

核仁应激研究进展

伍家发 潘琳 牛明福*

(河南科技大学食品与生物工程学院, 食品加工与安全国家级实验教学示范中心, 洛阳 471000)

摘要 核仁应激(nucleolar stress)指的是多种细胞损伤引起的核仁结构和功能异常, 最终导致P53或其他应激信号通路的激活和细胞行为的改变。核仁作为细胞应激感受器, 在细胞应激反应网络中处于中枢地位, 核仁功能异常与肿瘤、神经退行性疾病等多种疾病相关。该文就核仁应激的诱因、特征、信号通路、生物学功能及其与人类疾病相关研究进展进行综述。

关键词 核仁应激; 核质转位; P53; 细胞周期停滞; 细胞凋亡; 信号通路

Research Progress of Nucleolar Stress

WU Jiafa, PAN Lin, NIU Mingfu*

(National Experimental Teaching Demonstration Center for Food Processing and Safety,
College of Food and Bioengineering, Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, China)

Abstract Nucleolar stress refers to the abnormality of nucleolar structure and function caused by a variety of cell injuries, which ultimately leads to the activation of P53 or other stress signaling pathways and changes in cell behavior. As a cellular stress sensor, the nucleolus plays a central role in the cellular stress response network, and abnormal nucleolar function is associated with various diseases such as tumor and neurodegenerative diseases. This article reviews the advances in the research on the inducers, characteristics, signaling pathways, biological functions of nucleolar stress and its relationship with human diseases.

Keywords nucleolar stress; nucleoplasmic translocation; P53; cell cycle arrest; cell apoptosis; signal pathway

核仁是一个动态的亚核结构, 在哺乳动物细胞中, 核仁在核糖体DNA(ribosome DNA, rDNA)重复序列周围(核仁组织区)组装, 人类基因组包含超过300个rDNA重复单元, 它们分布在5个近端着丝点染色体(chr13、chr14、chr15、chr21和chr22)上。核仁是核糖体RNA(ribosome RNA, rRNA)合成与加工、核糖体亚基组装的场所, 包括3个基本结构组分, 分别为纤维中心(fibrillar center, FC)、致密纤维组分(dense fibrillar component, DFC)和颗粒组分(granular component, GC)。储存在FC中的rDNA由RNA聚合酶I转录形成47S rRNA前体, 然后该前体在DFC和

GC中加工, 通过选择性剪切产生成熟的18S、5.8S和28S rRNA。5S rRNA由核质中的RNA聚合酶III催化合成, 并被转运到核仁中。这些rRNA与核糖体蛋白组装形成40S和60S核糖体亚单位, 然后从核仁输出到细胞质^[1]。

目前已鉴定了4 700多种核仁蛋白, 其中只有30%与核糖体生物发生(ribosome biogenesis)有关^[2], 近年来发现核仁参与细胞周期调控、DNA复制和修复、衰老调节、信号识别颗粒组装、脂代谢、端粒酶调节、核仁应激等生命活动过程^[3]。核仁应激指的是多种细胞损伤引起核仁结构和功能异常, 从

收稿日期: 2023-07-14

接受日期: 2023-09-19

河南省研究生教育改革与质量提升工程项目(批准号: HNYJS2021KC15)和河南科技大学研究生优质课程建设项目(批准号: 2018YKJ-005)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0379-64282342, E-mail: biotech2004@163.com

Received: July 14, 2023

Accepted: September 19, 2023

This work was supported by Henan Provincial Postgraduate Education Reform and Quality Improvement Project (Grant No.HNYJS2021KC15) and Graduate Quality Course Project of Henan University of Science and Technology (Grant No.2018YKJ-005)

*Corresponding author. Tel: +86-379-64282342, E-mail: biotech2004@163.com

而影响rRNA的合成、加工和核糖体亚单位的组装,最终导致P53或其他应激信号通路的激活和细胞行为的改变。核仁作为细胞应激感受器,在细胞应激反应网络中处于中枢地位,核仁功能异常与多种疾病(如肿瘤、神经退行性疾病和代谢疾病等)相关^[4]。本文就核仁应激的诱因、特征、信号通路、生物学功能及其与人类疾病发生相关研究进展进行综述。

1 核仁应激的诱因

1.1 化学药物

1.1.1 阻断RNA聚合酶I转录药物 放线菌素D、顺铂、奥沙利铂、丝裂霉素C、米托蒽醌和阿霉素等可有效地阻止RNA聚合酶I的转录,如低浓度(<5 nmol/L)的放线菌素D可以阻断RNA聚合酶I转录延伸,进而导致核仁分离^[5];靶向RNA聚合酶I的小分子抑制剂CX-5461通过阻止选择性因子1(selective factor 1, SL1)与rDNA启动子结合,从而阻断前起始复合物(preinitiation complex, PIC)组装^[6];雷帕霉素抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路,下调转录起始因子IA(transcription initiation factor IA, TIF-IA)、SL1和上游结合因子(upstream binding factor, UBF)的活性,从而导致核仁显著缩小和rDNA转录受阻^[5]。

1.1.2 阻断pre-rRNA加工和核糖体组装药物 喜树碱、黄烷醇和罗斯科维汀(Roscovitine)阻止47S pre-rRNA早期加工, MG-132、高三尖杉酯碱和5-氟尿嘧啶阻止后续的加工事件,5-氟尿嘧啶抑制胸苷酸合成酶,它也结合到新生的rRNA中,阻止随后的假尿苷化,并标记这些RNA使其被外切体降解^[3,5]。

