

• 信号通路专栏 •

白细胞介素-1 α 信号通路在牙萌出中的研究

蒙明梅 郭维华 周学东 邹静

口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心
四川大学华西口腔医院儿童口腔科 成都 610041

[摘要] 牙萌出是发育中的牙齿穿过牙槽骨和口腔黏膜到达功能位置的复杂生理过程，其间牙槽骨、牙囊、破骨细胞、成骨细胞及多种细胞因子等共同参与该过程。白细胞介素 (IL) -1 α 是具有特殊生理意义的双重功能细胞因子。本文就IL-1 α 信号通路在牙萌出中的研究进行综述。

[关键词] 牙萌出；白细胞介素-1 α ；牙囊

[中图分类号] Q 257 [文献标志码] A [doi] 10.7518/gjkq.2019035



开放科学 (资源服务)
标识码 (OSID)

Researches on interleukin-1 α signalling pathway in tooth eruption Meng Mingmei, Guo Weihua, Zhou Xuedong, Zou Jing. (State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Dept. of Pediatric Dentistry, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

This study was supported by International Cooperation in Science and Technology Innovation/Cooperation Program in Science and Technology Innovation of Hong Kong, Macao and Taiwan, Science and Technology Department of Sichuan Province (2019YFH0025).

[Abstract] Tooth eruption, the process of the migration of the tooth crown from its site of development within bone to its functional position, is a complicated physiological course, involving alveolar bone, dental sac, osteoclasts, osteoblasts and multiple cytokines. Interleukin (IL)-1 α is one of the dual-function cytokines which has a wide range of biological activities. This review is to address the researches on IL-1 α signalling pathway in tooth eruption.

[Key words] tooth eruption; interleukin-1 α ; dental sac

牙萌出是指牙冠形成后向殆平面移动，穿过牙槽骨和口腔黏膜到达功能位置的复杂生理过程。该过程不仅涉及牙齿的发育，根部牙本质、牙骨质、牙周膜、根尖周及牙髓等组织的形成，还包括牙齿在牙槽骨中的迁移，牙囊冠部牙槽骨的吸收、萌出道的形成和基部骨的沉积，最终使发育中的牙齿萌出到口腔。牙槽骨、牙囊、破骨细胞、成骨细胞及多种细胞因子等共同参与该过程。

参与牙萌出过程中的细胞因子包括：巨噬细

胞集落刺激因子 (colony-stimulating factor, CSF) -1、单核细胞趋化蛋白 (monocyte chemoattractant protein, MCP) -1、甲状旁腺激素相关蛋白 (parathyroid hormone related protein, PTHrP)、肿瘤坏死因子 (tumour necrosis factor, TNF) - α 、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、TNF- β 1、白细胞介素 (interleukin, IL) -1 α 等，其相互作用构成了调控牙萌出的分子调节体系。有文献^[1-3]报道，在牙髓根尖周病变的牙齿根尖部，IL-1 α 的表达增高，乳磨牙的根尖周病变可能导致恒前磨牙的早萌，可能的原因是乳磨牙根尖周病变引起牙槽骨吸收。乳牙根尖部过高表达的IL-1 α 能否通过旁路分泌途径作用于继承恒牙牙囊细胞，进而影响恒牙的正常萌出还待进一步研究发现。本文就IL-1 α 信号通路及其在牙萌出中的研究进行综述。

[收稿日期] 2018-07-27；[修回日期] 2019-02-25

[基金项目] 四川省科学技术厅国际科技创新合作/港澳台科技创新合作项目 (2019YFH0025)

[作者简介] 蒙明梅，博士，Email：986321423@qq.com

[通信作者] 邹静，教授，博士，Email：zoujing1970@126.com

1 IL-1 α 信号通路

1.1 IL-1 α

编码人类IL-1 α 的基因位于2号染色体长臂q13-21。IL-1 α 主要由激活的单核细胞和巨噬细胞产生,其他细胞(如嗜中性粒细胞、角化细胞、上皮细胞、内上皮细胞、淋巴细胞、平滑肌细胞和纤维细胞等)也可产生。其前体蛋白质的分子量为31 kDa,随后被加工成17 kDa的活性蛋白质。

IL-1 α 是一种具有双重功能的细胞因子,不仅可以与细胞表面的受体结合发挥作用,还可通过核定位序列(nuclear localization sequence, NLS)转运到细胞核中,影响基因的转录;IL-1 α 具有广泛的生物学活性,在免疫调节、炎症反应、肿瘤及骨代谢等多领域发挥重要作用^[4-8]。在口腔研究领域,正畸矫治牙移动、维持牙周稳态以及种植体周围炎的发生等过程也有IL-1 α 的参与^[9-11]。

