



高尔基体稳态在细胞死亡与重大疾病中的信号调控作用*

成鑫月^{1,2)**} 姚风华^{3)**} 张 卉^{1)***} 姚咏明^{1,2)***}

⁽¹⁾ 中国人民解放军总医院医学创新研究部, 北京 100853; ⁽²⁾ 温州医科大学附属第一医院急诊科, 温州 325015;

⁽³⁾ 中国人民解放军总医院第一医学中心肾脏病医学部, 肾脏疾病全国重点实验室, 国家肾脏疾病临床医学研究中心, 北京 100853)

摘要 高尔基体 (Golgi apparatus, GA) 是真核细胞内重要的膜性细胞器, 在物质运输和信号传递中发挥关键作用。正常生理状态下, 高尔基体与内质网协同作用, 负责加工、分选和运输新合成蛋白质或脂质, 确保正确修饰的物质精准到达细胞内作用位点, 发挥正常生理功能。因此, 高尔基体稳态的维持对于细胞正常运作和应对环境变化至关重要, 任何应激造成的高尔基体稳态破坏都会引发细胞功能障碍, 甚至细胞死亡。本综述重点介绍高尔基体稳态维持与细胞死亡的关系及其研究进展, 探讨其在神经退行性疾病、肿瘤以及感染性疾病中的作用与意义, 并揭示高尔基体在信号调控过程中的潜在机制。

关键词 高尔基体, 凋亡, 焦亡, 人类疾病

中图分类号 Q26, Q28

DOI: 10.16476/j.pibb.2025.0063

CSTR: 32369.14.pibb.20250063

高尔基体 (Golgi apparatus, GA) 是细胞内膜系统的核心组成部分, 与内质网 (endoplasmic reticulum, ER)、溶酶体以及细胞膜等相互连接和调控, 负责胞内近 1/3 蛋白质加工运输。高尔基体稳态 (Golgi homeostasis) 是指高尔基体在结构和功能上维持动态平衡的状态, 确保其参与的关键细胞活动 (如蛋白质分选、修饰、分泌及膜转运等) 正常进行^[1]。其稳态主要通过蛋白质质量控制 (protein quality control, PQC) 机制得以维持, 包括识别和处理错误折叠或修饰的蛋白质, 确保这些蛋白质不会在高尔基体内堆积并引发毒性反应^[2]。当高尔基体受到应激时, PQC 机制可通过多条途径, 包括将错误折叠蛋白质返回内质网、进入蛋白酶体降解, 或通过溶酶体途径进行清除。此外, 高尔基体特异性自噬在维持细胞稳态中也起着至关重要的作用^[3-4]。大量研究表明, 高尔基体稳态的破坏影响细胞内多条信号通路, 进而引发细胞死亡过程的启动, 包括凋亡、铁死亡及焦亡等, 且与多种疾病的发生密切相关, 如神经退行性疾病、肿瘤以及感染性疾病等^[5-6]。因此, 病理状态下高尔基体

的稳态调节及其对细胞死亡的影响具有重要科学价值。

1 高尔基体稳态的维持机制

1.1 高尔基体的结构与功能

高尔基体最早发现于 1898 年, 是由意大利科学家 Camilo Golgi 用银盐浸染法在猫头鹰神经细胞内观察到一种新奇的网状结构, 后来该结构在多种细胞中相继被发现, 并被命名为高尔基^[7]。直至 20 世纪 50 年代, 人们通过电子显微镜观察, 明确了高尔基体是一种独立的膜状细胞器。电镜下高尔基体由排列较为整齐的扁平膜囊堆叠而成, 其构成高尔基体的特有结构, 通常称之为高尔基体堆叠 (Golgi stack), 同时膜囊周围存在许多大小不一的膜泡^[8]。多个高尔基体堆叠侧向连接, 可在细胞

* 国家自然科学基金 (82130062, 8247219, 82241062) 资助项目。

** 并列第一作者。

*** 通讯联系人。

姚咏明 Tel: 010-66867394, E-mail: c_ff@sina.com

张卉 Tel: 010-66867383, E-mail: zhanghui_1110@sina.com

收稿日期: 2025-02-10, 接受日期: 2025-05-30

核周围形成带状结构称为高尔基体带 (Golgi ribbon)。

高尔基体作为一种细胞内膜结合细胞器,是细胞中蛋白质和脂质翻译后修饰工厂和运输枢纽。新合成的蛋白质和膜脂质进入内质网进行适当的折叠和初始N-糖基化和O-糖基化,然后被转运至高尔基体进行运输、聚糖成熟和分选。每个高尔基体堆栈由5~8个紧密排列的扁平池形成,根据功能可分为3部分,靠近内质网的部分称为顺式高尔基体网状结构 (cis-Golgi network, CGN),接收来自内质网合成的蛋白质和脂质;高尔基体中间膜囊 (medial Golgi),包括顺式膜囊 (cis-cisternae)、中间膜囊 (medial-cisternae)、反式膜囊 (trans-cisternae) 3种结构,其中包含多种糖基化酶,是加工修饰货物蛋白和脂质的主要场所;另一端为反式高尔基体网状结构 (trans-Golgi network, TGN),将修饰后的分子运输到不同的目的地,如内体、溶酶体、细胞质膜或细胞外。在此过程中,蛋白质可能经历不同翻译后修饰,其中糖基化和硫酸化最为常见。在高尔基体中由CGN到TGN的方向性运输确保蛋白质分子的正确修饰和排序,是细胞应对各种生理需求的关键过程^[9-10]。因此,高尔基体作为蛋白质成熟和分泌的核心场所,在细胞极性、分化、增殖、迁移、代谢、有丝分裂、DNA损伤反应和死亡等多种细胞生物学过程中发挥重要作用。

1.2 高尔基体应激响应与调控

高尔基体应激 (Golgi stress) 一词由 Jiang 等^[11]在2011年首次提出,用于描述高尔基体对有害刺激的适应性反应。当高尔基体遭受外界损伤,其丰度及容量无法满足细胞正常生理需求时,细胞发生高尔基体应激,进而激活一系列适应性信号通路以缓解高尔基体应激^[12]。这是一种可根据细胞需求增加高尔基体容量的动态调节过程。目前在哺乳动物细胞中已发现7条与高尔基体应激反应相关信号通路,包括转录因子E3 (transcription factor E3, TFE3)、热休克蛋白47 (heat shock protein 47, HSP47)、cAMP应答元件结合蛋白3 (cAMP responsive element binding protein 3, CREB3)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) / E26 转录因子家族 (ETS transcription factor family)、蛋白激酶R样内质网激酶 (protein kinase R (PKR) -like endoplasmic reticulum kinase, PERK)、蛋白聚糖和黏蛋白信号

通路。高尔基体应激可诱导TFE3发生去磷酸化,进而与高尔基体应激反应元件 (Golgi apparatus stress element, GASE) 结合,激活包括糖基化酶、高尔基体结构蛋白以及囊泡转运等高尔基体相关蛋白的基因转录。MAPK和PERK信号通路包含响应高尔基体应激时蛋白激酶介导的多个级联反应。在高尔基体应激状态下,MAPK级联反应和下游ETS家族转录因子的激活会诱导细胞凋亡。PERK信号通路在内质网应激时被激活,目前亦证实PERK可能被高尔基体应激所激活。有趣的是,PERK介导的高尔基体应激反应虽然同样通过真核翻译起始因子 (eukaryotic translation initiation factor 2 α , eIF2 α) / 转录激活因子4 (activating transcription factor 4, ATF4) / 氨基酸反应元件 (amino acids response element, AARE) 发挥作用,但其效应不依赖于内质网中驻留的蛋白质分子伴侣葡萄糖调节蛋白78 (glucose-regulated protein 78, GRP78),表明高尔基体应激时PERK反应途径是一种独特的应激反应类型,并非由内质网应激引起的交叉反应。此外,虽然转录因子尚未明确,但已知某些信号通路同样有助于缓解高尔基体应激反应^[11]。例如,当高尔基体中蛋白聚糖糖基化不足时,蛋白聚糖途径可被激活。它通过一种被称为蛋白聚糖型高尔基体应激反应元件 (proteoglycan Golgi stress element, PGSE) 的增强子上调编码糖基转移酶和硫酸转移酶的基因转录,促进蛋白质糖基化。黏蛋白是高度糖基化的黏性蛋白,黏蛋白糖基化不足能诱导黏蛋白型高尔基体应激反应,并通过黏蛋白型高尔基体应激反应元件 (mucin Golgi stress element, MGSE) 激活TFE3。HSP47是一种内质网伴侣蛋白,其高尔基体应激时表达上调,发挥抗凋亡效应^[12]。上述高尔基体应激反应的信号通路虽然作用各异,但它们共同促进高尔基体稳态和功能恢复,对维持细胞稳态至关重要。目前有关高尔基体应激反应及分子机制研究尚处于起步阶段,高尔基体应激反应涉及的信号通路尚未完全阐明,更多的信号通路及其调控机制有待进一步研究。

1.3 高尔基体选择性自噬

自噬是通过溶酶体降解途径进行的细胞自我消化过程,由一系列自噬相关蛋白进行精密调控。而选择性自噬是更具有靶向性和特异性的自噬形式,是细胞质量控制的重要组成部分。选择性自噬可以将功能失调或多余的细胞器隔离至自噬体中,最终与溶酶体融合降解内容物^[13]。在疾病的病理生理

过程中, 细胞根据其能量需求或功能状态激活选择性自噬以调节细胞器的数量和活性^[14]。因此, 细胞器的选择性自噬在细胞器质量控制系统中发挥复杂而独特的重要作用^[15]。靶向高尔基体的选择性自噬过程被称为高尔基体自噬, 负责包裹降解受损和功能异常的高尔基体膜结构, 以维持其正常结构和功能。在细胞实验中通过透射电子显微镜及免疫荧光观察到, 高尔基体应激后高尔基体标志物-高尔基体基质蛋白 (Golgi matrix protein of 130 kDa, GM130)、反式高尔基体网络蛋白 46 (trans-Golgi network protein 46, TGN46) 与自噬体结构蛋白——微管相关蛋白 1 轻链 3B (microtubule-associated protein light chain 3B, LC3B) 共定位明显增强, 说明发生高尔基体应激时, 高尔基体自噬显著激活^[16]。

研究表明, 高尔基体自噬的发生由特异性受体介导, 高尔基磷蛋白 3 (Golgi phosphoprotein 3, GOLPH3) 是首个被发现的高尔基体自噬受体。研究人员通过免疫共沉淀实验证实, GOLPH3 和 LC3B 存在相互作用; 在敲低 GOLPH3 表达后, 高尔基体自噬被显著抑制。由此可见, GOLPH3 介导的高尔基体自噬对维持高尔基体稳态至关重要, 是细胞生存是必不可少的生理学过程^[16]。钙结合和螺旋结构域蛋白 1 (calcium binding and coiled-coil domain 1, CALCOCO1) 最初被确认为内质网自噬受体^[17], 近年来的研究提示部分 CALCOCO1 定位在高尔基体中, 是新发现的、可溶性高尔基体自噬受体。CALCOCO1 主要通过自身结构域 zDABM 锚定高尔基体膜, 通过 LC3 相互作用区 (LC3-interacting region, LIR) 结构域与自噬相关基因 8 家族蛋白相互作用, 从而介导高尔基体自噬^[18]。据报道, 营养饥饿、病毒感染或毒性损伤引起的高尔基体应激反应能导致结构蛋白、糖基化酶和囊泡转运组分表达上调, 这些上调成分随后被 CALCOCO1 介导的高尔基体自噬吞噬清除, 以缓解高尔基体应激状态^[19]。

