

• 综 述 •

急性缺血性脑卒中波形蛋白的研究进展

宋雷 周春亭 王朝晖

【中图分类号】 R743.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2024)04-0406-03
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2024.04.017

急性缺血性脑卒中(Acute ischemic stroke, AIS)是一种很常见的脑血管疾病,致死及致残率较高。最新研究发现,波形蛋白在与 AIS 相关的发病机制中发挥重要作用,如动脉粥样硬化斑块形成、神经组织恢复、脑组织新生血管形成、维持血脑屏障通透性、神经自噬。波形蛋白有望作为 AIS 一项新的辅助诊断及判断预后的指标并为 AIS 治疗提供线索。

AIS 的主要特征是迅速起病出现局灶性或弥漫性中枢神经系统损伤,约占全部脑卒中患者近 90%^[1],其较高的致死及致残率给患者家庭和全社会造成较大的负担。虽然神经影像学是诊断 AIS 及决定是否溶栓及取栓治疗的主要手段之一^[2],但是神经影像学检查耗时较长,容易错过最佳治疗时机,而血液检查更为迅速,有望为溶栓及取栓治疗决策提供重要线索。本研究就细胞外波形蛋白的临床意义及其在 AIS 发病过程中的作用详细予以阐述,以期临床诊疗提供关键依据。

1 波形蛋白概述

波形蛋白是一种 III 型中间丝蛋白,序列高度保守且丰富,主要在脂肪细胞、巨噬细胞等细胞中表达,波形蛋白单体包含 3 个结构域:N 端(头部)、C 端(尾部)和高度保守的中央结构域(含 4 个 α 螺旋片段)。晶体学研究和预测模型表明,中心棒状杆结构域中螺旋线圈七肽片段的周期性疏水模式导致形成相对规则的左手螺旋线圈二聚体^[4]。2 个二聚体反平行和逐步结合,形成 1 个四聚体,再由 8 个四聚体组成单位长度长丝,它们端到端连接,随后经历径向压实以形成成熟的波形蛋白中间丝。波形蛋白分子之间的相互作用受翻译后修饰的调节,Src 和 SHP2 的酪氨酸磷酸化和去磷酸化也分别参与波形蛋白丝响应及生长因子迁移过程中的重组^[5]。

波形蛋白不仅在细胞内作为骨架蛋白稳定细胞内结构,参与调节细胞硬度、细胞运动和细胞质组织^[6-7],而且它可以通过分泌出现在细胞外基质中和各种细胞表面,例如活化的巨噬细胞或星形胶质细胞分泌细胞外波形蛋白。细胞外基质中和各种细胞表面的波形蛋白通常与肿瘤、病毒感染、轴突生长有关,如肿瘤内膜分泌的细胞外波形蛋白是肿瘤血管生成、免疫浸润和免疫抑制的关键因素^[8-9],细胞外波形蛋白

可能是介导严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(SARS-CoV-2)细胞进入的刺突蛋白-血管紧张素转换酶 2 复合体的关键成分^[10-11],细胞外波形蛋白通过磷酸化激活与特定的细胞表面受体结合,这种方法已在实验上用于促进离体和体内的轴突生长^[12]。有研究发现在细胞外的波形蛋白与 AIS 的发生有关。波形蛋白在动脉粥样硬化斑块形成、神经组织恢复、新生脑动脉形成、维持血脑屏障通透性、神经自噬过程中发挥重要作用。

2 波形蛋白在 AIS 病理中的作用

2.1 波形蛋白在动脉粥样硬化中的作用

2.1.1 慢性炎症 动脉粥样硬化是一种动脉血管壁的慢性炎症性疾病。波形蛋白有促进炎症的作用。体外分泌波形蛋白可起到炎症触发作用,促进巨噬细胞-内皮细胞粘附^[13],波形蛋白调节炎症的一种方式涉及调节性 T 细胞(Tregs),Tregs 是 T 细胞的 1 个特殊亚群,其功能是抑制免疫反应、预防自身免疫和炎症性疾病,波形蛋白通过抑制 Tregs 的功能达到促进炎症反应的目的^[14]。波形蛋白是由巨噬细胞中氧化型低密度脂蛋白(Oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)/人类白细胞分化抗原 36(CD36)相互作用分泌的,分泌至细胞外的波形蛋白可促进巨噬细胞释放促炎细胞因子,导致动脉粥样硬化的发生^[13,15];另一方面,波形蛋白有抑制炎症的作用,巨噬细胞中波形蛋白缺乏虽然会减轻小鼠的动脉粥样硬化,但会诱导氧化应激和血管炎症增加^[16]。因此,波形蛋白对炎症的影响仍有待进一步明确。

