亡的关键调节因子。近年来研究发现, CDIP1 通过与凋亡因子相结合, 参与多种肿瘤、心血管疾病的发生发展。然而, 目前 CDIP1 调控细胞凋亡的分子机制、上下游调控因子及在各类肿瘤及疾病的作用机理亟待深入研究和挖掘。该文就 CDIP1 在细胞凋亡通路中的功能研究进展, 不同凋亡通路中与 B 细胞受体相关蛋白 31(BAP31)、凋亡相关基因-2(ALG2) 等蛋白分子的作用机制及其在疾病中的作用进行综述。

关键词: 细胞死亡诱导 p53 靶蛋白 1; 细胞凋亡; 凋亡相关基因-2; B 细胞受体相关蛋白 31

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2023. 17. 021

中图法分类号: R73-34

文章编号: 1673-4130(2023)17-2155-08

文献标志码: A

Research progress on function of cell death inducing p53 target 1: a novel apoptotic protein*

SUN Jian¹, BAI Caijuan², WEI Chaojun^{2△}

1. School of Public Health, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000, China; 2. NHC Key Laboratory of Diagnosis and Therapy of Gastrointestinal Tumor/Gansu Provincial Hospital, Lanzhou, Gansu 730000, China

Abstract: As a novel apoptotic protein, cell death inducing p53 target 1 (CDIP1) participates in the extrinsic pathway, the intrinsic pathway, and the pyroptosis related pathway, and plays an important role as an apoptosis moderator in multiple pathways. In recent years, research has found that CDIP1 has been linked to the emergence and progression of a number of tumors and cardiovascular diseases by binding to apoptotic factors. However, the molecular mechanism of CDIP1 in regulating cell apoptosis, upstream and downstream regulatory factors, and the mechanism of CDIP1 in various types of tumors and diseases need to be studied and explored further. This review discusses the research progress on function of CDIP1 in the apoptosis pathway, how various apoptosis routes interact with B-cell receptor-associated protein 31 (BAP31), apoptosis-linked gene 2 (ALG2), and other protein molecules, as well as CDIP1's significance in various diseases.

Key words: cell death inducing p53 target 1; cell apoptosis; apoptosis-linked gene 2; B-cell receptor-associated protein 31

细胞凋亡是机体正常发育不可或缺的生物过程, 通过清除陈旧或异常细胞发挥机体保护作用, 是生物进化过程中有利的生物过程, 其功能的失调涉及各种病理和生理过程, 包括细胞内稳态、组织重塑及肿瘤等疾病的发生等^[1]。细胞凋亡由促凋亡蛋白(Bax、Bak、Bim、Puma、Noxa、Bad 等)和抗凋亡蛋白(Bcl-2、Bcl-xL、Mcl-1 等)联合调控, 最终由半胱天冬氨酸酶(Caspase) 3 或 Caspase 7 在级联反应的末端杀死细胞^[2]。近些年来, 越来越多的研究将凋亡相关蛋白作为疾病诊断和药物治疗的靶标并取得突破性进展, 如新型抗癌药维奈托克通过选择性抑制抗凋亡

蛋白 Bcl-2 来治疗慢性淋巴细胞白血病^[3], 然而针对上述凋亡相关蛋白的靶向治疗药物开发受疾病异质性、脱靶效应等因素影响, 基于细胞凋亡的相关药物在实际临床应用中的疗效仍不理想。近年来有研究发现, 细胞死亡诱导 p53 靶蛋白 1(CDIP1) 可通过细胞凋亡多条通路参与细胞凋亡调控^[4-6], 有望成为新的细胞凋亡相关疾病的治疗靶标, 但目前 CDIP1 与疾病的相关性及调控细胞凋亡的具体分子机制尚不完全明确。本文就促凋亡蛋白 CDIP1 的凋亡调控机制、与凋亡诱导因子的作用模式及与机体健康相关性研究进展等进行总结和讨论。

* 基金项目: 甘肃省自然科学基金项目(20JR10RA401); 甘肃省人民医院内科科研基金项目(21GSSYA-1)。

△ 通信作者, E-mail: weichaojun-GSPH@hotmail. com。

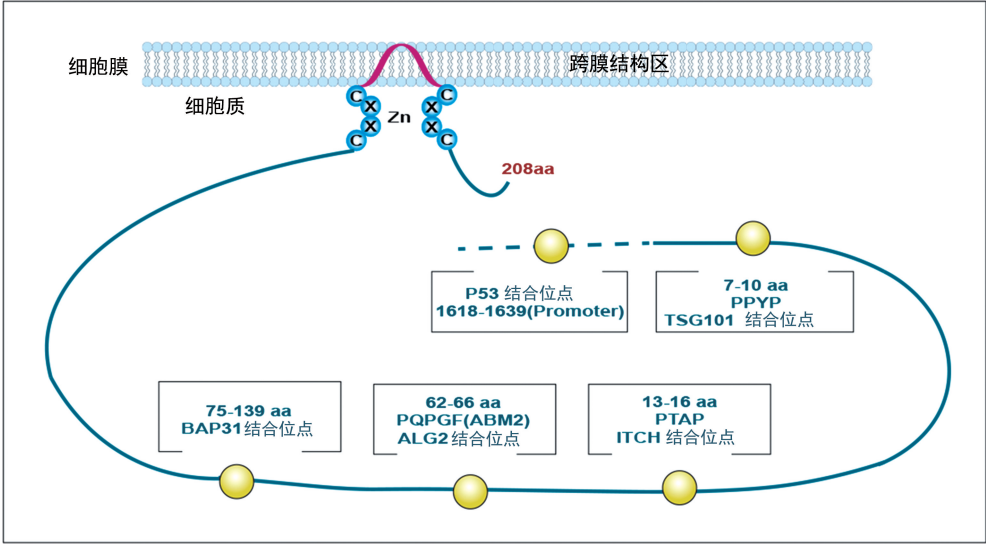
1 CDIP1 概述

CDIP1 也称为 C16orf5, 定位于 16P13. 3, 由 208 个氨基酸组成, 首次发现于一例癫痫合并发育迟缓患者的脑部, 后经研究进一步鉴定为调控细胞外源性凋亡通路的新型凋亡蛋白^[4]。CDIP1 广泛表达于人体各组织器官, 作为肿瘤蛋白 P53 调控的直接靶标, 在 Caspase 8 活化的前提下, 既能单独过表达导致细胞凋亡, 也能够与 B 细胞受体相关蛋白 31(BAP31)、凋亡相关基因 2(ALG2) 等蛋白分子相结合, 共同促进细胞凋亡^[5-6]。

p53 作为 DNA 损伤反应的关键调节因子, 可以动态调控 BAX、FAS 与 Bcl-2 的相对表达量, 调控细胞凋亡^[7-8]。有研究发现, CDIP1 的启动子区域(1 618~1 639)包含 4 个潜在的 p53 结合位点, 在细胞发生 DNA 损伤后, p53 直接作用于 CDIP1 并促进