Hickey 等^[20]利用正交策略对营养应激的哺乳动物细胞自噬转运体进行空间蛋白质组学分析, 发现自噬对回收膜结合细胞器 (主要是高尔基体和内质网) 具有选择性。当细胞发生损伤时, 高尔基体和内质网是招募自噬相关蛋白的细胞器。进一步研究观察到, 高尔基体上膜嵌入蛋白 Yip1 域家族成员 (Yip1 domain family, YIPF) 3-YIPF4 二聚体是介导高尔基体自噬的特异性受体^[20]。在营养应

激过程中, YIPF3-YIPF4 通过 LIR 基序与自噬相关基因 8 相互作用, 介导自噬体包裹高尔基体膜结构, 最终运送至溶酶体进行降解。缺乏 YIPF3 或 YIPF4 的细胞在营养应激下显示出高尔基体膜蛋白降解受阻^[21]。敲除或减少 YIPF3 表达水平可导致高尔基体碎片大量增加^[22-23], 说明 YIPF3 和 YIPF4, 尤其是 YIPF3, 在维持高尔基体结构中发挥重要作用, 且 YIPF3-YIPF4 介导的高尔基体自噬对维持细胞稳态必不可少。

2 高尔基体与细胞程序性死亡

高尔基体稳态调控与多种细胞死亡途径密切相关, 如凋亡、焦亡和铁死亡等 (图 1)。高尔基体稳态失衡所致形态改变及功能异常是启动这些细胞程序性死亡信号的关键因素^[24]。

2.1 细胞凋亡

2.1.1 细胞凋亡诱导高尔基体损伤

细胞凋亡是由多基因精准调控的程序性细胞死亡过程, 是机体在生长发育过程中维持组织稳态和清除异常细胞的关键过程, 细胞凋亡异常与多种疾病密切相关, 包括癌症、神经退行性疾病和自身免疫疾病等^[25]。业已明确, 细胞凋亡的启动途径主要有 3 条, 包括死亡受体途径、线粒体途径和内质网途径。根据凋亡刺激信号来源, 线粒体和内质网介导的凋亡通路统称为内源性细胞凋亡途径, 而受体介导的凋亡途径称为外源性细胞凋亡途径。这些途径分别经由细胞膜表面死亡受体活化、线粒体内容物释放和内质网应激启动凋亡过程, 继而通过不同分子信号通路激活胱天蛋白酶 (cysteine/aspartate specific proteinase, caspase) 的级联反应。其中, caspase-3、6、7 作为 caspase 家族的执行者具有水解活性, 切割维持细胞结构和生理活动的重要蛋白质, 由此引起 DNA 链断裂, 最终诱发细胞凋亡^[26]。

许多资料表明, 高尔基体的结构和功能在凋亡过程中受损。透射电镜观察显示, 正常细胞中高尔基体呈现高度有序的带状堆叠结构^[27]; 而在细胞凋亡过程中, 高尔基体结构发生显著变化, 表现为高尔基体囊腔肿胀、结构无序, 并逐步解离成离散的囊泡和小管状结构^[28]。进一步研究证实, 许多凋亡相关蛋白定位于高尔基体, 包括 caspase-2、凋亡相关因子 (factor associated with apoptosis, Fas)、亨廷顿相互作用蛋白 (Huntingtin-interacting protein, Hippi 蛋白)、B 细胞淋巴瘤/白

血病-2 蛋白 (B-cell lymphoma/leukemia-2 protein, Bcl-2) 家族和凋亡抑制因子等^[29-30], 这些凋亡相关蛋白可能直接参与调控高尔基体的结构和功能。例如, 在凋亡过程中, 负责维持高尔基体结构的螺旋卷曲蛋白 Golgin-160 (Golgi complex - associated protein of 160 kDa) 能直接被 caspases-2、3 和 7 水解切割, 造成高尔基体结构的破坏^[29]。

2.1.2 高尔基体应激反应参与细胞凋亡的启动

高尔基体膜结构完整性对于维持其正常功能和细胞稳态至关重要。当细胞遭受外界刺激时发生高尔基体应激, 继而激活细胞内高尔基体应激反应以适应或拮抗外界刺激, 促进高尔基体结构和功能的修复。但过度而持续的高尔基体应激会诱导细胞凋亡的发生。GOLPH3 是一种参与调节高尔基体形态和分泌功能的高尔基体外膜蛋白, 其与磷脂酰肌醇 4 磷酸结合后促进高尔基体膜发生弯曲, 以产生囊泡介导蛋白质从高尔基体到质膜的转运和分泌^[31]。在缺氧刺激的细胞模型中发现, GOLPH3 表达显著增强, 并与细胞凋亡呈正相关。通过观察免疫荧光共定位情况发现, GOLPH3 从紧密的核周高尔基结构分散到整个细胞质, 提示该过程中 GOLPH3 可能在细胞内发挥了重要的信号传递作用。而抑制 GOLPH3 的弥散可以显著减少活性氧类 (reactive oxygen species, ROS) 的生成, 缓解高尔基体应激, 最终减少细胞凋亡的发生^[32]。

高尔基体应激还可以通过分子信号传导参与调控凋亡过程。目前在哺乳动物细胞中已鉴定出多条高尔基体应激反应通路, 其中 CREB3 途径和 MAPK/ETS 通路 with 细胞凋亡密切相关。据报道, 利用蛋白转运抑制剂布雷非德菌素 A (Brefeldin A, BFA) 诱导高尔基体应激能够特异性激活 CREB3 通路^[33]。CREB3 激活后从内质网释放至高尔基体, 并通过高尔基体蛋白酶 (S1P 和 S2P) 完成两步切割, 随后转位到细胞核中, 上调 ADP-核糖基化因子 4 (ADP-ribosylation factor 4, ARF4) 表达, 进而造成部分高尔基体破碎和细胞凋亡^[34-35]。与 CREB3 途径不同, BFA 和其他高尔基体应激诱导剂 (莫能菌素和 Golgicide A) 均可激活 MAPK-ETS 信号通路。其中, MEK1/2 和 ERK1/2 通路增强 ETS 家族蛋白 (ELK1、GABPA/B 和 ETS1 等) 的转录活性, 激活下游剪接体蛋白表达, 从而促进凋亡蛋白 MCL1 可变剪接, 诱导细胞凋亡的发生^[36]。

2.1.3 高尔基体相关蛋白调节细胞凋亡

不同于线粒体和内质网在凋亡过程中的始动作用, 高尔基体对细胞凋亡的影响及其具体机制尚未阐明。高尔基体及其表面负载的蛋白分子可能既参与启动或促进细胞凋亡, 在某些情况下也可能发挥抑制凋亡效应。

高尔基体特有的堆叠结构主要由高尔基体堆叠蛋白 (Golgi reassembly stacking proteins, GRASPs) 维持, GRASPs 蛋白分子 N 端均含有一个高度保守的 GRASP 结构域, 该结构域由两个串联的 PDZ 结构域 (PSD-95/Dlg/ZO-1 domain) 组成^[37]。这些 PDZ 结构域是 GRASPs 形成同源二聚体的结构基础, 进而通过形成跨膜多聚体将相邻的高尔基体囊泡“粘合”在一起形成其特有的堆叠结构。因此, GRASPs 在高尔基体结构的维持、膜运输和细胞信号传导中发挥重要作用^[37]。有资料显示, 在凋亡早期 GRASP65 的 C 端即可被 caspase-3 切割, 而当细胞表达切割位点突变的 GRASP65 时, 高尔基体形态可以基本保持完整^[38], 说明 GRASP65 的水解切割是凋亡诱导高尔基体结构破坏的直接原因之一。另据报道, GRASP65 被 caspase-3 切割所产生的 C 端片段能靶向结合于线粒体膜, 通过改变线粒体通透性促进细胞凋亡, 增强细胞对凋亡信号的敏感性^[39]。此外, 在凋亡被激活后 GRASP65 与 B 细胞淋巴瘤/白血病-XL 蛋白 (B-cell lymphoma/leukemia-extra large protein, Bcl-XL) 大量结合, 这种竞争性结合可抑制 Bcl-XL 的抗凋亡作用, 导致 Bid 和 Bax 向线粒体膜上转位增加, 继而造成细胞色素 C 释放, 促进细胞凋亡^[39]。在缺氧/复氧所致细胞凋亡模型中观察到, GRASP65 与 Fas 和 pro-caspase-8 发生相互作用, 说明高尔基体可能为死亡诱导信号复合体的形成提供平台, 但 GRASP65 在其中的确切作用有待探讨^[40]。

与 GRASP65 功能相似, P115 (Golgi-associated protein p115) 是一种高尔基体囊泡锚定蛋白, 通常以二聚体的形式存在于顺式高尔基体外周膜上, 是维持高尔基体结构的重要组分^[41]。据报道, 在细胞凋亡发生过程中, P115 会被 caspase-3 和 caspase-8 水解切割, 引起高尔基体破裂。有趣的是, 单独表达 P115 蛋白 C 端的切割产物即可引起高尔基体结构的破坏^[42]。进一步研究提示, 经切割的 C 端片段经过小泛素样修饰蛋白 (small ubiquitin-like modifier, SUMO) 化修饰后发生核转

位, 通过稳定 p53 的转录活性促进凋亡相关蛋白表达, 从而放大 caspase 级联反应, 导致细胞凋亡信号通路的活化^[43-44]。

可溶性 N-乙基马来酰亚胺敏感的融合蛋白附着蛋白受体 (Soluble N-ethylmaleimide-sensitive fusion protein-attachment protein receptor, SNARE) 是胞膜和细胞器膜上的一类跨膜蛋白, 负责囊泡的吞吐和融合。GA-SNARE GS28 是定位于高尔基体的 SNARE 蛋白, 在蛋白转运过程中具有重要作用。有研究报道, 肿瘤细胞中 GA-SNARE GS28 通过与 E3 泛素化连接酶 MDM2 结合, 减少 MDM2 对 p53 的泛素化降解, 从而达到稳定 p53 蛋白的作用。过表达 GA-SNARE GS28 则造成 p53 大量积累, 引发其下游靶蛋白 Bax 的转录表达增加, 进而促进细胞凋亡^[45]。高尔基体蛋白 73 (GP73, 也称为 GOLM1 或 GOLPH2) 是一种常驻高尔基体 II 型跨膜糖蛋白, 在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导脓毒症模型中观察到心肌细胞 GP73 表达升高, 并伴随有心肌细胞凋亡, 而 GP73 敲除小鼠心肌细胞凋亡显著减少。进一步分析提示, GP73 可能通过抑制心肌细胞自噬、调节 Bax/Bcl-2 表达比例等作用促进细胞凋亡, 但具体分子信号机制尚未阐明^[46]。以上研究资料揭示了高尔基体相关蛋白对凋亡的正向调控效应, 部分维系高尔基体结构和功能稳定的重要蛋白分子不仅是凋亡信号下游受攻击的靶蛋白, 同时这些分子也作为效应因子协助放大凋亡信号。

