

IKK α 的研究进展

徐德立*

(曲阜师范大学生命科学学院, 曲阜 273165)

摘要 I κ B 激酶(IKK 复合体)是 NF- κ B 信号转导途径成员之一, 包括 3 个亚基: 催化亚基 IKK α 、IKK β 和调节亚基 IKK γ 。无刺激时, NF- κ B 与抑制蛋白 I κ B 家族的一个成员结合, 或者与无活性前体(如 p100)结合而以无活性形式存在。在外界信号如 TNF- α 或淋巴毒素 β 等刺激下, 经过复杂的信号转导, IKK 复合体被激活, 导致 I κ B 和(或)p100 发生磷酸化, 结果 NF- κ B 被释放出来, 进入细胞核内激活靶基因。最新研究发现在 TNF- α 刺激下, IKK α 可直接进入细胞核内, 通过催化组蛋白 H $_3$ 磷酸化进而激活特定 NF- κ B 应答基因的表达。IKK α 是首次发现的信号转导途径中直接进入细胞核内调节基因表达的上游成分, 为 NF- κ B 信号转导途径的研究开辟了新的道路。

关键词 IKK α ; 组蛋白 H $_3$; NF- κ B 应答基因; NF- κ B 信号转导途径

IKK α 是 I κ B 激酶(I κ B kinase, 又称为 IKK 复合体)的一个催化亚基, IKK 复合体是 NF- κ B 信号转导途径的上游成分。在外界信号刺激下, 经过复杂的信号转导, IKK 复合体被激活, 进而活化 NF- κ B, NF- κ B 进入细胞核内, 调节许多基因的表达, 在炎症反应、免疫反应、细胞增殖、细胞凋亡等多种生物过程中发挥重要作用。近年来, IKK 复合体的研究已成为 NF- κ B 信号转导途径的热点之一, 最近有关 IKK α 的功能研究又取得了突破性进展, IKK α 可直接进入细胞核内, 通过其激酶活性, 催化组蛋白 H $_3$ 上 Ser10 磷酸化, 进而快速调节 NF- κ B 应答基因的表达(图 1)^[1,2]。

1 IKK 复合体的结构

IKK 复合体由 3 种亚基组成: 催化亚基 IKK α 和 IKK β , 调节亚基 IKK γ (也叫 NEMO)。IKK α 由 745 个氨基酸残基组成, 相对分子质量约为 85 kDa; IKK β 由 756 个氨基酸残基组成, 相对分子质量约为 87 kDa。IKK α 和 IKK β 高度同源, 都有 N 端激酶结构域(kinase domain, KD)、亮氨酸拉链(leucine zipper, LZ)、螺旋-环-螺旋(helix-loop-helix, HLH)和富含 Ser 的 C 末端。LZ 区域介导 IKK α/β 二聚化, 在体内 IKK α 和 IKK β 只形成异二聚体并以二聚体表现出激酶活性^[3]。IKK γ 由 419 个氨基酸残基组成, 相对分子质量约为 48 kDa, IKK γ 作为调节亚基, 在信号转导中起着重要作用: 与上游分子作用, 接受来自上

游的信号, 与催化亚基作用, 将上游信号传递至催化亚基, 并且与 IKK α/β 异二聚体的形成密切相关^[4]。

2 NF- κ B 信号转导途径

2.1 NF- κ B 信号转导的经典途径

在静息细胞中, NF- κ B 与抑制蛋白 I κ B(inhibitor of κ B)家族的成员之一结合而以无活性的三聚体形式存在。NF- κ B 家族由 5 个成员组成: p50、p52、p65(RelA)、cRel 和 RelB, 并且主要以同源或异源二聚体形式存在; 而目前发现的 I κ B 家族包括 7 个成员: I κ B- α 、I κ B- β 、I κ B- γ 、I κ B- ϵ 、Bcl3、p100 和 105^[5]。在外界信号如 TNF- α 、IL-1 等刺激后, 经过复杂的信号转导, IKK 复合体被激活, 它催化 I κ B 磷酸化, 磷酸化的 I κ B 再经泛素化(ubiquitination)后被胞内专门降解蛋白质的 26S 蛋白酶复合体识别并降解; 于是 p50-p56(NF- κ B 的一种形式)被释放出来并进入细胞核内, 激活 NF- κ B 应答基因的表达, 从而产生相应的生物学效应, 此即为 NF- κ B 活化的经典途径, 在此途径中, IKK 复合体中的 IKK β 起主要作用^[6,7]。

