



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.05.022

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.05.022

· 继续教育园地 ·

盘状结构域受体 1 在纤维化中的研究进展

杨一蕃 张德奎 谢瑞霞

[关键词] 纤维化; 盘状结构域受体 1; 受体型蛋白酪氨酸激酶

盘状结构域受体 1 (DDR1) 是一种近年来发现的新型受体型蛋白酪氨酸激酶 (RTK), 能与胶原蛋白特异性结合并激活^[1], 与纤维化的形成密切相关。研究 DDR1 在纤维化中的作用机制对纤维化的治疗具有重要意义。我们现对 DDR1 在纤维化中的研究进展进行综述, 旨在为纤维化的治疗提供新思路。

一、DDR1 概述

DDR 是酪氨酸激酶家族的跨膜胶原受体, 分为 DDR1 和 DDR2。DDR1 是由 Johnson 等^[2] 于 1993 年筛选乳腺癌细胞中的蛋白酪氨酸激酶时发现的一种新型 RTK, 属于非整合型的胶原受体家族。DDR1 由一个胞外盘状结构域 (DS)、DS-样结构域、短胞外近膜 (EJXM) 区域、跨膜螺旋域、细胞内近膜 (IJXM) 区域和细胞内酪氨酸激酶结构域组成。其中, DS 域包含胶原蛋白结合位点; DS-样结构域有助于胶原诱导的受体活化; EJXM 区域包含 N-和 O-糖基化位点和基质金属蛋白酶的切割位点; 中间的跨膜螺旋域通过一个跨膜亮氨酸拉链基序连接胞外和胞内区域; IJXM 区域含有磷酸化酪氨酸, 其可作为 DDR1 结合配体的停泊位点; 细胞内酪氨酸激酶结构域含有同源性的胞外调节蛋白激酶 (ERK) 和胰岛素受体家族成员。DDR1 基因定位于人染色体 6P21 和小鼠染色体 17C^[3], 广泛表达于人和小鼠的正常组织器官, 如脑、肾脏、肺脏、肝脏、乳腺等, 主要由上皮细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞、少突胶质细胞和巨噬细胞表达^[4,5]。两种 DDRs 均可与 I ~ III 型胶原纤维结合, DDR1 也可以结合 IV 型和 VII 型胶原, 而 DDR2 还可以结合 X 型胶原^[6]。

二、DDR1 与纤维化

1. DDR1 与血管纤维化: 动脉粥样硬化的病理特征是血管壁内膜增厚, 通过促进平滑肌细胞 (SMCs) 增殖和迁移, 以及调节基质金属蛋白酶 (MMP) 和细胞外基质 (ECM) 的合成与降解, 从而发挥作用。人为损伤 DDR1 基因敲除小鼠的颈动脉发现, 其颈动脉内膜增厚程度较空白对照组轻, 同时表现出 SMCs 增殖、MMP 生成和 ECM 合成下降。此外, DDR1 在体外介导胶原依赖的 SMCs 迁移和胶原重构, 佐证了 DDR1 在动脉粥样硬化中的潜在作用^[7]。研究显示, DDR1 在动脉粥样硬化斑块的发展中至关重要, 其可促进炎症和纤维化早期斑块形成^[8], 因

此, 针对 DDR1 展开更深入的研究对于动脉粥样硬化的治疗有重要意义。

2. DDR1 与肺纤维化: 有研究应用博来霉素诱导小鼠肺损伤后发现, 缺乏 DDR1 的小鼠肺损伤程度较轻, 其特征是胶原蛋白水平降低^[9]。据报道, DDR1 缺失可以通过阻断 p38 有丝分裂原活化蛋白激酶 (p38 MAPK) 的激活来减轻博来霉素诱导的肺部炎症和肺纤维化^[10]。四氢异喹啉衍生物作为一种新型高选择性 DDR1 抑制剂, 在博来霉素诱导的肺纤维化小鼠模型中显示出良好的治疗效果^[11]。DDR1 可以在人体支气管上皮中表达, 可能在调节特发性肺纤维化中发挥重要作用, 有望为治疗特发性肺纤维化提供新思路^[7]。