其转录表达, 介导细胞凋亡; 在 p53 缺失的 Saos2 细胞中, CDIP1 对 DNA 损伤的应答消失, 表明 CDIP1 的功能发挥具有 p53 依赖性^[4]。

在空间结构上, CDIP1 主要由细胞质功能区和跨膜结构区组成(图 1)^[9]。其中, 脯氨酸富集区位于 CDIP1 N 端胞质区, 是 CDIP1 主要的促凋亡功能区域, 包含多个促凋亡蛋白的结合位点, 如 ALG2、BAP31、TSG101 等。C 端跨膜区域的 122~206 氨基酸构成了 LITAF 结构域, 该结构域包含由 22 个氨基酸形成的疏水性膜锚定区域(HR), 构成一个两亲性螺旋锌指结构, 在嵌入膜中锚定蛋白的同时有利于诱导或支持细胞膜弯曲^[10]。此外, C 末端还有一个 FFAT 同源结构域, 被认为是膜泡关联膜蛋白 B(VAPB)的结合位点^[11-13]。



注: CDIP1 细胞内定位, 以及与 TSG101、BAP31、ALG2、ITCH 等凋亡相关蛋白的结合位点。

图 1 CDIP1 的空间结构示意图

2 CDIP1 在细胞凋亡通路中的调控作用

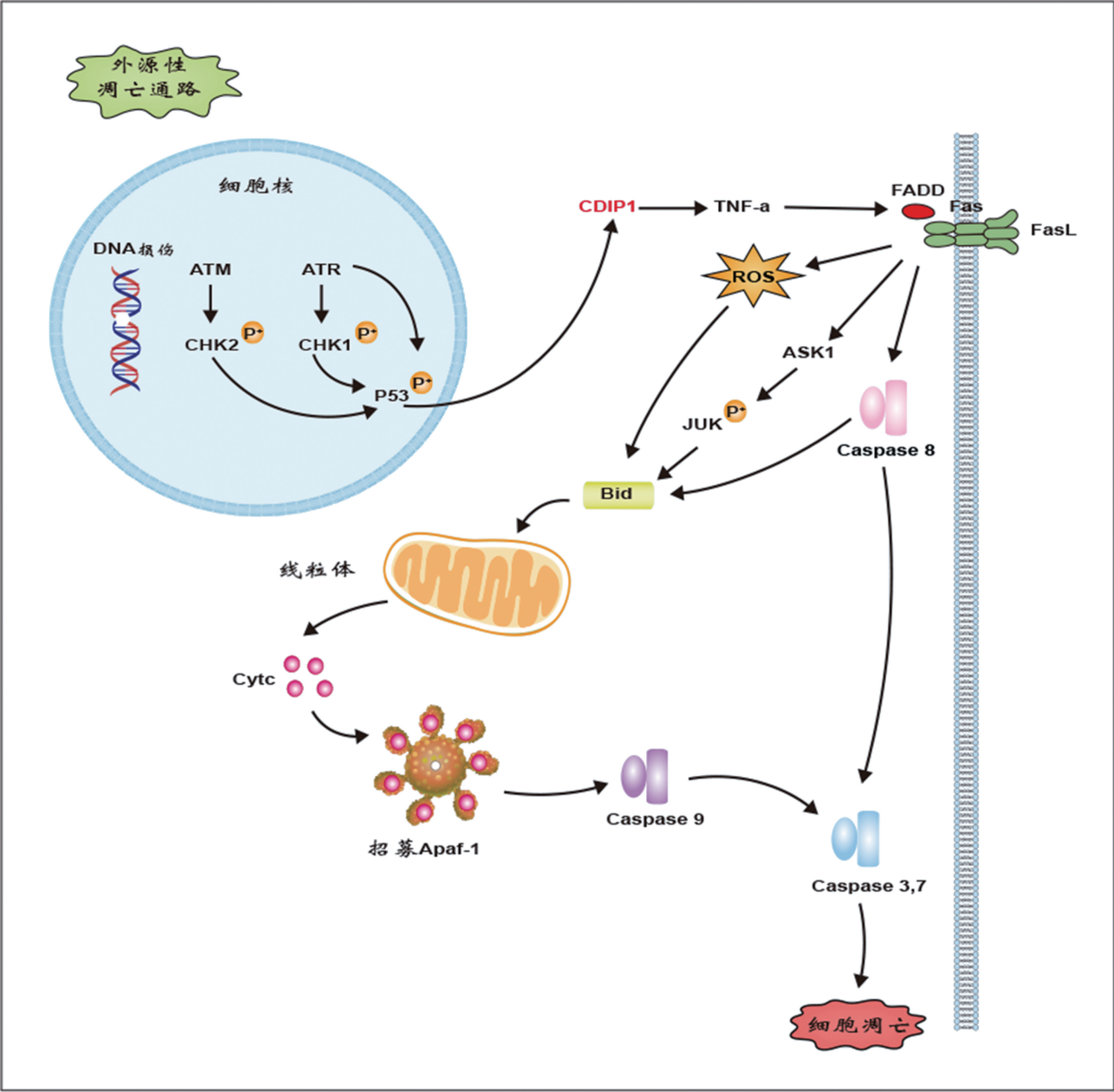
细胞程序性死亡(PCD)是维持体内平衡的基本生理过程, 也是对有害刺激的异常病理反应^[14]。根据级联反应起始 Caspase 的不同, 将细胞凋亡分为依赖 Caspase 8 的外源性凋亡通路/死亡受体通路和依赖 Caspase 9 的内源性凋亡通路/线粒体凋亡通路^[12-13]。

