

综述

带电多囊体蛋白5的研究进展

朱莹莹 王海嵘*

(上海交通大学医学院附属新华医院急诊医学科, 上海, 200092)

摘要 带电多囊体蛋白5(charged multivesicular body protein 5, CHMP5)是一种高度保守的蛋白,其在酵母中的同源物是液泡蛋白分选相关蛋白60(vacuolar protein sorting-associated protein 60, Vps60)。作为内体分选转运复合体(endosomal sorting complex required for transport, ESCRT) III的重要一员,CHMP5参与细胞内蛋白降解、信号转导、病毒出芽等多种重要过程。*CHMP5*是一种抗凋亡基因,在急性髓系白血病等肿瘤、骨骼畸形的形成中发挥重要作用。此外,近年来的研究显示,CHMP5在T细胞分化、细胞分裂等过程中均有作用。

关键词 带电多囊体蛋白5;内体分选转运复合体;胞内运输;细胞凋亡

Research Progress of Charged Multivesicular Body Protein 5

ZHU Yingying, WANG Hairong*

(Department of Emergency, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China)

Abstract CHMP5 (charged multivesicular body protein 5), whose homologue in yeast is Vps60 (vacuolar protein sorting-associated protein 60), is one of the highly conserved proteins. As an indispensable member of ESCRT III (endosomal sorting complex required for transport III), CHMP5 participates in many intracellular processes, such as protein degradation, signal transduction, and virus budding. *CHMP5* is an antiapoptotic gene, which plays an important role in the formation of skeletal deformity and tumors such as acute myeloid leukemia. In addition, recent studies have shown that CHMP5 also functions in T cell differentiation, cell division, etc.

Keywords charged multivesicular body protein 5; endosomal sorting complex required for transport; intracellular transport; cell apoptosis

带电多囊体蛋白5(charged multivesicular body protein 5, CHMP5), 又称肽核酸2(peptide nucleic acids 2, PNAS-2)^[1], 是短卷曲螺旋蛋白, 属于染色质修饰蛋白CHMP家族的一员。CHMP5是一种高度保守的蛋白, 在多种生物中都存在同源蛋白, 例如

酵母中液泡蛋白分选相关蛋白60(vacuolar protein sorting-associated protein 60, Vps60)。在人体细胞中, *CHMP5*基因定位于染色体9p13.3区域, 其编码的CHMP5蛋白是内体分选转运复合体(endosomal sorting complex required for transport, ESCRT) III的

收稿日期: 2019-12-18 接受日期: 2020-03-16

上海市卫生计生系统重要薄弱学科建设项目(批准号: 2016ZB0203)和上海市卫生和计划生育委员会科研课题项目(批准号: 201540110)资助的课题

*通讯作者。Tel: 13916632245, E-mail: wanghairong@xinhumed.com.cn

Received: December 18, 2019 Accepted: March 16, 2020

This work was supported by the Key Developing Disciplines of Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning (Grant No.2016ZB0203) and Scientific Research Project of Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning (Grant No.201540110)