1.2 基因突变

某些疾病(如Treacher Collins综合征)的发生是由于特定基因突变损害了核糖体的生物发生,导致核仁应激的持续激活,进而引发特定细胞类型的细胞周期停滞或凋亡^[7]。

1.3 环境胁迫因素

热休克、氧化应激、低氧和紫外线等环境胁迫也能引起核仁应激,如热休克破坏核仁并重新分配核仁蛋白,紫外线损伤rDNA,从而阻止RNA聚合酶I转录,最终导致核仁被破坏,低氧可以通过缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)和肿瘤抑制蛋白VHL(von hippel-lindau)下调rDNA转录水平^[1,4]。此外, YANG等^[8]发现过氧化氢、低氧、紫

外线、热休克和饥饿等引发的核仁应激会导致肿瘤细胞和非肿瘤细胞的核仁经历氧化和核仁磷蛋白NPM1(nucleophosmin 1)的核质转位, NPM1的Cys²⁷⁵氧化后其才能够发生核质转位,即使发生核仁应激, C275S突变体仍驻留在核仁中。野生型NPM1可以破坏P53-HDM2相互作用, C275S突变体极大地抑制了P53的激活,表明NPM1的核质转位是应激诱导P53激活的先决条件。

2 核仁应激的特征

核仁应激会导致核仁结构与功能异常,在很多情况下会激活P53相关信号通路,进而触发细胞周期阻滞、细胞死亡和衰老等。

2.1 核仁结构和功能异常

2.1.1 核仁分离 核仁分离已成为核仁应激的一个显著标志,特别是在引发rDNA损伤和抑制rRNA转录的药物作用下^[9-10]。核仁分离的特点是FC和GC凝聚和随后分离,并在核仁残留物(也被称为中央体)周围形成“核仁帽”^[11]。

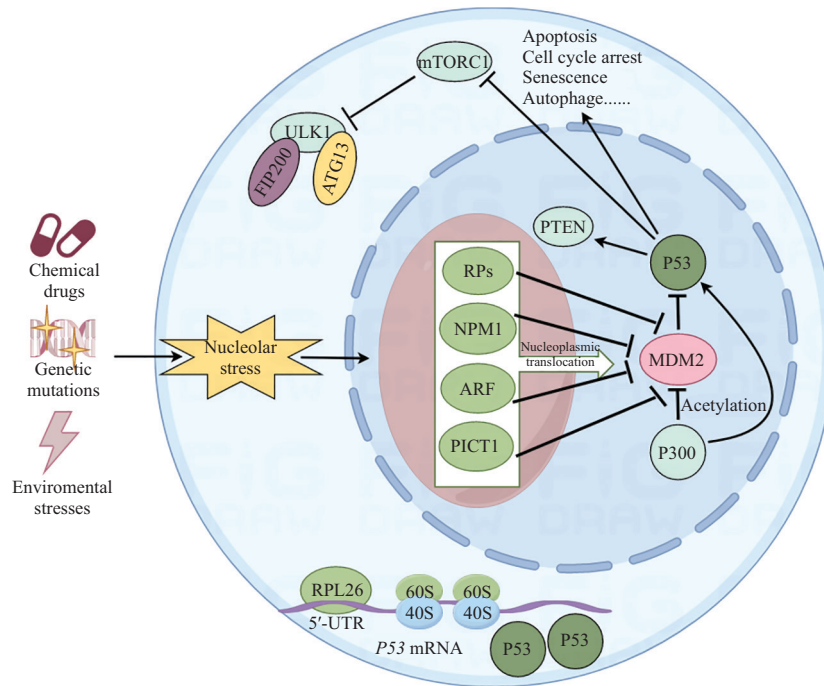
2.1.2 核仁蛋白异常核质转位 研究表明许多核仁蛋白发生异常核质转位(nucleoplasmic translocation)以响应各种应激(图1),如上所述,在应激条件下, NPM1的Cys²⁷⁵氧化后,其从核仁转位到核质。此外,大量核糖体蛋白(ribosomal protein, RP)从核仁转移到核质,如在静息状态下, PICT1结合RPL11并将其扣留在核仁中,然而在核仁应激时, PICT1被迅速破坏和降解,使得RPL11从核仁转移到核质中^[12]。

2.1.3 功能异常 核仁的主要功能之一是参与核糖体的生物发生,核仁应激导致rRNA合成、核糖体组装和蛋白质翻译受到抑制,从而影响细胞周期的进程和细胞的生长状态^[13]。此外,核仁应激还影响RNA代谢过程,包括snRNA和snoRNA的生物合成,以及mRNA的加工和运输^[14]。

2.2 P53的激活

RUBBI等^[15]发现能够激活P53的应激因素都可以诱导核仁应激,这些因素包括紫外线、缺氧、热休克、核苷酸耗竭和各种化疗药物。激活P53的机制包括以下几个方面(图1)。

2.2.1 阻断P53-MDM2/HDM2的相互作用 ①通过核糖体蛋白(如RPL5、RPL11和RPL23等)与MDM2相互作用使P53表达水平上升^[10,16-18]。②通过发生核质转位的核仁蛋白与MDM2相互作用使P53



→表示促进, ⊥表示抑制。
→: promotion, ⊥: inhibition.