2.1 CDIP1 在外源性凋亡通路/死亡受体通路中的调节作用 在外源性凋亡通路中, 外源性凋亡因子[肿瘤坏死因子(TNF)、肿瘤坏死因子配体超家族成员 6(FasL)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)等]与细胞膜上 TNF 受体家族中的死亡受体[肿瘤坏死因子受体超家族成员 6(Fas)、转铁蛋白受体 1(TFR-1)、TNF 受体超家族成员(如 TNFRSF25、TNFRSF10B)等]结合, 招募具有相同结构域的促凋亡蛋白[FAS 相关死亡结构域蛋白(FADD)、肿瘤坏死因子受体 1 相关死亡域蛋白(TRADD)等], 水解活化 pro-Caspase 8, 进一步激活

Caspase 级联反应, 诱导细胞死亡^[15-18]。

TNF-α 具有多种生物效应, 既可以激活核因子 κB(NF-κB)通路促进细胞生存, 同时也可以激活应激活蛋白激酶(JNK)、Caspase 通路促进细胞凋亡^[19]。JNK 通路具有多重性, 短暂的 JNK 激活促进细胞生存, 相反, 当 JNK 通路长期被激活后, JNK 通路的晚期磷酸化促进细胞凋亡^[20]。CDIP1 可以直接与 TNF-α 的启动子结合(221~421), 促进 TNF-α 的转录表达^[1]。CDIP1 诱导 TNF-α 表达, 可以引起 JNK 晚期磷酸化, 在单独使用 TNF-α 诱导时这种持续的磷酸化并未出现。使用 JNK 选择性抑制剂处理后, CDIP1-TNF-α-JNK 通路介导的细胞凋亡几乎被完全阻断^[21](图 2)。同时 CDIP1 诱导的 FLIP、SOD2 表达下调, 这提示 CDIP1 可能抑制了 TNF-α 下游的 NF-κB 促生存信号通路^[2]。CDIP1 引导的细胞凋亡依赖 FADD 和 Caspase 8 的存在, FADD 或 Caspase 8 下调时, CDIP1 介导的细胞凋亡均会受到显著抑制,

这些证据表明 CDIP1 引导的细胞死亡主要通过外源性凋亡通路实现^[1]。上述研究表明,CDIP1 可通过 TNF- α 持续激活 JNK 参与外源性细胞凋亡的调控。



注:CDIP1 受到 p53 转录调控,激活 TNF- α 下游的死亡受体通路/外源性凋亡通路。

图 2 CDIP1 参与的外源性凋亡通路

2.2 CDIP1 在内源性凋亡通路/线粒体凋亡通路中的调节作用 内源性凋亡通路,也称线粒体凋亡通路,受 Bcl 蛋白家族调控。细胞质中促凋亡的 BH3-only 蛋白(Bim、Bid、Puma、Noxa、Hrk、Bmf 和 Bad)同线粒体膜上或膜外的凋亡效应蛋白(Bax 和 Bak)结合,导致后者发生寡聚化,诱导线粒体膜通透性改变,释放细胞色素 C(Cytc)。Cytc 与凋亡相关因子(Apaf 1)以 dATP 依赖的方式形成一个七聚体,募集细胞质中的 Caspase 9,激活 Caspase 3、7,最终导致细胞死亡^[22-23]。

CDIP1 在内质网应激后被激活,与内质网上的 BAP31 结合形成复合物,诱导内质网内的 Ca²⁺ 转移至线粒体内,同时促凋亡的 Bcl2 蛋白(Bax、Bid 等)被

招募至线粒体膜表面并发生寡聚化,线粒体膜电位和膜通透性发生改变,使线粒体内的 Cytc 释放,激活 Caspase 9 下游级联反应,通过内源性凋亡通路诱导细胞凋亡。在 CDIP1 基因缺失的小鼠中,内质网应激引起的内源性凋亡基本消失^[6]。

2.3 CDIP1 在细胞焦亡通路中的调节作用 细胞焦亡是由 gasdermin D 蛋白的裂解产物通过细胞膜产生非选择性气孔穿孔,伴随白细胞介素(IL)释放,最终导致细胞肿胀坏死的新模式^[14]。革兰阳性病原菌蜡样芽孢杆菌产生的溶血素 BL(HBL)能迅速溶解几乎所有哺乳动物宿主细胞,通过诱导钾外流并激活 NLRP3 炎症小体,导致细胞焦亡^[24-25]。研究者利

用 CRISPR-Cas9 全基因组筛选,将 CDIP1 和 LITAF 鉴定为哺乳动物 HBL 的表面受体。HBL 通过靶向识别 CDIP1 和 LITAF 的共有结构域(SIMPLE 结构域)结合到细胞膜上,形成孔洞,改变细胞膜的通透性,最终导致细胞焦亡。上述研究提示,CDIP1 可作为细胞焦亡发生过程中关键因子 LITAF 的替代受体,参与调控细胞焦亡。

综上所述,CDIP1 是外源性凋亡的重要调控因子,同时参与了内源性、外源性细胞凋亡通路及细胞焦亡发生的调控。虽然目前 CDIP1 促凋亡的机制尚不完全明确,但是参与多条凋亡通路特征为 CDIP1 赋予更高的研究价值,尤其在单一途径抗凋亡/促凋亡药物疗效欠佳时,CDIP1 作为疾病治疗和药物开发的天然靶标前景可期。

3 CDIP1 相关凋亡诱导因子

3.1 凋亡相关基因-2(ALG2) ALG2 又称 PDCD6,其蛋白由 191 个氨基酸组成,相对分子质量 21×10^3 ,由 5 个具有钙离子结合功能的 EF-hand 结构域和 3 个可供蛋白分子结合的疏水口袋结构构成^[26]。在 Ca^{2+} 存在的条件下,ALG2 通过疏水口袋 1、2 与 ALG2 相关蛋白 X(ALiX)结合,促进细胞凋亡;还可通过疏水口袋 3 与 Sec31A 结合,促进内质网的囊泡运输^[27-28]。