与上述高尔基体蛋白的促凋亡效应不同, 另一些蛋白分子具有抑制凋亡的作用。凋亡抑制蛋白 BRUCE 又称 BIRC6 (baculoviral IAP repeat containing 6, BIRC6), 是反式高尔基体上的一种保守外周膜蛋白。研究表明, 下调 BRUCE 表达水平可促进细胞凋亡, 而过表达 BRUCE 则抑制多种刺激诱导的细胞凋亡^[47]。BRUCE 的抗凋亡作用与多个结构域相关。有资料证实, BRUCE 蛋白 C 末端的 UBC 结构域通过影响 p53 的表达和活性发挥主要的抗凋亡效应, 敲除 BRUCE 的 C 端能促进 p53 及其下游凋亡因子 Bax、Bak 和 Pidd 表达上调, 诱导细胞凋亡^[48]。此外, BRUCE 蛋白 N 端的 BIR 结构域能够结合并抑制 caspase-3 水解活性, 同样发挥抗凋亡作用。另有研究发现, BRUCE 还具有特殊的嵌合 E2/E3 泛素连接酶作用, 通过 BIR 结构域连接促凋亡分子 Smac, 进而促进其泛素化降解, 抑制凋亡发生^[47]。

除此之外, 诸多高尔基体相关蛋白分子在细胞凋亡中发挥正向或负向调控作用, 如高尔基体抗凋亡蛋白、高尔基体基质蛋白 (Golgi matrix protein of 130 kDa, GM130)、巨蛋白 Giantin、高尔基体整体膜蛋白 4 (Golgi integral membrane protein 4, GOLIM4)、磷酸二酯酶 4D 相互作用蛋白 (phosphodiesterase 4D interacting protein, PDE4 DIP) 等^[49-51]。

2.2 高尔基体与铁死亡

铁死亡是细胞调节性死亡方式之一, 是由于膜脂修复酶——谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 失效, 造成细胞膜脂上 ROS 的积累所致, 而这一积累过程需要铁离子的参与^[52]。细胞膜磷脂的过度铁催化过氧化反应, 造成多不饱和脂肪酸掺入细胞膜, 驱动了细胞死亡的发生。最近的研究证实, 铁死亡与高尔基体有着密切联系。据报道, 利用药物诱导高尔基体应激可促进细胞死亡, 但是利用泛半胱天冬氨酸抑制剂减轻细胞凋亡后, 仅部分阻断高尔基体应激诱导剂, 如布雷菲德菌素 A (Brefeldin A, BFA) 引起的细胞死亡。此现象说明在高尔基体发生应激状态下, 多种细胞死亡方式被激活, 共同参与介导细胞死亡^[53], 而铁死亡也是其中重要一环。Alborzinia 等^[54]在细胞实验研究了高尔基体对铁死亡的诱导作用。结果显示, 通过 BFA、Golgicide A 或等高尔基体应激诱导剂处理 Hela 细胞能明显导致脂质过氧化物积累、细胞内谷胱甘肽水平下降以及铁死亡相关信号分子表达变化。利用分子生物学手段干预铁死亡关键蛋白的表达, 如过表达溶质载体家族 7 成员 11 (Solute carrier family 7 member 11, SLC7A11) 或 GPX4 以及耗竭长链脂酰辅酶 A 合成酶 4 能有效减少高尔基体应激诱导剂引起的细胞铁死亡。

虽然高尔基体应激诱导铁死亡的确切机制仍然知之甚少, 但目前的证据提示其可能与高尔基体结构和功能障碍介导的氧化应激相关^[11]。泛醌合成酶 UbiA 结构域蛋白 1 (UbiA prenyltransferase domain-containing protein 1, UBIAD1) 是一种新发现的, 位于高尔基体膜区室中的抗氧化酶, 主要负责合成辅酶 Q10^[55]。UBIAD1 缺失会减少细胞质中抗氧化剂辅酶 Q10 的贮量, 并诱发 ROS 介导的细胞脂质过氧化。而过表达 UBIAD1 可逆转高尔基体膜结构异常, 同时促进辅酶 Q10 的生成, 从而缓解脂质过氧化反应。这一发现说明高尔基体应激

可能通过 UBIAD1 来促进 ROS 积累, 从而参与活化铁死亡过程^[55-56]。随着人们对高尔基体与铁死亡关系的深入了解, Chang 等^[57] 设计开发了高尔基体靶向荧光探针, 其中包含了高尔基体靶向单元和 $O_2^{\cdot-}$ 的识别位点, 用以靶向测量高尔基体中 $O_2^{\cdot-}$ 水平。结果显示, 用佛波醇酯和鱼藤酮等氧化应激诱导剂刺激细胞可导致高尔基体中产生大量内源性 $O_2^{\cdot-}$ 。Erastin 诱导的铁死亡也能显著诱导高尔基体中 $O_2^{\cdot-}$ 水平的升高。由此可见, 高尔基体作为重要的细胞器, 为调控细胞内的氧化应激反应提供场所与酶类, 高尔基体结构和功能损伤可能造成过氧化物积累, 从而促进铁死亡的发生。

值得注意的是, 高尔基体相关蛋白同样可能参与调控铁死亡的发生。脂质代谢酶——长链脂酰辅酶 A 合成酶 4 和膜结合 O-酰基转移酶 7 参与催化反应, 将多不饱和脂肪酸花生四烯酸整合到细胞膜的磷脂酰肌醇脂质中, 从而造成细胞膜损伤, 是铁死亡的终点事件。单核细胞向巨噬细胞分化相关蛋白 (monocyte to macrophage differentiation factor, MMD) 是一种定位于高尔基体的支架蛋白, 研究发现, MMD 能够与长链脂酰辅酶 A 合成酶 4 和膜结合 O-酰基转移酶 7 发生相互作用并提高其酶活性, 促进更多的多不饱和脂肪酸花生四烯酸掺入细胞膜磷脂酰肌醇中, 增加细胞对铁死亡的敏感性^[58]。由此可见, 维持高尔基体结构和功能稳态可有效缓解氧化应激状态, 减少铁死亡的发生。

2.3 高尔基体与细胞焦亡

细胞焦亡是一种程序性细胞死亡, 又称炎性坏死, 其特征是依赖于 caspase 的 Gasdermin 家族 (Gasdermin D 或 E) 激活、细胞膜孔洞的形成和炎症因子的释放。业已明确, caspase 将 Gasdermin D (GSDMD) 裂解为两个结构域, 其中 N 端结构域 (GSDMD-N) 具有与脂质结合和促进膜孔形成的功能, 而 C 端结构域 (GSDMD-C) 作为负性调控

因子与 GSDMD-N 结合抑制 GSDMD-N 的活性^[59]。在 caspase-1 依赖的经典焦亡途径中, 炎症小体复合物的形成是激活焦亡的必要条件。当细胞受到病原体感染等外界刺激时, 炎症小体感受器被激活, 包括核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)、黑素瘤缺乏因子 2 (absent in melanoma-like receptors 2, AIM2) 和 pyrin 结构域, 形成不同种类的炎症小体复合体。活化的 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like Receptor Pyrin Domain Containing 3, NLRP3) 炎性小体与 caspase-1 前体结合并促使其激活。活化的 caspase-1 一方面切割 GSDMD 引起膜穿孔, 另一方面切割促炎细胞因子白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 前体, 最终造成 IL-1 β 等促炎细胞因子由膜孔中大量释放, 导致细胞因子风暴^[60-62]。

有资料证明, 高尔基体破碎分解是启动 NLRP3 炎性小体激活的关键事件。采用不同 NLRP3 激活剂处理细胞可以诱导 TGN 的分解, 但不影响 CGN 和内侧高尔基体膜结构完整性。NLRP3 的激活将 NLRP3 募集到分解的 TGN 膜上, 通过其保守的多碱性区域与 TGN 带负电荷的磷脂酰肌醇 4 磷酸进行离子键结合, 以促进 NLRP3 复合体的组装, 进一步通过招募接头蛋白 ASC 的聚合, 募集 caspase-1 前体以激活下游分子的切割^[63]。尽管磷脂酰肌醇 4 磷酸介导 NLRP3 向 TGN 募集被证明对 NLRP3 激活至关重要, 但在其他激活条件下, 仅利用诱导高尔基体破碎分解是否足以启动 NLRP3 炎性小体组装需要进一步研究。总之, 高尔基体结构变化是细胞焦亡的重要启动因素之一。在感染等焦亡激活条件下, 维持高尔基体结构和功能的稳定可能是保护细胞的有效策略。

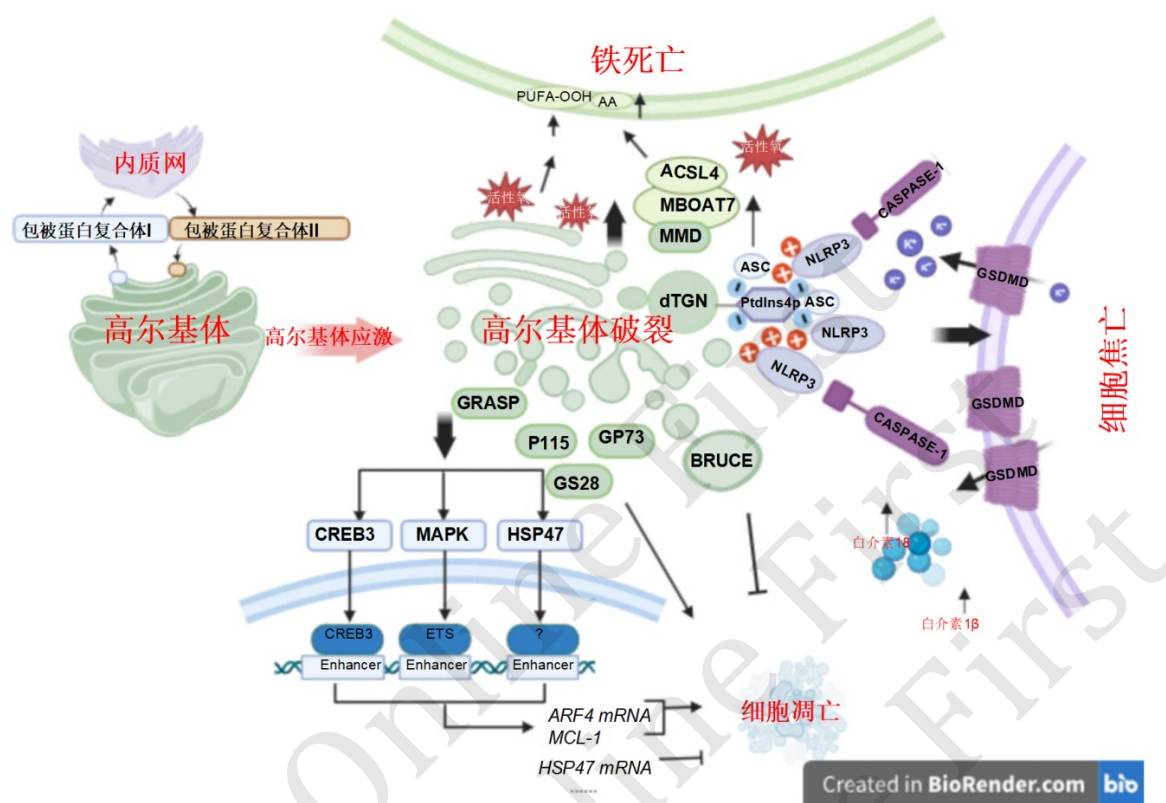


Fig. 1 The Golgi apparatus is involved in multiple processes of programmed cell death

