



白细胞介素-1 α 的成熟与分泌机制

张婷娟[#], 巫芮[#], 方仁东^{*}

西南大学动物科技学院, 重庆 400715

摘要: 白细胞介素-1 α (Interleukin-1 α , IL-1 α)是 IL-1 家族中重要的一员。IL-1 α 是广泛存在于机体中的多功能信号分子, 在胞内作为重要的转录因子, 调控细胞生长分化; 同时可分泌至胞外参与机体炎症应答, 在癌症等多种疾病的发生发展中发挥着重要的作用。IL-1 α 前体和成熟形式都具有生物活性, 但成熟形式的 IL-1 α 生物活性大大增强。IL-1 α 是许多疾病预防治疗的靶标, 其成熟与分泌的机制也备受关注。近年的研究表明, 病原体感染宿主诱导 IL-1 α 的成熟与分泌受细胞内钙离子浓度及钙蛋白酶活性的调控, 部分情况下还有炎症小体信号途径及其他信号途径等。本文将结合本课题组的研究成果对 IL-1 α 的成熟与分泌机制及相关研究进行综合评述。

关键词: IL-1 α , 钙蛋白酶, 炎症小体, 成熟与分泌

白细胞介素-1 α (IL-1 α)是一种广泛表达于多种细胞中的组成型蛋白, 与 IL-1 β 同属 IL-1 家族, 二者具有一定的相似性, 均可与细胞表面受体 IL-1R1 结合^[1]。与 IL-1 β 不同, IL-1 α 以分泌形式或膜结合形式存在, 其前体(pro-IL-1 α)和成熟形式都具有生物活性。IL-1 α 是一种多功能分子, 在胞内可作为转录因子, 促进相关基因表达; 在胞外参与机体炎症反应, 在抗微生物感染中发挥着重要的作用, 同时参与自发炎症及肿瘤等疾病的发生发展。因此, IL-1 α 是预防治疗相关疾病的重要靶标。近年来, 关于 IL-1 α 的诱导表达, 特别是

其成熟与分泌机制的研究有了较大进展。本课题组前期也研究并报道了肺炎链球菌、结核分枝杆菌等感染宿主诱导 IL-1 α 的成熟与分泌的详细机制^[2-3]。本文将结合课题组的最新研究成果对 IL-1 α 的结构与功能、成熟与分泌机制等进行总结评述和展望。

1 IL-1 α 的结构与功能

1.1 IL-1 α 的结构

IL-1 α 在大多数休眠非造血干细胞中组成性表达, 例如位于胃肠道、肝脏、肾脏和表皮等上

基金项目: 国家自然科学基金(31400762); 重庆市科委专项(cstc2015jcyjBX0108); 中央高校基本科研业务费专项资金(XDJK2017A003, XDJK2017D033); 重庆高校创新团队建设计划项目(CXTDG201602004)

^{*}通信作者。Tel/Fax: +86-23-68251196; E-mail: frend023@hotmail.com

[#]并列第一作者。

收稿日期: 2017-08-20; 修回日期: 2017-11-02; 网络出版日期: 2017-11-28

皮细胞^[4-5]。IL-1 α 在核内首先经转录翻译为由 271 个氨基酸组成、分子量为 31 kDa 的前体蛋白 (pro-IL-1 α)。与 IL-1 β 相似, IL-1 α 缺乏一个信号肽序列, 其前体蛋白可以被切割为 17 kDa 的 C 端成熟形式和 16 kDa 的 N 末端前体肽段(NTP)^[6]。IL-1 α 前体 N 末端有一功能性的核定位信号序列 (nuclear localization signal, NLS) LKKRRL, 被特定的酶切割后仍存在于 NTP 上^[7], 而 C 端则分泌至胞外发挥作用(图 1)。与 IL-1 β 不同, IL-1 α 前体和成熟形式都具有生物活性, 经切割后 IL-1 α 与 IL-1R1 亲和力增强, 生物活性大大增强^[8]。目前有研究显示, 在不同的氨基酸位点对 IL-1 α 前体进行切割后所得 IL-1 α 成熟形式生物活性存在差异, 但是其确切原因仍需进一步研究^[9]。