3. DDR1 与肾纤维化: 生理条件下的 DDR1 并不活跃, 而在肾脏疾病的发展过程中, DDR1 被高度上调, 主要在损伤部位表达^[12]。DDR1 缺失的小鼠可免受由血管紧张素 II (Ang II) 介导的蛋白尿、肾小球纤维化和炎症的影响^[13]。此外, 有研究在单侧输尿管梗阻 (UUO) 和炎症更为突出的抗肾小球基底膜 (anti-GBM) 肾小球肾炎模型中发现, 抑制 DDR1 表达可通过减少炎症细胞迁移来阻碍纤维化形成^[10,13]。值得注意的是, 疾病发生后使用反义寡核苷酸抑制 DDR1 表达对肾小球肾炎和输尿管梗阻模型具有保护作用^[14], 说明 DDR1 抑制不仅可预防肾纤维化, 而且可以治疗肾纤维化。通过 DDR1 基因敲除或反义寡核苷酸靶向药物抑制 DDR1 表达, 可明显减轻小鼠肾损伤^[12]。对几种肾脏损伤模型中 DDR1 缺失小鼠进行详细分析结果显示, 与野生型小鼠相比, DDR1 缺失的小鼠肾功能相对较完善, 纤维化及炎症浸润程度也较轻。此外, DDR1 的某些单核苷酸多态性与儿童肾病的易感性和疾病进展相关^[9], 提示 DDR1 是炎症肾病发生和发展的关键介质。由于肾脏正常生理功能的维持不需要 DDR1 的表达, 因此以 DDR1 为靶点的药物在治疗炎症性肾病中可能具有良好的前景^[7]。

三、DDR1 在纤维化形成中的可能机制

1. DDR1 通过活化来调节胶原蛋白和肌球蛋白机械信号传导: 组织和器官的结构和功能维持依赖于细胞与 ECM 紧密调节的相互作用, 这些相互作用处于动态平衡, 平衡细胞内肌球蛋白产生的张力和 ECMs 的机械特性所带来的细胞外阻力。这种平衡发生紊乱可能导致纤维化病变的发生发展。所有纤维化病变最常见的结局是胶原重构失调, 而 DDR1 和 DDR2 是唯一直接与胶原蛋白相互作用的酪氨酸激酶^[15-16]。

目前被广泛接受的一种 DDR1 激活机制为胶原诱导的

基金项目: 甘肃省省青年科技基金计划项目 (17JR5RA232)

作者单位: 730000 兰州, 兰州大学第二医院消化内科

通信作者: 张德奎, E-mail: szzdk1972@163.com

DDR1 聚合现象^[17-18],在纤维胶原的刺激下,激活的 DDR1 主要以低聚体形式存在。而 DDR1 低聚是其与胶原蛋白高亲和力结合所必需的前提条件^[11]。胶原蛋白结合诱导 DDR1 初步聚合,促进 DDR1 激酶域的活化及其与肌球蛋白IIA 的结合。同时 DDR1 激活进一步增加 DDR1 聚类,增强 DDR1 与肌球蛋白IIA 的联系。DDR1 与肌球蛋白IIA 联合调控胶原的粘附和迁移^[5,15]。

2. DDR1 可能通过刺激下游促纤维化信号通路促进组织纤维化:上皮细胞在正常发育过程中会上皮细胞间质表型转变,这种现象被称为上皮-间充质转化(EMT)^[18]。EMT 是一种病理生物学过程,使极化的上皮细胞获得间充质表型,可以导致上皮粘附分子 E-钙粘蛋白转换为 N-钙粘蛋白,使细胞迁移速度加快,并产生大量胶原蛋白^[19-20],从而促进纤维化。研究表明,小鼠乳腺上皮细胞通过整合素、磷脂酰肌醇 3-激酶(P13K)、Rac1 和 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)等信号通路上调 N-钙粘蛋白,并产生胶原蛋白^[21-22]。信号通路的启动需要两个胶原受体—— $\alpha 1\beta 2$ 整合素和 DDR1。局灶性粘附激酶(FAK)相关蛋白酪氨酸激酶(Pyk2)位于 DDR1 的下游,而 FAK 位于 $\alpha 1\beta 2$ 整合素的下游。这两种受体复合物都依赖于 p130CAS 相关的底物支架。p130CAS 作为一个支架结合复合物,包括 $\alpha 1\beta 2$ 整合素和 DDR1 及其直接下游效应因子 FAK 和 Pyk2^[19]。这个信号/结构复合体的中心蛋白是 FAK,其在整合素聚类的基础上自磷酸化,重新激活其他激酶,进一步磷酸化 FAK,为其他下游蛋白(包括 p130CAS 支架)创建结合位点^[23]。 $\alpha 1\beta 2$ 整合素与 DDR1 及胶原蛋白 I 相互作用,激活 FAK 和 Pyk2,进一步激活下游信号通路^[19]。p130CAS 已被证明能够激活 JNK 和 ERK,而 JNK 和 ERK 是转录因子的上游激活因子,负责调控参与细胞存活、转化、迁移和侵袭上调 N-钙粘蛋白^[24-25],诱导 I 型胶原发生 EMT,促进组织纤维化。