1.2 IL-1 α 受体家族

IL-1 α 信号通路主要由IL-1 α 、IL-1 α 受体以及细胞内信号传导途径组成^[5]。

IL-1 α 受体家族成员主要包括: I型IL-1受体(type I interleukin-1 receptor, IL-1R)、II型IL-1受体(type II interleukin-1 receptor, IL-1R_{II})以及IL-1受体协同蛋白(interleukin-1 receptor accessory protein, IL-1 RAcP)。IL-1R_I为80 kDa的单链蛋白质,由3个细胞外的免疫球蛋白功能区和1个细胞内功能区构成,存在于T细胞、成纤维细胞、内皮细胞、软骨细胞、滑膜细胞和肝细胞等。IL-1R_{II}为68 kDa的单链蛋白质,存在于B细胞、中性粒细胞和骨髓细胞等,缺乏细胞内结构域,与IL-1 α 结合后不能产生下游信号,被称为诱骗受体,发挥抑制IL-1 α 活性的作用。

IL-1 α 的生物学效应主要由IL-1R_I介导。IL-1 α 、IL-1R_I和IL-1 RAcP结合形成三元复合物,该复合物通过募集细胞内多种连接分子,如髓系分化因子(myeloid differentiation factor, MyD88)、IL-1受体相关因子(interleukin-1 receptor-activated protein kinase, IRAK)以及肿瘤坏死因子受体相关因子(tumor necrosis factor receptor-associated factor, TRAF)-6等,导致丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和核因子(nuclear factor, NF)- κ B通路

激活而发挥其生物学效应^[12-14]。

细胞在分泌IL-1 α 的同时,可分泌IL-1受体拮抗蛋白(interleukin-1 receptor antagonist, IL-1Ra)。IL-1Ra是一种分子量为22~25 kDa的酸性糖蛋白,由于糖基化程度不同而分子量不同。它是第一个被发现的天然存在的细胞因子抑制剂,可与IL-1R_I和IL-1R_{II}结合,竞争性地抑制IL-1 α 的作用。重组IL-1Ra是大肠埃希菌来源的分子量为17 kDa非糖基化蛋白质,在体外具有与天然的IL-1Ra相似的功能,已广泛应用于多种临床研究,如酒精性脂肪性肝炎^[15]、痛觉异常^[16]、蛛网膜下腔出血^[17]、Graves眼病^[18]等的治疗和预防。

1.3 IL-1 α 细胞内信号传导途径

NF- κ B是一类具有多向转录调节作用的核蛋白因子,广泛存在于多种组织细胞中。其家族包括5个成员,即RelA(p65)、RelB、c-Rel、NF- κ B1(p105-p50)和NF- κ B(p100-p52)。

在未受刺激的细胞中,NF- κ B二聚体通常与NF- κ B抑制物(inhibitor of NF- κ B, I κ B)相结合,被扣留在细胞质中而不能发挥其活性;一旦受到刺激作用,I κ B被NF- κ B抑制物激酶(I κ B kinases, IKK)复合物磷酸化、降解,释放出NF- κ B二聚体,NF- κ B进一步转运到细胞核,诱导靶基因的表达。

细胞中NF- κ B信号通路有2条主要的活化途径:1)以p50/RelA-p65异二聚体为主的经典NF- κ B信号活化途径;2)由p52/RelB异二聚体组成的非经典NF- κ B信号活化途径。通常,经典的NF- κ B信号通路参与IL-1 α 信号通路^[19]。

IL-1 α 除了激活NF- κ B信号通路外,还可引起MAPK信号通路的激活。MAPK是真核细胞内广泛存在的一类进化保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,在多种细胞中发挥功能,可由一系列的细胞外信号或刺激(如物理应激、炎症细胞因子、生长因子等)激活。MAPK信号通路在炎症发生、发展和细胞因子生成方面发挥重要作用,参与细胞活动的调节,影响基因的表达、细胞增殖和细胞活性。MAPK信号通路包括细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)、C-Jun-N-末端激酶(C-Jun-N-terminal kinase, JNK)及p38 MAPK信号通路。这3条通路存在广泛的“交叉(cross talk)”,使通路间产生相互协同或抑制作用。在不同刺激、不同细胞以及不同的病理生理环境作用下,IL-1 α 可激活一条或者

