

人类IRF1研究进展

李佳辰, 魏西雅, 朱巍

(苏州大学放射医学与防护学院, 江苏苏州 215123)

摘要: 干扰素调节因子1 (interferon regulatory factor 1, IRF1) 是干扰素家族(IRFs)的一员。在多种器官组织中广泛表达。该基因编码的蛋白质有转录调节、肿瘤抑制等多种生物功能。作为转录调节因子, 在细胞增殖、分化、生长、凋亡、免疫应答中发挥重要作用。作为肿瘤抑制因子, 既能直接抑制肿瘤细胞生长, 又能通过免疫应答间接抑制肿瘤细胞。本文论述了人类IRF1的结构、分布、部分生物功能, 主要涉及的信号通路及临床意义, 为IRF1的进一步研究提供参考。

关键词: IRF1; 生物功能; 信号通路

中图分类号: R392

Progress in human IRF1 research

LI Jiachen, WEI Xiya, ZHU Wei

(School of Radiation Medicine and Protection, Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215123)

Abstract: Widely expressed in a variety of organ and tissues, interferon regulatory factor 1 (IRF1) is a member of the interferon family (IRFs). The protein encoded by this gene has various biological functions such as transcriptional regulation and tumor suppression. As a transcription factor, it plays an important role in cell proliferation, differentiation, growth, apoptosis and immune response. As a tumor inhibition factor, it can directly inhibit tumor cell growth and stimulate immune response to tumor cells. This article reviews the structure, distribution, part of the biological functions of human IRF1, related signaling pathway and clinical significance, serving as a reference for further research Progress in human IRF1 research of IRF1.

Key words: IRF1; biological function; signal pathway

0 引言

干扰素调节因子1 (interferon regulatory factor 1, IRF1) 是干扰素家族中的一员, 主要与干扰素 (Interferon, IFN) 基因的顺式作用元件结合, 调节 IFN 的基因转录。同时, 在细胞增殖、分化、生长、凋亡、免疫应答、肿瘤抑制、病毒抑制及炎症反应中发挥重要作用。本文将围绕人类 IRF1 的结构、分布、部分生物功能, 主要涉及的信号通路及临床意义进行论述。

1 IRF1 基因的结构及其分布

IRF1 基因位于染色体 5q23-5q21, 其结构包含 DNA 结合区 (DNA binding domain, DBD) 和一个羧基端 IRF 相关结构域 (IRF association domain, IAD)。DBD 介导 IRF1 识别并结合到干扰素激活反应元件 (INF-stimulated response element, ISRE) 的核心序列 GAAA 上^[1], IAD 可促进不同 IRF 间形成异二聚体^[2]。

已知 IRF1 在人体多种组织器官中表达, 这些组织器官广泛分布于造血系统、免疫系统、消化系统、生殖系统、内分泌系统和神经系统, 表达较多的组织器官有骨髓、阑尾、脾脏、

基金项目: 国家自然科学基金 (81573080)

作者简介: 李佳辰 (1996-), 女

通信联系人: 朱巍, 男, 副教授. E-mail: zwzh1838@163.com

淋巴结、十二指肠等^[3]。不同部位 IRF1 的表达量有差异，提示该蛋白质编码基因有组织特异性，与其各自组织器官的结构功能相适应。

2 IRF1 的生物功能

近年来研究者比较关注 IRF1 的转录调节作用、肿瘤抑制作用及抗病毒作用。

45 值得注意的是，IRF1 参与炎症的发生，且炎症可与细胞自噬、肿瘤抑制、病毒清除等过程伴随发生。如 Katja Landgraf-Rau 等人发现 IRF1 基因的多态性不同程度地影响了促炎基因的调控，与儿童过敏性哮喘发病的危险性相关^[4]。一项肥胖相关炎症的研究发现，IRF1 在脂肪细胞中的表达有助于体内炎症过程的上调^[5]。另一项关于乳腺癌的研究证明 IRF1 参与了炎症与细胞自噬的关联^[6]。