2.2 NF- κ B 信号转导的变更途径

Ghosh 等^[3]发现 NF- κ B 信号转导还存在变更途

收稿日期: 2005-10-28 接受日期: 2006-01-12

曲阜师范大学科研基金资助项目 (No.xj0510)

* 通讯作者。Tel: 0537-4458281, Fax: 0537-4456887, E-mail:

xudl1975@163.com

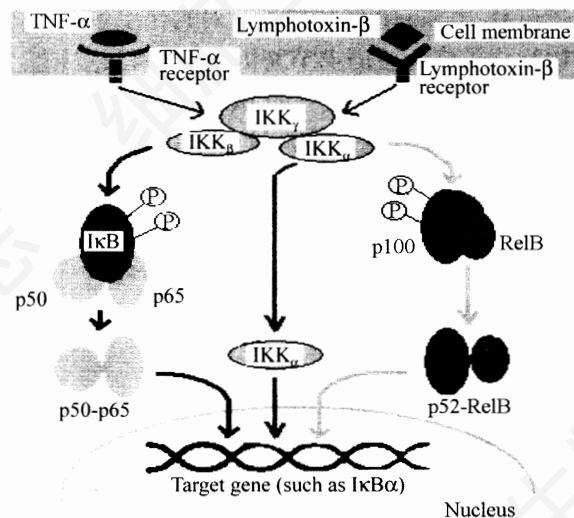


图1 NF- κ B 信号转导途径以及 IKK_{α} 新的调节功能^[6]

NF- κ B 是二聚体, 包括一个 DNA 结合亚基 (如 p50 或 p52) 以及一个转录激活亚基 (如 p65 或 RelB)。在未接受合适外界刺激时, NF- κ B 与抑制蛋白 I κ B 家族的一个成员结合, 或者与无活性前体 (如 p100) 结合而以无活性形式存在。在外界信号如 TNF- α 或者淋巴毒素 β 刺激下, 经过复杂的信号转导, IKK 复合体被激活, 导致 I κ B 和 (或) p100 发生磷酸化, 继而磷酸化的 I κ B 经泛素化后被胞质内 26S 蛋白酶体降解; 无活性前体 p100 则被加工降解成 p52。然后 p50-p56 和 p52-RelB 二聚体 (NF- κ B 的两种形式) 进入细胞核内而激活靶基因的转录, 这是 NF- κ B 活化的经典途径和变更途径^[3,6]。Yamamoto 等^[1] 及 Anest 等^[2] 发现在 TNF- α 刺激下, IKK_{α} 可直接进入细胞核内, 通过催化组蛋白 H_3 磷酸化进而激活特定 NF- κ B 应答基因的表达。

径 (alternative pathway), 在淋巴毒素 β 、B 细胞激活因子 (BAFF) 及 CD40 配体 (CD40L) 的刺激下, 经过信号转导过程, IKK 复合体被激活; 结果导致无活性前体 p100 发生磷酸化, 并被降解生成 p52, p52-RelB 二聚体 (NF- κ B 的一种形式) 进入细胞核内而激活靶基因的表达 (图 1)^[6]; 在此途径中, IKK 复合体中的 IKK_{α} 起主要作用。

但是, 最近 Yamamoto 等^[1] 以及 Anest 等^[2] 研究发现, IKK_{α} 除可以参与上述 NF- κ B 活化的经典途径和变更途径外, 还可以直接进入细胞核内, 通过其自身的激酶活性催化组蛋白 H_3 磷酸化, 进而激活特定的 NF- κ B 应答基因的表达 (图 1)。 IKK_{α} 是首次发现的信号转导途径中直接进入细胞核内调节基因表达的上游成分, 这一功能的新发现, 为 NF- κ B 信号转导途径的研究开辟了新的道路。