图1 高尔基体参与多种细胞程序性死亡过程

CREB3: 环磷酸腺苷反应元件结合蛋白 3 (cAMP-response element binding protein); MAPK: 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase); HSP47: 热休克蛋白 47 (heat shock protein 47); ARF4 mRNA: ADP 核糖基化因子 4 信使 RNA (ADP-ribosylation factor 4 mRNA); MCL-1: 髓细胞白血病基因 1 (myeloid cell leukemia-1); HSP47: 热休克蛋白 47 (heat shock protein 47); ETS: E26 转录因子家族 (ETS transcription factor family); Enhancer: 增强子; dTGN: 被破坏的反式高尔基体网络 (disrupted TGN); GRASP: 高尔基体再组装堆叠蛋白 (Golgi re-assembly and stacking protein); P115: 高尔基体相关蛋白; GP73: 高尔基体蛋白 73 (Golgi protein 73); GS28: 高尔基体囊泡运输蛋白 28; BRUCE: 又称BIRC6, 抗凋亡蛋白 (baculoviral IAP repeat containing 6); ACSL4: 长链脂酰辅酶A合成酶 4 (acyl-CoA synthetase long-chain family member 4); MBOAT7: 膜结合 O-酰基转移酶 7 (membrane bound O-acyltransferase domain containing 7); MMD: 高尔基体支架蛋白 (monocyte to macrophage differentiation factor); AA: 花生四烯酸 (arachidonic acid); ASC: 凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD); PtdIns4P: 磷脂酰肌醇-4-磷酸 (phosphatidylinositol 4-phosphate); NLRP3: NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor pyrin domain containing 3); caspase-1: 半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶 1 (cysteine-aspartic acid specific protease 1); GSDMD: 气体皮肤素 D (Gasdermin D); PUFA-OOH: 多不饱和脂肪酸氢过氧化物 (polyunsaturated fatty acid hydroperoxide); IL-1β: 白介素-1β (interleukin-1β)。

3 高尔基体损伤与重大疾病

许多资料证实, 高尔基体结构完整性及功能稳定性对于维持细胞稳态和机体正常代谢具有重要意义。高尔基体的损伤可触发不同细胞死亡路径, 参与多种重大疾病的发生与发展, 如神经退行性疾

病、肿瘤及感染性疾病等 (表 1, 图 2)。

3.1 神经退行性疾病

在神经细胞中, 高尔基体主要位于靠近细胞核的周围, 其主要作用是在胞体内进行蛋白质加工、修饰和运输。新合成的蛋白质、膜蛋白和神经递质等通过内质网-高尔基体系统加工后, 运送至轴突、

树突以及突触处,从而参与神经信号的传递。高尔基体的蛋白转运系统通过多种方式影响神经元细胞轴突和树突的运作,在突触小泡前体的组装和轴突运输中必不可少。因此,高尔基体的结构和功能损伤会直接影响神经元的生理功能,甚至造成神经元死亡^[64]。许多资料表明,高尔基体结构和功能损伤参与多种神经退行性疾病的发生与发展。在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)以及肌萎缩性侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)等疾病的神经元中均发现高尔基体结构改变,超微结构观察显示高尔基体带状结构断开,高尔基体堆叠直径变小,同时在高尔基体堆叠附近的膜泡增多。

高尔基体损伤发生的可能机制包括以下两方面。a. 与微管相关的高尔基体损伤机制。微管系统是神经元的骨架成分,高尔基体的形态稳定依赖于微管系统网络状结构的支撑。微管的解聚可介导高尔基体从正常的扁平囊泡结构转变为分散的囊泡簇。Tau蛋白为含磷酸基蛋白,与微管蛋白结合促进其聚合形成微管,并维持微管稳定性。在ALS和AD的病理进程中,Tau蛋白发生过度磷酸化或突变,造成异常微管束的形成,进而对高尔基体施加机械力,引起其结构破碎^[65]。b. 内质网与高尔基体的相互作用机制。高尔基体无论在功能上还是结构上均与内质网密切相关。内质网通过多条信号通路参与诱导高尔基体损伤。在探讨ALS的发病机制时发现,多种蛋白发生突变,如细胞周期蛋白F和超氧化物歧化酶。这些突变抑制了蛋白从内质网向高尔基体转运,由此引发内质网应激和高尔基体损伤^[66]。

目前认为,高尔基体的破碎和分解发生在神经元死亡的早期阶段,可以作为疾病进展的早期标志,很可能是参与疾病发生发展的潜在诱因^[67-68]。高尔基体损伤造成神经元损害和死亡的机制主要涉及高尔基体结构破坏、内环境紊乱以及与其他细胞器的交互作用。首先,高尔基体是蛋白质发生糖基化的重要场所,蛋白质糖基化和正确折叠能够增加中间产物的亲水性,阻止突变蛋白聚积,而异常蛋白聚积是神经退行性病变的关键环节之一,因此,高尔基体结构的完整是保证神经细胞功能的基础。研究表明,抑制神经元高尔基体碎片化能明显减少或延缓细胞凋亡^[68]。这意味着神经元中高尔基体破碎是促进神经细胞死亡和神经退行性病变的重要因素。其次,高尔基体酸化失衡也是促进神经元退化

的可能诱因。高尔基体腔内pH值略微酸性,沿高尔基体堆叠的TGN向CGN方向逐渐降低,高尔基体内酸化环境对于其正常功能至关重要。当高尔基体pH调节失衡时,神经元会发生一系列蛋白质糖基化和运输障碍。在高尔基体pH调节因子缺失的小鼠模型中发现,小脑蒲肯野细胞的高尔基体出现破碎伴随着轴突退化^[69]。但目前缺少高尔基体内pH值参与神经退行性疾病发展的直接证据。此外,高尔基体损伤与内质网之间的相互作用可能是关键机制之一。Syntaxin-5是位于高尔基体和内质网之间的SNARE家族蛋白,通过介导膜融合调节分泌蛋白的正确靶向和转运。Suga等^[70]研究提示,内质网应激通过诱导Syntaxin-5表达上调影响 β 淀粉样前体蛋白(β -amyloid precursor protein, β APP)的正常加工,导致细胞内 β APP积累,同时使总 β 淀粉样蛋白生成减少;还可能诱导 β APP在内质网和高尔基体中异常积累,从而引起内质网应激、高尔基体损伤和细胞凋亡。采用内质网应激抑制剂处理则缓解异常 β 淀粉样蛋白的积累,减少细胞凋亡。由此可见,高尔基体结构和功能的完整以及与细胞器之间的协调作用共同保障了神经细胞内环境的稳定,对细胞功能和生存至关重要。

上述结果表明,高尔基体损伤不仅是神经退行性疾病中的重要标志,也是这些疾病病理进展的关键靶点。通过修复高尔基体的结构和功能,有可能减缓神经元的退化并改善患者预后。

3.2 高尔基体与肿瘤

在肿瘤中,癌细胞常表现出基因组不稳定、增殖力、迁移力和侵袭性增加以及抗细胞死亡等特征。癌细胞内高尔基体常呈现出功能和结构上的紊乱,这与癌症的发生和进展紧密相关^[71]。

高尔基体调控通过膜脂质和蛋白质的合成、运输或翻译后修饰参与细胞增殖及功能。研究证实,高尔基体相关蛋白表达或活性失调会直接影响癌细胞的增殖、迁移和存活。GOLM1又称GP73,是一种73 ku的II型顺式和内侧高尔基体定位的跨膜糖蛋白。据报道,GOLM1在肝癌细胞中表达显著上调,目前认为GOLM1是肝细胞癌早期诊断的血清生物标志物之一,同时亦作为致癌基因促进肝癌的生长和转移。作为货物衔接蛋白,GOLM1选择性地与表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)结合,介导EGFR/受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)锚定至反式高尔基体膜上,促进其回收到质膜上而激活下游激

酶。通过敲除或点突变干预 GOLM1 和 EGFR/RTK 的结合可减弱细胞的迁移能力^[72]。另据报道, 敲除 GOLM1 通过抑制基质金属蛋白酶 2 的转运和分泌减弱肝癌细胞的迁移能力, 同时细胞中基质金属蛋白酶 2 积累能抑制 Src2 磷酸化、下调 SAPK/JNK 和 p53/p21 信号通路活性, 共同发挥抑制细胞的侵袭作用^[73]。此外, GOLM1 在肺癌、前列腺癌、食管癌、神经胶质瘤等肿瘤中也显著上调, 参与诱导癌细胞增殖、迁移和侵袭^[74]。

GM130 是一种 CGN 基质蛋白, 参与高尔基体结构的维持和高尔基体池的堆叠。GM130 在肿瘤发生发展中的作用尚不明确, 可能与肿瘤类型相关。例如, 在胃癌中, GM130 表达显著增强, 通过刺激 *Snail* 基因的转录诱导上皮细胞向间充质细胞转化, 进而参与胃癌细胞的迁移和侵袭^[6]。与之相反, GM130 也可能发挥抑制癌细胞效应。研究显示, GM130 在结直肠癌和乳腺癌中表达显著下调, 它通过调节细胞分裂周期蛋白 42 活性控制细胞迁移和侵袭能力。GM130 缺失的乳腺癌细胞极性丧失, 同时细胞运动速度和侵袭能力增加, 进一步促进肿瘤进展^[75-76]。此外, 高尔基体作为细胞内钙离子的主要贮存场所, 还可通过影响钙离子稳态调控癌细胞死亡。有资料证实, 高尔基体钙离子泵 SPCA1 缺失直接引发细胞凋亡^[77]。高尔基体中钙离子的贮存量决定了凋亡激活时向胞内释放的钙离子浓度。因此, 高尔基体钙离子含量的降低与癌细胞对多种凋亡刺激的抵抗现象相关。

鉴于高尔基体在肿瘤发生发展中的重要作用, Liang 等^[78]开发了一种新型高尔基体靶向铂(II)复合物 Pt3。实验证实, Pt3 可引起显著的高尔基体应激, 表现为高尔基体结构断裂、高尔基体蛋白(GM130、GRASP65/55)表达下调、高尔基体依赖的运输和糖基化丧失。Pt3 虽然通过诱导高尔基体应激触发了高尔基自噬, 但同时阻止了自噬体与溶酶体的融合, 诱导蛋白质稳态失衡和细胞凋亡。Pt3 是第一个靶向高尔基体的化学合成复合物, 其对肺癌的细胞毒性比顺铂高约 20 倍, 在体内肿瘤注射后可完全消除肿瘤, 利用纳米囊泡系统搭载后经尾静脉注射亦具有良好的抗肿瘤效果。鉴于此, 以高尔基体为靶点的抗肿瘤治疗具有良好的开发和应用前景。

3.3 高尔基体与感染性疾病

在多种病毒感染中均发现高尔基体结构的变化, 如奥夫病毒、丙型肝炎病毒和人类鼻病毒感染

等^[79-81]。在这些病毒感染性疾病中, 宿主细胞的高尔基体损伤可能是病毒发挥作用的重要媒介, 主要体现在两个方面: 其一, 逃避免疫应答。在受感染的细胞中, 高尔基体破碎导致膜运输缺陷, 从而降低主要组织相容性复合体 I 类分子在细胞表面的表达^[82], 这可能有助于逃避宿主细胞免疫识别; 其二, 增强病毒复制。在人类鼻病毒 1A 感染中, 宿主细胞中高尔基体破碎后重新排列成囊泡, 这些囊泡可能被用作病毒组装的膜来源^[83]。同样, 奥罗普切病毒在宿主细胞复制过程中, 内吞体分选转运复合物中的蛋白分子在高尔基体滞留, 造成高尔基体膜重塑, 引发高尔基体囊肿, 其中内吞体分选转运复合物参与病毒工厂的组装^[84]。因此, 高尔基体的结构变化在病毒感染过程中通过提供膜结构增强病毒复制。