50 2.1 转录调节作用

IRF1 作为转录调节因子，参与调节细胞转录。真核生物的转录是指以 DNA 为模板，在 RNA 聚合酶、顺式作用元件与转录因子的作用下，合成各种 RNA 的过程。IRF1 对其转录以及之后的一系列生物过程可产生作用。参与蛋白质合成，影响基因表达调控，细胞信号转导，最终表现为增殖分化、凋亡自噬、免疫应答等各种细胞生物功能与细胞状态的变化。

55 2.1.1 抑制细胞增殖

在 Xiangtao Zheng 等人的研究中发现，在 MEG3/miR-125a-5p/IRF1 轴中，IRF1 对血管平滑肌细胞增殖起负向调控作用。抑制 miR-125a-5p 基因表达，可上调 IRF1 基因表达，从而抑制血管平滑肌细胞的增殖与迁移^[7]。

60 2.1.2 调节细胞分化

在一项关于 MIR205HG 基因的研究中，MIR205HG 转录产物经加工后为功能性长非编码 RNA，可与含有 Alu 元件的 IRF 结合位点的启动子直接结合，并抑制 IRF1 转录因子活性，通过控制干扰素途径调节人前列腺基底细胞的分化^[8]。

65 2.1.3 促进细胞凋亡

IRF1 作为成员之一，与溴结构域蛋白 4 (bromodomain-containing protein 4, BRD4)、正性转录延伸因子 b (positive transcription elongation factor b, P-TEFb) 和 RNA poly II 形成转录复合物，调节混合系蛋白激酶样结构域 (mixed-lineage kinase domain-like, MLKL) 的表达，参与坏死性细胞凋亡的信号转导过程^[9]。

70 2.2 肿瘤抑制作用

作为肿瘤抑制因子，IRF1 可以抑制肿瘤细胞增殖与迁移，阻滞癌症细胞周期进程，起到直接抑制作用；也可以通过免疫应答反应间接抑制肿瘤的发生发展。

75 2.2.1 直接抑制作用

IRF1 直接作用于肿瘤细胞本身，对肿瘤细胞的基因表达、信号转导等生化过程产生影响，继而对肿瘤细胞增殖分化起负相调控作用，对肿瘤细胞程序性死亡起正向调控作用。

在一项对胃腺癌细胞的研究中，发现 IRF1 基因的过表达可抑制肿瘤细胞增殖^[10]。

Anne-Kathrin Knuth 等人提出，IRF1 可上调肿瘤细胞内 MLKL 基因表达，促进肿瘤细胞坏死凋亡，成为肿瘤免疫应答中的重要一环^[11]。Kenneth J. Dery 等人在关于粘附蛋白癌胚抗原

相关细胞黏附分子 1 (CEACAM1) 的研究中发现, IRF1 和异质核糖核蛋白协同调节 CEACAM1 基因的转录、剪接和翻译, 并可能显著促进 CEACAM1 基因在癌症中的沉默, 继而减弱肿瘤细胞的侵袭能力^[12]。另一项关于 IRF1 在胆管癌中生物作用研究中, Peiqi Wan 等人得出结论, IRF1 表达上调, 能够抑制胆管癌细胞增殖、迁移和侵袭, 阻断细胞周期进程^[13]。

2.2.2 间接抑制作用

IRF1 通过影响免疫细胞的基因选择性表达, 来调节免疫细胞活性以及免疫活性物质的合成, 对肿瘤的固有免疫与特异性免疫均能产生一定作用。

在固有免疫中, IRF1 参与具有抗肿瘤作用的 M1 巨噬细胞的极化, 促进白细胞介素-12(Interleukin 12, IL-12)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor α , TNF- α) 等促炎因子的表达, 抑制肿瘤细胞增殖, 促进细胞凋亡。而在干扰 IRF1 的情况下, 巨噬细胞 M1 极化状态受损, 上述肿瘤抑制作用均减弱^[14]。

在特异性免疫中, IRF1 参与辅助性 T1 细胞 (helper T cell, Th1) 极化与调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 耗竭, 调节机体免疫活性, 增加抗肿瘤化学药物治疗效果^[15]。