1.2 IL-1 α 的功能

IL-1 α 可在细胞内和细胞外发挥多重作用。在细胞内, IL-1 α 以前体形式存在并发挥作用。pro-IL-1 α 作为细胞核内转录因子促进基因表达, 调控细胞生长分化, 其功能依赖于 N 端的核定位信号^[10]。IL-1 α 还与一些促炎细胞因子的表达具有紧密联系。有报道指出, 在牛的颗粒细胞中 IL-1 α 能够通过 MAPK 和 NF- κ B 通路上调 IL-6 的表达^[11]。在细胞凋亡过程中, IL-1 α 也发挥着重要的作用。染色体结合性的 IL-1 α 存在于巨噬细胞及黑色素瘤细胞中, IL-1 α 从坏死细胞中释放, 但是仍保留在凋亡细胞核中, 保持免疫耐受, 阻止炎症发生, 其释放方式的差别是区分坏死性细胞死亡和凋亡性细胞死亡的重要依据^[12-13]。尽管多项研究表明 IL-1 α 能够结合 DNA, 但是在不同的细胞类型中细胞核 IL-1 α 的生理学功能仍不清楚, IL-1 α 与染色体结合后如何影响转录过程仍需进一步研究。

除了在细胞内的上述功能, IL-1 α 还可分泌至

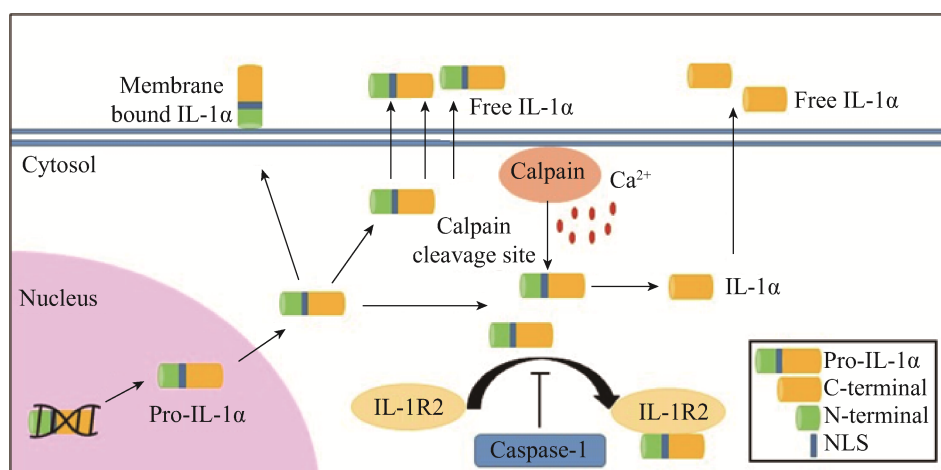
胞外参与机体炎症反应及免疫应答。胞外的 IL-1 α 包括可溶性的成熟形式的 IL-1 α 或是膜结合性的 pro-IL-1 α 。IL-1 α 一旦释放到胞外, 可溶性或是膜结合性 IL-1 α 通过特定的精氨酸残基及蛋白质拓扑结构与细胞表面的 IL-1R 相结合, 触发 IL-1R3 的招募, 形成信号转导复合物, 募集 MyD88, 激活 NF- κ B 和 JNK, MAPK 目的基因转录^[14]。

2 IL-1 α 的成熟与分泌机制

IL-1 α 前体和成熟形式都具有生物活性, 但经切割后成熟的 IL-1 α 与 IL-1R1 亲和力增强, 其生物活性也大大增强。近年来相关研究表明, IL-1 α 的成熟与分泌是一个复杂的多因素参与的过程, 包括细胞内钙离子浓度及钙蛋白酶(calpain)活性的调控、部分情况下还有炎症小体信号途径及其他途径的参与(图 1)。