*Corresponding author. Tel: +86-13916632245, E-mail: wanghairong@xinhumed.com.cn

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5291>

重要组成部分,参与各种代谢过程。目前,国内外对CHMP5的研究主要集中于其参与胞内运输、细胞程序性死亡等方面,本文对此进行综述。

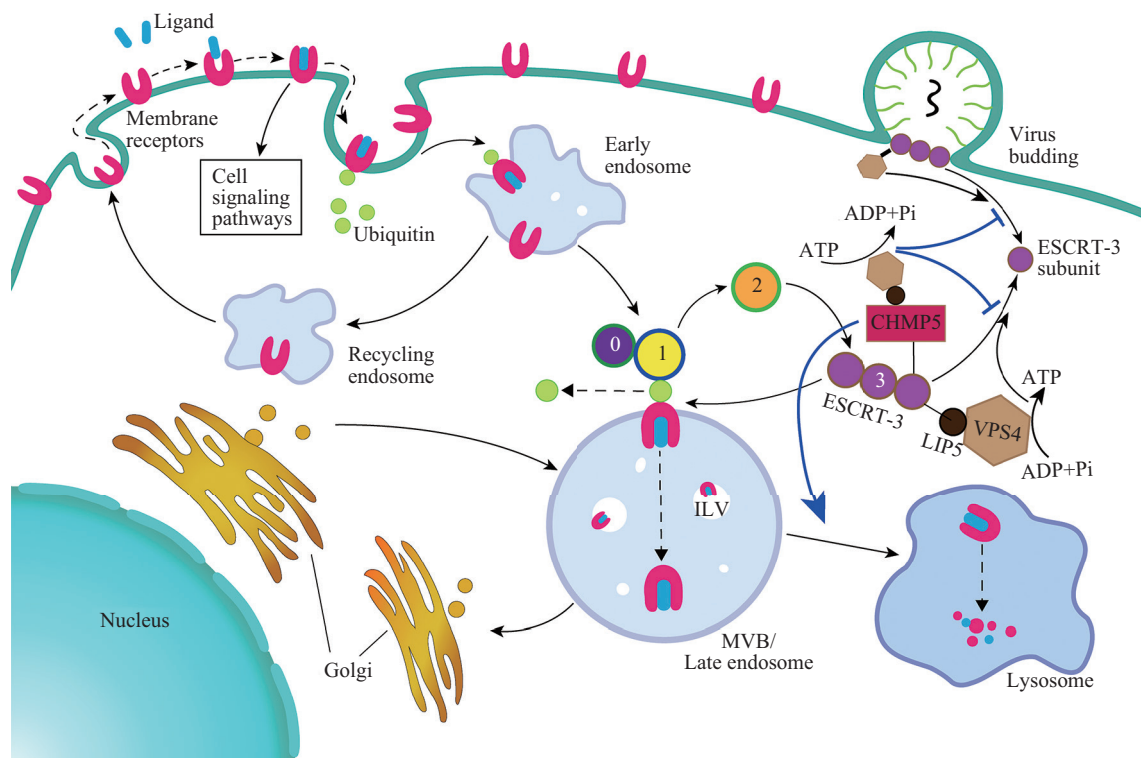
1 多囊泡体与ESCRT的功能

多囊泡体(multivesicular bodies, MVBs)是晚期内体的一种特殊类型,它们是通过内在溶酶体系统将营养物质、配体和受体内化的关键中间体^[2]。它在分选膜蛋白中起着至关重要的作用。活化的生长因子、激素和细胞因子受体等蛋白质被包裹入形成MVBs的囊泡中进一步分选,一部分被转移到溶酶体中进行降解,另一部分被回收到细胞膜上重新利用。

ESCRT最初在酵母中被发现有重要作用。后来的研究发现,ESCRT在细胞蛋白分选、保持细胞质膜完整、病毒出芽扩散等过程中不可或缺。ESCRT由ESCRT-0、ESCRT-I、ESCRT-II、ESCRT-III 4种亚复合体组成,这些复合体与Vps4等许多辅助蛋白一起在细胞中发挥作用。ESCRT-0是ESCRT最上游的启动因子,可以识别泛素化蛋白质,并与识别出的蛋白质聚集到内体中^[3]。ESCRT-I亚复合体为首个被发现的