2.3 抗病毒作用

作为 IRF 家族的重要成员, IRF1 可以诱导多个基因的表达, 包括 ifny (Shultz 等, 2009), ifn λ (Ding 和 Robek, 2014), optineurin (Sudhakar 等, 2013), p53 (Camicia 等, 2013), tlr3 (Zhu 等, 2017), ip10 (Shultz 等, 2009), isg20 (Espert et al, 2004), viperin (Stirweiss et al., 2010), 和 mhc I (Ten 等, 1993)。越来越多的研究表明 IRF1 在抗病毒活性中起重要作用^[16]。

IRF1 为 I 型干扰素的下游靶基因, 转录翻译成的蛋白质 IRF1, 在正反馈调节干扰素转录激活的同时^[17], 发挥其他生物功能。干扰素(interferon, IFN) 主要起抗病毒作用, 分为 I 型干扰素 (IFN- α , IFN- β , IFN- ω , IFN- τ), II 型干扰素 (IFN- γ) 和 III 型干扰素 (IL-28A, IL-28B, IL-29), IFN- α 主要由病毒感染的白细胞分泌, 干扰素 β 由成纤维细胞分泌, 干扰素 γ 主要由激活的 T 细胞分泌^[18]。I 型 IFN 通过促进炎症与细胞自噬, 参与病毒清除。在急性病毒感染过程中, 对细胞产生保护作用^[19]。

IRF1 是细胞抗病毒免疫中重要的 IFN 刺激基因 (ISG) 的一种, Schoggins 通过 380 个测试的 ISG 发现可以有效抑制 HCV, 黄热病病毒, 基孔肯雅病毒和委内瑞拉马脑炎病毒感染^[20]。

XIAO 等人的 ChIP 实验表明, IRF1 蛋白能够与细胞中 isg15 基因的 5'fr 中的 DNA 相互作用。作为具有广谱抗病毒活性的先天免疫应答蛋白, 首次报道了猪细胞中 IRF1 介导的 ISG15 的上调, 从而有助于进一步研究猪 IRF1 对报告的猪病毒的抗病毒活性。目前已知猪 IRF1 对几种猪表现出抗病毒活性病毒, 包括猪流感病毒 (SIV), 传染性胃肠炎病毒 (TGEV), 水疱性口炎病毒 (VSV) 和伪狂犬病病毒 (PRV) (Li et al., 2015) ^[16]。Lei Xu 等发现干扰素调节因子 1 通过激活 STAT1 诱导抗病毒 IFN 刺激的基因来限制戊型肝炎病毒的复制^[21]。

3 IRF1 涉及的信号通路

3.1 JAK/STAT 通路

IRF1 主要参与 Janus 激酶/ 信号转导与转录激活子(janus kinase-signal transducers and

115 activators of transcription, JAK/STAT) 信号通路。

JAKs 是一类非受体型酪氨酸激酶, 包括 JAK1, 2, 3 和 Tyk2 四个成员。分子量在 120-140kDa 之间, 含有 7 个保守结构域, 无跨膜结构域。STATs 是一个能与 DNA 结合的蛋白质家族, 有 STAT1,2,3,4,5a,5b 和 6 六个成员。含有 750~850 个氨基酸残基 JAK 的底物, 与酪氨酸磷酸化信号通路耦联发挥转录调控作用。

120 3.2 信号的基本传递过程

IRF1 参与的 JAK / STAT 信号通路基本传递过程^[22]: IFN 与其受体结合后引起受体分子的二聚化, 并使与受体偶联的 JAKs 酪氨酸磷酸化而活化, 活化的 JAKs 催化受体本身的酪氨酸磷酸化并形成相应的 STATs 停靠位点, 使 STATs 通过 SH2 结构域与受体结合并在 JAKs 的作用下实现其磷酸化活化, 然后 STATs 形成同/ 异二聚体并入核, 与 IRF1 基因启动子结合, 激活 IRF1 基因转录和表达。