3. DDR1 通过促进炎症反应促进纤维化:在高血压肾病模型中,Ang II 可能通过促进内皮细胞应激的机制增加肾血管和系膜细胞中 DDR1 的表达^[24]。同时,Ang II 直接诱导肾微血管和肾小球中 I 型、III 型和 IV 型胶原蛋白的异常表达^[21]。胶原与 DDR1 结合后导致其活化和磷酸化,从而激活 DDR1 刺激促炎通路(如 p38 MAPK 通路)或促进核转录因子 κB 、促炎细胞因子的合成。最后,促炎细胞因子进一步增强炎症细胞浸润、ECMs 合成和 DDR1 表达。DDR1 通过促进炎症反应从而促进 ECMs 合成,从而导致慢性肾脏病(CKD)的发生和进展^[25]。有研究表明,胶原蛋白与 DDR1 受体二聚体结合,诱导受体磷酸化和活化,刺激促炎和促纤维化通路,形成持续肾损伤的恶性循环^[12]。抑制 DDR1 表达可通过抑制炎症细胞迁移来减少纤维化^[10,13],DDR1 缺失的巨噬细胞在单核细胞趋化蛋白-1 的作用下不能迁移,表明 DDR1 主要通过促进炎症反应而导致纤维化。

综上,DDR1 作为纤维化疾病的一个可能的生物标志物和治疗靶点,是一种与纤维化形成相关的新型 RTK,可能通过参与胶原蛋白机械过程、刺激下游促纤维化信号通路及促进炎症反应参与纤维化的形成,抑制 DDR1 表达可改善纤维化。纤维化涉及细胞、信号通路和调节系统的范围较广泛,因此目前临床上针对纤维化的治疗有一定局限性,未来有待对 DDR1 进行更加深入的研究,为临床治疗纤维化提供安全有效的治疗方案。

