

# 受体相互作用蛋白 2 与心血管疾病

周子颖 唐其柱

**【摘要】** 受体相互作用蛋白 2 是 1 种激酶,可通过激活核因子  $\kappa$ B 及丝裂原活化蛋白激酶等信号通路参与动脉粥样硬化斑块的形成,影响心肌梗死后心功能,调控心肌重构进程。该文介绍受体相互作用蛋白 2 的结构、功能及其在心血管相关疾病中的作用。

**【关键词】** 受体相互作用蛋白 2;炎症反应;动脉粥样硬化;心肌梗死;心肌重构

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2023.02.006

受体相互作用蛋白 (RIP) 2 含有 540 个氨基酸,在人类心脏、脾脏、胎盘、肺和外周血白细胞高表达<sup>[1]</sup>。RIP2 的 N 端包含 1 个丝氨酸/苏氨酸激酶结构域,参与对丝裂原活化蛋白激酶通路的调控<sup>[2]</sup>,并维持自身结构稳定<sup>[3]</sup>;C 端是含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶激活募集结构域,可介导细胞凋亡;中间是桥接结构域,参与调控炎症反应<sup>[4]</sup>。

## 1 RIP2 的功能

模式识别受体包含多种胞内或胞外的感应器如 Toll 样受体、核苷酸寡聚化结构域 (NOD) 样受体等<sup>[5]</sup>。NOD1/NOD2 与病原体表面的配体特异性结合后招募 RIP2, RIP2 通过结合核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 的必需调节子和转化生长因子活化激酶诱导 NF- $\kappa$ B 和丝裂原活化蛋白激酶信号通路的激活,从而促进炎症基因的转录<sup>[6]</sup>。

RIP2 与细胞凋亡有一定的联系。RIP2 表达降低后,凋亡相关因子诱导的人类肺上皮细胞凋亡减轻<sup>[7]</sup>。然而,也有研究发现, RIP2 下调会引起小脑神经元细胞的凋亡增加,其机制是 RIP2 抑制肿瘤坏死因子受体相关蛋白 6 介导的细胞凋亡激活<sup>[8]</sup>。目前 RIP2 和凋亡的关系仍然不明确。

有研究证实 RIP2 是自噬的重要调节分子。Homer 等<sup>[9]</sup>证明了 RIP2 既可以通过激活丝裂原活化蛋白激酶通路上调细胞自噬,又可以通过调控蛋白磷酸酶 2 活性来抑制自噬。RIP2 和自噬关键蛋白之间是否存在直接作用尚待研究。

## 2 RIP2 与心血管疾病

### 2.1 RIP2 与动脉粥样硬化

感染可能通过诱导细胞因子白细胞介素 (IL)-1、IL-6 等的释放,引发并维持局部炎症反应,细胞间黏附分子-1 和血管细胞黏附因子-1 等细胞黏附分子表达增加,进而使白细胞或血小板对内皮细胞的黏附增加,导致血管损伤和动脉粥样硬化。RIP2 在动脉粥样硬化中的作用一直是研究热点。

有研究报道,肺炎衣原体感染血管内皮细胞时 NOD1、NOD2、RIP2 和 NF- $\kappa$ B 表达上调, IL-8 的释放被抑制,提示 RIP2 可能参与炎症反应相关的动脉粥样硬化<sup>[10]</sup>。Moreno 等<sup>[11]</sup>发现血管平滑肌细胞感染大肠埃希菌时, NOD1 信号通路上调,促使炎症反应相关蛋白一氧化氮合酶 2 表达增加,而使用 RIP2 抑制剂吡啶啉时, NOD1 介导的炎症反应被抑制,说明 RIP2 对血管的炎症反应有重要作用。此外,在人胚胎干细胞来源的内皮细胞中同样发现 NOD-RIP2 信号通路对血管炎症反应有调控作用<sup>[12]</sup>。

González-Ramos 等<sup>[13]</sup>发现 NOD1 主要在人和小鼠血管内皮细胞中诱导动脉粥样硬化,在载脂蛋白 E 敲除的小鼠中沉默 NOD1 基因,不仅能减轻动脉粥样硬化,还能减少粥样硬化斑块中单核细胞和中性粒细胞的聚集,其机制是内皮细胞中的 NOD1 通过 RIP2/NF- $\kappa$ B 通路,上调血管细胞黏附因子-1 的表达,增强髓系细胞对血管的黏附作用,促进动脉粥样硬化斑块的形成。该研究阐明了早期白细胞被招募至有粥样硬化趋势的血管时,内皮细胞的 NOD1/RIP2 通路在其中发挥重要作用。

也有研究发现, RIP2 的缺失可导致动脉粥样

硬化。小鼠接受 *RIP2* 敲除供体的骨髓移植后,尽管其局部和全身的炎症反应被抑制,但动脉粥样硬化病变显著增加,其机制是小鼠巨噬细胞中 Toll 样受体 4 依赖的脂质摄取增加,而免疫信号传导减弱<sup>[14]</sup>。