多条MAPK信号通路来调节细胞的活动^[20-21]。

2 IL-1 α 信号通路在牙萌出中的作用研究

2.1 牙萌出过程中IL-1 α 及IL-1 α 受体的表达

Wise等^[22]研究发现,在大鼠出生后1~9 d, IL-1 α 主要表达于星网状层;到11 d,星网状层表达消失。大鼠出生后0~2 d,在牙槽骨的髓腔或根尖部的成牙本质细胞和成釉细胞有少量IL-1 α 表达。

Xu等^[23]通过原位杂交技术发现,在出生后1 d的小鼠钟状晚期的第一磨牙牙胚中,只有少量极化的成釉细胞在牙尖区域表达IL-1R 和IL-1R 的mRNA,在牙囊、星网状层和牙乳头中没有发现IL-1R 和IL-1R 的mRNA。在2~6周小鼠持续萌出的切牙分泌期成釉细胞中,高表达IL-1R 和IL-1R 的mRNA。牙冠形态形成之后,具有分泌功能的成牙本质细胞层表达IL-1R 和IL-1R 的mRNA。此时,在其他来源于牙囊的细胞(如牙周膜的成纤维细胞、牙槽骨的成骨细胞和破骨细胞)中也可检测到IL-1R 和IL-1R 的表达。Wise等^[24]通过免疫组织化学方法发现,小鼠牙囊细胞在出生后高表达IL-1R。体外培养大鼠牙囊细胞后,采用实时定量多聚酶链式反应(real-time quantitative polymerase chain reaction, RT-PCR)技术发现,大鼠牙囊细胞表达IL-1R 的mRNA^[22]。多位学者^[25-29]发现,体外培养的牙囊细胞加入IL-1 α 或者是体内注射IL-1 α 后,可以影响牙囊细胞多种基因的mRNA和蛋白质表达水平,提示大鼠牙囊细胞表达IL-1R。

2.2 IL-1 α 参与调节牙萌出的研究

Cahill等^[30]研究发现,无包绕成釉器和牙乳头细胞的牙囊,牙齿不能萌出。而保持牙囊完整,移除牙胚并替换为金属复制体,该复制体仍然会照常萌出,并且在其冠部牙槽骨形成正常的萌出通道,基部则有骨小梁形成,提示牙囊的存在是牙齿正常萌出的前提^[31]。

在基因敲除模型中发现,当编码IL-1R 的基因被敲除后,小鼠下颌第一磨牙和切牙萌出延迟平均2.2和1.2 d,说明IL-1 α 与IL-1R 结合产生生物学效应,影响牙齿的萌出^[32]。体外培养牙囊细胞发现,IL-1 α 可以促进牙囊细胞表达MCP-1、TNF- α 、核因子 κ B受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)、NF- κ B等^[25-27,29,33]。Chen等^[34]采用蛋白质组学的研

究方法发现,在IL-1 α 作用下的大鼠牙囊细胞中,31种蛋白质(如热休克蛋白27、波形蛋白等)表达上调,7种蛋白质(如血清白蛋白、细胞周期蛋白G1等)表达下调。体内注射IL-1 α 后,牙囊细胞CSF-1、MCP-1的表达也增高^[27-28],CSF-1和MCP-1可以促进单核细胞聚集到牙囊内并分化为破骨前体细胞,提示IL-1 α 在启动牙齿萌出中可能发挥作用。

IL-1 α 不仅可以活化破骨细胞,促进骨吸收,还可以促进基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)的表达,如MMP-1、MMP-3、MMP-7、MMP-9和MMP-13等,在骨质改建、胶原降解中发挥重要作用^[35]。MMP-9在乳恒牙替换中起着重要作用,参与乳牙牙根吸收及萌出道的形成^[36-37]。

2.3 IL-1 α 调节牙萌出机制的研究

MyD88是Toll样受体信号通路上的重要调节因子,与下游的IRAK及TRAF-6等作用,最终激活NF- κ B、MAPK信号通路发挥作用,是IL-1 α 信号通路中重要的连接分子。体内实验发现,MyD88在大鼠牙囊中1~11 d都有表达,在第3 d的表达量最大,这与牙萌出过程中单核细胞进入牙囊和最大程度的破骨细胞形成的时间点相重合。细胞研究表明,IL-1 α 作用下,牙囊细胞表达的MyD88上调。IL-1 α 也可促进牙囊细胞NF- κ B、MCP-1和RANKL等mRNA的表达。但是,用小干扰RNA(small interfere RNA, siRNA)转染干扰牙囊细胞MyD88表达之后,IL-1 α 促进牙囊细胞表达多种细胞因子的作用消失,来源于IL-1 α 处理的牙囊细胞的条件培养基对于单核细胞的趋化活性在干扰MyD88表达后明显减弱,共培养所形成的破骨细胞数量也下降^[38],提示IL-1 α 通过MyD88作用于牙囊细胞,调节牙萌出过程中多种重要细胞因子的表达。