3 IKK_{α} 新功能的发现过程

Birbach 等^[8] 利用免疫染色方法对内源性 IKK 复合体的 3 个亚基 (即 IKK_{α} 、 IKK_{β} 和 IKK_{γ}) 的分布进行

了研究, 发现 IKK_{α} 在细胞质和细胞核中都有分布, 并且已有证据表明 IKK_{α} 能在细胞质和细胞核之间穿梭; 而绝大多数 IKK_{β} 存在于细胞质中。鼠胚胎成纤维 (mouse embryo fibroblast, MEF) 细胞在受到 TNF- α 刺激时, IKK_{α} 在的细胞核内显著积累, 而 IKK_{β} 、 IKK_{γ} 则没有明显的变化, 这说明 IKK 复合体中 IKK_{α} 可以直接进入细胞核内, 并有可能参与调节基因表达。

Yamamoto 等^[1] 采用染色质免疫沉淀 (chromatin immunoprecipitation, ChIP) 的方法对 IKK_{α} 是否调控 NF- κ B 应答基因的表达进行了鉴定。研究发现: 在用 TNF- α 处理 HeLa 细胞时, 15 min 时能检测到 IKK_{α} 、CBP (CREB-binding protein)、p65 募集到 NF- κ B 应答基因如 I κ B α 和 IL-8 基因的启动子上, 并持续至少 120 min, 并且 I κ B α 和 IL-8 基因转录增加水平与其启动子上结合的 IKK_{α} 、CBP、p65 量呈正相关; 然而 IKK_{β} 或 IKK_{γ} 则没有与这些基因的启动子结合。已有研究证明, CBP N 端的转录激活结构域与 p65 之间的相互作用在 NF- κ B 应答基因的转录活化中起重要作用^[9]。Anest 等^[2] 的研究证实了 CBP N 端的转录激活结构域正是与 IKK_{α} 结合的位点, 两者之间存在较强的相互作用; 因此 IKK_{α} 很可能通过与 CBP 等的相互作用而增强 NF- κ B 应答基因的转录。那么 IKK_{α} 又是通过什么样的机制激活靶基因的转录呢?

众所周知, 染色质的基本单位是核小体, 核小体是由 200 bp 的 DNA 缠绕组蛋白 (H_2A 、 H_2B 、 H_3 和 H_4) 八聚体核心组成, 核小体进一步组装形成有序、紧密的染色体。碱性组蛋白存在诸如乙酰基化、磷酸化、甲基化和 ADP-核糖基化等多种化学修饰, 这些修饰作用可引起染色质或染色体的结构发生改变而影响基因的表达, 其中组蛋白 H_3 的乙酰基化和磷酸化对于 NF- κ B 应答基因的活化至关重要^[10-12]。研究发现, CBP 具有组蛋白乙酰转移酶 (histone acetyltransferase, HAT) 活性, 能催化组蛋白 H_3 的 Lys14 发生乙酰基化, 进而激活 NF- κ B 应答基因; 而 CBP 的 HAT 活性是由组蛋白 H_3 的 Ser10 发生了磷酸化而引起的^[13,14]。Yamamoto 等^[1] 和 Anest 等^[2] 的研究结果恰恰证实了 IKK_{α} 正是催化组蛋白 H_3 上 Ser10 磷酸化的激酶。他们在用 TNF- α 处理 MEF 时, 发现细胞中组蛋白 H_3 的 Ser10 磷酸化以及 Lys14 乙酰化水平都增加, 但在 IKK_{β}^{-} 细胞中, 组蛋白 H_3 的 Ser10 磷酸化不受影响, 这说明组蛋白 H_3 的 Ser10