ALG2 最早被鉴定为凋亡蛋白,但后续研究发现,ALG2 作为 Ca^{2+} 依赖结合蛋白的适配器,与其他蛋白协同完成对各种生物学过程的调控^[29]。ALG2 以 Ca^{2+} 依赖性的方式参与多种蛋白质调控:(1)与转运系统所需的内胚体分选复合体(ALiX、HD-PTP、TSG101、VPS37B、VPS37C、IST1)结合,参与内体的囊泡运输;(2)与 Sec31A 作用参与内质网到高尔基体囊泡转运的调节及 RNA 的加工;(3)与 annexin A11、annexin A7、copine-4 作用,在蛋白磷酸化方面发挥作用;(4)与 PATL1、RBM22、CHERP 作用,参与 RNA 的加工^[30-35];(5)与 ALiX、P53 诱导的促凋亡蛋白 Scotin 及死亡相关蛋白激酶 DAPK1 等凋亡相关蛋白共同调节细胞凋亡过程^[36-37]。

有研究表明,ALG2 主要通过脯氨酸(PRO)富集区与多种蛋白结合,通过免疫共沉淀、融合蛋白沉降及 DNA 定点突变实验等,最终在 PRO 富集区中确定了 3 种 ALG2 结合基序(ABMs),分别是:ABM-1(PPYPXXXXYP)、ABM-2([PΦ]PX[PΦ]G[FW]Ω)和 ABM-3(MP 重复)及部分不依赖 PRO 的特殊结构域^[38]。ABM-1 可以与 PLSCR3、CHERP、VPS37B、VPS37C 及 TSG10 结合;ABM-2 可以与 PLSCR3、Sec31A 结合;ABM-3 可以与 IST1 结合。

在 CDIP1 的 PRO 富集区中存在 62PQPGF,与 ABM-2 结构类似,可以在 Ca^{2+} 依赖的条件下与 ALG2 结合,并作为内吞分类转运复合体-I(ESCRT-I)的配体,促进细胞死亡^[11,39]。为了进一步明确

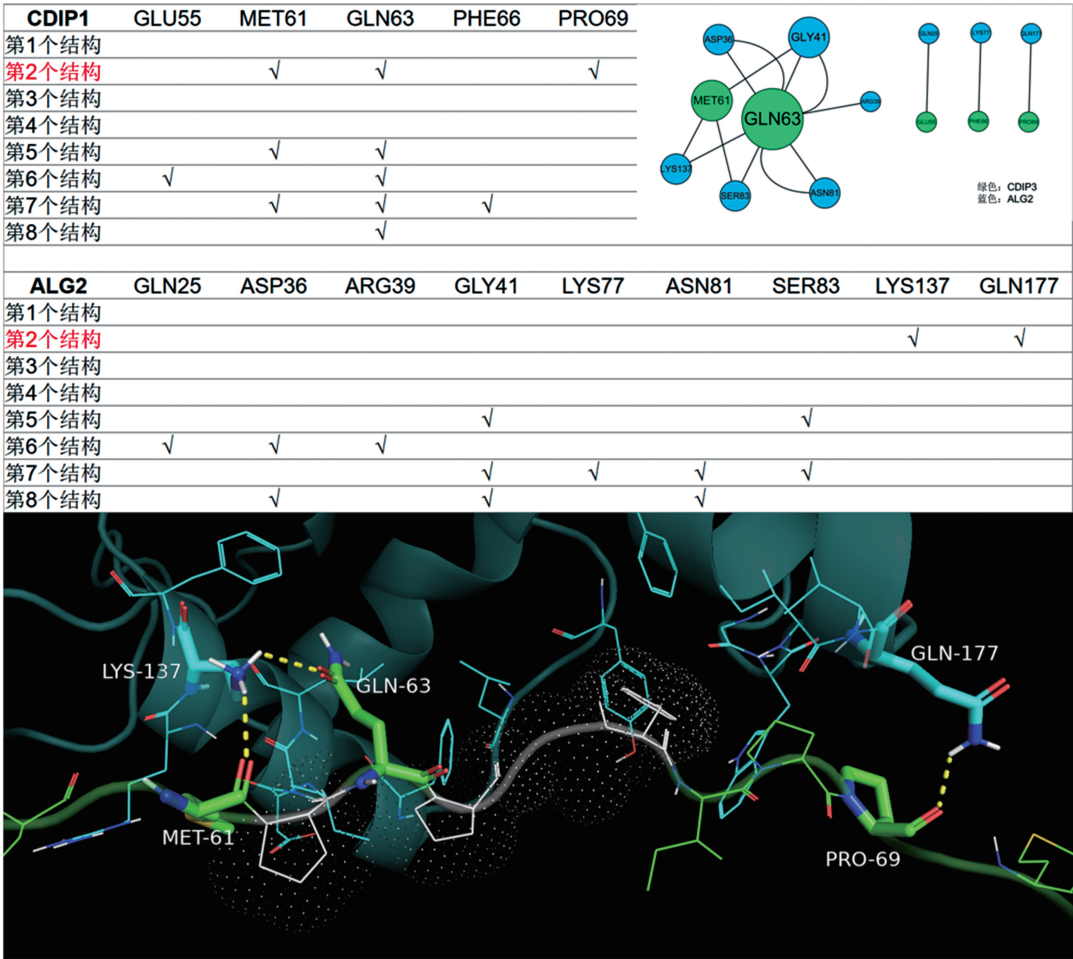
CDIP1 与 ALG2 的结合模式及结合位点,笔者通过分子对接软件 Autodock Vina 进行蛋白分子对接,成功构建了 8 种蛋白分子对接模型。然后笔者将数据导入分子图形软件 PyMOL 中,直观展示对接元件及信息,通过对接分数进行排序,获取最佳对接模型及关键氨基酸残基。结果显示,第 2 个对接模型可信度最高,同时 61(MET)、63(GLN)和 69(PRO)为关键氨基酸结合位点。这为 CDIP1 与 ALG2 的结合方式,以及 CDIP1/ALG2 轴的促凋亡机制的进一步深入研究提供了更加精确的靶标(图 3)。