可溶性ESCRT复合体,能够通过其组成蛋白Vps23中的UBC样结构域识别泛素化蛋白质,将泛素化膜蛋白分拣出来,并转运入多囊泡体中^[4]。ESCRT-II可以和内体膜结合,并通过与内体膜的瞬间接触促使ESCRT-II中的Vps25启动聚集ESCRT-III中的Vps20,并使其活化,进而启动ESCRT-III的装配^[5]。ESCRT-III的主要成分蔗糖非发酵蛋白7(sucrose nonfermenting protein 7, Snf7)寡聚物可以短暂地与之前分拣出的泛素化蛋白相整合,隔离并传递泛素化蛋白,完成MVBs分拣过程的最后一步^[6]。Vps4是ESCRT作用过程中唯一的ATP酶。LYST相互作用蛋白5(LYST-interacting protein 5, LIP5)可以结合并激活Vps4,为ESCRT作用过程供能,同时促进ESCRT-III解离。在该过程中,CHMP5与LIP5结合引起LIP5构象改变^[7],抑制Vps4活化,增加ESCRT-III稳定性(图1)。

研究显示,ESCRT-III复合体中的蛋白,如CHMP2A、CHMP2B、CHMP4A和CHMP6,受CHMP5调节^[2],可见CHMP5在ESCRT-III相关的代谢过程中起着重要作用。此外,多项研究发现,CHMP5也与细胞凋亡^[1]、细胞分裂^[8]有关。



0: ESCRT-0; 1: ESCRT-I; 2: ESCRT-II; 3: ESCRT-III。蓝线表示与CHMP5相关的具体过程。

0: ESCRT-0; 1: ESCRT-I; 2: ESCRT-II; 3: ESCRT-III. The blue lines indicate the specific processes related to CHMP5.

图1 ESCRT参与膜蛋白转运和病毒出芽的过程

Fig.1 The process of ESCRT being involved in membrane protein transport and virus budding

2 CHMP5与胞内运输

CHMP5的胞内运输功能主要通过ESCRT-III实现。ESCRT可将泛素化蛋白分拣出, 聚集到MVBs中, 再由MVBs将分拣出的蛋白运送至溶酶体进行降解。同时, MVBs还可转向质膜, 并与质膜融合, 实现胞内外物质运输。CHMP5可通过该过程影响信号转导、病毒扩散等多种细胞过程。

2.1 信号转导

ESCRT-MVBs路径可降解泛素化蛋白, 部分信号受体蛋白通过ESCRT-MVBs路径进行降解。在该过程中, 质膜包裹泛素化受体蛋白, 并向细胞内出芽形成囊泡, 将受体蛋白运输至胞内内体中。随着内体中囊泡积聚, 内体逐渐形成MVBs。之后, MVBs与溶酶体结合, 将囊泡内的受体蛋白交由溶酶体进行降解。CHMP5在该路径中的作用主要在于MVBs向溶酶体转运的过程中^[9]。

转化生长因子 β II型受体(transforming growth factor, beta receptor II, T β RII)在早期胚胎中具有重要作用。通过检测CHMP5敲除的小鼠胚胎细胞发现, T β RII含量丰富, 且大都积聚于增大的晚期内体MVBs中^[9]。可见, CHMP5缺乏并不影响MVBs的形成以及蛋白进入MVBs的过程, 而是抑制MVBs与溶酶体结合, 使受体蛋白积聚于MVBs中, 进而导致受体蛋白降解速率下降, 间接影响信号通路下调。

T细胞受体(T-cell receptor, TCR)介导的信号转导使激活的B细胞核因子 κ 轻链增强子(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B)、活化T细胞核因子(nuclear factor of activated T cell, NFAT)和激活蛋白-1(activator protein-1, AP-1)等多种转录因子活化^[10], 而这些转录因子参与细胞内炎症发生等多种重要的细胞学过程。此外, TCR本身对于胸腺皮质中T细胞的阳性选择具有不可或缺的作用。研究显示, CHMP5与TCR具有内源性联系, 敲除CHMP5, 细胞表面的TCR显著增多^[10]。然而在胸腺细胞中呈现出不同的结果, 在小鼠胸腺细胞中, CHMP5缺乏并不改变细胞表面的TCR, 也不会影响NF- κ B的水平, 并且, 在小鼠胸腺细胞中, CHMP5受TCR激动剂调节^[11]。低剂量或低亲和力的TCR刺激物不影响CHMP5的转录过程, 但会增加CHMP5的蛋白水平。这是由于CHMP5在无刺激时不断地发生泛素化降解^[12]。当TCR识别出足够多的主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex,