125 3.3 JAK/STAT 信号通路的临床意义

JAK/STAT 信号通路为肿瘤靶向治疗的研究热点^[23]。I 型干扰素(IFN- α 和 IFN- β)出现于 STAT1、STAT2 和 STAT3 信号通路中, 而 II 型干扰素(IFN- γ)仅出现于 STAT1 通路中^[22]。一般情况下, STAT1/2 被视为抗炎因子和抑癌基因, 它能提高细胞的免疫能力, 从而影响细胞生存与增殖。IRF1 促进 STAT1 的 DNA 结合, 而 STAT1 又可以激活 IRF1 基因, 参与 JAK-STAT 信号的正反馈循环^[24]。STAT3 通路是癌症及相关炎症中的重要途径, 它参与调控肿瘤细胞的生存、增殖、侵袭、药物敏感等多方面的过程, 对 I 型干扰素则有负向调控的作用^[25]。

有研究者发现部分微小 RNA (Micro RNA, miRNA)能够影响 IRF1 的基因表达^[26]。miRNA 是一类能够调节细胞功能的非编码小 RNA, 长约 20~25 个核苷酸。有些 miRNA 如 miRNA-23a^[10], miRNA-122^[27], MicroRNA-373^[28], 等可负向调控 JAK/STAT 通路, 抑制 IRF1 的生成, 导致细胞异常增生、病毒免疫逃逸、促进炎症等一系列后果。另一些 miRNA 如 miRNA-124-3p^[29], 则可正向调控 JAK/STAT 通路。这些 miRNA 可考虑作为抗肿瘤、抗病毒治疗的靶点^[10,26-29]。

140 4 结论

IRF1 在机体组织器官广泛表达, 且具有组织特异性。生理功能有抑制细胞增殖、抑制细胞生长分化、促进凋亡、促进免疫应答与 DNA 损伤应答等。肿瘤抑制与病毒防御为上述生物功能的综合体现。根据其参与的 JAK/STAT 信号通路特征, 可将 IRF1 作为评价待研究药物疗效的指标, 为肿瘤靶向治疗和抗病毒治疗的疗效监测提供了一种简便方法。

145 [参考文献] (References)

- [1] Escalante CR, Yie J, Thanos D, et al. Structure of IRF-1 with bound DNA reveals determinants of interferon regulation [J]. Nature, 1998, 391 (6662): 103-106.
- [2] 沈金花, 吕印, 刘庆华. 干扰素调节因子的研究进展[J]. 中南民族大学学报(自然科学版), 2014, 33(02): 41-44.
- [3] Fagerberg L, Hallström BM, Oksvold P, et al. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics [J]. Molecular & Cellular Proteomics, 2014 13(2):397-406.
- [4] Landgraf-Rauf K, Boeck A, Siemens D, et al. IRF-1 SNPs influence the risk for childhood allergic asthma: A critical role for pro-inflammatory immune regulation[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2018, 29 (1):34-41.
- [5] Friesen M, Camahort R, Lee YK, et al. Activation of IRF1 in Human Adipocytes Leads to Phenotypes Associated with Metabolic Disease [J]. Stem Cell Reports, 2017, 8(5):1164-1173.