3.2 B 细胞受体相关蛋白 31(BAP31) BAP31 是一种广泛表达的跨膜蛋白,主要存在于内质网膜中,是某些跨膜蛋白的伴侣蛋白,同时也是细胞凋亡的调节因子^[40]。BAP31 的 N 端有 2 个 Caspase 8 切割位点,游离的 p20BAP31 片段可以诱导内质网释放 Ca^{2+} ,进而引起线粒体凋亡^[41]。

CDIP1 的 75~139 氨基酸结构可以与 BAP31 的 128~246 氨基酸结构特异性结合。当内质网应激时,P53 诱导 CDIP1 表达上调,被招募到内质网上与 BAP31 形成复合物 CDIP1-BAP31。同时被招募过来的 Caspase 8 以 CDIP1 依赖的形式将 BAP31 切割成具有促凋亡作用的 p20BAP31 片段,导致内质网 Ca^{2+} 释放,线粒体摄取细胞质中的 Ca^{2+} ,Bax 激活/寡聚并转移至线粒体膜,引起膜通透性改变^[6,42-43](图 4)。当 CDIP1 敲除时,p20BAP31 片段的产生受到显著抑制,同时内质网应激介导的线粒体凋亡显著减少,这些表明 BAP31 裂解依赖于 CDIP1 的存在,CDIP1 是内质网应激导致的内源性凋亡的关键桥梁蛋白。

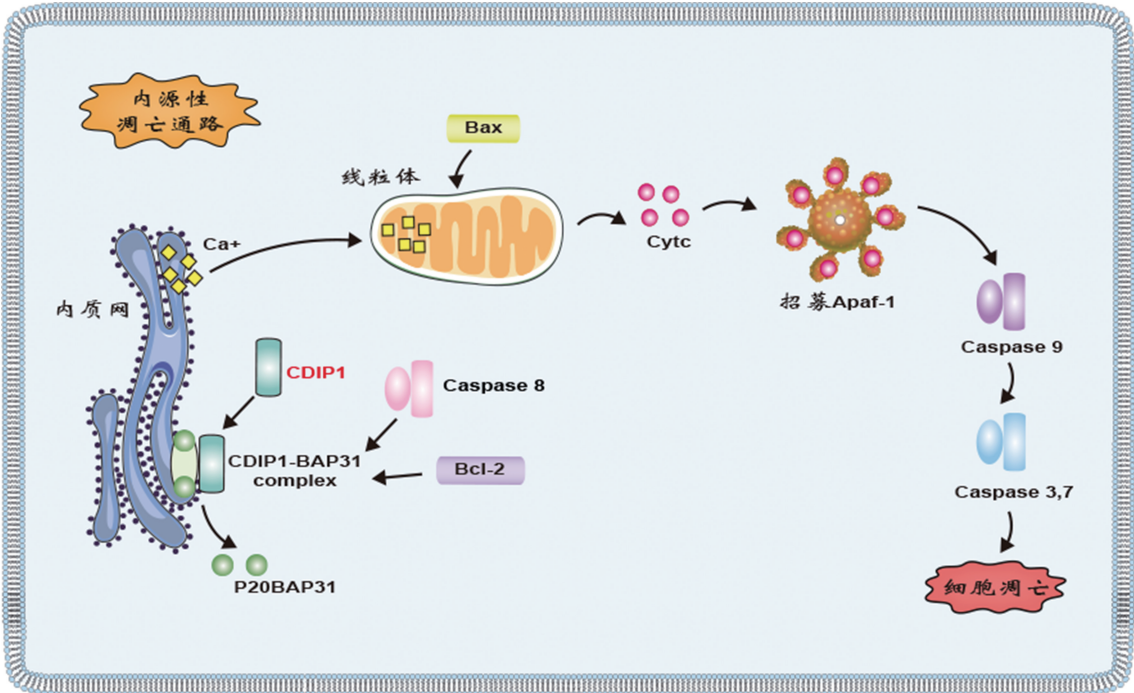
3.3 囊泡关联膜蛋白关联蛋白 A(VAP) VAP 是内质网锚定膜蛋白,作为膜接触位点(MCS)的重要组成部分,与其他细胞器上的伴侣蛋白结合并发挥生物学作用。VAP 通过与其他蛋白质中的 FFAT(酸性道中的两个苯丙氨酸)肽基序相结合,可将这些含有 FFAT 基序的蛋白质招募到内质网表面,调节细胞的脂质运输、膜泡运输、微管重组及内质网未折叠蛋白反应^[12,44]。CDIP1 的 C 端有一个类似 FFAT 基序的片段,研究证实其可以与 VAPA 和 VAPB 相结合,且该区域是 CDIP1 促细胞凋亡重要的活性区域。在 Ca^{2+} 参与下,VAPB、CDIP1 和 ALG-2 形成三联复合物,可以增强 CDIP1 介导的细胞凋亡^[11]。

综上所述,CDIP1 通过 PRO 富集区可以与 ALG2、BAP31 及 VAP 3 种凋亡相关蛋白分子结合,发挥促细胞凋亡的作用。目前针对 CDIP1 的下游蛋白及其调控机理的相关研究报道尚少,与之结合并产生生物学作用的促凋亡蛋白亟待进一步挖掘。同时,CDIP1 的上游调控因子及下游效应蛋白尚未深入研究,可结合蛋白的研究将对明确 CDIP1 调控细胞凋亡的机制,以及后续相关药物的研发奠定坚实基础。



注:A 为应用 Autodock Vina 软件构建 ALG2 与 CDIP1 氨基酸残基相互作用的分子模型,获得 8 个分子对接模型,其中第 2 个结构模型被认定为最佳结合模型,同时 MET61、GLN63 和 PRO69 确认为 ALG2 与 CDIP1 的关键氨基酸结合位点;B 为通过图形软件 PyMOL 对第 2 个结构模型进行可视化。