图1 核仁应激诱导P53激活(根据参考文献[12]修改并采用Figdraw绘制)

Fig.1 P53 activation induced by nucleolar stress (modified from the reference [12] and illustrated by Figdraw)

水平稳定,上海交通大学易静教授团队^[4]发现核仁氧化是对各种细胞应激的一般反应, NPM1的Cys²⁷⁵发生谷胱甘肽化修饰触发核质转位是激活P53的先决条件, 尽管过去认为, 当NPM1停留在核仁内时, 核糖体蛋白或ARF与HDM2的结合足以稳定P53, 但实际上这种结合并不足以维持P53的稳定性, NPM1的参与对于维持P53的稳定性是必要的。发生核质转位可以稳定P53的核仁蛋白还包括PICT1(protein interacting with carboxyl terminus 1)/GLTSCR2(glioma tumor suppressor candidate region gene 2 protein)等^[19-21]。

2.2.2 增强P53 mRNA的翻译活性 在正常情况下, HDM2介导RPL26的泛素化和降解来抑制P53的表达。发生核仁应激时, 一方面HDM2活性降低(可能通过翻译后修饰机制), 另一方面60S核糖体亚基释放RPL26, 导致游离的RPL26增加, RPL26通过结合P53 mRNA的5'非翻译区上调其翻译活性^[22-23]。

2.2.3 阻断P53-HDM2的胞体输出 基于观察到P53-HDM2可以与一些核糖体蛋白(如RPL5和RPL11)、rRNA(5.8S和5S)相互作用^[23-25], 有学者认为从核仁输出到细胞质的过程中, P53-HDM2与核糖体亚单位共同运输, 这可能会阻止P53与其核质中的靶基因相互作用, 或者促进其在细胞质中由泛素

介导的降解, 或者两者兼而有之。核仁应激发生后, 核糖体亚基的产生和输出都减少了, P53-HDM2不再运输到细胞质, 从而增加了P53激活核质中靶基因转录的机会^[14]。

2.2.4 P53相关的翻译后修饰 在正常情况下, HDM2抑制P53乙酰化, 放线菌素D诱导的核仁应激特异性地导致P300/CBP介导的P53和HDM2的乙酰化, 进而上调P53的转录活性并抑制HDM2泛素连接酶E3的活性^[26-27]。

3 核仁应激相关信号通路

核仁应激作为应激反应的中枢, 通过激活各种应激相关信号通路来发挥作用, 核仁应激相关的信号通路包括MDM2-P53、核因子κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)、AKT-mTOR和HIF-1α等信号通路。

3.1 MDM2-P53信号通路

在经典核仁应激中, 应激信号主要通过MDM2-P53通路导致细胞周期阻滞和细胞死亡。发生核仁应激时, 多种定位在核仁中的核糖体蛋白以及非核糖体蛋白与MDM2的酸性结构域结合, 抑制MDM2泛素连接酶活性, 从而稳定并激活P53(详见2.2 P53的激活), P53激活参与细胞周期阻滞、DNA

修复和凋亡基因的表达, P53诱导下游靶基因如*P21*和*GADD45*的表达, 从而抑制细胞周期进程并促进DNA修复^[28-29]。此外, P53还能激活促凋亡基因如*BAX*、*PUMA*的表达, 导致受损细胞凋亡^[30]。

3.2 NF-κB信号通路

NF-κB信号通路不仅在先天性免疫和适应性免疫中发挥重要作用, 而且在应激反应和细胞稳态维持中也发挥着关键作用。

核仁应激与NF-κB信号通路的相互作用是复杂的, 有证据表明核仁应激可激活NF-κB信号通路, 核仁应激诱发TIF-1A降解, 导致核仁数量减少/核仁体积增加和IκBα降解, IκBα降解可使NF-κB转运到细胞核, 并调节控制细胞凋亡、增殖、分化和衰老等过程相关靶基因的表达^[31]。

然而, 也有研究报道核仁应激在某些情况下可以抑制NF-κB信号通路。研究发现不同的刺激导致RelA在细胞核内分布变化。在TNF等经典刺激反应中, RelA分布在核质内, 不在核仁中。在阿司匹林、UV-C辐射和血清饥饿等应激刺激下, RelA定位于核仁中^[32]。特定刺激会导致IκBα的降解和NF-κB复合物的核转位, 同时引起COMMD(copper metabolism murr1 domain)乙酰化, NF-κB募集乙酰化的COMMD并促进RelA的泛素化, 导致RelA核仁转位和NF-κB驱动的转录抑制^[33-35]。RelA的核仁转位触发了NPM的细胞质定位, NPM结合BAX并将BAX转运到线粒体以介导细胞凋亡^[36-38]。

3.3 HIF-1α信号通路

HIF是细胞对缺氧反应的关键转录因子, 激活多种肿瘤血管形成、氧稳态和缺血预适应相关基因。HIF在缺氧条件下稳定, 在常氧情况下, 由VHL介导降解。MEKHAIL等^[39-40]研究发现, 缺氧或常氧酸中毒可以通过触发核仁隔离导致VHL失效, 当VHL被隔离到核仁中时, HIF在常氧条件下不会被降解, 并且能够激活其靶基因的表达并推动肿瘤进展。

3.4 AKT-mTOR信号通路

mTORC1通过激活S6K并磷酸化S6, 从而促进核糖体生物发生; mTORC1通过磷酸化4E-BP1解除其对eIF-4E的抑制, 从而激活蛋白质翻译, mTORC1通过以上两个途径促进蛋白质的合成^[41]。核仁应激导致P53稳定, P53通过激活AMPK和TSC1/TSC2来抑制mTORC1。mTORC1抑制ULK1复合物(ULK1、ATG13和FIP200)激活自噬^[42]。核仁应激稳定P53,