## 2.2 *RIP2*与心肌梗死

Jacquet 等<sup>[15]</sup>发现,在成年大鼠心肌细胞过表达 *RIP2* 基因时,丝裂原活化蛋白激酶被显著激活,其机制与丝裂原活化蛋白激酶激酶 (MKK) 3、MKK4 和 MKK6 的激活相关。然而,过表达或者敲除 *RIP2* 基因对小鼠心肌缺血诱导的丝裂原活化蛋白激酶激活和心肌梗死面积没有影响,提示 *RIP2* 虽是丝裂原活化蛋白激酶通路重要的调控因子,但是在心肌缺血时可能并不发挥重要作用。在缺血再灌注模型中,给予胞壁酰二肽可显著减少野生型小鼠心脏的梗死面积,但 *RIP2* 敲除小鼠或转化生长因子激酶 (TAK) 1 被抑制的野生型小鼠心脏则没有以上变化。在野生型小鼠中,胞壁酰二肽 (MDP) 显著提高了磷酸化 TAK1 和磷酸化原癌基因氨基末端激酶的水平,并通过核因子抑制蛋白的磷酸化和降解来激活 NF- $\kappa$ B,但在 *RIP2* 缺失的心肌中没有这种变化。以上结果表明,MDP 可以在缺血再灌注时通过 *RIP2*/TAK1 通路发挥心脏保护作用<sup>[16]</sup>。

*RIP2* 缺失会影响血管内皮生长因子受体 2 (VEGFR2) 的激活,促使磷酸化的 VEGFR2 更早出现峰值,并更早被降解,同时还增强了血管内皮生长因子诱导的细胞外调节蛋白激酶磷酸化。与野生型小鼠相比, *RIP2* 敲除小鼠在缺血模型中心脏微血管通透性增加,水肿更严重,心肌损伤面积加大,左室前壁增厚,心功能受损严重。而在心肌梗死后 1 个月后观察, *RIP2* 敲除的小鼠心功能明显减退,心脏重构加重,这可能与心脏微血管渗漏造成的心肌损伤有关<sup>[17]</sup>。Li 等<sup>[18]</sup>研究发现,心肌梗死后 *RIP2* 敲除小鼠梗死面积更小,存活率更高,心功能受到保护,同时细胞凋亡减少,梗死边缘区域炎症细胞浸润减少,心肌肥厚和纤维化程度减轻;而过表达 *RIP2* 则展示出相反的结果。其机制是 *RIP2* 激活 NF- $\kappa$ B 和丝裂原活化蛋白激酶信号通路,发挥心脏保护作用。

## 2.3 *RIP2*与心肌重构

Zhao 等<sup>[19]</sup>研究了 *RIP2* 在病理性心肌肥厚中的作用。行主动脉缩窄术 4 周后, *RIP2* 敲除小鼠的心肌肥厚、炎症反应和纤维化被抑制,同时 Toll

样受体 4/NF- $\kappa$ B 通路、丝裂原活化蛋白激酶通路 and 转化生长因子- $\beta$  通路下调。因此, *RIP2* 通过多种途径抑制心肌肥厚、炎症反应和纤维化,保护心功能。

*RIP2* 可以保护心肌重构时的心功能。*NOD1* 和 *RIP2* 的相互作用需要线粒体抗病毒信号蛋白 (MAVS)。主动脉缩窄术 (TAC) 后, *NOD1* 和 *RIP2* 分别敲除的小鼠较野生型小鼠的存活率更高、心功能更好和心肌肥厚改善。野生型小鼠在行 TAC 后 *NOD1* 和 *RIP2* 的相互作用增强,而抑制 MAVS 会影响 *NOD1*/*RIP2* 复合体的形成,并下调下游 NF- $\kappa$ B 通路,抑制心肌肥厚。对线粒体功能进一步研究发现, MAVS 的作用是抑制线粒体能量输出,并介导线粒体分裂/融合相关的动态变化,这可能与心肌重构时线粒体自噬有关<sup>[20]</sup>。以上研究表明,发生心肌重构时 MAVS 参与 *NOD1* 和 *RIP2* 的相互作用,揭示了 *RIP2* 在心肌重构中的作用。然而,慢性心脏疾病的发病机制非常复杂,多种病理生理过程同时发展, *RIP2* 还可以调控多种病理途径,其机制还有待研究。

## 3 小结

*RIP2* 的结构已经明确,但其功能还有待进一步探究。由于处在炎症信号识别的最初阶段, *RIP2* 可以调控下游的多种病理生理过程,而不同的病理生理过程可能产生相反的效果,因此, *RIP2* 在炎症反应相关心脏疾病中的研究结果存在差异。由于 *RIP2* 在炎症通路中发挥重要的调控作用, *RIP2* 可作为炎症反应相关心脏疾病的治疗靶点,辅助相关疾病的治疗。