图 3 CDIP1 与 ALG2 结合位点预测



注:内质网应激后,诱导 CDIP1 表达并转移至内质网表面与 BAP31 形成复合物,BAP31 被切割为具有凋亡作用的 p20BAP31,诱导 Ca²⁺ 由内质网转移至线粒体内,启动线粒体凋亡通路/内源性凋亡通路。

图 4 CDIP1 参与内源性凋亡通路

4 CDIP1 与疾病

4.1 CDIP1 在心血管疾病研究的进展 近年来,越来越多的研究者将直接或间接抑制 CDIP1 的表达作为心血管疾病治疗的新方向,并取得了显著的成果。众所周知,微小 RNA(miRNA)是重要的负性调控因子。有研究发现,多种 miRNA 可与 CDIP1 3'端非编码区特异性结合,抑制 CDIP1 蛋白翻译表达,进一步下调 CDIP1 凋亡通路下游效应分子 Caspase 3 的表达,从而抑制细胞凋亡^[45-48]。在心肌梗死的小鼠模型中,研究人员通过沉默 circNCX1,阻断环状 RNA 的海绵效应(竞争性吸附 miRNA,调控下游蛋白表达),有效增加 miR-133a-3p 活性,抑制 CDIP1 蛋白的表达,从而保护心肌细胞免受缺血再灌注造成的损伤^[45]。与环状 RNA 的海绵效应相似,小核仁 RNA ZFAS1 亦可通过竞争性吸附 miRNA-761,增加 CDIP1 的蛋白表达。通过敲除 RNA ZFAS1 可以部分缓解小鼠心肌细胞受到缺血再灌注造成的伤害,而直接沉默 CDIP1 可以有效阻断心肌细胞缺血再灌注后的细胞凋亡^[46]。在心肌缺血再灌注损伤期间,内皮细胞比心肌细胞更容易出现损伤。心脏间质特络细胞因其外泌体中含有大量的 miRNA-21-5p,可以有效抑制 CDIP1 表达并改善心肌梗死后的血管生成和再生,其有望成为心脏细胞疗法的新靶标^[47]。在病理性高血压中,血管紧张素 II 诱导的线粒体凋亡和内质网应激与 CDIP1 表达密切相关,并受到 miR-210-3p 的靶向调控。过表达 miR-210-3p 可以显著抑制血管紧张素 II 处理后脂肪干细胞内 CDIP1 的表达,同时抑制细胞内活性氧(ROS)的积累及线粒体膜表面促凋亡蛋白的激活,抵抗细胞凋亡^[48]。综上所述,目前针对 CDIP1 与心血管疾病相关性的研究主要聚焦于通过 miRNA 干预 CDIP1 的表达、抑制细胞凋亡亢进引起的相关心血管疾病,CDIP1 有望成为心肌细胞发生损伤凋亡的检测标志物。

4.2 CDIP1 在肿瘤研究的进展 细胞凋亡是清除肿瘤细胞和抑制肿瘤生长的关键生物学途径。随着肿瘤分子生物学的发展,肿瘤凋亡相关分子的靶向治疗已成为综合治疗的热点。CDIP1 作为一种新型凋亡因子,在肿瘤学领域的研究尚属探索阶段。根据 GEPIA(<http://gepia.cancer-pku.cn/index.html>)数据库显示,CDIP1 在绝大多数肿瘤中呈低表达,推测肿瘤细胞通过抑制 CDIP1 达到抵抗细胞凋亡的作用,但具体机制亦不明确。目前,CDIP1 已经成为肿瘤诊断和治疗的新靶标:在非小细胞肺癌中,IL-33 可以调控 miR-128-3p 表达,靶向抑制 CDIP1 及下游蛋白 Bax、Cleaved Caspase-3、Cyt c 及 PARP 的表达,增强 Bcl-2 表达,促进非小细胞肺癌细胞的增殖、迁移和侵袭^[49]。CDIP1 是内外源性凋亡通路及内质网通路的关键因子,同时也是细胞焦亡的重要调控因子。因此,CDIP1 通过调控细胞凋亡参与肿瘤发生发展的研究有望为

基于细胞凋亡干预的肿瘤治疗提供新靶标。

5 小 结

靶向细胞凋亡治疗是对抗凋亡相关疾病的有效策略,但是受疾病发病机制的复杂性等因素影响,针对单一凋亡通路的药物靶标往往效果局限。因此,发现新型、多凋亡通路的促凋亡因子及其结合蛋白成为了疾病治疗新靶标和新方向。CDIP1 作为新型促凋亡蛋白,可通过外源性凋亡通路介导细胞凋亡;同时,可与 BAP31 联合调控内质网应激引起的内源性凋亡通路;其次,与 ALG2 协同其他促凋亡因子协同调控细胞凋亡;另外,在 HBL 介导的细胞焦亡中也充当重要的生物靶标。基于此,CDIP1 是基于细胞凋亡干预药物研发的理想靶标。目前 CDIP1 促细胞凋亡的上下游机制尚不完全明确,其调控蛋白研究较少,在疾病中仍局限于作为细胞凋亡指标应用,其异常表达与疾病发生发展,以及与肿瘤细胞凋亡抵抗的相关性尚待深入研究和探讨。基于此,CDIP1 及其调控的凋亡诱导因子在抗疾病药物靶标的研究及应用中具有良好的应用前景。

参考文献

[1] TANG D,KANG R,BERGHE T V,et al. The molecular machinery of regulated cell death[J]. Cell Res,2019,29 (5):347-364.

[2] ROSA N,SPEELMAN-ROOMS F,PARYS J B,et al. Modulation of Ca(2+) signaling by antiapoptotic Bcl-2 versus Bcl-xL:From molecular mechanisms to relevance for cancer cell survival[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer,2022,1877(6):188791.

[3] DELBRIDGE A R D,GRABOW S,STRASSER A,et al. Thirty years of BCL-2: translating cell death discoveries into novel cancer therapies[J]. Nat Rev Cancer,2016,16 (2):99-109.

