

# 昆虫的 NF- $\kappa$ B 信号通路

卢新民 叶恭银\*

(浙江大学应用昆虫研究所, 杭州 310029)

**摘要** 昆虫 NF- $\kappa$ B 信号通路由 toll 和 imd 两条通路组成, 通过转录因子 NF- $\kappa$ B 作用于靶标基因  $\kappa$ B 位点, 而调节抗菌活性物质的表达。大量实验表明它能够被细菌、真菌和病毒的侵染所激活, 在昆虫体液免疫中发挥着主要作用。现就昆虫的 NF- $\kappa$ B 信号通路的主要信号元件等进行综述。

**关键词** NF- $\kappa$ B; 昆虫; 信号通路; 信号元件

昆虫免疫由细胞免疫和体液免疫组成。体液免疫, 主要指昆虫受到病原菌感染时大量合成一些具抗菌活性阴离子短肽, 这些活性肽具有重要的医学研究价值。目前已从果蝇基因组中发现了八类抗菌肽: 栲蚕素(attacin)、双翅抗菌肽(diptericin)、果蝇抗菌肽(drosocin)、防卫素(defensin)、天蚕素(cecropin)、梅氏抗菌肽(metchnikowin)、溶菌酶(lysozyme)和果蝇防卫素(drosomycin)<sup>[1]</sup>。前四类具有抗菌活性, 果蝇防卫素能够毒杀真菌, 其他同时能毒杀真菌和细菌。

Rel/NF- $\kappa$ B 信号通路在昆虫体液免疫中发挥重要作用, 它通过活化的 Rel 蛋白进入细胞核中与  $\kappa$ B 因子结合, 从而调节靶标基因的表达。它由 toll 和 imd (immune deficient) 两条相互独立的信号通路组成, 其中 toll 通路主要调节对革兰氏阳性菌和真菌的免疫应答, 而 imd 通路主要调控抗革兰氏阴性菌物质的合成<sup>[2,3]</sup>。这使昆虫的体液免疫表现出特异性。细菌的侵染易诱导防卫素、栲蚕素、双翅抗菌肽等基因的表达, 真菌的侵染是果蝇防卫素基因表达的最佳诱导因子, 梅氏抗菌肽基因的表达可由真菌或细菌诱导<sup>[4,5]</sup>。

## 1 Rel/NF- $\kappa$ B 信号通路

Rel/NF- $\kappa$ B 信号通路(图1)<sup>[4,6,7]</sup>在昆虫体液免疫中发挥着重要作用, 可被果蝇激活蛋白 1 (drosophila activator protein 1, Ap1) 阻断<sup>[8]</sup>。Toll 和 imd 两条通路虽共属于 Rel/NF- $\kappa$ B 信号通路, 但两者之间存在较大的差异。首先, 它们分别调节对不同病原物的免疫应答。果蝇中 toll 通路调节对真菌和革兰氏阳性菌的免疫应答, 而 imd 通路被革兰氏阴性菌和一些阳性菌激活, 对病毒的免疫应答主要通过 toll 通

路和其他非 imd 依赖性通路的调节<sup>[2~4]</sup>。其次, 激活两者的信号分子不同。Toll 通路为循环系统中的模式识别分子激活, 如肽聚糖识别蛋白 SA (peptidoglycan recognition protein SA, PGRP-SA)、革兰氏阴性菌结合蛋白 1 (gram-negative binding protein 1, GGBP-1) 等<sup>[9]</sup>。

这些模式识别分子不但有效地识别病原物, 而且能够通过蛋白酶级联反应放大信号, 具有显著的优越性。Imd 通路通过胞外信号蛋白 PGRP-LC<sup>[10]</sup> 转导信号。胞外信号蛋白需通过附加元件的作用, 这应该是 imd 通路主要调节上皮组织中抗菌基因表达的原因。再者, 两者功能有所不同。Toll 通路除参与体液免疫外, 尚调控昆虫的发育。imd 在昆虫发育中不起作用, 却可能参与细胞死亡的调节<sup>[11]</sup>。