3 小结

综上所述,目前已发现IL-1 α 可以影响牙囊细胞的多种基因及在转录、翻译层面的表达水平,提示IL-1 α 参与牙萌出过程中的骨改建。但是,IL-1 α 是否作用于牙囊细胞引起成骨、破骨相关基因表达的变化,并且引起相应的生物学效应,是否可以调节MMP的分泌进而调节牙齿的萌出及其调控机制尚不完全清楚。因此,在今后的研究中,

需深入探索IL-1 α 信号通路对牙萌出的影响及其机制,为更好地了解牙萌出过程,引导正常的牙萌出提供理论和实验数据。

4 参考文献

- [1] 梅陵宣, 蒋勇, 赵春晖, 等. 原位杂交方法检测白细胞介素1及肿瘤坏死因子 α 在鼠根尖周炎中的基因表达[J]. 中华口腔医学杂志, 2003, 38(5): 345-347.
Mei LX, Jiang Y, Zhao CH, et al. Relationships between periapical lesion and IL-1, TNF- α gene expression in rat[J]. Chin J Stomatol, 2003, 38(5): 345-347.
- [2] Fouad AF, Acosta AW. Periapical lesion progression and cytokine expression in an LPS hyporesponsive model[J]. Int Endod J, 2001, 34(7): 506-513.
- [3] Fanning EA. Effect of extraction of deciduous molars on the formation and eruption of their successors[J]. Angle Orthodontist, 1962, 32(1): 44-53.
- [4] Alper M, Aydemir AT, Köçkar F. Induction of human ADAMTS-2 gene expression by IL-1 α is mediated by a multiple crosstalk of MEK/JNK and PI3K pathways in osteoblast like cells[J]. Gene, 2015, 573(2): 321-327.
- [5] Gabay C, Lamacchia C, Palmer G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases[J]. Nat Rev Rheumatol, 2010, 6(4): 232-241.
- [6] Lewis AM, Varghese S, Xu H, et al. Interleukin-1 and cancer progression: the emerging role of interleukin-1 receptor antagonist as a novel therapeutic agent in cancer treatment[J]. J Transl Med, 2006, 4: 48.
- [7] Chang YC, Ho YC, Chou LS, et al. Signal transduction pathways involved in the stimulation of tissue type plasminogen activator by interleukin-1 α and *Porphyromonas gingivalis* in human osteosarcoma cells[J]. J Periodontal Res, 2006, 41(5): 374-380.
- [8] Kalinski T, Sel S, Hütten H, et al. Curcumin blocks interleukin-1 signaling in chondrosarcoma cells[J]. PLoS One, 2014, 9(6): e99296.
- [9] Bletsa A, Berggreen E, Brudvik P. Interleukin-1 α and tumor necrosis factor- α expression during the early phases of orthodontic tooth movement in rats [J]. Eur J Oral Sci, 2006, 114(5): 423-429.
- [10] Kim Y, Hamada N, Takahashi Y, et al. Cervical sym-
psectomy causes alveolar bone loss in an experimental rat model[J]. J Periodontal Res, 2009, 44(6): 695-703.
- [11] Liao J, Li C, Wang Y, et al. Meta-analysis of the association between common interleukin-1 polymorphisms and dental implant failure[J]. Mol Biol Rep, 2014, 41(5): 2789-2798.
- [12] Risbud MV, Shapiro IM. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content [J]. Nat Rev Rheumatol, 2014, 10(1): 44-56.
- [13] Weber A, Wasiliew P, Kracht M. Interleukin-1 (IL-1) pathway[J]. Sci Signal, 2010, 3(105): cm1.
- [14] Rider P, Carmi Y, Voronov E, et al. Interleukin-1 α [J]. Semin Immunol, 2013, 25(6): 430-438.
- [15] Petrusek J, Bala S, Csak T, et al. IL-1 receptor antagonist ameliorates inflammasome-dependent alcoholic steatohepatitis in mice[J]. J Clin Invest, 2012, 122(10): 3476-3489.
- [16] Mika J, Korostynski M, Kaminska D, et al. Interleukin-1 alpha has antiallodynic and antihyperalgesic activities in a rat neuropathic pain model[J]. Pain, 2008, 138(3): 587-597.
- [17] Greenhalgh AD, Brough D, Robinson EM, et al. Interleukin-1 receptor antagonist is beneficial after subarachnoid haemorrhage in rat by blocking haem-driven inflammatory pathology[J]. Dis Model Mech, 2012, 5(6): 823-833.
- [18] Mühlberg T, Joba W, Spitzweg C, et al. Interleukin-1 receptor antagonist ribonucleic acid and protein expression by cultured Graves' and normal orbital fibroblasts is differentially modulated by dexamethasone and irradiation[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(2): 734-742.
- [19] Oeckinghaus A, Hayden MS, Ghosh S. Crosstalk in NF- κ B signaling pathways[J]. Nat Immunol, 2011, 12(8): 695-708.
- [20] Kwon MJ, Hong E, Choi Y, et al. Interleukin-1 α promotes extracellular shedding of syndecan-2 via induction of matrix metalloproteinase-7 expression [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 446(2): 487-492.
- [21] Arnoldussen YJ, Skogstad A, Skaug V, et al. Involvement of IL-1 genes in the cellular responses to carbon nanotube exposure[J]. Cytokine, 2015, 73(1):