[4] BROWN L,ONGUSAHA P P,KIM H G,et al. CDIP, a novel pro-apoptotic gene, regulates TNFalpha-mediated apoptosis in a p53-dependent manner[J]. EMBO J,2007, 26(14):3410-3422.

[5] INUKAI R,MORI K,KUWATA K,et al. The novel ALG-2 target protein CDIP1 promotes cell death by interacting with ESCRT-I and VAPA/B[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (3): 1175.

[6] NAMBA T,TIAN F,CHU K,et al. CDIP1-BAP31 complex transduces apoptotic signals from endoplasmic reticulum to mitochondria under endoplasmic reticulum stress [J]. Cell Rep,2013,5(2):331-339.

[7] LAUBACH K,ZHANG J,CHEN X. The p53 family: a role in lipid and iron metabolism[J]. Front Cell Dev Biol, 2021,9:715974.

[8] BOUTELLE A M,ATTARDI L D. p53 and tumor suppression:it takes a network[J]. Trends Cell Biol,2021,31 (4):298-310.

[9] QIN W,WUNDERLEY L,BARRETT A L,et al. The

- charcot marie tooth disease protein LITAF is a zinc-binding monotopic membrane protein[J]. *Biochem J*, 2016, 473(21):3965-3978.
- [10] WUNDERLEY L, ZHANG L, YARWOOD R, et al. Endosomal recycling tubule scission and integrin recycling involve the membrane curvature-supporting protein LITAF[J]. *J Cell Sci*, 2021, 134(15):258549.
- [11] NEEFJES J, CABUKUSTA B. What the VAP: the expanded VAP family of proteins interacting with FFAT and FFAT-related motifs for interorganellar contact[J]. *Contact (Thousand Oaks)*, 2021, 4:25152564211012246.
- [12] MURPHY S E, LEVINE T P. VAP, a versatile access point for the endoplasmic reticulum: review and analysis of FFAT-like motifs in the VAPome[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1861(8 Pt B):952-961.
- [13] SUBRA M, DEZI M, BIGAY J, et al. VAP-A intrinsically disordered regions enable versatile tethering at membrane contact sites[J]. *Dev Cell*, 2023, 58(2):121-138.
- [14] WANG H, ZHOU X, LI C, et al. The emerging role of pyroptosis in pediatric cancers: from mechanism to therapy[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1):140.
- [15] BENOOT T, PICCIONI E, RIDDER K D, et al. TNF α and immune checkpoint inhibition: friend or foe for lung cancer? [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16):8691.
- [16] SEYREK K, IVANISENKO N V, RICHTER M, et al. Controlling cell death through post-translational modifications of DED proteins[J]. *Trends Cell Biol*, 2020, 30(5):354-369.
- [17] CHEN G, GOEDDEL D V. TNF-R1 signaling: a beautiful pathway[J]. *Science*, 2002, 296(5573):1634-1635.
- [18] IVANISENKO N V, SEYREK K, HILLERT-RICHTER L K, et al. Regulation of extrinsic apoptotic signaling by c-FLIP: towards targeting cancer networks [J]. *Trends Cancer*, 2022, 8(3):190-209.
- [19] DUAN Y W, CHEN S X, LI Q Y, et al. Neuroimmune mechanisms underlying neuropathic pain: the potential role of TNF- α -necroptosis pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13):7191.
- [20] LEE E H, KIM H T, CHUN S Y, et al. Role of the JNK pathway in bladder cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2022, 15:963-971.
- [21] BROWN-ENDRES L, SCHOENFELD D, TIAN F, et al. Expression of the p53 target CDIP correlates with sensitivity to TNF α -induced apoptosis in cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(9):2373-2382.
- [22] NAGATA S. Apoptosis and clearance of apoptotic cells [J]. *Ann Rev Immunol*, 2018, 36:489-517.
- [23] YUAN S, AKEY C W. Apoptosome structure, assembly, and procaspase activation[J]. *Structure*, 2013, 21(4):501-515.
- [24] LIU J, ZUO Z, SASTALLA I, et al. Sequential CRISPR-based screens identify LITAF and CDIP1 as the bacillus cereus Hemolysin BL toxin host receptors[J]. *Cell Host Microbe*, 2020, 28(3):402-410.
- [25] ENOSI T D, MATHUR A, NGO C, et al. Bacillus cereus; epidemiology, virulence factors, and host-pathogen interactions[J]. *Trends Microbiol*, 2021, 29(5):458-471.
- [26] MAKI M, SUZUKI H, SHIBATA H. Structure and function of ALG-2, a penta-EF-hand calcium-dependent adaptor protein[J]. *Sci China Life Sci*, 2011, 54(8):770-779.
- [27] INUZUKA T, SUZUKI H, KAWASAKI M, et al. Molecular basis for defect in Alix-binding by alternatively spliced isoform of ALG-2 (ALG-2DeltaGF122) and structural roles of F122 in target recognition[J]. *BMC Struct Biol*, 2010, 10:25.
- [28] TAKAHASHI T, KOJIMA K, ZHANG W, et al. Structural analysis of the complex between penta-EF-hand ALG-2 protein and Sec31A peptide reveals a novel target recognition mechanism of ALG-2[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(2):3677-3699.
- [29] MAKI M. Structures and functions of penta-EF-hand calcium-binding proteins and their interacting partners: enigmatic relationships between ALG-2 and calpain-7[J]. *Bio-sci Biotechnol Biochem*, 2020, 84(4):651-660.
- [30] ZHANG W, MATSUO R, TAKAHARA T, et al. High sensitive quantitative binding assays using a nanoluciferase-fused probe for analysis of ALG-2-interacting proteins[J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1929:501-616.
- [31] TAKAHARA T, ARAI Y, KONO Y, et al. A microtubule-associated protein MAP1B binds to and regulates localization of a calcium-binding protein ALG-2 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 497(2):492-498.
- [32] KANADOME T, SHIBATA H, KUWATA K, et al. The calcium-binding protein ALG-2 promotes endoplasmic reticulum exit site localization and polymerization of Trk-fused gene (TFG) protein[J]. *FEBS J*, 2017, 284(1):56-76.
- [33] TAKAHARA T, INOUE K, ARAI Y, et al. The calcium-binding protein ALG-2 regulates protein secretion and trafficking via interactions with MISSL and MAP1B proteins[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(41):17057-17072.
- [34] MA J, ZHANG X, FENG Y, et al. Structural and functional study of apoptosis-linked gene-2 • heme-binding protein 2 interactions in HIV-1 production [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(52):26670-26685.
- [35] MAKI M, TAKAHARA T, SHIBATA H. Multifaceted roles of ALG-2 in Ca(2+)-regulated membrane trafficking[J]. *Int J Mol Scis*, 2016, 17(9):1401.
- [36] LEE J H, RHO S B, CHUN T. Programmed cell death 6 (PDCD6) protein interacts with death-associated protein kinase 1 (DAPk1): additive effect on apoptosis via caspase-3 dependent pathway[J]. *Biotechnol Lett*, 2005, 27(14):1011-1015.
- [37] DRAEBY I, WOODS Y L, LA COUR J M, et al. The calcium binding protein ALG-2 binds and stabilizes Scotin, a p53-inducible gene product localized at the endoplasmic reticulum membrane [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2007, 467(1):87-94.
- [38] SHIBATA H, SUZUKI H, KAKIUCHI T, et al. Identification of Alix-type and non-Alix-type ALG-2-binding