2.1 Calpain 依赖途径

IL-1 α 分泌至胞外可分为主动和被动途径, 两种途径中 calpain 都参与了 IL-1 α 的成熟与分泌。England 等^[15]研究表明细胞坏死性凋亡通过 Ca^{2+} 和 calpain 调控 IL-1 α 的加工和释放。在主动分泌过程中, IL-1 α 也可经 calpain 加工为成熟形式, 分泌至胞外^[16-17]。体外试验表明 calpain I 和 calpain II 都能够对重组的小鼠睾丸中的 IL-1 α 前体进行切割^[18]。另有研究指出含有膜渗透性 calpain 抑制剂的细胞培养环境可能会通过抑制内源性 IL-1 α 的成熟和分泌而促进上皮细胞的生长^[19]。Sorrentino 等^[20]研究表明肺脏肿瘤关联性的浆液型树突状细胞(plasmacytoid dendritic cells, pDCs)能够激活 AIM2 炎症小体, 促进 Ca^{2+} 外流、线粒体产生活性氧, 引起 calpain 活化及 IL-1 α 分泌水平升高。我们课题组利用肺炎链球菌野生型菌株

图 1. IL-1 α 的成熟与分泌机制Figure 1. The mechanism of IL-1 α maturation and secretion.

D39 和 *ply* 基因缺失菌株(Δply)感染巨噬细胞, 通过检测胞内的钙离子浓度以及 calpain 的底物 α -fodrin 活性, 结合使用钙离子螯合剂和多种 calpain 抑制剂的实验验证了 calpain 在肺炎链球菌感染诱导 IL-1 α 的成熟与分泌中的关键作用。肺炎链球菌溶血素(pneumolysin, PLY)诱导钙离子内流引起 calpain 的活化, IL-1 α 被活化的 calpain 切割为成熟形式并分泌至胞外^[2]。此外, 在单核细胞增生性李斯特菌^[21]和结核分枝杆菌^[3]感染巨噬细胞模型中发现类似的 IL-1 α 成熟与分泌的机制。因此, 胞内钙离子浓度升高, 引起 calpain 活化可能是多数病原菌感染宿主诱导 IL-1 α 成熟与分泌的通用机理。但是在其他病原菌感染及无菌炎症中, 不排除该信号通路以外的其他信号通路的存在, 有待于进一步的研究。

2.2 炎症小体信号途径

有研究报道指出, 炎症小体与 IL-1 α 的分泌具有密切的联系。IL-1 α 虽然不是半胱天冬酶-1 (caspase-1) 的底物, 但是 IL-1 α 可与 caspase-1 结合, 促进非传统蛋白分泌^[22]。另有研究证明, 胞内的

IL-1R2 会通过结合 IL-1 α 前体而阻止 calpain 对 IL-1 α 的加工以及分泌, 而活化的 caspase-1 则能够切割 IL-1R2, 从而使得 IL-1 α 前体被 calpain 加工并进一步释放^[23]。Michela 等^[24]报道在肺肿瘤病灶中巨噬细胞聚集, 且其促肿瘤活性受 NLRP3 炎症小体调节, 并引起 caspase-1 依赖性的 IL-1 α 释放。NLRP3 炎症小体激动剂, 如尿酸盐结晶或尼日利亚菌素可诱导 IL-1 α 的成熟, 引起 IL-1 β 和 IL-1 α 的共分泌^[25]。Groß 等研究还发现 NLRP1、NLRP3、NLRC4 以及 AIM2 这四种炎症小体的所有激动剂都能够诱导 IL-1 α 分泌, 在 ATP、尼日利亚菌素以及有活性的白色念珠菌刺激下 IL-1 α 的分泌完全依赖于 caspase-1、ASC 和 NLRP3。NLRP1、AIM2 以及 NLRC4 炎症小体活化也可引起 caspase-1 依赖性的 IL-1 α 和 IL-1 β 的共同分泌。但是 IL-1 α 的分泌并不完全依靠炎症小体, 部分 NLRP3 炎症小体的激动剂能够以一种炎症小体非依赖性的途径诱导 IL-1 α 分泌^[26]。本课题组用肺炎链球菌感染 ASC^{-/-}及 caspase1^{-/-}小鼠巨噬细胞, 发现 IL-1 α 的成熟与分泌不依赖于 caspase-1、