## 参 考 文 献

- [1] Inohara N, del Peso L, Koseki T, et al. RICK, a novel protein kinase containing a caspase recruitment domain, interacts with CLARP and regulates CD95-mediated apoptosis[J]. J Biol Chem, 1998, 273(20):12296-12300.
- [2] Gong Q, Long ZQ, Zhong FL, et al. Structural basis of *RIP2* activation and signaling[J]. Nat Commun, 2018, 9(1):4993.
- [3] Pellegrini E, Desfosses A, Wallmann A, et al. *RIP2* filament formation is required for *NOD2* dependent NF- $\kappa$ B signalling[J]. Nat Commun, 2018, 9(1):4043.
- [4] Shehat MG, Cardona OA, Aranjuez GF, et al. *RIP2* promotes Fc $\gamma$ R-mediated reactive Oxygen species production[J]. J Biol Chem, 2019, 294(26):10365-10378.
- [5] Olona A, Leishman S, Anand PK. The NLRP3 inflammasome: regulation by metabolic signals[J]. Trends Immunol, 2022, 43(12):978-989.

- [6] Huang B, Gui M, Ni Z, et al. Chemotherapeutic drugs induce different gut microbiota disorder pattern and NOD/RIP2/NF- $\kappa$ B signaling pathway activation that lead to different degrees of intestinal injury[J]. *MicrobiolSpectr*, 2022, 10(6):e0167722.
- [7] Rahman MA, Sundaram K, Mitra S, et al. Receptor interacting protein-2 plays a critical role in human lung epithelial cells survival in response to Fas-induced cell-death[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):e92731.
- [8] Kisiswa L, Fernández-Suárez D, Sergaki MC, et al. RIP2 gates TRAF6 interaction with death receptor p75NTR to regulate cerebellar granule neuron survival[J]. *Cell Rep*, 2018, 24(4):1013-1024.
- [9] Homer CR, Kabi A, Marina-García N, et al. A dual role for receptor-interacting protein kinase 2 (RIP2) kinase activity in nucleotide-binding oligomerization domain 2 (NOD2)-dependent autophagy[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(30):25565-25576.
- [10] Shao Y, Saredy J, Yang WY, et al. Vascular endothelial cells and innate immunity[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(6):e138-e152.
- [11] Moreno L, McMaster SK, Gatheral T, et al. Nucleotide oligomerization domain 1 is a dominant pathway for NOS2 induction in vascular smooth muscle cells: comparison with Toll-like receptor 4 responses in macrophages[J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 160(8):1997-2007.
- [12] Reed DM, Foldes G, Gatheral T, et al. Pathogen sensing pathways in human embryonic stem cell derived-endothelial cells: role of NOD1 receptors[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4):e91119.
- [13] González-Ramos S, Paz-García M, Rius C, et al. Endothelial NOD1 directs myeloid cell recruitment in atherosclerosis through VCAM-1[J]. *FASEB J*, 2019, 33(3):3912-3921.
- [14] Suebsuwong C, Dai B, Pinkas DM, et al. Receptor-interacting protein kinase 2 (RIPK2) and nucleotide-binding oligomerization domain (NOD) cell signaling inhibitors based on a 3,5-diphenyl-2-aminopyridine scaffold[J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 200:112417.
- [15] Jacquet S, Nishino Y, Kumphune S, et al. The role of RIP2 in p38 MAPK activation in the stressed heart[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(18):11964-11971.
- [16] Sicard P, Jacquet S, Kobayashi KS, et al. Pharmacological postconditioning effect of muramyl dipeptide is mediated through RIP2 and TAK1[J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 83(2):277-284.
- [17] Andersson L, ScharinTäng M, Lundqvist A, et al. Rip2 modifies VEGF-induced signalling and vascular permeability in myocardial ischaemia[J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 107(4):478-486.
- [18] Li LP, Wang XD, Chen W, et al. Regulatory role of CARD3 in left ventricular remodelling and dysfunction after myocardial infarction[J]. *Basic Res Cardiol*, 2015, 110(6):56.
- [19] Zhao CH, Ma X, Guo HY, et al. RIP2 deficiency attenuates cardiac hypertrophy, inflammation and fibrosis in pressure overload induced mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 493(2):1151-1158.
- [20] Lin HB, Naito K, Oh Y, et al. Innate immune nod1/RIP2 signaling is essential for cardiac hypertrophy but requires mitochondrial antiviral signaling protein for signal transductions and energy balance[J]. *Circulation*, 2020, 142(23):2240-2258.

( 收稿;2021-03-13 修回;2023-01-11 )

( 本文编辑:王雨婷 )