sites in human phospholipid scramblase 3: differential binding to an alternatively spliced isoform and amino acid-substituted mutants[J]. J Biol Chem, 2008, 283(15): 9623-9632.

[39] OSUGI K, SUZUKI H, NOMURA T, et al. Identification of the P-body component PATL1 as a novel ALG-2-interacting protein by in silico and far-Western screening of proline-rich proteins[J]. J Biochem, 2012, 151(6): 657-666.

[40] QUISTGAARD E M. BAP31: physiological functions and roles in disease[J]. Biochimie, 2021, 186: 105-129.

[41] IWASAWA R, MAHUL-MELLIER A L, DATLER C, et al. Fis1 and Bap31 bridge the mitochondria-ER interface to establish a platform for apoptosis induction[J]. EMBO J, 2011, 30(3): 556-568.

[42] DADSENA S, KING L E, GARCÍA-SÁEZ A J. Apoptosis regulation at the mitochondria membrane level[J]. Biochim Biophys Acta Biomembr, 2021, 1863(12): 183716.

[43] BRECKENRIDGE D G, STOJANOVIC M, MARCELLUS R C, et al. Caspase cleavage product of BAP31 induces mitochondrial fission through endoplasmic reticulum calcium signals, enhancing cytochrome c release to the cytosol[J]. J Cell Biol, 2003, 160(7): 1115-1127.

[44] KAMEMURA K, CHIHARA T. Multiple functions of the ER-resident VAP and its extracellular role in neural development and disease[J]. J Biochem, 2019, 165(5): 391-400.

[45] LI M, DING W, TARIQ M A, et al. A circular transcript of ncx1 gene mediates ischemic myocardial injury by targeting miR-133a-3p[J]. Theranostics, 2018, 8(21): 5855-5869.

[46] XIANG X, ZHENG L, LI X. Silencing of long noncoding RNA zinc finger antisense 1 protects against hypoxia/reoxygenation-induced injury in HL-1 cells through targeting the miR-761/cell death inducing p53 target 1 axis[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2020, 76(5): 564-573.

[47] LIAO Z, CHEN Y, DUAN C, et al. Cardiac telocytes inhibit cardiac microvascular endothelial cell apoptosis through exosomal miRNA-21-5p-targeted cdip1 silencing to improve angiogenesis following myocardial infarction[J]. Theranostics, 2021, 11(1): 268-291.

[48] LAI C H, BARIK P, HSIEH D J Y, et al. Inhibition of cell death-inducing p53 target 1 through miR-210-3p overexpression attenuates reactive oxygen species and apoptosis in rat adipose-derived stem cells challenged with Angiotensin II [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 532(3): 347-354.

[49] ZHOU X, FENG Y, LIU S, et al. IL-33 promotes the growth of non-small cell lung cancer cells through regulating miR-128-3p/CDIP1 signalling pathway[J]. Cancer Manag Res, 2021, 13: 2379-2388.

(收稿日期: 2022-12-22 修回日期: 2023-03-28)

• 综 述 •

外阴阴道念珠菌病发病机制及抗生物膜治疗的研究进展

张欢欢¹, 莫 非^{1,2}, 刘艺清³, 丁文静³综述, 渠 巍^{1,3△}审校

1. 贵州医科大学医学检验学院, 贵州贵阳 550000; 2. 贵州医科大学附属医院临床检验中心, 贵州贵阳 550000; 3. 贵阳市妇幼保健院检验科, 贵州贵阳 550000

摘 要: 外阴阴道念珠菌病是一种主要由白念珠菌引起的症状性阴道炎症, 有近 40% 的患者会复发, 部分患者甚至发展为复发性外阴阴道念珠菌病。该文讨论了白念珠菌的致病机制, 并概括了外阴阴道念珠菌病抗生物膜治疗的最新进展。

关键词: 外阴阴道念珠菌病; 白念珠菌; 宿主免疫; 生物膜

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2023. 17. 022 **中图法分类号:** R711. 31

文章编号: 1673-4130(2023)17-2162-04 **文献标志码:** A

Research progress on pathogenesis and antibiofilm therapy of vulvovaginal candidiasis

ZHANG Huanhuan¹, MO Fei^{1,2}, LIU Yiqing³, DING Wenjing³, QU Wei^{1,3△}

1. School of Medical Laboratory, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550000, China; 2. Department of Clinical Laboratory Center, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550000, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Guiyang Maternal and Child Health Care Hospital, Guiyang, Guizhou 550000, China

Abstract: Vulvovaginal candidiasis is a type of symptomatic vaginal inflammation caused mainly by *Candida albicans*. Nearly 40% of patients will relapse, some patients even develop recurrent vulvovaginal can-

△ 通信作者, E-mail: 306255115@qq. com.

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20230824.1627.004.html> (2023-08-25)