在细菌感染性疾病中, 高尔基体的作用及调节机制更为复杂。研究发现, 肺炎链球菌以一种依赖于过氧化氢的方式破坏高尔基体, 造成高尔基体破碎。肺炎链球菌感染显著降低支气管上皮细胞中蛋白质糖基化, 通过影响细胞膜蛋白表达从而减少细菌黏附, 但高尔基体破坏同样减少了细胞因子的分泌, 由此造成周围环境中细菌大量复制^[85]。嗜肺军团菌感染的巨噬细胞中高尔基体糖基化同样被抑制, 通过干扰内质网和高尔基体间蛋白转运途径, 以促进其在含军团菌的囊泡内进行复制^[86]。鼠伤寒沙门氏菌感染的上皮细胞经由包含沙门氏菌的囊泡与高尔基体相关蛋白-酰辅酶 A 结合结构域蛋白 3 (Acyl-CoA Binding Domain Containing Protein 3, ACBD3) 结合, 将囊泡锚定在高尔基体附近进行多次复制^[87]。由此可见, 高尔基体在病原体的存活和致病过程中均发挥重要作用。

脓毒症是宿主对感染反应失调所致危及生命的器官功能障碍^[88], 包括病毒和细菌等多种病原体感染。目前, 脓毒症已成为全球性重大健康问题, 对医疗卫生和社会进步造成了极大负担^[89]。在脓毒症进展过程中, 病原菌感染引起的过度炎症反应和免疫功能紊乱是其病理生理学基础。多项研究表明, 高尔基体应激和损伤通过调控炎症反应和靶器官细胞凋亡参与脓毒症多器官功能障碍的发生。在 LPS 诱导的急性肝脏和肾脏损伤模型中观察到, LPS 处理显著诱导肝肾细胞中高尔基体应激和破碎, 并促进致炎细胞因子(肿瘤坏死因子 α 、IL-6 和 IL-1 β)的产生。下调 GOLPH3 表达则明显降低 LPS 诱导的高尔基体应激和促炎细胞因子水平,

并减少肝细胞和肾小管细胞凋亡,从而减轻肝肾损伤^[90]。在LPS诱导的急性肺损伤模型中,同样发现肺泡上皮细胞出现高尔基体应激,通过GOLPH3介导过度自噬诱导细胞凋亡。敲低GOLPH3可显著减少肺组织炎症和细胞凋亡^[91]。缺氧诱导因子1 α /血红素加氧酶1通路可能在急性肺损伤时通过上调GM130、甘露糖苷酶II、Golgin-97表达水平,降低GOLPH3的表达,减轻高尔基体应激从而发挥保护效应。这可能为急性肺损伤的治疗提供潜在治疗靶点^[92]。在脓毒症引发的心肌损伤中,GP73是诱导心肌细胞凋亡的负性调控因子。抑制GP73表达可促进自噬,减轻心肌细胞的凋亡,进一步改善脓毒症引起的心脏功能障碍^[46]。使用谷胱甘肽等高尔基体应激抑制剂能显著减轻心肌炎症和细胞凋亡,提高脓毒症小鼠生存率^[93]。目前高尔基体参与脓毒症靶器官功能障碍的确切机制尚未阐明,我们有理由推测高尔基体在严重感染状态下很可能通过多种死亡方式参与器官损伤的发生与发展过程。

迄今鲜有脓毒症时高尔基体及其相关蛋白对免疫细胞功能和死亡途径的作用研究。在LPS刺激巨噬细胞模型中,Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)介导巨噬细胞活化依赖于EGFR磷酸化。其中高尔基体介导EGFR向膜转运是LPS促进巨噬

细胞表面EGFR高水平表达和磷酸化的结构基础^[94]。笔者团队的研究证实,与青年小鼠相比,老年脓毒症小鼠脾脏树突状细胞高尔基体的结构和功能异常更加显著,伴随高尔基体应激反应增强、自噬明显,且与树突状细胞的功能障碍密切相关^[95-96]。虽然高尔基体在脓毒症免疫失调中的意义及地位尚待澄清,但针对免疫细胞,尤其是天然免疫细胞的初步研究提示高尔基体与细胞功能、活化和死亡相关。如前所述,高尔基体可能参与天然免疫细胞中炎症小体形成和细胞焦亡的发生。此外,高尔基体在环鸟苷酸-腺苷酸合酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)-干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)通路的激活中发挥调控作用。有资料显示,STING在被cGAMP激活后从内质网逐步转位至高尔基体,在此过程中高尔基体对STING进行必要的修饰,使其得以充分激活^[97-98]。同时,STING对其下游分子TANK结合激酶1的招募也发生在高尔基体,进而通过STING磷酸化激活转录因子——干扰素调节因子3,启动相关靶基因表达参与免疫应答过程^[99]。

由此可见,在感染性疾病中,高尔基体参与病原菌的侵袭、免疫细胞活化和细胞程序性死亡以及多器官功能障碍等重要病理生理学过程。

表1 高尔基体及高尔基体相关蛋白参与疾病发生发展中的作用及调节机制
Table 1 The role and regulatory mechanisms of Golgi apparatus and Golgi-associated proteins in the occurrence and development of diseases

疾病名称	关键蛋白	调节机制	参考文献
神经退行性疾病	阿尔茨海默病	Syntaxin-5	Syntaxin-5表达上调，改变βAPP加工路径，抑制Aβ分泌，引发caspase-3依赖性细胞凋亡 高尔基体在酸性的管腔、适宜的PH发挥最佳活性。 [70]
	未明确疾病	GPHR	GPHR缺失导致高尔基体腔内酸化功能障碍，诱发高尔基体囊泡化和分裂，进一步引起轴突退化、神经元功能丧失及神经回路重塑 [69]
	肝细胞癌	GP73	GP73上调与MMP-2的转运和分泌相关，促进细胞侵袭 [73]
肿瘤	肺癌	GOLM1	GOLM1通过磷酸化p53的S315位点抑制其四聚体形成，促进肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭 [74]
	结直肠癌和乳腺癌	GM130	GM130通过RasGRF2与高尔基体信号池的Cdc42互作调控细胞极性、迁移和侵袭能力，GM130缺失会破坏极性并促进Ras-ERK通路激活，导致肿瘤进展 [75-76]
	肺炎链球菌	Golgin-97、H ₂ O ₂	H ₂ O ₂ 引发的高尔基体分裂和糖基化障碍影响宿主细胞功能；链球菌感染通过调节炎症因子（如IL-6和IL-8）促进宿主免疫逃逸 [85]
感染性疾病	脓毒症诱导心肌病	GOLPH3、GM130、Golgin-97	脓毒症诱导的高尔基体应激激活AKT/NF-κB通路，增强炎症因子（如IL-6、TNF-α）的表达，加剧多器官损伤；抑制GOLPH3可改善脓毒症预后。高尔基体应激后，GM130、Golgin97表达下降、GOLPH3增加引发炎症和心肌细胞凋亡；抑制高尔基体应激可改善心肌功能并提高生存率 [90-91]
	脓毒症诱导急性肺损伤	GM130、HO-1、GOLPH3	LPS诱导氧化应激和高尔基体分裂，HO-1激活通过缓解高尔基体和氧化应激，降低COLPH3水平抑制炎症和细胞凋亡；GOLPH3上调则加剧损伤 [92-93]

Aβ: β淀粉样蛋白 (amyloid β-protein); Syntaxin-5: 突触融合蛋白 5; βAPP: β淀粉样前体蛋白 (β-amyloid precursor protein); caspase-3: 胱天蛋白酶-3; GPHR: Golgi pH 调节因子; GP73: 高尔基体蛋白 73 (Golgi protein 73); MMP-2: 基质金属蛋白酶-2 (matrix metalloproteinase-2); GOLM1: 高尔基体膜蛋白 1 (Golgi membrane protein 1); P53: 肿瘤蛋白 p53; PI3K: 磷脂酰肌醇3激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase); AKT: 蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB); GM130: 高尔基体基质蛋白 130 (Golgi matrix protein 130); Ras: 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物 (Rat sarcoma virus oncogene homolog); ERK: 细胞外信号调节激酶 (Extracellular signal-regulated kinase); Ras-GRF2: Ras 鸟嘌呤核苷酸释放因子 2 (Ras guanine nucleotide-releasing factor 2); Cdc42: 细胞分裂周期蛋白42 (cell division cycle 42); Golgin-97: 高尔基体蛋白 97; H₂O₂: 过氧化氢 (hydrogen peroxide); IL-6: 白介素-6 (Interleukin-6); IL-8: 白介素-8 (Interleukin-8); GOLPH3: 高尔基体磷蛋白 3 (Golgi phosphoprotein 3); NF-κB: 核因子κB (nuclear factor-κB); TNF-α: 肿瘤坏死因子α; HO-1: 血红素加氧酶1 (heme oxygenase-1); LPS: 脂多糖 (lipopolysaccharide)。