ASC, 表明炎症小体在肺炎链球菌感染巨噬细胞诱导 IL-1 α 成熟与分泌过程中无显著影响^[2]。同样地, Dewamitta 等^[21]研究表明小鼠巨噬细胞感染单增李斯特菌后, caspase-1 和 ASC 不参与 IL-1 α 的成熟与分泌。综上所述, IL-1 α 的成熟与分泌有炎症小体依赖途径、部分依赖途径和非依赖途径。不同的感染及炎症情况下炎症小体在 IL-1 α 的成熟与分泌中的作用差异较大, 有待进一步研究。

2.3 其他途径

有研究表明 IL-1 α 前体除了以 calpain 和 caspase-1 依赖性的方式被加工外, 颗粒酶 B、中性粒细胞弹性蛋白酶以及糜蛋白酶等均可切割 IL-1 α 前体, 增强其促炎活性^[27]。在胞内及无细胞环境(cell-free)中, IL-1 α 前体的切割由 calpain 完成, 而在胞外空间, 颗粒酶 B 在天冬氨酸 103 对 IL-1 α 前体进行切割^[9]。此外, 有研究发现在钙结合蛋白 A13 依赖性的 IL-1 α 分泌机制中 Cu²⁺ 水平的升高也会促进 IL-1 α 分泌^[28]。Fettelschoss 等^[29]发现在缺失 IL-1 β 基因细胞中不能分泌 IL-1 α , 提示 IL-1 β 的存在对 IL-1 α 的分泌具有重要作用。另有报道指出在角化细胞中, 由紫外诱导的 DNA 损伤可提高 IL-1 α 的转录与分泌水平^[30]。Castillo 等^[31]研究发现自噬作用也能抑制 IL-1 α 的成熟与分泌, 结核分枝杆菌感染和依赖自噬蛋白 5 (autophagy protein 5, ATG-5) 的自噬过程阻断 IL-1 α 的活化与分泌, 减轻肺部炎症和组织损伤。此外, 调控坏死性凋亡的其他关键信号分子, 例如混合谱系激酶结构区域样蛋白、线粒体磷酸酶 PGAM5 也可能参与 IL-1 α 的加工释放^[32-33]。因此, 在不同条件下, 机体可选择不同方式对 IL-1 α 进行切割加工, calpain、炎症小体及多种酶、蛋白都参与了 IL-1 α 的成熟与分泌过程。

3 IL-1 α 与相关疾病

IL-1 α 作为一种重要的促炎因子, 参与机体抗微生物感染、无菌炎症、肿瘤相关疾病以及一些自发炎症的调节。有研究发现腺病毒能够通过活化 IL-1 α 诱导机体免疫应答, IL-1 α 与 IL-1R1 通路参与抗病毒反应^[34]。Dewamitta 等^[21]研究报道重组的 IL-1 α 能够提高小鼠对单增李斯特菌感染的耐受性。Vonk 等^[35]研究表明 IL-1 α 在抗白色念珠菌感染的固有免疫中发挥着重要的作用。小鼠感染嗜肺军团菌后, IL-1 α 促使中性粒细胞募集, 诱导炎症产生^[36]。猪感染蓝耳病毒不同毒株后, 其肺部细胞因子应答进行对照研究后表明在高致病性的菌株中, IL-1 α 表达水平更高, 这可能对临床症状起始阶段和间质性肺炎的发生有重要意义^[37]。David 等^[38]指出调控 IL-1 α 加工和分泌的抑制机制将为严重的急性脑损伤提供新的治疗靶标。Mauro 等^[39]通过构建小鼠心肌梗塞模型发现, 阻塞 IL-1 α 能够降低炎症小体的激活, 因此阻断 IL-1 α 将会是一种新颖的治疗缺血再灌注损伤(I/R)的药物靶标。一些证据显示 IL-1 α 在慢性炎症疾病中有重要作用。在吸烟引起的肺部炎症模型中, IL-1 α 对调节肺部炎症反应以及慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)中具有重要作用^[40]。早期 IL-1 α 释放是诱发炎症发生的重要步骤, 因此被认为是治疗风湿疾病的潜在靶标之一^[41]。IL-1 α 也参与了肿瘤的发生发展过程。林丹丹等^[42]利用小鼠急性肝损伤模型证明分泌型和膜型 IL-1 α 在急性肝损伤和肝癌中发挥着不同的作用。患有头部及颈部鳞状细胞癌的病人, IL-1 α 的表达水平常被作为远处转移的预后指标^[43]。据调查在 15604 个癌症病例中, 卵巢癌遗传危险因素分析显示在 IL-1 α 单核苷酸多态性 rs17561 和亮细