P53通过上调PTEN来抑制mTOR信号通路^[43]。

3.5 P53非依赖性的P21信号通路

在P53缺陷的肺癌和结肠癌细胞中, 放线菌素D诱导核仁应激导致游离的核糖体蛋白RPL3水平上升, RPL3诱导ERK1/2的磷酸化, 进而促进Sp1的磷酸化, RPL3招募磷酸化的Sp1并诱导P21启动子的转录激活, 在翻译后水平上, RPL3结合并稳定P21蛋白, 下调MDM2表达水平, RPL3通过以上两种机制上调P21的表达, 从而促进细胞周期阻滞和凋亡^[44]。

4 核仁应激的生物学功能

核仁应激参与调节细胞周期、细胞凋亡、细胞自噬、细胞衰老和分化等重要的生命活动过程。

4.1 诱导细胞周期阻滞

核糖体生物发生是细胞分裂的基础, 核仁应激可通过P53依赖和非依赖性通路在调控细胞增殖过程中发挥关键作用。研究表明阻断RNA聚合酶I转录, 可诱导P53依赖的细胞周期阻滞, P53诱导CDKI(如P21和P27)的表达, 导致细胞周期在G₁期停滞^[45]。另外, 核仁应激可以激活ATM和ATR, 诱导细胞发生G₁和G₂期停滞^[46]。siRNA干扰RNA聚合酶I亚基POL-R1A, 导致核糖体蛋白L11的释放, 从而下调E2F1表达水平, 诱导P53缺失的细胞发生细胞周期阻滞^[46]。

4.2 诱导细胞凋亡

核仁应激可通过多种途径诱导细胞凋亡, 核仁应激激活P53, P53诱导促凋亡基因如*BAX*和*PUMA*的转录, 导致凋亡信号通路的激活^[30]。喜树碱、酒精、BMH-21(一种平面四环小分子, 优先结合富含GC的DNA序列并抑制RNA聚合酶I的转录)、高浓度铜离子和TIF-1A等的敲除可诱导P53激活和凋亡^[47-50]。选择性rRNA转录抑制剂CX-5461可促进caspase-3激活和多种细胞系的凋亡^[51-53]。

4.3 诱导细胞自噬

细胞通过自噬降解细胞器和大分子以应对不利的环境, 核仁应激参与调控细胞自噬相关通路, 如前所述P53通过抑制mTORC1和上调PETN激活自噬^[42-43]。CX-5461可诱导骨肉瘤细胞发生明显的自噬, P53的缺失抑制了细胞自噬和细胞死亡, 说明CX-5461诱导的自噬是P53依赖性的^[54]。此外核仁应激也可以通过P53非依赖性方式启动自噬, 研究发现siRNA抑制RNA聚合酶I转录可以诱导核仁应激和自噬, NPM在自噬过程中发挥关键作用(NPM在饥饿诱导的典型自

噬中不是必需的,这种自噬不伴随核仁破坏^[55]。研究发现癌细胞中Shwachman-Diamond综合征(Shwachman-Bodian-Diamond syndrome, SBDS)因子或关键核糖体生物发生因子(PPAN、NPM、PES1)的下调与ATG7表达水平的升高有关,使用CX-5461或抑制UBF-1以干扰RNA聚合酶I的功能,发现自噬关键调节因子(如ATG7和ATG16L1)的表达水平上调,表明核仁应激参与细胞自噬的转录调控^[56]。

4.4 诱导细胞衰老

细胞衰老是一种不可逆的细胞周期停滞状态,具有明显的形态和分泌特征。核糖体生物发生缺陷直接导致P53的积累、P21的诱导以及细胞衰老。TIF-IA敲减或者Pol I抑制剂CX-5461、BMH-21处理小鼠平滑肌细胞MOVAS后, β -Gal染色显示衰老细胞数量增加,并且衰老标志物PAI-1、p16^{INK4a}和p21^{Cip1}表达水平上调,同时衰老相关的分泌表型标志物IL-6和IL-8表达水平上调^[57]。此外核仁应激也参与癌基因诱导的衰老,MYCN或H-Ras过度激活可通过P53-P21通路诱导细胞周期阻滞和衰老,核仁应激被认为是衰老过程中的一种早期原因与现象^[28,58]。

4.5 诱导细胞分化

分化的细胞表现出异染色质构象、较低的核糖体生物发生活性和更小的核仁,而干细胞具有开放的染色质构象、高rRNA转录活性和更大的核仁^[59]。OCT4和c-Myc的结合是rDNA基因转录过度活跃的基础^[60-62]。NS(nucleostemin)、FBL(fibrillarin)、NCL(nucleolin)等多种核仁蛋白可能在干细胞中高度富集,并在干细胞更新中起着不可或缺的作用^[63]。放线菌素D处理或RNA干扰(TIF-IA、FBL)导致rRNA转录下调,可诱导干细胞分化^[64]。

5 核仁应激与人类疾病

核糖体生物发生消耗细胞约80%的能量,几乎所有的代谢信号通路都与核仁有关,因此核仁应激与人类诸多疾病(包括肿瘤、神经退行性疾病、心血管疾病和核糖体疾病等)关系密切。

5.1 核仁应激与肿瘤

核仁与细胞的增殖状态和代谢活动密切相关,核仁大小、数量与肿瘤细胞的增殖潜力、侵袭性密切相关,因此,核仁的大小和数量已经成为评估多种癌症预后的可靠指标^[65-66]。由于肿瘤细胞的旺盛增殖活力需要大量核糖体生成,阻断rRNA转录可以选择