MHC)配体时, CHMP5蛋白受TCR信号转导的影响, 其丝氨酸20位点和30位点发生磷酸化, 抑制赖氨酸100位点的泛素化, CHMP5蛋白降解减少^[13]。高剂量或高亲和力的TCR刺激物减少了CHMP5的转录和翻译^[13], 但其作用机制未知。这或许是因为实验本身具有差异, 也可能是因为CHMP5蛋白的功能具有细胞特异性, 在不同的细胞环境中以不同的方式发挥作用。

2.2 病毒出芽

病毒出芽过程与ESCRT途径、Vps4等密切相关^[14]。ESCRT-III在病毒出芽过程中起到封口的作用, 将病毒内容物封在出芽区域。Vps4是一种与多种细胞活性相关的AAA ATPase^[15], 也是ESCRT作用过程中唯一的耗能酶, 能够拆解ESCRT-III。Vps4由多种蛋白质介导, 包括其辅因子LIP5及其底物ESCRT-III蛋白。LIP5对Vps4 ATPase活性有强烈刺激作用, 但该作用需要在LIP5本身的N-端和C-端结构域均被完全激活时才有效。LIP5与ESCRT-III中除CHMP1B、CHMP2A、CHMP3以外的蛋白结合, 但结合位点有所不同。位于LIP5的C-端的MIT基序可与ESCRT-III中大部分蛋白的MIM1基序结合, 还可与Vps4结合。CHMP5不含MIM1基序, 通过研究发现, CHMP5的第5个螺旋与LIP5的N-端结合, 且仅有可溶性的CHMP5才可与LIP5结合, CHMP5与LIP5的这种结合比其他CHMP蛋白与LIP5的结合更为紧密^[16]。CHMP5与LIP5的N-端结构域结合可导致适度的构象变化^[7], 抑制LIP5对Vps4的刺激作用。Vps4可拆解ESCRT-III, 从而中断细胞内相关运输过程。CHMP5与LIP5的结合抑制了ESCRT-III的解离, 使得病毒出芽过程变得更加稳定, 且病毒释放量增多。

3 CHMP5与程序性细胞死亡

程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD)包括细胞凋亡、自噬、细胞焦亡等。细胞凋亡是细胞为维持内环境稳定, 由基因控制的细胞自主的有序的死亡^[17]。最常见的两种启动途径是内源性途径和外源性途径, 都依赖含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(caspase)。内源性途径通过凋亡小体激活caspase-9; 在外源性途径中, caspase-8前体裂解产生caspase-8。Caspase-8和caspase-9激活caspase-3, 诱导细胞凋亡。此外, 还有不依赖caspase的凋亡诱导因子(apoptosis-inducing factor, AIF)途径。线粒体释

放的AIF进入细胞核,诱导磷脂酰丝氨酸(phosphatidyl serine, PS)暴露、染色质浓缩和DNA断裂。自噬是细胞因自身代谢需要,产生自噬体和自噬溶酶体吞噬细胞内细胞器、代谢物等,以实现细胞本身的代谢需要和某些细胞器的更新^[18]。微管相关蛋白1轻链3(microtubule associated protein 1 light chain 3, LC3)蛋白常定位于自噬体膜上。LC3合成后去除C-端片段,产生胞质中的LC3-I,转化为自噬体相关形式LC3-II。自噬激活后,LC3-I向LC3-II的转化增加。细胞焦亡又称细胞炎性坏死,由Gasdermin D介导,依赖caspase-1、caspase-11等多种caspase,并伴有白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18)等促炎因子的释放^[19]。铁调亡是近年提出的新型PCD^[20]。铁调亡不依赖于caspase,而由Erastin和RSLs诱导,可导致细胞内铁代谢紊乱和活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)等脂质氧化物的累积,造成细胞死亡。