胞癌症类型易感性降低之间有紧密联系^[44]。临床试验中表明以 IL-1 α 驱动的前馈信号放大回路为靶标的 IL-1 α 封闭多克隆抗体对治疗癌症具有重要意义^[45-46]。另外, Cloeman 等^[47]在临床试验中使用 IL-1 α 的目标多克隆抗体(MABp1)治疗银屑病。

4 展望

IL-1 α 作为无菌炎症反应的关键驱动因子, 在机体抗多种微生物感染中发挥着重要的作用, 同时在 2 型糖尿病、银屑病以及多种癌症等疾病中备受重视, 现已成为多种疾病治疗的潜在靶标。因此, 深入研究 IL-1 α 的成熟与分泌机制, 将为拓展炎症及感染性疾病的新干预途径提供理论依据, 为临床试验中预防治疗多种疾病提供坚实的理论基础。

参考文献

- [1] Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annual Review of Immunology*, 2009, 27(1): 519–550.
- [2] Fang RD, Wu R, Du HH, Jin ML, Liu YJ, Lei GH, Jiang B, Lei ZH, Peng YY, Nie K, Tsuchiya K. Pneumolysin-dependent calpain activation and IL-1 α secretion in macrophages infected with *Streptococcus pneumoniae*. *Infection and Immunity*, 2017, doi: 10.1128/IAI.00201-17.
- [3] Yang RL, Xi C, Sita DR, Sakai S, Tsuchiya K, Hara H, Shen YN, Qu HX, Fang RD, Mitsuyama M, Kawamura I. The RD1 locus in the *Mycobacterium tuberculosis* genome contributes to the maturation and secretion of IL-1 α from infected macrophages through the elevation of cytoplasmic calcium levels and calpain activation. *Pathogens and Disease*, 2014, 70(1): 51–60.
- [4] Aden N, Nuttall A, Xu SW, de Winter P, Leask A, Black CM, Denton CP, Abraham DJ, Stratton RJ. Epithelial cells promote fibroblast activation via IL-1 α in systemic sclerosis. *Journal of Investigative Dermatology*, 2010, 130(9): 2191–2200.
- [5] Bersudsky M, Luski L, Fishman D, White RM, Ziv-Sokolovskaya N, Dotan S, Rider P, Kaplanov I, Aychek T, Dinarello CA, Apte RN, Voronov E. Non-redundant properties of IL-1 α and IL-1 β during acute colon inflammation in mice. *Gut*, 2014, 63(4): 598–609.
- [6] Kobayashi Y, Yamamoto K, Saido T, Kawasaki H, Oppenheim JJ, Matsushima K. Identification of calcium-activated neutral protease as a processing enzyme of human interleukin 1 α . *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1990, 87(14): 5548–5552.
- [7] Luheshi NM, Rothwell NJ, Brough D. The dynamics and mechanisms of interleukin-1 α and β nuclear import. *Traffic*, 2009, 10(1): 16–25.
- [8] Kim B, Lee Y, Kim E, Kwak A, Ryoo S, Bae SH, Azam T, Kim S, Dinarello CA. The interleukin-1 α precursor is biologically active and is likely a key alarmin in the IL-1 family of cytokines. *Frontiers in Immunology*, 2013, 4: 391.
- [9] Di Paolo NC, Shayakhmetov DM. Interleukin 1 α and the inflammatory process. *Nature Immunology*, 2016, 17(8): 906–913.
- [10] Bertheloot D, Latz E. HMGB1, IL-1 α , IL-33 and S100 proteins: dual-function alarmins. *Cellular & Molecular Immunology*, 2017, 14(1): 43–64.
- [11] Yang M, Wang XR, Wang L, Wang XZ, Li JX, Yang ZQ. IL-1 α up-regulates IL-6 expression in bovine granulosa cells via MAPKs and NF- κ B signaling pathways. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2017, 41(1): 265–273.
- [12] Cohen I, Rider P, Carmi Y, Braiman A, Dotan S, White MR, Voronov E, Martin MU, Dinarello CA, Apte RN. Differential release of chromatin-bound IL-1 α discriminates between necrotic and apoptotic cell death by the ability to induce sterile inflammation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2010, 107(6): 2574–2579.
- [13] Lamacchia C, Rodriguez E, Palmer G, Gabay C. Endogenous IL-1 α is a chromatin-associated protein in mouse macrophages. *Cytokine*, 2013, 63(2): 135–144.
- [14] Weber A, Wasiliew P, Kracht M. Interleukin-1 (IL-1) pathway. *Science Signaling*, 2010, 3(105): cm1.
- [15] England H, Summersgill HR, Edye ME, Rothwell NJ, Brough D. Release of interleukin-1 α or interleukin-1 β depends on mechanism of cell death. *Journal of Biological Chemistry*, 2014, 289(23): 15942–15950.
- [16] Carruth LM, Demczuk S, Mizel SB. Involvement of a calpain-like protease in the processing of the murine interleukin 1 α precursor. *The Journal of Biological Chemistry*, 1991, 266(19): 12162–12167.
- [17] Kavita U, Mizel SB. Differential sensitivity of interleukin-1 α and - β precursor proteins to cleavage by calpain, a calcium-dependent protease. *The Journal of Biological Chemistry*, 1995, 270(46): 27758–27765.
- [18] Sultana T, Wahab-Wahlgren A, Assmus M, Parvinen M, Weber G, Söder O. Expression and regulation of the prointerleukin-1 α processing enzymes calpain I and II in the rat testis. *International Journal of Andrology*, 2003, 26(1): 37–45.
- [19] Kondo M, Yamato M, Takagi R, Namiki H, Okano T. Membrane-permeable calpain inhibitors promote rat oral