- 128-137.
- [22] Wise GE, Lin F, Zhao L. Immunolocalization of interleukin-1 α in rat mandibular molars and its enhancement after *in vivo* injection of epidermal growth factor[J]. Cell Tissue Res, 1995, 280(1): 21-26.
- [23] Xu LX, Kukita T, Yu H, et al. Expression of the mRNA for types α and β interleukin-1 receptors in dental tissues of mice during tooth development[J]. Calcif Tissue Int, 1998, 63(4): 351-356.
- [24] Wise GE, Zhao L. Immunostaining and transcriptional enhancement of interleukin-1 receptor type in the rat dental follicle[J]. Arch Oral Biol, 1997, 42(5): 339-344.
- [25] Que BG, Lumpkin SJ, Wise GE. Implications for tooth eruption of the effect of interleukin-1 α on nuclear factor- κ B gene expression in the rat dental follicle[J]. Arch Oral Biol, 1999, 44(11): 961-967.
- [26] Liu D, Yao S, Pan F, et al. Chronology and regulation of gene expression of RANKL in the rat dental follicle[J]. Eur J Oral Sci, 2005, 113(5): 404-409.
- [27] Que BG, Wise GE. Tooth eruption molecules enhance MCP-1 gene expression in the dental follicle of the rat[J]. Dev Dyn, 1998, 212(3): 346-351.
- [28] Wise GE. *In vivo* effect of interleukin-1 α on colony-stimulating factor-1 gene expression in the dental follicle of the rat molar[J]. Arch Oral Biol, 1998, 43(2): 163-165.
- [29] Wise GE, Yao S. Expression of tumour necrosis factor-alpha in the rat dental follicle[J]. Arch Oral Biol, 2003, 48(1): 47-54.
- [30] Cahill DR, Marks SC Jr. Tooth eruption: evidence for the central role of the dental follicle[J]. J Oral Pathol, 1980, 9(4): 189-200.
- [31] Marks SC Jr, Cahill DR. Experimental study in the dog of the non-active role of the tooth in the eruptive process[J]. Arch Oral Biol, 1984, 29(4): 311-322.
- [32] Huang H, Wise GE. Delay of tooth eruption in null mice devoid of the type I IL-1R gene[J]. Eur J Oral Sci, 2000, 108(4): 297-302.
- [33] Wise GE, Que BG, Huang H. Synthesis and secretion of MCP-1 by dental follicle cells—implications for tooth eruption[J]. J Dent Res, 1999, 78(11): 1677-1681.
- [34] Chen C, Xie N, Ling J, et al. Proteomic analysis of the effects of CSF-1 and IL-1 α on dental follicle cells[J]. Mol Med Rep, 2016, 14(3): 2405-2414.
- [35] Graves DT, Oates T, Garlet GP. Review of osteoimmunology and the host response in endodontic and periodontal lesions[J]. J Oral Microbiol, 2011, 3. doi: 10.3402/jom.v3i0.5304.
- [36] Linsuwanont B, Takagi Y, Ohya K, et al. Expression of matrix metalloproteinase-9 mRNA and protein during deciduous tooth resorption in bovine odontoclasts[J]. Bone, 2002, 31(4): 472-478.
- [37] Cerri PS, Pereira-Júnior JA, Biselli NB, et al. Mast cells and MMP-9 in the lamina propria during eruption of rat molars: quantitative and immunohistochemical evaluation[J]. J Anat, 2010, 217(2): 116-125.
- [38] Liu D, Yao S, Wise GE. MyD88 expression in the rat dental follicle: implications for osteoclastogenesis and tooth eruption[J]. Eur J Oral Sci, 2010, 118(4): 333-341.

(本文编辑 胡兴戎)