国内外多项研究表明,CHMP5可以抑制细胞凋亡。但就具体机制而言,几项实验表现出不同的结果。在德国的一项研究中,使用shRNA技术将HEK293T细胞中的CHMP5沉默后,caspase-8含量明显增加,caspase-9含量略升高,表明CHMP5通过外源性途径抑制细胞凋亡^[21]。但该研究并未对AIF途径进行阐述。国内的两项研究的结果均与前述不同。其中一项研究同样使用shRNA将U937细胞中的CHMP5沉默,导致细胞内裂解后的caspase-3增加,但caspase-8和caspase-9水平并无明显改变,AIF途径被激活^[2]。另一项研究通过抗CHMP5单链可变片段抗体逆转录病毒抑制U937细胞内的CHMP5后,caspase-3被激活,caspase-8和caspase-9均无显著改变,而AIF水平增加比较明显^[22]。表明CHMP5抑制了细胞凋亡,但并非是通过常见的内外源性途径,可能是通过不依赖caspase的AIF途径。而国内外研究结果的差异或许是由所使用细胞的差异导致的。另外,细胞凋亡中还有颗粒酶B/穿孔素途径。该途径的变化程度并不高,应该不是CHMP5的主要作用途径,可能是受其他途径的间接影响导致的激活^[22]。

近年有研究发现了CHMP5与泛素化的关系。CHMP5在未受刺激时,会不断泛素化。当CHMP5与泛素特异性蛋白酶8(ubiquitin-specific protease 8, USP8)结合或受TCR信号转导影响时,CHMP5会停止自身泛素化,增加其稳定性^[12],对之后一系列细

胞过程产生影响。CHMP5还可与USP15结合,抑制人核因子 κ B抑制蛋白 α (nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor α , I κ B α)蛋白酶的降解,阻止I κ B α 与NF- κ B解离,抑制NF- κ B活化^[23]。目前发现,NF- κ B在某些条件下可能促进凋亡基因的表达,从而诱导凋亡途径^[24]。这或许是CHMP5影响细胞凋亡的途径之一。

部分研究也探究了CHMP5与自噬的关系。抑制CHMP5后,LC3-II并无明显改变^[2],从该角度来说自噬并未被激活。但仅检测LC3-II似乎仍有欠缺,或许仍需检测自噬过程中的其他标志蛋白,以进一步验证CHMP5与自噬的关系。近期,有研究发现CHMP5在铁调亡过程中也有重要作用。敲除CHMP5后,铁诱导的细胞死亡增加^[25]。而对于CHMP5与细胞焦亡等其他PCD方式的相关性,目前处于空白状态。

4 细胞分化与细胞分裂

胸腺中T细胞的分化需要经历阳性选择的过程,该过程与TCR密切相关。T细胞分化至一定阶段后,在细胞表面表达完整的TCR,并上调共同受体基因CD4、CD8,使得T细胞分化成双阳性(double positive, DP)细胞。DP细胞经MHC分选后,与MHC I结合的DP细胞分化为CD8⁺T细胞,而与MHC II结合的DP细胞分化为CD4⁺T细胞,进入下一步选择过程^[26]。

最近有研究发现,CHMP5或可影响T细胞的阳性选择过程。B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)蛋白是一种抗凋亡分子,但其对于胸腺细胞的存活和发育也很重要^[11]。Bcl-2蛋白的降解由ROS介导的氧化触发。当CHMP5缺乏时,胸腺细胞内的Bcl-2蛋白更容易受ROS的影响^[11,13]。USP8与胞内运输有关,但其是否参与溶酶体分选目前仍未知。TCR与CHMP5的相关性已在前面描述过了。研究发现,低剂量的TCR刺激物在促进CHMP5磷酸化、稳定CHMP5蛋白的同时,还上调了USP8的表达^[13]。CHMP5的磷酸化似乎可以促进USP8与CHMP5的相互作用,抑制CHMP5自身的泛素化降解,增加CHMP5蛋白的稳定性,进而抑制Bcl-2降解,增加阳性选择后T细胞的稳定性,推动T细胞的进一步分化^[11,13]。