- mucosal epithelial cell proliferation by inhibiting IL-1 α signaling. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0134240.
- [20] Sorrentino R, Terlizzi M, Di Crescenzo VG, Popolo A, Pecoraro M, Perillo G, Galderisi A, Pinto A. Human lung cancer-derived immunosuppressive plasmacytoid dendritic cells release IL-1 α in an AIM2 inflammasome-dependent manner. *The American Journal of Pathology*, 2015, 185(11): 3115–3124.
- [21] Dewamitta SR, Nomura T, Kawamura I, Hara H, Tsuchiya K, Kurenuma T, Shen YN, Daim S, Yamamoto T, Qu HX, Sakai S, Xu YT, Mitsuyama M. Listeriolysin O-dependent bacterial entry into the cytoplasm is required for calpain activation and interleukin-1 α secretion in macrophages infected with *Listeria monocytogenes*. *Infection and Immunity*, 2010, 78(5): 1884–1894.
- [22] Keller M, Rüegg A, Werner S, Beer HD. Active caspase-1 is a regulator of unconventional protein secretion. *Cell*, 2008, 132(5): 818–831.
- [23] Zheng Y, Humphry M, Maguire JJ, Bennett MR, Clarke MCH. Intracellular interleukin-1 receptor 2 binding prevents cleavage and activity of interleukin-1 α , controlling necrosis-induced sterile inflammation. *Immunity*, 2013, 38(2): 285–295.
- [24] Terlizzi M, Colarusso C, Popolo A, Pinto A, Sorrentino R. IL-1 α and IL-1 β -producing macrophages populate lung tumor lesions in mice. *Oncotarget*, 2016, 7(36): 58181–58192.
- [25] Yazdi AS, Drexler SK. Regulation of interleukin 1 α secretion by inflammasomes. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2013, 72(Suppl 2): ii96–ii99.
- [26] Groß O, Yazdi AS, Thomas CJ, Masin M, Heinz LX, Guarda G, Quadroni M, Drexler SK, Tschopp J. Inflammasome activators induce interleukin-1 α secretion via distinct pathways with differential requirement for the protease function of caspase-1. *Immunity*, 2012, 36(3): 388–400.
- [27] Afonina IS, Tynan GA, Logue SE, Cullen SP, Bots M, Lüthi AU, Reeves EP, McElvaney NG, Medema JP, Lavelle EC, Martin SJ. Granzyme B-dependent proteolysis acts as a switch to enhance the proinflammatory activity of IL-1 α . *Molecular Cell*, 2011, 44(2): 265–278.
- [28] Mohan SK, Yu C. The IL1 α -S100A13 heterotetrameric complex structure: a component in the non-classical pathway for interleukin 1 α secretion. *Journal of Biological Chemistry*, 2011, 286(16): 14608–14617.
- [29] Fettelschoss A, Kistowska M, LeibundGut-Landmann S, Beer HD, Johansen P, Senti G, Contassot E, Bachmann MF, French LE, Oxenius A, Kundig TM. Inflammasome activation and IL-1 β target IL-1 α for secretion as opposed to surface expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, 108(44): 18055–18060.
- [30] Nozaki S, Abrams JS, Pearce MK, Sauder DN. Augmentation of granulocyte/macrophage colony-stimulating factor expression by ultraviolet irradiation is mediated by interleukin 1 in Pam 212 keratinocytes. *The Journal of Investigative Dermatology*, 1991, 97(1): 10–14.
- [31] Castillo EF, Dekonenko A, Arko-Mensah J, Mandell MA, Dupont N, Jiang S, Delgado-Vargas M, Timmins GS, Bhattacharya D, Yang H, Hutt J, Lyons CR, Dobos KM, Deretic V. Autophagy protects against active tuberculosis by suppressing bacterial burden and inflammation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012, 109(46): E3168–E3176.
- [32] Sun LM, Wang HY, Wang ZG, He SD, Chen S, Liao DH, Wang L, Yan JC, Liu WL, Lei XG, Wang XD. Mixed lineage kinase domain-like protein mediates necrosis signaling downstream of RIP3 kinase. *Cell*, 2012, 148(1/2): 213–227.
- [33] Wang ZG, Jiang H, Chen S, Du FH, Wang XD. The mitochondrial phosphatase PGAM5 functions at the convergence point of multiple necrotic death pathways. *Cell*, 2012, 148(1/2): 228–243.
- [34] Di Paolo NC, Miao EA, Iwakura Y, Murali-Krishna K, Aderem A, Flavell RA, Papayannopoulou T, Shayakhmetov DM. Virus binding to a plasma membrane receptor triggers interleukin-1 α -mediated proinflammatory macrophage response *in vivo*. *Immunity*, 2009, 31(1): 110–121.
- [35] Vonk AG, Netea MG, van Krieken JH, Iwakura Y, van der Meer JWM, Kullberg BJ. Endogenous interleukin (IL)-1 α and IL-1 β are crucial for host defense against disseminated candidiasis. *The Journal of Infectious Diseases*, 2006, 193(10): 1419–1426.
- [36] Barry KC, Fontana MF, Portman JL, Dugan AS, Vance RE. IL-1 α signaling initiates the inflammatory response to virulent *Legionella pneumophila in vivo*. *The Journal of Immunology*, 2013, 190(12): 6329–6339.
- [37] Amarilla SP, Gómez-Laguna J, Carrasco L, Rodríguez-Gómez IM, Caridad y Ocerín JM, Morgan SB, Graham SP, Frossard JP, Drew TW, Salguero FJ. A comparative study of the local cytokine response in the lungs of pigs experimentally infected with different PRRSV-1 strains: upregulation of IL-1 α in highly pathogenic strain induced lesions. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2015, 164(3/4): 137–147.
- [38] Brough D, Denes A. Interleukin-1 α and brain inflammation. *IUBMB Life*, 2015, 67(5): 323–330.
- [39] Mauro AG, Mezzaroma E, Torrado J, Kundur P, Joshi P, Stroud K, Quaini F, Lagrasta CA, Abbate A, Toldo S. Reduction of myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting interleukin-1 α . *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 2017, 69(3): 156–160.
- [40] Pauwels NS, Bracke KR, Dupont LL, Van Pottelberge GR, Provoost S, Vanden Berghe T, Vandenabeele P, Lambrecht BN, Joos GF, Brusselle GG. Role of IL-1 α and the Nlrp3/caspase-1/IL-1 β axis in cigarette smoke-induced pulmonary inflammation and COPD. *European Respiratory Journal*, 2011, 38(5): 1019–1028.
- [41] Cavalli G, Dinarello CA. Treating rheumatological diseases and co-morbidities with interleukin-1 blocking therapies. *Rheumatology*, 2015, 54(12): 2134–2144.
- [42] 林丹丹. IL-1 α 在肝脏炎症与肝癌发生发展中的作用及机制