参 考 文 献

- [1] 谢瑞霞,王小英,张建刚,等. 盘状结构域受体 1 的研究进展[J]. 基础医学与临床,2014,34(4):555-558.
- [2] Johnson JD,Edman JC,Rutter WJ. A receptor tyrosine kinase found in breast carcinoma cells has an extracellular discoidin I-like domain[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,1993,90(22):10891.
- [3] Abdulhussein R,McFadden C,Fuentes-Prior P, et al. Exploring the collagen-binding site of the DDR1 tyrosine kinase receptor[J]. J Biol Chem,2004,279(30):31462-31470.
- [4] 严莉,鞠桂霞,江俊麟,等. 盘状结构域受体 1 在血管重塑性疾病中的研究进展[J]. 中南医学科学杂志,2018,46(4):433-436.
- [5] Huang Y,Arora P,McCulloch CA, et al. The collagen receptor DDR1 regulates cell spreading and motility by associating with myosin IIA[J]. J Cell Sci,2009,122(Pt 10):1637-1646.
- [6] Coelho NM,McCulloch CA. Contribution of collagen adhesion receptors to tissue fibrosis[J]. Cell Tissue Res,2016,365(3):521-538.
- [7] Leitinger B. Discoidin domain receptor functions in physiological and pathological conditions[J]. Int Rev Cell Mol Biol,2014,310:39-87.
- [8] Fardale RW,Lisman T,Bihan D, et al. Cell-collagen interactions: the use of peptide Toolkits to investigate collagen-receptor interactions[J]. Biochem Soc Trans,2008,36(Pt 2):241-250.
- [9] Avivi-Green C,Singal M,Vogel WF. Discoidin domain receptor 1-deficient mice are resistant to bleomycin-induced lung fibrosis[J]. Am J Respir Crit Care Med,2006,174(4):420-427.
- [10] Kerroch M,Guerrot D,Vandermeersch S, et al. Genetic inhibition of discoidin domain receptor 1 protects mice against crescentic glomerulonephritis[J]. FASEB J,2012,26(10):4079-4091.
- [11] Yeung D,Chmielewski D,Mihai C, et al. Oligomerization of DDR1 ECD affects receptor-ligand binding[J]. J Struct Biol,2013,183(3):495-500.
- [12] Prakoura N,Chatziantoniou C. Periostin and Discoidin Domain Receptor 1: New Biomarkers or Targets for Therapy of Renal Disease[J]. Front Med (Lausanne),2017,4:52.
- [13] Guerrot D,Kerroch M,Placier S, et al. Discoidin domain receptor 1 is a major mediator of inflammation and fibrosis in obstructive nephropathy[J]. Am J Pathol,2011,179(1):83-91.
- [14] Kerroch M,Alfieri C,Dorison A, et al. Protective effects of genetic inhibition of Discoidin Domain Receptor 1 in experimental renal disease[J]. Sci Rep,2016,6:21262.
- [15] Coelho NM,McCulloch CA. Mechanical signaling through the discoidin domain receptor 1 plays a central role in tissue fibrosis[J]. Cell Adh Migr,2018,12(4):348-362.
- [16] Hahn WH,Suh JS,Cho BS, et al. Linkage and association study of discoidin domain receptor 1 as a novel susceptibility gene for childhood IgA nephropathy[J]. Int J Mol Med,2010,25(5):785-791.
- [17] Xu H,Abe T,Liu JK, et al. Normal activation of discoidin domain receptor 1 mutants with disulfide cross-links, insertions, or deletions in the extracellular juxtamembrane region: mechanistic implications[J]. J Biol Chem,2014,289(19):13565-13574.
- [18] Mihai C,Chotani M,Elton TS, et al. Mapping of DDR1 distribution and oligomerization of the cell surface by FRET microscopy[J]. J Mol Biol,2009,385(2):432-445.
- [19] Shintani Y,Fukumoto Y,Chaika N, et al. from integrins and discoidin domain receptor 1[J]. J Cell Biol,2008,180(6):1277-1289.
- [20] Huang H,Svoboda RA,Lazenby AJ, et al. Up-regulation of N-cadherin by Collagen I-activated Discoidin Domain Receptor 1 in Pancreatic Cancer Requires the Adaptor Molecule Shc1[J]. J Biol Chem,2016,291(44):23208-23223.
- [21] Shintani Y,Wheelock MJ,Johnson KR. Phosphoinositide-3 kinase-Rac1-c-Jun NH2-terminal kinase signaling mediates collagen I-induced cell scattering and up-regulation of N-cadherin expression in mouse mammary epithelial cells[J]. Mol Biol Cell,2006,17(7):2963-2975.
- [22] Flamant M,Placier S,Rodenas A, et al. Discoidin domain receptor 1 null mice are protected against hypertension-induced renal disease[J]. J Am Soc Nephrol,2006,17(12):3374-3381.
- [23] Schlaepfer DD,Hunter T. Integrin signalling and tyrosine phosphorylation: just the FAKs? [J]. Trends Cell Biol,1998,8(4):151-157.
- [24] Boffa JJ,Tharax PL,Placier S, et al. Angiotensin II activates collagen type I gene in the renal vasculature of transgenic mice during inhibition of nitric oxide synthesis: evidence for an endothelin-mediated mechanism[J]. Circulation,1999,100(18):1901-1908.
- [25] Dorison A,Dussaule JC,Chatziantoniou C. The Role of Discoidin Domain Receptor 1 in Inflammation, Fibrosis and Renal Disease[J]. Nephron,2017,137(3):212-220.

(收稿日期:2019-10-17)

(本文编辑:张一冰)