细胞分裂是生物发育不可或缺的过程。有丝分裂是真核生物的主要细胞分裂类型。ESCRT-I^[27]、ESCRT-II^[28]、ALG-2相互作用蛋白X(ALG-2 interacting protein-X, ALIX)^[29]、ISTI^[30]等ESCRT蛋

白可以定位于中心体或有丝分裂纺锤体。ESCRT-III/Vps4蛋白在有丝分裂晚期发挥作用, 似乎在维持中心体稳定性的过程中起着最为关键的作用, 因为ESCRT-III/Vps4的耗竭比早期起作用的ESCRT因子(如肿瘤易感基因101和ALIX)的耗竭对细胞分裂的影响更大^[8]。有研究利用全基因组 siRNA 分析技术测试了果蝇中11种ESCRT-III/CHMP5蛋白和2种Vps4蛋白在细胞分裂中的功能。分析结果显示, CHMP5在果蝇中的同源蛋白是多级有丝分裂的抑制物。剔除CHMP5后, 果蝇S2细胞的多余中心体形成了多级纺锤体。这表明, CHMP5有助于多个中心体聚集成双极纺锤体, 推动细胞分裂过程的顺利进行^[8]。

5 CHMP5与疾病

CHMP5在肿瘤、骨骼发育、炎症、细菌感染等过程中也有重要作用。已有多项研究发现, 在急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)和结肠癌中^[1,31], CHMP5都呈现出明显的升高趋势。在124例白血病患者的骨髓细胞和外周血细胞以及31名术后结肠癌患者的肿瘤细胞中, CHMP5均显著增高^[1], 这或许与CHMP5的抗凋亡作用相关。抑制AML和结肠癌细胞中的CHMP5后, 细胞凋亡增加。此外, 在结肠癌细胞中, 还发现了CHMP5的直接调控因子——microRNA-429^[31]。

由于CHMP5选择性表达, 故在骨系细胞中, CHMP5仅在破骨细胞中有功能^[23]。CHMP5在破骨细胞分化和骨吸收活动中具有重要功能。剔除小鼠破骨细胞中的CHMP5后, 前述2种活动都增加, 导致小鼠出现Paget样骨骼畸形^[23]。这似乎是通过核因子 κ B受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)诱导的NF- κ B途径实现的。在破骨细胞中, VCP/p97及其辅因子与泛素化蛋白相互作用, 促进I κ B α 降解。CHMP5似乎可以将USP15聚集到VCP/p97上, 抑制VCP/p97目标蛋白的泛素化, 进而抑制I κ B α 降解, 增加I κ B α 的稳定性, 抑制NF- κ B活化^[23]。此外, CHMP5或许还可通过NF- κ B途径诱导炎症发生。在甘露醇诱导的急性结肠炎中, CD45、CHMP5和NF- κ B显著增多, 且炎症越重, CHMP5和CD45升高越明显^[31]。

病原菌毒力效应蛋白IcsB可改变宿主细胞蛋白质的脂肪酰化, 从而调节多个宿主细胞过程。CHMP5是IcsB的底物蛋白之一。IcsB可使CHMP5

蛋白N-端的赖氨酸7位点或赖氨酸7/8/9位点均发生硬脂酰化^[32], 使得ESCRT作用过程受影响, 进而抑制宿主细胞的抗菌自噬。但是CHMP5的这种效应具有菌种特异性。上述结果在志贺氏菌中得到体现, 但在鼠伤寒沙门氏菌、假结合耶尔森氏菌和单核细胞增生李斯特菌中菌未被观察到^[32]。故CHMP5和ESCRT-III对不同细菌的入侵有不同的反应机制。