性地对肿瘤细胞造成应激和损伤。核仁应激在肿瘤的发生发展中发挥着重要作用,其抗肿瘤机制包括诱导细胞周期停滞、细胞凋亡和细胞衰老等^[65,67]。此外,核仁应激能够触发核糖体生物发生受损检查点(impaired ribosome biogenesis checkpoint, IRBC)的激活,进而上调P53和P21等关键蛋白的表达水平,导致细胞在G₁/S期停滞,从而修复受损的DNA,维持基因组的稳定性。因此,核仁应激所诱导的IRBC可以有效地抑制肿瘤的进展^[68-69]。鉴于此,针对核糖体生物发生的治疗策略被认为是一种潜在的抗癌方法。这种策略利用特定的药物(如CX-3543、BMH-21和CX-5461等)来干扰核糖体生物发生的不同步骤(抑制rDNA转录、干扰pre-rRNA剪切、破坏rRNA成熟等),从而阻断肿瘤细胞中的核糖体形成并抑制蛋白质合成,最终抑制肿瘤的生长。此外,这些干预措施还可能提高肿瘤细胞对其他抗癌药物的敏感性,从而增强抗癌药物的疗效^[70]。然而在一些核糖体病患者中,由于编码核糖体蛋白的基因突变引发的长时间的核仁应激,这些患者罹患血癌或其他癌症的长期风险反而上升,一种可能原因是由于核糖体的功能发生改变,导致蛋白质合成异常,如BCL-2合成增强、P53和P27合成降低等^[71-73]。另一种可能原因是活性氧(reactive oxygen species, ROS)平衡被打破,其中RP突变增加ROS产生量。高水平的ROS具有细胞毒性,但低水平的ROS促进PI3K和MAPK信号转导并引起DNA损伤,导致正常细胞的恶性转化^[74-76]。

5.2 核仁应激与神经退行性疾病

核仁应激也与神经退行性疾病[包括阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)、亨廷顿病(Huntington's disease, HD)和肌萎缩性侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)]等的发展有关。在阿尔茨海默病中,核仁应激导致tau蛋白和 β -淀粉样蛋白累积。在帕金森病中,核仁应激与 α -突触核蛋白(α -Synuclein)的聚集有关。在C9ORF72相关ALS和散发性ALS中,核仁应激发生在TDP-43错误定位和聚集的上游,这些蛋白质累积导致核仁功能的破坏和相关神经元的死亡^[77]。此外,核仁应激改变mHTT(mutant huntingtin)蛋白包涵体在核内的分布,NPM1在细胞中重新分布成为HD进展的标志物^[78]。

5.3 核仁应激与心血管疾病

临床和基础研究表明缺氧、缺血-再灌注(isch-

emia-reperfusion, IR)和阿霉素诱导的核仁应激在心脏疾病的发生发展中起着双刃剑的作用。一方面,急性心肌损伤启动核仁应激导致多种保护心肌的核仁蛋白(包括NS、NPM、NCL)表达上调和分布改变。这些蛋白在心肌细胞中发挥促进生存功能,同时激活炎症反应,促进心脏修复。另一方面,在心脏疾病的发展过程中,核仁应激可能与rRNA转录受损和核仁增大有关,从而导致心功能下降和衰老^[79]。

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种常见的心血管疾病。研究显示环状RNA circANRIL可以与rRNA前体竞争结合PES1蛋白,从而导致rRNA前体在细胞内聚集,诱导核仁应激,引起核仁的碎裂和P53的激活,促进细胞的凋亡,抑制血管平滑肌细胞增殖,达到防止动脉粥样硬化的作用^[80]。

5.4 核糖体病

核糖体生物发生和功能的异常会触发核仁应激,从而导致具有特定临床表型的人类疾病,被称为核糖体病。核糖体病主要分为两类:核糖体蛋白质合成因子疾病和核糖体RNA基因突变疾病。核糖体蛋白质合成因子疾病是指由于核糖体蛋白质合成因子缺乏或功能异常而导致核糖体不能正常工作的疾病。核糖体RNA基因突变疾病是指由于核糖体RNA基因发生突变导致核糖体不能正常工作的疾病。核糖体病的症状包括生长迟缓、低体重、智力发育迟缓、面部畸形、骨骼畸形、心脏异常、免疫功能异常等。核糖体病还能引起一系列并发症,如感染、营养不良、贫血、气道狭窄等^[5]。

6 展望

核仁应激与癌症的发生和发展密切相关。许多抗癌药物以核仁为靶点,诱导核仁应激,抑制癌细胞生长。例如,rDNA转录抑制剂CX-5461,在治疗血液系统恶性肿瘤和实体瘤的临床前研究和早期临床试验中显示出良好的应用前景,通过诱导核仁应激破坏核糖体的生物发生并引发细胞应激反应,从而导致癌细胞死亡。核仁应激与神经退行性疾病包括阿尔茨海默病、帕金森病和肌萎缩侧索硬化症有关,核仁功能障碍会影响蛋白质稳态,损害核糖体的生物发生,并导致有毒蛋白质聚集体的积累,了解神经退行性疾病中核仁应激的机制有助于确定这些疾病的潜在治疗靶点。核仁应激被认为是衰老过程的一个促进因素,随着细胞衰老,核仁功能下降导致核

糖体生物发生和蛋白质合成受损,可能引发细胞衰老和组织功能障碍。因此,靶向核仁应激途径可能提供“老而不衰”的策略。核仁应激与某些罕见遗传疾病(如Treacher Collins综合征和Diamond-Blackfan贫血等)有关,这些疾病的特点是核糖体生物发生缺陷导致发育异常和血液系统疾病,探索这些疾病的核仁应激途径可能有助于确定新的治疗方法。此外,一些病毒利用核仁功能进行复制,了解病毒和核仁之间的相互作用可以为抗病毒治疗的发展提供见解。核仁应激领域仍在不断发展,需要进一步研究以充分了解其机制和潜在的治疗应用。