磷酸化与IKK复合体中的IKK β 无关。进一步研究发现,在IKK $\alpha^{-/-}$ 细胞中,无论是否用TNF- α 处理,组蛋白H $_3$ 的Ser10磷酸化以及Lys14的乙酰化水平都显著降低,这说明组蛋白H $_3$ 的Ser10磷酸化必需有IKK α 的参与;体外试验的结果表明,组蛋白H $_3$ 是IKK α 直接作用的底物。由上述可见,在外界信号如TNF- α 刺激下,IKK复合体中的IKK α 直接进入了细胞核内,IKK α 通过其自身的激酶活性催化组蛋白H $_3$ 上Ser10磷酸化,进而激活了CBP的组蛋白乙酰转移酶活性,导致组蛋白H $_3$ 上Lys14发生乙酰化,从而激活特定NF- κ B应答基因的表达。

4 小结

虽然已发现IKK α 直接进入细胞核内使组蛋白H $_3$ 磷酸化而激活NF- κ B应答基因,但还有很多问题需进一步解决,例如:在细胞核中IKK α 被募集到靶基因启动子上的过程中有什么因子参与?IKK α 能调节不依赖于NF- κ B的基因转录吗?IKK α 除可以催化

组蛋白H $_3$ 上Ser10磷酸化外,对其他组蛋白是否还能进行化学修饰进而调节基因表达等等。总之,作为上游信号转导途径成分的IKK α ,可以直接进入细胞核内调节基因的表达,这一功能的新发现,为NF- κ B信号转导途径的研究研究开辟了新的道路。

参考文献 (References)

- [1] Yamamoto Y *et al. Nature*, 2003, **423**: 655
- [2] Anest V *et al. Nature*, 2003, **423**: 659
- [3] Ghosh S *et al. Cell*, 2002, **109**(suppl): S81
- [4] Chen G *et al. Mol Cell*, 2002, **9**: 401
- [5] May MJ *et al. Immunol Today*, 1998, **19**: 80
- [6] Israël A. *Nature*, 2003, **423**: 596
- [7] 徐德立. *细胞生物学杂志*, 2004, **26**: 591
- [8] Birbach A *et al. J Biol Chem*, 2002, **277**: 10842
- [9] Gerritsen ME *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, **94**: 2927
- [10] Strahl BD *et al. Nature*, 2000, **403**: 41
- [11] Pray-Grant MG *et al. Nature*, 2005, **433**: 434
- [12] Sassone-Corsi P *et al. Science*, 1999, **285**: 886
- [13] Cheung P *et al. Mol Cell*, 2000, **5**: 905
- [14] Lo WS *et al. Mol Cell*, 2000, **5**: 917

IKK α : An Update

De-Li Xu*

(College of Life Science, Qufu Normal University, Qufu 273165, China)

Abstract I κ B kinase or IKK complex, which is one important component of NF- κ B signaling pathway, consists of three subunit: IKK α , IKK β as catalytic subunits and IKK γ as modulator subunit. NF- κ B proteins are dimmers, comprising a DNA-binding subunit (such as p50 or p52) and a transcription-activating subunit (such as p65 or RelB). In cells that have not received appropriate external cues, NF- κ B are kept inactive either by a member of the I κ B family in the classical pathway, or by an inactive precursor (such as p100) in the alternative pathway. When stimulated by proteins such as TNF- α or lymphotoxin β , the IKK complex is activated. It phosphorylates I κ B and /or p100, leading to degradation of I κ B and the processing of p100 into a smaller, p52 form. NF- κ B is then free to move into the nucleus and activates target genes. Recent studies reveals that IKK α can itself move into the nucleus where it regulates the expression of NF- κ B-responsive genes rapidly via phosphorylating histone 3 on serine 10. It is the first discovery that IKK α being the upstream component of signaling pathway moves into the nucleus directly and regulates the expression of target genes, which open up a new avenue of research into the NF- κ B signaling pathway.

Key words IKK α ; histone 3; NF- κ B responsive gene; NF- κ B signaling pathway

Received: October 28, 2005 Accepted: January 12, 2006

This work was supported by the Qufu Normal University (No.xj0510)

*Corresponding author. Tel: 86-537-4458281, Fax: 86-537-4456887, E-mail: xudl1975@163.com