6 小结

综合上述研究, CHMP5在细胞运输、细胞分裂、细胞凋亡等多个细胞重要生理过程中起作用, 可见CHMP5的重要性。在肿瘤、炎症等疾病中, CHMP5或许可以成为一个新的治疗靶点。但目前对CHMP5的研究十分有限, 且大多研究都局限于单一物种或仅存在于细胞实验中。比如CHMP5影响细胞分裂的具体机制等均是未知的, CHMP5对中心体形成纺锤体过程的影响和对冷敏感的调节的影响的研究都只局限于果蝇中, 对其他物种是否适用仍需进一步证实。因此, CHMP5蛋白对生物的影响仍存在巨大的探索空间。

参考文献 (References)

- [1] WANG H R, GU C H, ZHU J Y, et al. PNAS-2: a novel gene probably participating in leukemogenesis [J]. *Oncology*, 2006, 71(5/6): 423-9.
- [2] WANG H, LIU J, WANG F, et al. The role of charged multivesicular body protein 5 in programmed cell death in leukemic cells [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2013, 45(5): 383-90.
- [3] RAIBORG C, STENMARK H. The ESCRT machinery in endosomal sorting of ubiquitylated membrane proteins [J]. *Nature*, 2009, 458(7237): 445-52.
- [4] 夏恒传, 张春霞, 冯凡, 等. 多囊体生物发生和蛋白质分拣——ESCRT、Vps4、Ubiquitination一个都不能少[J]. *生物化学与生物物理进展(XIA H C, ZHANG C X, FENG F, et al. Biogenesis of multivesicular body and protein sorting: no one of ESCRT, Vps4 and Ubiquitination can be missed [J]. Progress in Biochemistry and Biophysics)*, 2013, 40(2): 103-17.
- [5] 赵雅惠, 吴旻, 林福呈, 等. 内体分拣转运复合体的组成及其功能研究[J]. *中国细胞生物学学报(ZHAO Y H, WU M, LIN F C, et al. Studies on components and functions of endosomal sorting complex required for transport [J]. Chin J Cell Biol)*, 2017, 39(2): 215-22.
- [6] AHMED I, AKRAM Z, IQBAL H M N, et al. The regulation of endosomal sorting complex required for transport and accessory proteins in multivesicular body sorting and enveloped viral budding——an overview [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 127: 1-11.
- [7] VILD C J, LI Y, GUO E Z, et al. A novel mechanism of regulating the ATPase VPS4 by its cofactor LIP5 and the endosomal sorting complex required for transport (ESCRT)-III protein