未来核仁应激研究可能集中在揭示核仁应激反应的更精确的分子机制、探索核仁应激与其他细胞过程之间的“交叉调控”(cross-talking)以及开发针对特定疾病的核仁靶向治疗上。总之,核仁应激研究在促进我们对细胞过程、疾病机制和治疗策略的理解方面具有重要的意义。

参考文献 (References)

- [1] HUA L, YAN D, WAN C, et al. Nucleolus and nucleolar stress: from cell fate decision to disease development [J]. *Cells*, 2022, 11(19): 3017.
- [2] AHMAD Y, BOISVERT F M, GREGOR P, et al. NOPdb: nucleolar proteome database-2008 update [J]. *Nucleic Acids Res*, 2009, doi: 10.1093/nar/gkn804.
- [3] CAROTENUTO P, PECORARO A, PALMA G, et al. Therapeutic approaches targeting nucleolus in cancer [J]. *Cells*, 2019, 8(9): 1090.
- [4] YANG K, YANG J, YI J. Nucleolar stress: hallmarks, sensing mechanism and diseases [J]. *Cell Stress*, 2018, 2(6): 125-40.
- [5] JAMES A, WANG Y, RAJE H, et al. Nucleolar stress with and without p53 [J]. *Nucleus*, 2014, 5(5): 402-26.
- [6] DRYGIN D, LIN A, BLIESATH J, et al. Targeting RNA polymerase I with an oral small molecule CX-5461 inhibits ribosomal RNA synthesis and solid tumor growth [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(4): 1418-30.
- [7] LAFITA-NAVARRO M C, CONACCI-SORRELL M. Nucleolar stress: from development to cancer [J]. *Semin Cell Deve Biol*, 2023, 136: 64-74.
- [8] YANG K, WANG M, ZHAO Y, et al. A redox mechanism underlying nucleolar stress sensing by nucleophosmin [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 13599.
- [9] HADJIOLOVA K V, HADJIOLOV A A, BACHELLERIE J P. Actinomycin D stimulates the transcription of rRNA minigenes transfected into mouse cells. Implications for the *in vivo* hypersensitivity of rRNA gene transcription [J]. *Eur J Biochem*, 1995, 228(3): 605-15.
- [10] BURSAC S, BRDOVCAK M C, PFANNKUCHEN M, et al. Mutual protection of ribosomal proteins L5 and L11 from degradation is essential for p53 activation upon ribosomal biogenesis