2.1.2 血管内皮损伤 血管内皮损伤是动脉粥样硬化形成的必要环节。在动脉粥样硬化形成过程中波形蛋白导致病变区域的内皮间充质转化(Endothelial-to-mesenchymal transition, End-MT),波形蛋白对于 End-MT 是必需的,被认为是 End-MT 的特异性标志物^[17]。波形蛋白对维持血管内皮的正常功能有重要意义,波形蛋白敲除小鼠的动脉重塑能力降低,僵硬、收缩力和内皮功能障碍增大^[18]。波形蛋白的缺乏可导致更多的活性氧产生,促进巨噬细胞中的炎症信号传导,导致内皮功能障碍^[19]。小鼠波形蛋白缺乏会导致内皮下基底膜成分的表达增加,并可能刺激表型改变和 End-MT^[20]。波形蛋白在生理和病理生理刺激条件下都对血管内皮发挥重要作用。

2.1.3 泡沫细胞形成 形成泡沫细胞是动脉粥样硬化的早期关键阶段。CD36 与 oxLDL 结合可介导 oxLDL 的摄取,并导致巨噬细胞泡沫细胞形成,这是动脉粥样硬化的初始关

键阶段,而波形蛋白缺陷的巨噬细胞通过减少 CD36 的膜定位来摄取较少的 oxLDL,影响泡沫细胞的形成,从而阻止动脉粥样硬化的发展^[21]。

2.1.4 血栓形成 动脉血栓大多是在动脉粥样硬化的基础上形成的。内皮表面波形蛋白与血管腔中新释放的血管性血友病因子的 A2 结构域结合^[22],这可能导致血栓形成。药理学上破坏血管性血友病因子/波形蛋白相互作用可以改善缺血性脑卒中后的再灌注^[23]。细胞外波形蛋白在纤维蛋白形成中还可与纤维蛋白原结合。有研究表明,在全身炎症危重患者中异常升高的细胞外波形蛋白水平会增强纤维蛋白凝块的形成,可作为动脉粥样硬化的生物标志物^[24]。因此,波形蛋白在血小板黏附、纤维蛋白形成过程发挥重要作用。

2.1.5 血脂异常 波形蛋白能促进脂肪酸的利用。相关研究表明,波形蛋白缺乏的脂肪细胞在质膜上的 CD36(一种主要脂肪酸转位酶)、葡萄糖转运蛋白 4 型(Glucose transporter 4, GLUT4)、脂肪酸的摄取均减少^[25-26],人波形蛋白突变破坏细丝,导致脂肪细胞中边缘磷脂和脂质积累减少,表面波形蛋白有利于脂肪细胞积累脂质^[27]。氧甾醇结合蛋白 4L(Oxysterol binding protein 4L, ORP4L)的磷酸化导致其与波形蛋白结合,并促进从膜中提取胆固醇,表明波形蛋白参与脂滴的形成和加工^[28]。波形蛋白可将胆固醇从细胞质运送到线粒体,在类固醇生成的过程中具有重要意义。总的来说,波形蛋白对脂质的合成及分解利用均有重要作用。

2.1.6 调节动脉硬度及顺应性 斑块堆积和钙化也会导致细胞外基质的变化,导致动脉的强度和顺应性降低,而波形蛋白可形成超弹性网络,通过将局部机械应力分散到细胞的其他区域,增强细胞的可拉伸性、强度、弹性和顺应性来维持细胞活力^[29-30]。

2.2 波形蛋白在神经组织恢复中的作用

AIS 后神经组织恢复与患者预后相关。波形蛋白与脑卒中后神经恢复相关的报道主要集中于其在星形胶质细胞反应性中的作用。星形胶质细胞反应性降低损害了正常的感觉运动网络恢复,并诱导了新的神经连接以及梗死区域周围神经再生反应的改变。这些发现表明,脑卒中诱导的星形胶质细胞反应性对于轴突再生和最佳神经网络重组是必要的^[31]。这提示波形蛋白可以作为预测患者预后的指标。

2.3 波形蛋白在脑动脉新生血管形成的作用

Eckes 等人首次证明了波形蛋白参与血管生成,他们报道了小鼠波形蛋白沉默导致肉芽组织形成滞后,表明波形蛋白与血管生成之间存在联系^[20]。细胞外波形蛋白与抗 LOB7 抗体结合,导致 5 h 后内皮细胞管的形成显著增加^[32],在后续的研究中波形蛋白在血管生成中的作用得到了实验证实。最近的研究结果表明,波形蛋白是内皮萌芽的组成部分;波形蛋白与黏着斑激酶复合,调节(1)黏着斑激酶的表达;(2)黏着斑组织;(3)内皮细胞的黏着斑,这是血管生成萌芽的关键事件^[33]。波形蛋白为 AIS 的治疗提供了新的靶点。