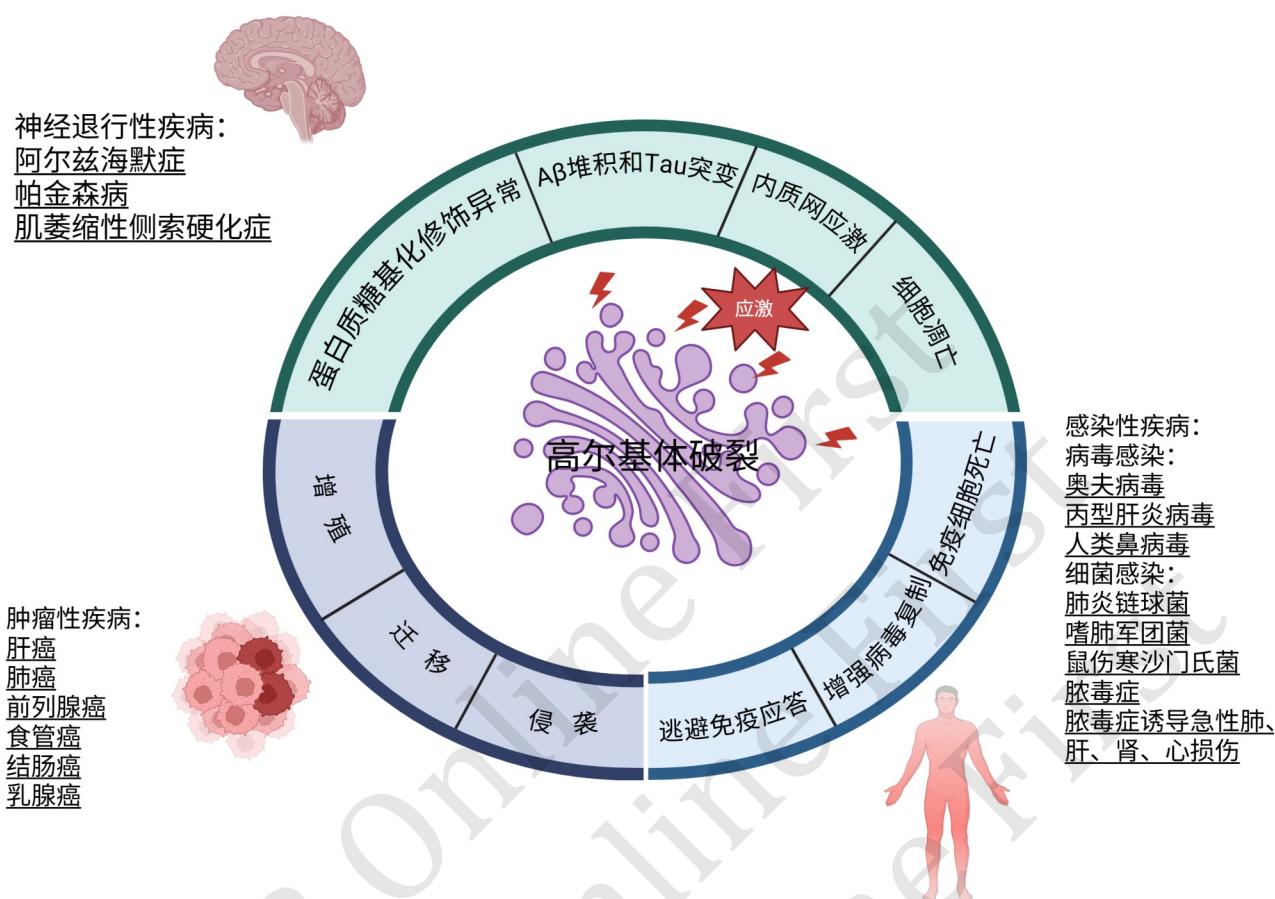


Fig. 2 Golgi apparatus stress is involved in multiple major diseases

图2 高尔基体应激参与多种重要疾病

4 总结与展望

随着对高尔基体结构及功能的不断深入探索，人们对高尔基体的认识不再局限于负责蛋白质加工、分选和运输的细胞器。高尔基体还是调控细胞内代谢通路的核心环节之一，在控制细胞增殖、分化和死亡等复杂信号网络中具有重要意义^[10]。高尔基体结构和功能的完整是其发挥正常生理功能的前提。本综述以细胞程序性死亡为重点，论述了高尔基体在多种细胞死亡方式中的作用及可能机制。在多种应激状态下，细胞发生高尔基体应激，进而诱发高尔基体损伤和功能失调，此过程与细胞死亡通路发生相互作用，协调促进细胞死亡的发生。高尔基体既是细胞死亡途径的感受器，同时也是效应器，是细胞进入不可逆死亡通路循环中的关键一环^[5]。同时，也有少数研究表明，一些高尔基体相关蛋白发挥抗凋亡效应^[49]。维持高尔基体结构和功能的蛋白数量庞大，参与细胞不同死亡方式的

确切分子机制仍未完全阐明，这是靶向高尔基体对细胞死亡进行调控的瓶颈问题所在。

许多资料提示，高尔基体损伤参与了多种类型疾病的发生与发展，高尔基体参与调控的细胞死亡在其中发挥了重要作用，如神经元的丢失^[100]、脓毒症过度炎症反应和靶器官功能障碍^[101-102]等。此外，高尔基体损伤所致细胞功能异常亦是疾病进程中不可忽略的因素，包括肿瘤的生长和侵袭^[103]、病原菌的入侵^[80]等。因此，以维持高尔基体稳态为切入点有望为以上重大疾病治疗提供新靶点和新策略，这是未来新药开发的重要方向之一。

高尔基体在细胞死亡方式中的关键作用日益凸显，但对高尔基体应激、高尔基体再生、高尔基体自噬等高尔基体稳态调控机制的探索尚处于起步阶段。除此之外，从细胞整体进行考量，高尔基体并不是结构和功能完全独立的细胞器，高尔基体与其他细胞器（如线粒体、内质网等）的交互作用及其协调细胞死亡的方式是亟待解决的重要科学问题。

参考文献

- [1] Benyair R, Eisenberg-Lerner A, Merbl Y. Maintaining Golgi homeostasis: a balancing act of two proteolytic pathways. *Cells*, 2022, **11**(5): 780
- [2] Schwabl S, Teis D. Protein quality control at the Golgi. *Curr Opin Cell Biol*, 2022, **75**: 102074
- [3] Sakurai H T, Arakawa S, Yamaguchi H, *et al.* An overview of Golgi membrane-associated degradation (GOMED) and its detection methods. *Cells*, 2023, **12**(24): 2817
- [4] Chang H Y, Yang W Y. Golgi quality control and autophagy. *IUBMB Life*, 2022, **74**(4): 361-370
- [5] He Q, Liu H, Deng S, *et al.* The Golgi apparatus may be a potential therapeutic target for apoptosis-related neurological diseases. *Front Cell Dev Biol*, 2020, **8**: 830
- [6] Spano D, Colanzi A. Golgi complex: a signaling hub in cancer. *Cells*, 2022, **11**(13): 1990
- [7] Bentivoglio M. 1998: the Golgi apparatus emerges from nerve cells. *Trends Neurosci*, 1998, **21**(5): 195-200
- [8] Shorter J, Warren G. Golgi architecture and inheritance. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2002, **18**: 379-420
- [9] Guo Y, Sirkis D W, Schekman R. Protein sorting at the trans-Golgi network. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2014, **30**: 169-206
- [10] Lujan P, Campelo F. Should I stay or should I go? Golgi membrane spatial organization for protein sorting and retention. *Arch Biochem Biophys*, 2021, **707**: 108921
- [11] Jiang Z, Hu Z, Zeng L, *et al.* The role of the Golgi apparatus in oxidative stress: is this organelle less significant than mitochondria. *Free Radic Biol Med*, 2011, **50**(8): 907-917
- [12] Kim W K, Choi W, Deshar B, *et al.* Golgi stress response: new insights into the pathogenesis and therapeutic targets of human diseases. *Mol Cells*, 2023, **46**(4): 191-199
- [13] Vargas J N S, Hamasaki M, Kawabata T, *et al.* The mechanisms and roles of selective autophagy in mammals. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, **24**(3): 167-185
- [14] Harapas C R, Idiatullina E, Al-Azab M, *et al.* Organellar homeostasis and innate immune sensing. *Nat Rev Immunol*, 2022, **22**(9): 535-549
- [15] Duan Y, Yao R Q, Ling H, *et al.* Organellophagy regulates cell death: a potential therapeutic target for inflammatory diseases. *J Adv Res*, 2025, **70**: 371-391
- [16] Lu L Q, Tang M Z, Qi Z H, *et al.* Regulation of the Golgi apparatus via GOLPH₃-mediated new selective autophagy. *Life Sci*, 2020, **253**: 117700
- [17] Nthiga T M, Kumar Shrestha B, Sjøttem E, *et al.* CALCOCO1 acts with VAMP-associated proteins to mediate ER-phagy. *EMBO J*, 2020, **39**(15): e103649
- [18] Nthiga T M, Shrestha B K, Bruun J A, *et al.* Regulation of Golgi turnover by CALCOCO1-mediated selective autophagy. *J Cell Biol*, 2021, **220**(6): e202006128
- [19] Nthiga T M, Kumar Shrestha B, Lamark T, *et al.* The soluble reticulophagy receptor CALCOCO1 is also a Golgiphagy receptor. *Autophagy*, 2021, **17**(8): 2051-2052
- [20] Hickey K L, Swarup S, Smith I R, *et al.* Proteome census upon nutrient stress reveals Golgiphagy membrane receptors. *Nature*, 2023, **623**(7985): 167-174
- [21] Kitta S, Kaminishi T, Higashi M, *et al.* YIPF₃ and YIPF4 regulate autophagic turnover of the Golgi apparatus. *EMBO J*, 2024, **43**(14): 2954-2978
- [22] Kranjc T, Dempsey E, Cagney G, *et al.* Functional characterisation of the YIPF protein family in mammalian cells. *Histochem Cell Biol*, 2017, **147**(4): 439-451
- [23] Dykstra K M, Pokusa J E, Suhan J, *et al.* Yip1A structures the mammalian endoplasmic reticulum. *Mol Biol Cell*, 2010, **21**(9): 1556-1568
- [24] Wijaya C S, Xu S. Reevaluating Golgi fragmentation and its implications in wound repair. *Cell Regen*, 2024, **13**(1): 4
- [25] Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol*, 2007, **35**(4): 495-516
- [26] Sahoo G, Samal D, Khandayataray P, *et al.* A review on caspases: key regulators of biological activities and apoptosis. *Mol Neurobiol*, 2023, **60**(10): 5805-5837
- [27] White M K, Cinti C. A morphologic approach to detect apoptosis based on electron microscopy. *Methods Mol Biol*, 2004, **285**: 105-111
- [28] Snigirevskaia E S, Moshkov A V, Iurinskaia V E, *et al.* Ultrastructural and X-ray spectral analysis of cells U-937 during apoptosis process induced by hypertony. *Tsitologiya*, 2014, **56**(11): 828-840
- [29] Mancini M, Machamer C E, Roy S, *et al.* Caspase-2 is localized at the Golgi complex and cleaves golgin-160 during apoptosis. *J Cell Biol*, 2000, **149**(3): 603-612
- [30] Popgeorgiev N, Jabbour L, Gillet G. Subcellular localization and dynamics of the bcl-2 family of proteins. *Front Cell Dev Biol*, 2018, **6**: 13
- [31] Rahajeng J, Kuna R S, Makowski S L, *et al.* Efficient Golgi forward trafficking requires GOLPH₃-driven, PI4P-dependent membrane curvature. *Dev Cell*, 2019, **50**(5): 573-585.e5
- [32] Li T, You H, Mo X, *et al.* GOLPH₃ mediated Golgi stress response in modulating N2A cell death upon oxygen-glucose deprivation and reoxygenation injury. *Mol Neurobiol*, 2016, **53**(2): 1377-1385
- [33] Oh-Hashi K, Hasegawa T, Mizutani Y, *et al.* Elucidation of brefeldin A-induced ER and Golgi stress responses in Neuro2a cells. *Mol Cell Biochem*, 2021, **476**(10): 3869-3877
- [34] Howley B V, Howe P H. Metastasis-associated upregulation of ER-Golgi trafficking kinetics: regulation of cancer progression via the Golgi apparatus. *Oncoscience*, 2018, **5**(5/6): 142-143
- [35] Reiling J H, Olive A J, Sanyal S, *et al.* A CREB3-ARF4 signalling pathway mediates the response to Golgi stress and susceptibility to pathogens. *Nat Cell Biol*, 2013, **15**(12): 1473-1485
- [36] Baumann J, Ignashkova T I, Chirasani S R, *et al.* Golgi stress-induced transcriptional changes mediated by MAPK signaling and three ETS transcription factors regulate MCL1 splicing. *Mol Biol Cell*, 2018, **29**(1): 42-52