- stress [J]. *P Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(50): 20467-72.
- [11] SHAV-TAL Y, BLECHMAN J, DARZACQ X, et al. Dynamic sorting of nuclear components into distinct nucleolar caps during transcriptional inhibition [J]. *Mol Biol Cell*, 2005, 16(5): 2395-413.
- [12] MAEHAMA T, NISHIO M, OTANI J, et al. Nucleolar stress: molecular mechanisms and related human diseases [J]. *Cancer Sci*, 2023, 114(5): 2078-86.
- [13] XUAN J, GITAREJA K, BRAJANOVSKI N, et al. Harnessing the nucleolar DNA damage response in cancer therapy [J]. *Genes*, 2021, 12(8): 1156.
- [14] BOULON S, WESTMAN B J, HUTTEN S, et al. The nucleolus under stress [J]. *Mol Cell*, 2010, 40(2): 216-27.
- [15] RUBBI C P, MILNER J. Disruption of the nucleolus mediates stabilization of p53 in response to DNA damage and other stresses [J]. *EMBO J*, 2003, 22(22): 6068-77.
- [16] DAI M S, LU H. Inhibition of MDM2-mediated p53 ubiquitination and degradation by ribosomal protein L5 [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(43): 44475-82.
- [17] DAI M S, SHI D, JIN Y, et al. Regulation of the MDM2-p53 pathway by ribosomal protein L11 involves a post-ubiquitination mechanism [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(34): 24304-13.
- [18] DAI M S, ZENG S X, JIN Y, et al. Ribosomal protein L23 activates p53 by inhibiting MDM2 function in response to ribosomal perturbation but not to translation inhibition [J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(17): 7654-68.
- [19] MIYAO S, SAITO K, OSHIMA R, et al. MTR4 adaptor PICT1 functions in two distinct steps during pre-rRNA processing [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 637: 203-9.
- [20] LEE S, KIM J Y, KIM Y J, et al. Nucleolar protein GLTSCR2 stabilizes p53 in response to ribosomal stresses [J]. *Cell Death Differ*, 2012, 19(10): 1613-22.
- [21] KIM J Y, CHO Y E, AN Y M, et al. GLTSCR2 is an upstream negative regulator of nucleophosmin in cervical cancer [J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19(6): 1245-52.
- [22] OFIR-ROSENFELD Y, BOGGS K, MICHAEL D, et al. Mdm2 regulates p53 mRNA translation through inhibitory interactions with ribosomal protein L26 [J]. *Mol Cell*, 2008, 32(2): 180-9.
- [23] ZHANG Y, LU H. Signaling to p53: ribosomal proteins find their way [J]. *Cancer Cell*, 2009, 16(5): 369-77.
- [24] FONTOURA B M, SOROKINA E A, DAVID E, et al. p53 is covalently linked to 5.8S rRNA [J]. *Mol Cell Biol*, 1992, 12(11): 5145-51.
- [25] RILEY K J, MAHER L J, 3RD. p53 RNA interactions: new clues in an old mystery [J]. *RNA*, 2007, 13(11): 1825-33.
- [26] CARTER S, VOUSDEN K H. Modifications of p53: competing for the lysines [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2009, 19(1): 18-24.
- [27] LEE J T, GU W. The multiple levels of regulation by p53 ubiquitination [J]. *Cell Death Differ*, 2010, 17(1): 86-92.
- [28] ZANOTTI S, VANHAUWAERT S, VAN NESTE C, et al. MYCN-induced nucleolar stress drives an early senescence-like transcriptional program in hTERT-immortalized RPE cells [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 14454.
- [29] SALVADOR J M, BROWN-CLAY J D, FORNACE A J. Gadd45 in stress signaling, cell cycle control, and apoptosis [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2013, 793: 1-19.
- [30] WANG P, YU J, ZHANG L. The nuclear function of p53 is required for PUMA-mediated apoptosis induced by DNA damage [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2007, 104(10): 4054-9.
- [31] THOMS H C, STARK L A. The NF- κ B nucleolar stress response pathway [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(9): 1082.
- [32] STARK L A, DUNLOP M G. Nucleolar sequestration of RelA (p65) regulates NF- κ B-driven transcription and apoptosis [J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(14): 5985-6004.
- [33] THOMS H C, LOVERIDGE C J, SIMPSON J, et al. Nucleolar targeting of RelA(p65) is regulated by COMMD1-dependent ubiquitination [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(1): 139-49.
- [34] O'HARA A, SIMPSON J, MORIN P, et al. p300-mediated acetylation of COMMD1 regulates its stability, and the ubiquitylation and nucleolar translocation of the RelA NF- κ B subunit [J]. *J Cell Sci*, 2014, 127(Pt17): 3659-65.
- [35] DHAR S K, LYNN B C, DAOSUKHO C, et al. Identification of nucleophosmin as an NF- κ B co-activator for the induction of the human SOD2 gene [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(27): 28209-19.
- [36] WANG Z, GALL J M, BONEGIO R, et al. Nucleophosmin, a critical Bax cofactor in ischemia-induced cell death [J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(10): 1916-24.
- [37] KHANDELWAL N, SIMPSON J, TAYLOR G, et al. Nucleolar NF- κ B/RelA mediates apoptosis by causing cytoplasmic relocation of nucleophosmin [J]. *Cell Death Differ*, 2011, 18(12): 1889-903.
- [38] LIN J, KATO M, NAGATA K, et al. Efficient DNA binding of NF- κ B requires the chaperone-like function of NPM1 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(7): 3707-23.
- [39] MEKHAIL K, RIVERO-LOPEZ L, KHACHO M, et al. Restriction of rRNA synthesis by VHL maintains energy equilibrium under hypoxia [J]. *Cell Cycle*, 2006, 5(20): 2401-13.
- [40] MEKHAIL K, GUNARATNAM L, BONICALZI M E, et al. HIF activation by pH-dependent nucleolar sequestration of VHL [J]. *Nat Cell Biol*, 2004, 6(7): 642-7.
- [41] KIM J, GUAN K L. mTOR as a central hub of nutrient signalling and cell growth [J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(1): 63-71.
- [42] PFISTER A S. Emerging role of the nucleolar stress response in autophagy [J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 156.
- [43] FENG Z, LEVINE A J. The regulation of energy metabolism and the IGF-1/mTOR pathways by the p53 protein [J]. *Trends Cell Biol*, 2010, 20(7): 427-34.
- [44] RUSSO A, PAGLIARA V, ALBANO F, et al. Regulatory role of rpL3 in cell response to nucleolar stress induced by Act D in tumor cells lacking functional p53 [J]. *Cell Cycle*, 2016, 15(1): 41-51.
- [45] PESTOV D G, STREZOSKA Z, LAU L F. Evidence of p53-dependent cross-talk between ribosome biogenesis and the cell cycle: effects of nucleolar protein Bop1 on G₁/S transition [J]. *Mol Cell Biol*, 2001, 21(13): 4246-55.
- [46] LI J, YAN S. Molecular mechanisms of nucleolar DNA damage checkpoint response [J]. *Trends Cell Biol*, 2023, 33(5): 361-4.
- [47] FU X X, XU L, QI L, et al. BMH-21 inhibits viability and induces apoptosis by p53-dependent nucleolar stress responses in SKOV3 ovarian cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(2): 859-65.
- [48] BERRES M E, GARIC A, FLENTKE G R, et al. Transcriptome profiling identifies ribosome biogenesis as a target of alcohol