- 研究. 苏州大学博士学位论文, 2015.
- [43] León X, Bothe C, García J, Parreño M, Alcolea S, Quer M, Vila L, Camacho M. Expression of IL-1 α correlates with distant metastasis in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget*, 2015, 6(35): 37398–37409.
- [44] Kamari Y, Werman-Venkert R, Shaish A, Werman A, Harari A, Gonen A, Voronov E, Grosskopf I, Sharabi Y, Grossman E, Iwakura Y, Dinarello CA, Apte RN, Harats D. Differential role and tissue specificity of interleukin-1 α gene expression in atherogenesis and lipid metabolism. *Atherosclerosis*, 2007, 195(1): 31–38.
- [45] Dinarello CA. Interleukin-1 α neutralisation in patients with cancer. *The Lancet Oncology*, 2014, 15(6): 552–553.
- [46] Hong DS, Hui D, Bruera E, Janku F, Naing A, Falchook GS, Piha-Paul S, Wheler JJ, Fu SQ, Tsimberidou AM, Stecher M, Mohanty P, Simard J, Kurzrock R. MABp1, a first-in-class true human antibody targeting interleukin-1 α in refractory cancers: an open-label, phase 1 dose-escalation and expansion study. *The Lancet Oncology*, 2014, 15(6): 656–666.
- [47] Coleman KM, Gudjonsson JE, Stecher M. Open-label trial of MABp1, a true human monoclonal antibody targeting interleukin 1 α , for the treatment of psoriasis. *JAMA Dermatology*, 2015, 151(5): 555–556.