- [37] Ahat E, Song Y, Xia K, *et al.* GRASP depletion-mediated Golgi fragmentation impairs glycosaminoglycan synthesis, sulfation, and secretion. *Cell Mol Life Sci*, 2022, **79**(4): 199
- [38] Lane J D, Lucocq J, Pryde J, *et al.* Caspase-mediated cleavage of the stacking protein GRASP65 is required for Golgi fragmentation during apoptosis. *J Cell Biol*, 2002, **156**(3): 495-509
- [39] Cheng J X, Betin V S, Weir H, *et al.* Caspase cleavage of the Golgi stacking factor GRASP65 is required for Fas/CD95-mediated apoptosis. *Cell Death Dis*, 2010, **1**(10): e82
- [40] Wang X, Zhang J, Kim H P, *et al.* Bcl-XL disrupts death-inducing signal complex formation in plasma membrane induced by hypoxia/reoxygenation. *FASEB J*, 2004, **18**(15): 1826-1833
- [41] Greig J, Bates G T, Yin D I, *et al.* CHC22 clathrin recruitment to the early secretory pathway requires two-site interaction with SNX5 and p115. *EMBO J*, 2024, **43**(19): 4298-4323
- [42] Chiu R, Novikov L, Mukherjee S, *et al.* A caspase cleavage fragment of p115 induces fragmentation of the Golgi apparatus and apoptosis. *J Cell Biol*, 2002, **159**(4): 637-648
- [43] How P C, Shields D. Tethering function of the caspase cleavage fragment of Golgi protein p115 promotes apoptosis via a p53-dependent pathway. *J Biol Chem*, 2011, **286**(10): 8565-8576
- [44] Liu M, Chen Y, Guo Y, *et al.* Golgi apparatus-targeted aggregation-induced emission luminogens for effective cancer photodynamic therapy. *Nat Commun*, 2022, **13**(1): 2179
- [45] Sun N K, Huang S L, Chien K Y, *et al.* Golgi-SNARE GS28 potentiates cisplatin-induced apoptosis by forming GS28-MDM2-p53 complexes and by preventing the ubiquitination and degradation of p53. *Biochem J*, 2012, **444**(2): 303-314
- [46] Xing Y, Gao Z, Bai Y, *et al.* Golgi protein 73 promotes LPS-induced cardiac dysfunction via mediating myocardial apoptosis and autophagy. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2024, **83**(1): 116-125
- [47] Dietz L, Ellison C J, Riechmann C, *et al.* Structural basis for SMAC-mediated antagonism of caspase inhibition by the giant ubiquitin ligase BIRC6. *Science*, 2023, **379**(6637): 1112-1117
- [48] Liu S S, Jiang T X, Bu F, *et al.* Molecular mechanisms underlying the BIRC6-mediated regulation of apoptosis and autophagy. *Nat Commun*, 2024, **15**(1): 891
- [49] Carrara G, Parsons M, Saraiva N, *et al.* Golgi anti-apoptotic protein: a tale of camels, calcium, channels and cancer. *Open Biol*, 2017, **7**(5): 170045
- [50] Li Z, Zhang W, Xu J, *et al.* Cdk1 protects against oxygen-glucose deprivation and reperfusion-induced Golgi fragmentation and apoptosis through mediating GM130 phosphorylation. *J Mol Histol*, 2023, **54**(6): 609-619
- [51] Fu Y, Huang S, Pan R, *et al.* The PDE4DIP-AKAP9 axis promotes lung cancer growth through modulation of PKA signalling. *Commun Biol*, 2025, **8**(1): 178
- [52] Rochette L, Dogon G, Rigal E, *et al.* Lipid peroxidation and iron metabolism: two corner stones in the homeostasis control of ferroptosis. *Int J Mol Sci*, 2022, **24**(1): 449
- [53] van Raam B J, Lacina T, Lindemann R K, *et al.* Secretory stressors induce intracellular death receptor accumulation to control apoptosis. *Cell Death Dis*, 2017, **8**(10): e3069
- [54] Alborzinia H, Ignashkova T I, Dejure F R, *et al.* Golgi stress mediates redox imbalance and ferroptosis in human cells. *Commun Biol*, 2018, **1**: 210
- [55] Mugoni V, Postel R, Catanzaro V, *et al.* Ubiad1 is an antioxidant enzyme that regulates eNOS activity by CoQ10 synthesis. *Cell*, 2013, **152**(3): 504-518
- [56] Huang Y, Liu J, He J, *et al.* UBIAD1 alleviates ferroptotic neuronal death by enhancing antioxidative capacity by cooperatively restoring impaired mitochondria and Golgi apparatus upon cerebral ischemic/reperfusion insult. *Cell Biosci*, 2022, **12**(1): 42
- [57] Chang J, Wang Y, Kong X, *et al.* Golgi apparatus-targeting fluorescent probe for the imaging of superoxide anion ($O_2^{\cdot -}$) in living cells during ferroptosis. *Anal Chim Acta*, 2024, **1298**: 342410
- [58] Phadnis V V, Snider J, Varadharajan V, *et al.* MMD collaborates with ACSL4 and MBOAT7 to promote polyunsaturated phosphatidylinositol remodeling and susceptibility to ferroptosis. *Cell Rep*, 2023, **42**(9): 113023
- [59] Liu Z, Wang C, Yang J, *et al.* Crystal structures of the full-length murine and human gasdermin D reveal mechanisms of autoinhibition, lipid binding, and oligomerization. *Immunity*, 2019, **51**(1): 43-49.e4
- [60] Ding J, Wang K, Liu W, *et al.* Pore-forming activity and structural autoinhibition of the gasdermin family. *Nature*, 2016, **535**(7610): 111-116
- [61] Evavold C L, Ruan J, Tan Y, *et al.* The pore-forming protein gasdermin D regulates interleukin-1 secretion from living macrophages. *Immunity*, 2018, **48**(1): 35-44.e6
- [62] Hu Z C, Wang B, Zhou X G, *et al.* Golgi apparatus-targeted photodynamic therapy for enhancing tumor immunogenicity by eliciting NLRP3 protein-dependent pyroptosis. *ACS Nano*, 2023, **17**(21): 21153-21169
- [63] Chen J, Chen Z J. PtdIns4P on dispersed trans-Golgi network mediates NLRP3 inflammasome activation. *Nature*, 2018, **564**(7734): 71-76
- [64] Sun H, Wang Z, Zhang Q, *et al.* Golgi damage caused by dysfunction of PiT-2 in primary familial brain calcification. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, **642**: 167-174
- [65] Rodríguez-Cruz F, Torres-Cruz F M, Monroy-Ramírez H C, *et al.* Fragmentation of the Golgi apparatus in neuroblastoma cells is associated with tau-induced ring-shaped microtubule bundles. *J Alzheimers Dis*, 2018, **65**(4): 1185-1207
- [66] Ragagnin A M G, Sundaramoorthy V, Farzana F, *et al.* ALS/FTD-associated mutation in cyclin F inhibits ER-Golgi trafficking, inducing ER stress, ERAD and Golgi fragmentation. *Sci Rep*, 2023, **13**(1): 20467
- [67] Sultana J, Ragagnin A M G, Parakh S, *et al.* C9orf72-associated dipeptide repeat expansions perturb ER-Golgi vesicular trafficking, inducing Golgi fragmentation and ER stress, in ALS/FTD. *Mol Neurobiol*, 2024, **61**(12): 10318-10338
- [68] Haukedal H, Corsi G I, Gadekar V P, *et al.* Golgi fragmentation -

- one of the earliest organelle phenotypes in Alzheimer's disease neurons. *Front Neurosci*, 2023, **17**: 1120086
- [69] Sou Y S, Kakuta S, Kamikubo Y, *et al.* Cerebellar neurodegeneration and neuronal circuit remodeling in Golgi pH regulator-deficient mice. *eNeuro*, 2019, **6**(3): ENEURO. 0427-18.2019
- [70] Suga K, Yamamoto-Hijikata S, Terao Y, *et al.* Golgi stress induces upregulation of the ER-Golgi SNARE Syntaxin-5, altered β APP processing, and Caspase-3-dependent apoptosis in NG108-15 cells. *Mol Cell Neurosci*, 2022, **121**: 103754
- [71] Bui S, Mejia I, Diaz B, *et al.* Adaptation of the Golgi apparatus in cancer cell invasion and metastasis. *Front Cell Dev Biol*, 2021, **9**: 806482
- [72] Hong X, Zhang H, Liang H, *et al.* Exendin-4 decreases ghrelin levels through mTOR signaling. *Mol Cell Endocrinol*, 2016, 437: 201-212
- [73] Liu Y, Zhang X, Zhou S, *et al.* Knockdown of Golgi phosphoprotein 73 blocks the trafficking of matrix metalloproteinase-2 in hepatocellular carcinoma cells and inhibits cell invasion. *J Cell Mol Med*, 2019, **23**(4): 2399-2409
- [74] Song Q, He X, Xiong Y, *et al.* The functional landscape of Golgi membrane protein 1 (GOLM1) phosphoproteome reveal GOLM1 regulating P53 that promotes malignancy. *Cell Death Discov*, 2021, **7**(1): 42
- [75] Baschieri F, Confalonieri S, Bertalot G, *et al.* Spatial control of Cdc42 signalling by a GM130-RasGRF complex regulates polarity and tumorigenesis. *Nat Commun*, 2014, **5**: 4839
- [76] Baschieri F, Uetz-von Allmen E, Legler D F, *et al.* Loss of GM130 in breast cancer cells and its effects on cell migration, invasion and polarity. *Cell Cycle*, 2015, **14**(8): 1139-1147
- [77] Okunade G W, Miller M L, Azhar M, *et al.* Loss of the Atp2c1 secretory pathway Ca(2+)-ATPase (SPCA1) in mice causes Golgi stress, apoptosis, and midgestational death in homozygous embryos and squamous cell tumors in adult heterozygotes. *J Biol Chem*, 2007, **282**(36): 26517-26527
- [78] Liang B B, Liu Q, Liu B, *et al.* A Golgi-targeted platinum complex plays a dual role in autophagy regulation for highly efficient cancer therapy. *Angew Chem Int Ed*, 2023, **62**(44): e202312170
- [79] Mousnier A, Swieboda D, Pinto A, *et al.* Human rhinovirus 16 causes Golgi apparatus fragmentation without blocking protein secretion. *J Virol*, 2014, **88**(20): 11671-11685
- [80] Hansen M D, Johnsen I B, Stiberg K A, *et al.* Hepatitis C virus triggers Golgi fragmentation and autophagy through the immunity-related GTPase M. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, **114**(17): E3462-E3471
- [81] Rohde J, Emschermann F, Knittler M R, *et al.* Orf virus interferes with MHC class I surface expression by targeting vesicular transport and Golgi. *BMC Vet Res*, 2012, **8**: 114
- [82] Ganesan M, Mathews S, Makarov E, *et al.* Acetaldehyde suppresses HBV-MHC class I complex presentation on hepatocytes via induction of ER stress and Golgi fragmentation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2020, **319**(4): G432-G442
- [83] Quiner C A, Jackson W T. Fragmentation of the Golgi apparatus provides replication membranes for human rhinovirus 1A. *Virology*, 2010, **407**(2): 185-195
- [84] Barbosa N S, Mendonça L R, Dias M V S, *et al.* ESCRT machinery components are required for Orthobunyavirus particle production in Golgi compartments. *PLoS Pathog*, 2018, **14**(5): e1007047
- [85] Klabunde B, Wesener A, Bertrams W, *et al.* *Streptococcus pneumoniae* disrupts the structure of the Golgi apparatus and subsequent epithelial cytokine response in an H₂O₂-dependent manner. *Cell Commun Signal*, 2023, **21**(1): 208
- [86] Fu Y, Macwan V, Heineman R E, *et al.* *Legionella pneumophila* infection of human macrophages retains Golgi structure but reduces O-glycans. *Pathogens*, 2022, **11**(8): 908
- [87] Yu X J, Liu M, Holden D W. *Salmonella* effectors SseF and SseG interact with mammalian protein ACBD3 (GCP60) to anchor salmonella-containing vacuoles at the Golgi network. *mBio*, 2016, **7**(4): e00474-16
- [88] Singer M, Deutschman C S, Seymour C W, *et al.* The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*, 2016, **315**(8): 801-810
- [89] Rudd K E, Johnson S C, Agesa K M, *et al.* Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 2020, **395**(10219): 200-211
- [90] Dusabimana T, Je J, Yun S P, *et al.* GOLPH₃ promotes endotoxemia-induced liver and kidney injury through Golgi stress-mediated apoptosis and inflammatory response. *Cell Death Dis*, 2023, **14**(7): 458
- [91] Wang Y, Li X, Zhou Q, *et al.* GOLPH₃ knockdown alleviates the inflammation and apoptosis in lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting Golgi stress mediated autophagy. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2024, **174**: 106865
- [92] Li X, Yu J, Gong L, *et al.* Heme oxygenase-1(HO-1) regulates Golgi stress and attenuates endotoxin-induced acute lung injury through hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α)/HO-1 signaling pathway. *Free Radic Biol Med*, 2021, 165: 243-253
- [93] Meng S, Liu J, Wang Z, *et al.* Inhibition of Golgi stress alleviates sepsis-induced cardiomyopathy by reducing inflammation and apoptosis. *Int Immunopharmacol*, 2024, **133**: 112103
- [94] Zhang X, Chen C, Ling C, *et al.* EGFR tyrosine kinase activity and Rab GTPases coordinate EGFR trafficking to regulate macrophage activation in sepsis. *Cell Death Dis*, 2022, **13**(11): 934
- [95] 樊琪, 董宁, 吴瑶, 等. 脓毒症老年小鼠树突状细胞高尔基体应激和自噬水平变化及其对免疫功能的影响. *中国急救医学*, 2023, **43**(11): 868-874
- Fan Q, Dong N, Wu Y, *et al.* *Chin J Crit Care Med*, 2023, **43**(11): 868-874
- [96] 樊琪, 吴瑶, 祝筱梅, 等. 高尔基体应激及其在感染性疾病中的作用研究进展. *解放军医学杂志*, 2025, **50**(1): 83-91
- Fan Q, Wu Y, Zhu X M, *et al.* *Med J Chin People's Liberation Army*, 2025, **50**(1): 83-91