2.4 波形蛋白在血脑屏障中的作用

AIS 的发生伴随着血脑屏障的破坏。波形蛋白通过影响肌动蛋白和微管重组以及直接与血管内皮钙粘蛋白(VE-

cadherin)或整合素蛋白结合,在细胞-细胞和细胞-基质相互作用的血脑屏障通透性中发挥作用^[34]。有研究表明波形蛋白可抑制登革热病毒 2 型对血脑屏障的侵袭^[35]。由此可见,波形蛋白对维持正常的血脑屏障有重要作用。

2.5 波形蛋白在神经自噬中的作用

在 AIS 发生的同时伴有神经自噬现象的发生,而波形蛋白与自噬密切相关。一方面,波形蛋白对自噬有正向调控作用,波形蛋白是内溶酶体囊泡转运以及内溶酶体定位所必需的^[36],通过影响溶酶体的功能促进自噬;另一方面,波形蛋白对自噬有负向调控作用。有研究认为,波形蛋白似乎抑制了 Beclin1 基因调节的下游自噬路径,因为波形蛋白缺失可增强大鼠成纤维细胞的自噬^[37]。此外,波形蛋白能通过雷帕霉素靶蛋白 1(Mammalian target of rapamycin, mTOR1)信号通路来抑制细胞自噬^[38]。波形蛋白调节神经自噬的相关机制仍有待进一步明确。

3 结束语

综上所述,波形蛋白是一种 III 型中间丝蛋白,存在于细胞内、细胞表面以及细胞外基质中。波形蛋白在 AIS 的发病机制中发挥重要作用,波形蛋白有望作为 AIS 一项新的辅助诊断及判断预后的指标,并为 AIS 治疗提供线索。目前针对波形蛋白与 AIS 的关系研究仍很有限,波形蛋白在 AIS 发生中的作用仍有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Global, regional. And national burden of stroke, 1990-2016; a systematic analysis for the global burden of disease study 2016 [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(5): 439-458.
- [2] Kim HJ, Roh HG. Imaging in acute anterior circulation ischemic stroke: current and future [J]. *Neurointervention*, 2022, 17(1): 2-17.
- [3] Lilina AV, Leekens S, Hashim HM, et al. Stability profile of vimentin rod domain [J]. *Protein Sci*, 2022, 31(12): e4505.
- [4] Patteson AE, Carroll RJ, Iwamoto DV, et al. The vimentin cytoskeleton: when polymer physics meets cell biology [J]. *Phys Biol*, 2020, 18(1): 011001.
- [5] Yang CY, Chang PW, Hsu WH, et al. Correction: Src and SHP2 coordinately regulate the dynamics and organization of vimentin filaments during cell migration [J]. *Oncogene*, 2019, 38(21): 4197-4198.
- [6] Patteson AE, Vahabikashi A, Goldman RD, et al. Mechanical and non-mechanical functions of filamentous and non-filamentous vimentin [J]. *Bioessays*, 2020, 42(11): 2000078.
- [7] Duarte S, Viedma-Poyatos Á, Navarro-Carrasco E, et al. Vimentin filaments interact with the actin cortex in mitosis allowing normal cell division [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 4200.
- [8] van Loon K, van Breest Smallegange ME, Huijbers EJM, et al. Extracellular vimentin as a versatile immune suppressive protein in cancer [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2023, 1878(6): 188985.
- [9] van Beijnum JR, Huijbers EJM, van Loon K, et al. Extracellular vimentin mimics VEGF and is a target for anti-angiogenic immunotherapy [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2842.