- teratogenicity and vulnerability during early embryogenesis [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0169351.
- [49] CHEN C H, CHOU Y T, YANG Y W, et al. High-dose copper activates p53-independent apoptosis through the induction of nucleolar stress in human cell lines [J]. *Apoptosis*, 2021, 26(11/12): 612-27.
- [50] YUAN X, ZHOU Y, CASANOVA E, et al. Genetic inactivation of the transcription factor TIF-1A leads to nucleolar disruption, cell cycle arrest, and p53-mediated apoptosis [J]. *Mol Cell*, 2005, 19(1): 77-87.
- [51] LEE H C, WANG H, BALADANDAYUTHAPANI V, et al. RNA polymerase I inhibition with CX-5461 as a novel therapeutic strategy to target MYC in multiple myeloma [J]. *Br J Haematol*, 2017, 177(1): 80-94.
- [52] MAKHALE A, NANAYAKKARA D, RANINGA P, et al. CX-5461 enhances the efficacy of APR-246 via induction of DNA damage and replication stress in triple-negative breast cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5782.
- [53] PAN M, WRIGHT W C, CHAPPLE R H, et al. The chemotherapeutic CX-5461 primarily targets TOP2B and exhibits selective activity in high-risk neuroblastoma [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 6468.
- [54] LI L, LI Y, ZHAO J, et al. CX-5461 induces autophagy and inhibits tumor growth via mammalian target of rapamycin-related signaling pathways in osteosarcoma [J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 5985-97.
- [55] KATAGIRI N, KURODA T, KISHIMOTO H, et al. The nucleolar protein nucleophosmin is essential for autophagy induced by inhibiting Pol I transcription [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 8903.
- [56] DANNHEISIG D P, SCHIMANSKY A, DONOW C, et al. Nucleolar stress functions upstream to stimulate expression of autophagy regulators [J]. *Cancers*, 2021, 13(24): 6220.
- [57] ZHANG W, CHENG W, PARLATO R, et al. Nucleolar stress induces a senescence-like phenotype in smooth muscle cells and promotes development of vascular degeneration [J]. *Aging*, 2020, 12(21): 22174-98.
- [58] BAEK K H, BHANG D, ZASLAVSKY A, et al. Thrombospondin-1 mediates oncogenic Ras-induced senescence in premalignant lung tumors [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(10): 4375-89.
- [59] GUPTA S, SANTORO R. Regulation and roles of the nucleolus in embryonic stem cells: from ribosome biogenesis to genome organization [J]. *Stem Cell Rep*, 2020, 15(6): 1206-19.
- [60] POORTINGA G, HANNAN K M, SNELLING H, et al. MAD1 and c-MYC regulate UBF and rDNA transcription during granulocyte differentiation [J]. *EMBO J*, 2004, 23(16): 3325-35.
- [61] GRANDORI C, GOMEZ-ROMAN N, FELTON-EDKINS Z A, et al. c-Myc binds to human ribosomal DNA and stimulates transcription of rRNA genes by RNA polymerase I [J]. *Nat Cell Biol*, 2005, 7(3): 311-8.
- [62] JOHANSSON H, SIMONSSON S. Core transcription factors, Oct4, Sox2 and Nanog, individually form complexes with nucleophosmin (Npm1) to control embryonic stem (ES) cell fate determination [J]. *Aging*, 2010, 2(11): 815-22.
- [63] GABUT M, BOURDELAIS F, DURAND S. Ribosome and translational control in stem cells [J]. *Cells*, 2020, 9(2): 497.
- [64] DEB S P, HAYASHI Y, KURODA T, et al. Downregulation of rRNA transcription triggers cell differentiation [J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e98586.
- [65] STĘPIŃSKI D. The nucleolus, an ally, and an enemy of cancer cells [J]. *Histochem Cell Biol*, 2018, 150(6): 607-29.
- [66] DONIZY P, BIECEK P, HALON A, et al. Nucleoli cytomorphology in cutaneous melanoma cells—a new prognostic approach to an old concept [J]. *Diagn Pathol*, 2017, 12(1): 88.
- [67] BAHADORI M. New insights into connection of nucleolar functions and cancer [J]. *Tanaffos*, 2019, 18(3): 173-9.
- [68] LINDSTR M M S, BARTEK J, MAYA-MENDOZA A. p53 at the crossroad of DNA replication and ribosome biogenesis stress pathways [J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(5): 972-82.
- [69] ZISI A, BARTEK J, LINDSTR M M S. Targeting ribosome biogenesis in cancer: lessons learned and way forward [J]. *Cancers*, 2022, 14(9): 2126.
- [70] JIAO L J, LIU Y Z, YU X Y, et al. Ribosome biogenesis in disease: new players and therapeutic targets [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 15.
- [71] YOON A, PENG G, BRANDENBURG Y, et al. Impaired control of IRES-mediated translation in X-linked dyskeratosis congenita [J]. *Science*, 2006, 312(5775): 902-6.
- [72] BELLODI C, KOPMAR N, RUGGERO D. Deregulation of oncogene-induced senescence and p53 translational control in X-linked dyskeratosis congenita [J]. *EMBO J*, 2010, 29(11): 1865-76.
- [73] KAMPEN K R, SULIMA S O, VERBELEN B, et al. The ribosomal RPL10 R98S mutation drives IRES-dependent BCL-2 translation in T-ALL [J]. *Leukemia*, 2018, 33(2): 319-32.
- [74] LAFONTAINE D L J, RIBACK J A, BASCETIN R, et al. The nucleolus as a multiphase liquid condensate [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 22(3): 165-82.
- [75] WOO D K, GREEN P D, SANTOS J H, et al. Mitochondrial genome instability and ROS enhance intestinal tumorigenesis in APC mice [J]. *Am J Pathol*, 2012, 180(1): 24-31.
- [76] SCHIEBER M, CHANDEL NAVDEEP S. ROS function in redox signaling and oxidative stress [J]. *Curr Biol*, 2014, 24(10): R453-R62.
- [77] IATROU A, CLARK E M, WANG Y. Nuclear dynamics and stress responses in Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurodegener*, 2021, 16(1): 65.
- [78] SONMEZ A, MUSTAFA R, RYLL S T, et al. Nucleolar stress controls mutant Huntington toxicity and monitors Huntington's disease progression [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(12): 1139.
- [79] YAN D, HUA L. Nucleolar stress: friend or foe in cardiac function [J]? *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 1045455.
- [80] HOLDT L M, STAHRINGER A, SASS K, et al. Circular non-coding RNA ANRIL modulates ribosomal RNA maturation and atherosclerosis in humans [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12429.