- [97] Fang R, Jiang Q, Guan Y, *et al.* Golgi apparatus-synthesized sulfated glycosaminoglycans mediate polymerization and activation of the cGAMP sensor STING. *Immunity*, 2021, **54**(5): 962-975.e8
- [98] Kong L, Sui C, Chen T, *et al.* The ubiquitin E3 ligase TRIM10 promotes STING aggregation and activation in the Golgi apparatus. *Cell Rep*, 2023, **42**(4): 112306
- [99] Taguchi T, Mukai K, Takaya E, *et al.* STING operation at the ER/Golgi interface. *Front Immunol*, 2021, **12**: 646304
- [100] Shirai R, Yamauchi J. Emerging evidence of Golgi stress signaling for neuropathies. *Neurol Int*, 2024, **16**(2): 334-348
- [101] Song B F, Li B J, Sun Y, *et al.* GOLPH₃ promotes calcium oxalate-induced renal injury and fibrosis through Golgi stress-mediated apoptosis and inflammatory responses. *Sci Rep*, 2025, **15**(1): 7640
- [102] Chen L, Luo S, Liu T, *et al.* Growth differentiation factor 15 aggravates sepsis-induced cognitive and memory impairments by promoting microglial inflammatory responses and phagocytosis. *J Neuroinflammation*, 2025, **22**(1): 44
- [103] McKinnon C M, Mellor H. The tumor suppressor RhoBTB1 controls Golgi integrity and breast cancer cell invasion through METTL7B. *BMC Cancer*, 2017, **17**(1): 145

The Significance of Golgi Apparatus Homeostasis in Signal Regulation of Programmed Cell Death and Major Diseases*

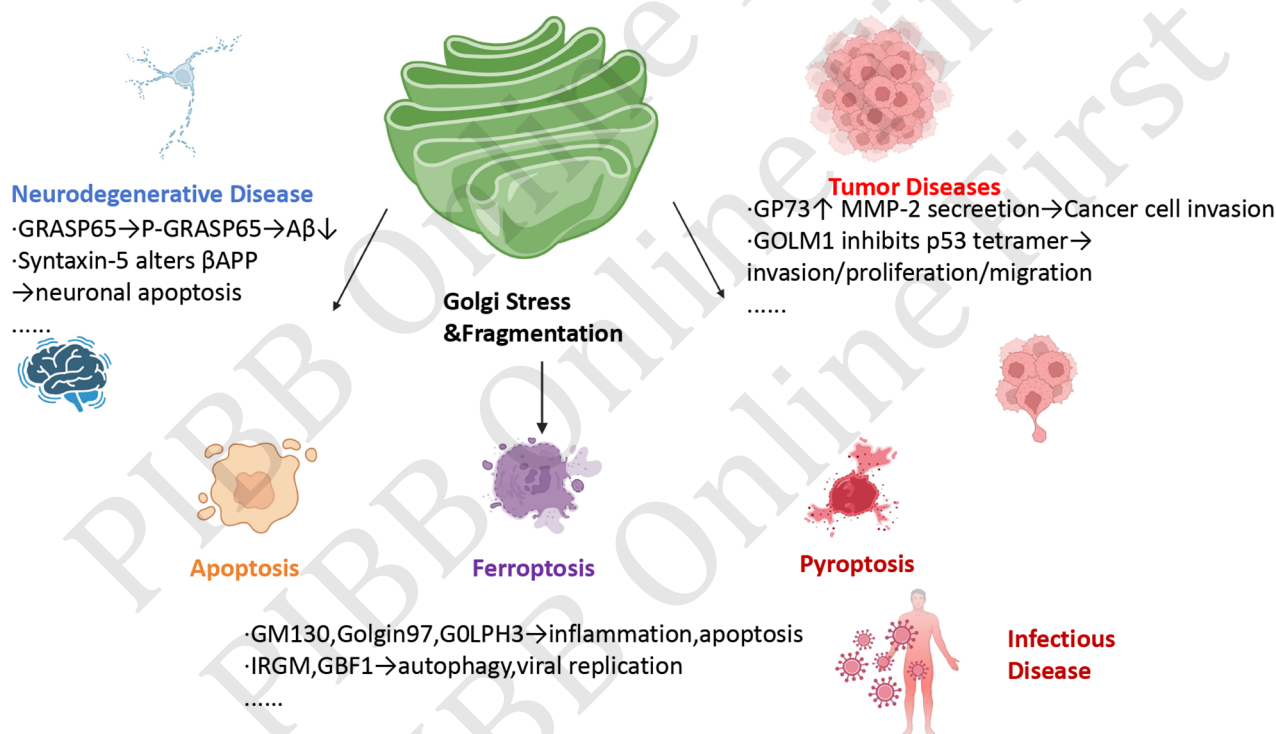
CHENG Xin-Yue^{1,2)*}, YAO Feng-Hua^{3)*}, ZHANG Hui^{1)***}, YAO Yong-Ming^{1,2)***}

⁽¹⁾Medical Innovation Research Division of the Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China;

⁽²⁾Emergency Department, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325015, China;

⁽³⁾Department of Nephrology, First Medical Center of the Chinese PLA General Hospital, National Key Laboratory of Kidney Diseases, National Clinical Research Center for Kidney Diseases, Beijing 100853, China)

Graphical abstract



Abstract The Golgi apparatus (GA) is a key membranous organelle in eukaryotic cells, acting as a central component of the endomembrane system. It plays an irreplaceable role in the processing, sorting, trafficking, and modification of proteins and lipids. Under normal conditions, the GA cooperates with other organelles, including the endoplasmic reticulum (ER), lysosomes, mitochondria, and others, to achieve the precise processing and targeted transport of nearly one-third of intracellular proteins, thereby ensuring normal cellular physiological functions and adaptability to environmental changes. This function relies on Golgi protein quality control (PQC) mechanisms, which recognize and handle misfolded or aberrantly modified proteins by retrograde transport to the ER, proteasomal degradation, or lysosomal clearance, thus preventing the accumulation of toxic proteins. In addition, Golgi-specific autophagy (Golgiophagy), as a selective autophagy mechanism, is also crucial for removing damaged or excess Golgi components and maintaining its structural and functional homeostasis. Under pathological conditions such as oxidative stress and infection, the Golgi apparatus suffers damage and stress, and

its homeostatic regulatory network may be disrupted, leading to the accumulation of misfolded proteins, membrane disorganization, and trafficking dysfunction. When the capacity and function of the Golgi fail to meet cellular demands, cells activate a series of adaptive signaling pathways to alleviate Golgi stress and enhance Golgi function. This process reflects the dynamic regulation of Golgi capacity to meet physiological needs. To date, 7 signaling pathways related to the Golgi stress response have been identified in mammalian cells. Although these pathways have different mechanisms, they all help restore Golgi homeostasis and function and are vital for maintaining overall cellular homeostasis. It is noteworthy that the regulation of Golgi homeostasis is closely related to multiple programmed cell death pathways, including apoptosis, ferroptosis, and pyroptosis. Once Golgi function is disrupted, these signaling pathways may induce cell death, ultimately participating in the occurrence and progression of diseases. Studies have shown that Golgi homeostatic imbalance plays an important pathological role in various major diseases. For example, in Alzheimer's disease (AD) and Parkinson's disease (PD), Golgi fragmentation and dysfunction aggravate the abnormal processing of amyloid β -protein (A β) and tau protein, promoting neuronal loss and advancing neurodegenerative processes. In cancer, Golgi homeostatic imbalance is closely associated with increased genomic instability, enhanced tumor cell proliferation, migration, invasion, and increased resistance to cell death, which are important factors in tumor initiation and progression. In infectious diseases, pathogens such as viruses and bacteria hijack the Golgi trafficking system to promote their replication while inducing host defensive cell death responses. This process is also a key mechanism in host-pathogen interactions. This review focuses on the role of the Golgi apparatus in cell death and major diseases, systematically summarizing the Golgi stress response, regulatory mechanisms, and the role of Golgi-specific autophagy in maintaining homeostasis. It emphasizes the signaling regulatory role of the Golgi apparatus in apoptosis, ferroptosis, and pyroptosis. By integrating the latest research progress, it further clarifies the pathological significance of Golgi homeostatic disruption in neurodegenerative diseases, cancer, and infectious diseases, and reveals its potential mechanisms in cellular signal regulation.

Key words Golgi apparatus, apoptosis, pyroptosis, human diseases

DOI: 10.16476/j.pibb.2025.0063

CSTR: 32369.14.pibb.20250063

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (82130062, 8247219, 82241062).

** These authors contributed equally to this work.

*** Corresponding author.

YAO Yong-Ming. Tel: 86-10-66867394, E-mail: c_ff@sina.com

ZHANG Hui. Tel: 86-10-66867383, E-mail: zhanghui_1110@sina.com

Received: February 10, 2025 Accepted: May 30, 2025