- CHMP5 [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(11): 7291-303.
- [8] MORITA E, COLF L A, KARREN M A, et al. Human ESCRT-III and VPS4 proteins are required for centrosome and spindle maintenance [J]. *P Natl A Sci*, 2010, 107(29): 12889-94.
- [9] SHIM J H, XIAO C, HAYDEN M S, et al. CHMP5 is essential for late endosome function and down-regulation of receptor signaling during mouse embryogenesis [J]. *J Cell Biol*, 2006, 172(7): 1045-56.
- [10] WI S M, MIN Y, LEE K Y. Charged MVB protein 5 is involved in T-cell receptor signaling [J]. *Exp Mol Med*, 2016, 48(1): e206.
- [11] ADORO S, PARK K H, BETTIGOLE S E, et al. Post-translational control of T cell development by the ESCRT protein CHMP5 [J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(7): 780-90.
- [12] WATANABE M, HATAKEYAMA S. Fine-tuning of thymocyte development by ubiquitination-mediated stability control of the ESCRT protein CHMP5 [J]. *Cell Mol Immunol*, 2017, 14(12): 957-9.
- [13] WU G S, BASSING C H. The ESCRT protein CHMP5 escorts $\alpha\beta$ T cells through positive selection [J]. *Cell Mol Immunol*, 2017, 15(7): 654-6.
- [14] PINCETIC A, KUANG Z, SEO E J, et al. The interferon-induced gene ISG15 blocks retrovirus release from cells late in the budding process [J]. *J Virol*, 2010, 84(9): 4725-36.
- [15] MERRILL S A, HANSON P I. Activation of human VPS4A by ESCRT-III proteins reveals ability of substrates to relieve enzyme autoinhibition [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(46): 35428-38.
- [16] SHIM S, MERRILL S A, HANSON P I, et al. Novel interactions of ESCRT-III with LIP5 and VPS4 and their implications for ESCRT-III Disassembly [J]. *Mol Biol Cell*, 2008, 19(6): 2661-72.
- [17] PISTRITTO G, TRISCIUOGLIO D, CECI C, et al. Apoptosis as anticancer mechanism: function and dysfunction of its modulators and targeted therapeutic strategies [J]. *Aging (Albany NY)*, 2016, 8(4): 603-19.
- [18] CHUN Y, KIM J. Autophagy: an essential degradation program for cellular homeostasis and life [J]. *Cells*, 2018, 7(12): 278.
- [19] RATHINAM V A K, ZHAO Y, SHAO F. Innate immunity to intracellular LPS [J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(5): 527-33.
- [20] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-72.
- [21] SHAHMORADGOLI M, MANNHERZ O, ENGEL F, et al. Antiapoptotic function of charged multivesicular body protein 5: a potentially relevant gene in acute myeloid leukemia [J]. *Int J Cancer*, 2011, 128(12): 2865-71.
- [22] WANG H R, XIAO Z Y, CHEN M, et al. Anti-CHMP5 single chain variable fragment antibody retrovirus infection induces programmed cell death of AML leukemic cells in vitro [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2012, 33(6): 809-16.
- [23] GREENBLATT M B, PARK K H, OH H, et al. CHMP5 controls bone turnover rates by dampening NF- κ B activity in osteoclasts [J]. *J Exp Med*, 2015, 212(8): 1283-301.
- [24] LUO M, YAN D, SUN Q, et al. Ginsenoside Rg1 attenuates cardiomyocyte apoptosis and inflammation via the TLR4/NF- κ B/NLRP3 pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(4): 2994-3004.
- [25] DAI E, MENG L, KANG R, et al. ESCRT-III-dependent membrane repair blocks ferroptosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 522(2): 415-421.
- [26] STARR T K, JAMESON S C, HOGQUIST K A. Positive and negative selection of T cells [J]. *Annu Rev Immunol*, 2003, 21: 139-76.
- [27] MORITA E, SANDRIN V, ALAM S L, et al. Identification of human MVB12 proteins as ESCRT-I subunits that function in HIV budding [J]. *Cell Host Microbe*, 2007, 2(1): 41-53.
- [28] MENG B, IP N C Y, PRESTWOOD L J, et al. Evidence that the endosomal sorting complex required for transport-II (ESCRT-II) is required for efficient human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) production [J]. *Retrovirology*, 2015, 12(1): 72.
- [29] MORITA E, SANDRIN V, CHUNG H Y, et al. Human ESCRT and ALIX proteins interact with proteins of the midbody and function in cytokinesis [J]. *EMBO J*, 2007, 26(19): 4215-27.
- [30] BAJOREK M, MORITA E, SKALICKY J J, et al. Biochemical analyses of human IST1 and its function in cytokinesis [J]. *Mol Biol Cell*, 2009, 20(5): 1360-73.
- [31] MO J S, HAN S H, YUN K J, et al. MicroRNA 429 regulates the expression of CHMP5 in the inflammatory colitis and colorectal cancer cells [J]. *Inflamm Res*, 2018, 67(11/12): 985-96.
- [32] LIU W, ZHOU Y, PENG T, et al. N(epsilon)-fatty acylation of multiple membrane-associated proteins by *Shigella* IcsB effector to modulate host function [J]. *Nat Microbiol*, 2018, 3(9): 996-1009.