- [10] Suprewicz L, Swoger M, Gupta S, et al. Extracellular vimentin as a target against SARS-CoV-2 host cell invasion[J]. *Small*, 2022, 18(6): e2105640.
- [11] Deptuła P, Fiedoruk K, Wasilewska M, et al. Physicochemical nature of SARS-CoV-2 spike protein binding to human vimentin[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15(28): 34172-34180.
- [12] Shigyo M, Tohda C. Extracellular vimentin is a novel axonal growth facilitator for functional recovery in spinal cord-injured mice[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 28293.
- [13] Gong DH, Dai Y, Chen S, et al. Secretory vimentin is associated with coronary artery disease in patients and induces atherogenesis in ApoE^{-/-} mice[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 283: 9-16.
- [14] Prigge AD, Ma RH, Coates BM, et al. Age-dependent differences in T-cell responses to influenza A virus[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2020, 63(4): 415-423.
- [15] Kim SY, Cho W, Kim I, et al. Oxidized LDL induces vimentin secretion by macrophages and contributes to atherosclerotic inflammation[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2020, 98(7): 973-983.
- [16] Håversen L, Sundelin JP, Mardinoglu A, et al. Vimentin deficiency in macrophages induces increased oxidative stress and vascular inflammation but attenuates atherosclerosis in mice[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 16973.
- [17] Bruijn LE, van den Akker BEWM, van Rhijn CM, et al. Extreme diversity of the human vascular mesenchymal cell landscape[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(23): e017094.
- [18] Langlois B, Belozertseva E, Parlakian A, et al. Publisher correction: vimentin knockout results in increased expression of sub-endothelial basement membrane components and carotid stiffness in mice[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 4293.
- [19] Liang YM, Li L, Chen YM, et al. Research progress on the role of intermediate filament vimentin in atherosclerosis[J]. *DNA Cell Biol*, 2021, 40(12): 1495-1502.
- [20] Danielsson F, Peterson MK, Caldeira Araújo H, et al. Vimentin diversity in health and disease[J]. *Cells*, 2018, 7(10): 147.
- [21] Kim SY, Jeong SJ, Park JH, et al. Plasma membrane localization of CD36 requires vimentin phosphorylation; a mechanism by which macrophage vimentin promotes atherosclerosis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 792717.
- [22] Da Q, Behymer M, Correa JI, et al. Platelet adhesion involves a novel interaction between vimentin and von willebrand factor under high shear stress[J]. *Blood*, 2014, 123(17): 2715-2721.
- [23] Fasipe TA, Hong SH, Da Q, et al. Extracellular vimentin/VWF (von willebrand factor) interaction contributes to VWF string formation and stroke pathology[J]. *Stroke*, 2018, 49(10): 2536-2540.
- [24] Martinez-Vargas M, Cebula A, Brubaker LS, et al. A novel interaction between extracellular vimentin and fibrinogen in fibrin formation[J]. *Thromb Res*, 2023, 221: 97-104.
- [25] Kim SY, Kim I, Cho W, et al. Vimentin deficiency prevents high-fat diet-induced obesity and insulin resistance in mice[J]. *Diabetes Metab J*, 2021, 45(1): 97-108.
- [26] Roh E, Yoo HJ. The role of adipose tissue lipolysis in diet-induced obesity: focus on vimentin[J]. *Diabetes Metab J*, 2021, 45(1): 43-45.
- [27] Cogné B, Bouameur JE, Hayot G, et al. A dominant vimentin variant causes a rare syndrome with premature aging[J]. *Eur J Hum Genet*, 2020, 28(9): 1218-1230.
- [28] Pietrangolo A, Ridgway ND. Phosphorylation of a serine/proline-rich motif in oxysterol binding protein-related protein 4L (ORP4L) regulates cholesterol and vimentin binding[J]. *PLoS One*, 2019, 14(3): e0214768.
- [29] Kuburich NA, den Hollander P, Pietz JT, et al. Vimentin and cytokeratin: good alone, bad together[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(Pt 3): 816-826.
- [30] van Bodegraven EJ, Etienne-Manneville S. Intermediate filaments from tissue integrity to single molecule mechanics[J]. *Cells*, 2021, 10(8): 1905.
- [31] Aswendt M, Wilhelmsson U, Wieters F, et al. Reactive astrocytes prevent maladaptive plasticity after ischemic stroke[J]. *Prog Neurobiol* (1956), 2022, 209: 102199.
- [32] Jørgensen ML, Møller CK, Rasmussen L, et al. An anti vimentin antibody promotes tube formation[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 3576.
- [33] Dave JM, Kang H, Abbey CA, et al. Proteomic profiling of endothelial invasion revealed receptor for activated C kinase 1 (RACK1) complexed with vimentin to regulate focal adhesion kinase (FAK)[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(42): 30720-30733.
- [34] Bayir E, Sendemir A. Role of intermediate filaments in blood-brain barrier in health and disease[J]. *Cells*, 2021, 10(6): 1400.
- [35] Yu JH, Li XJ, Zhou DR, et al. Vimentin inhibits dengue virus type 2 invasion of the blood-brain barrier[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 868407.
- [36] Ikawa K, Satou A, Fukuhara M, et al. Inhibition of endocytic vesicle fusion by Plk1-mediated phosphorylation of vimentin during mitosis[J]. *Cell Cycle*, 2014, 13(1): 126-137.
- [37] Wang RC, Wei YJ, An ZY, et al. Akt-mediated regulation of autophagy and tumorigenesis through Beclin 1 phosphorylation[J]. *Science*, 2012, 338(6109): 956-959.
- [38] Mohanasundaram P, Coelho-Rato LS, Modi MK, et al. Cytoskeletal vimentin regulates cell size and autophagy through mTORC1 signaling[J]. *PLoS Biol*, 2022, 20(9): e3001737.

(2024-02-25 收稿)

欢迎征订 欢迎投稿 欢迎垂询广告业务