Research progress in the mechanism of IL-1 α maturation and secretion

Tingjuan Zhang[#], Rui Wu[#], Rendong Fang^{*}

College of Animal Science and Technology, Southwest University, Chongqing 400715, China

Abstract: Interleukin 1 alpha (IL-1 α) is a cytokine of the interleukin 1 family which is existed in many kinds of cells. It is a widespread multiple functional signaling molecule. As an important transcription factor inside the cell, IL-1 α can regulate cell growth and differentiation; and secreted extracellular IL-1 α can be involved in the host inflammatory responses. Furthermore, IL-1 α plays distinct roles in the occurrence and development of cancer and various diseases. Although both the proform and the cleaved form of IL-1 α are biologically active, the activity of cleaved form is more enhanced. IL-1 α is a potential candidate target for the prevention and treatment of various diseases. Therefore, researchers have paid much attention to the mechanism of IL-1 α maturation and secretion. Recent studies have shown that the maturation and secretion of IL-1 α are modulated by intracellular calcium concentration and calpain activation. Inflammasome and other signaling pathways might also be involved. In this review, the latest research progresses in the structure and function, the mechanism of maturation and secretion of IL-1 α and the relevant diseases are discussed.

Keywords: IL-1 α , calpain, inflammasome, maturation and secretion

(本文责编: 李磊)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (31400762), by the Chongqing Science and Technology Commission (cstc2015jcyjBX0108), by the Fundamental Research Funds for the Central Universities (XDJK2017A003, XDJK2017D033) and by the Innovation Team Building Program in Chongqing Universities (CXTDG201602004)

*Corresponding author. Tel/Fax: +86-23-68251196; E-mail: frend023@hotmail.com

[#]These authors contributed equally to this work.

Received: 20 August 2017; Revised: 2 November 2017; Published online: 28 November 2017