- [6] Cook KL, Schwartz-Roberts JL, Baumann WT, et al. Linking autophagy with inflammation through IRF1 signaling in ER+ breast cancer [J]. *Molecular & Cellular Oncology*, 2015, 3(1).
- [7] Zheng XT; Wu, ZH; Xu, Ke, et al. Interfering histone deacetylase 4 inhibits the proliferation of vascular smooth muscle cells via regulating MEG3/miR-125a-5p/IRF1 [J]. *Cell Adhesion & Migration*, 2018, 1-9.
- 160 [8] Profumo V, Forte B, Percio S, et al. LEADeR role of miR-205 host gene as long noncoding RNA in prostate basal cell differentiation [J]. *Nature Communications*, 2019, 10: 307.
- [9] Xiong Y, Li L, Zhang L, et al. The bromodomain protein BRD4 positively regulates necroptosis via modulating MLKL expression [J]. *Cell Death & Differentiation*, 2019.
- 165 [10] 柳雪. miR-23a靶定IRF1和PPP2R5E并调控胃腺癌细胞的增殖和紫杉醇诱导的凋亡[D].天津医科大学,2013.
- [11] Knuth AK, Roesler S, Schenk B, et al. Interferons Transcriptionally Up-Regulate MLKL Expression in Cancer Cells [J]. *Neoplasia*, 2019, 21 (1):74-81.
- [12] Dery KJ, Silver C, Yang L, et al. Interferon regulatory factor 1 and a variant of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein L coordinately silence the gene for adhesion protein CEACAM1 [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2018, 293 (24) , 9277-9291.
- 170 [13] Wan P, Zhang J. The clinical significance and biological function of interferon regulatory factor 1 in cholangiocarcinoma [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018 (97): 771-777.
- [14] 谢昌利,刘翠颖,林艳等, IRF1对M1巨噬细胞极化及其抗肿瘤效应的影响[J].*基础医学与临床*,2017,37(02):189-196.
- 175 [15] Buccione C, Fragale A, Polverino F, et al. Role of interferon regulatory factor 1 in governing Treg depletion, Th1 polarization, inflammasome activation and antitumor efficacy of cyclophosphamide [J]. *International Journal of Cancer*, 2018, 142(5): 976-987.
- [16] Li XQ, Li, XN, Liang JJ, et al. IRF1 up-regulates isg15 gene expression in dsRNA stimulation or CSFV infection by targeting nucleotides -487 to -325 in the 5' flanking region[J]. *Molecular Immunology*, 2018, 94:153-156.
- 180 [17] Ren G, Cui K, Zhang Z, et al. Division of labor between IRF1 and IRF2 in regulating different stages of transcriptional activation in cellular antiviral activities [J]. *Cell & Bioscience* ,2015 , (5):17.
- [18] 赵辨. 中国临床皮肤病学 o 上[M/OL]. 江苏科学技术出版社, 2009.
- [19] Rteijaro J. Type I interferons in viral control and immune regulation [J]. *Current Opinion in Virology*, 2016, (16): 31-40.
- 185 [20] Schoggins JW , Wilson SJ , Panis M , et al. A diverse range of gene products are effectors of the type I interferon antiviral response [J]. *Nature*, 2011 (472), 481-485.
- [21] Xu L, Zhou X, Wang W, et al. IFN regulatory factor 1 restricts hepatitis E virus replication by activating STAT1 to induce antiviral IFN-stimulated genes [J]. *Faseb Journal*, 2016, 30 (10):3352-3367.
- 190 [22] Groner B, Manstein V. Jak Stat signaling and cancer: Opportunities, benefits and side effects of targeted inhibition [J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2017, (451):1-14.
- [23] 袁天蔚,马中良,金由辛. microRNA在JAK-STAT信号通路中的研究进展[J]. *生命的化学*, 2015, 35(04):495-503.
- [24] Zenke Kosuke, Muroi Masashi, Tanamoto Ken-ichi. IRF1 supports DNA binding of STAT1 by promoting its phosphorylation [J/OL]. *Immunology & Cell Biology*, 2018, 96 (10):1095-1101.
- 195 [25] Xiong Y, Yuan J. The STAT3-regulated long non-coding RNA Lethe promote the HCV replication [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2015, (72): 165-171.
- [26] 薛翔,刘红梅,邵旦兵等. JAK/STAT信号通路调节机制的研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(11):2161-2165.
- 200 [27] 熊瑜琳. miR-122靶位基因STAT3调控长链非编码 RNA Lethe促进HCV复制的机制研究[D].第三军医大学,2015.
- [28] Xie Y, He S, Wang J. MicroRNA-373 facilitates HSV-1 replication through suppression of type I IFN response by targeting IRF1 [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018, (97): 1409-1416.
- 205 [29] Li X, Zhao Z, Li M, et al. Sulforaphane promotes apoptosis, and inhibits proliferation and self-renewal of nasopharyngeal cancer cells by targeting STAT signal through miRNA-124-3p [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018, (103): 473-481.