### 1.1 Toll 通路

最初, 人们在研究果蝇胚胎背腹极化时, 发现了 spätzle/toll/cactus-Rel 信号通路<sup>[12]</sup>。直至 1996 年才发现此通路可调节果蝇防卫素的表达并对真菌的免疫应答有调节作用<sup>[2]</sup>, 确立了此通路在免疫中的地位。

当果蝇受到微生物的侵染时, 通过 PGRP-SA 和 GGBP-1 复合物与病原物相关形态分子结合而触发淋巴液中一系列酶解反应, 产生激活型 spätzle。活化的 spätzle 结合 Toll, 使得 toll 类似受体(toll-like receptor, TLR)的 toll/IL-1R (TIR) 结构域与 MyD88、Tube、Pelle 三聚体作用, 引起胞内信号级联反应。最终使 cactus 泛素化和磷酸化并降解, 释放转录因子 Rel 蛋白<sup>[13]</sup>。激活的 Rel 蛋白进入细胞核, 与靶标基因的启动子或增强子中的  $\kappa$  因子结合, 调节天

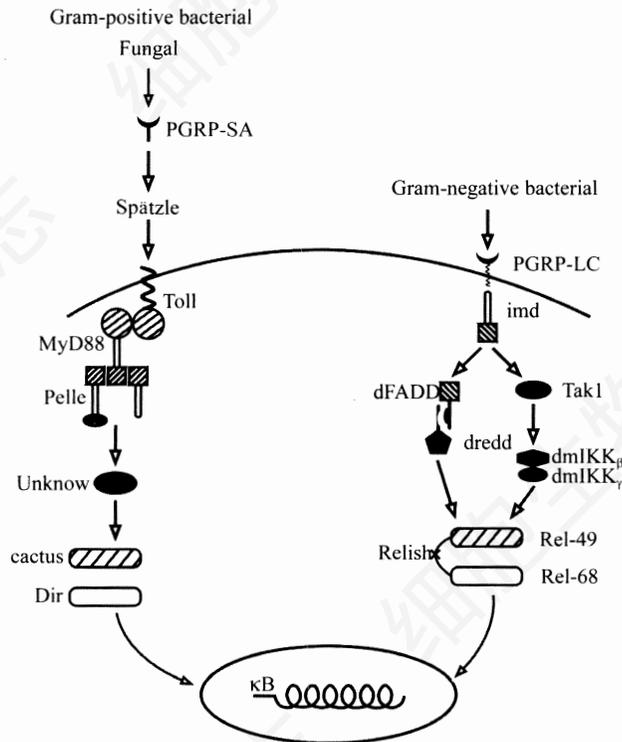


图1 昆虫的NF- $\kappa$ B信号通路<sup>[4,6,7]</sup>

∩: PGRP domain; ∞: Transmembrane domain; ●: Kinase domain; ◆: Caspase proteolytic domain; ▨: Death domain; ●: Myosin-like domain; ⊙: TIR; ▨: RHD; □: ANK domain.

蚕素、果蝇防卫素、柞蚕素、防御素和梅氏抗菌肽等基因的表达。

死亡结构域(death domain)在此通路中具有重要作用,衔接子蛋白MyD88和Pelle分别与Tube死亡结构域的两个结合位点结合而形成三聚体。MyD88尚具有与Toll相似的TIR结构域,可能参与结合Toll。Pelle具有丝氨酸-苏氨酸激酶功能域,与哺乳动物的白介素1受体相关激酶(interleukin-1 receptor associated kinase, IRAK)同源。参与该通路的Rel家族蛋白有Dif和Dorsal。两者于幼虫期均高效调节抗菌肽的合成,DIF是成虫期免疫应答调节的关键因子,其突变体对真菌高度敏感,但对细菌侵染有免疫活性<sup>[14]</sup>。

## 1.2 imd通路

*Imd*基因编码分子量为30 kDa具有死亡结构域的蛋白质*imd*,它与哺乳动物的受体相互作用蛋白(receptor-interacting protein, RIP)高度相似<sup>[11]</sup>。Lemaitre等<sup>[3]</sup>在对果蝇*imd*突变系的研究中发现了*imd*通路。在病原菌侵染诱导下,PGRP-LC与病原体相关形态分子结合,诱导*imd*基因表达产生活性受体,引起胞内信号级联反应。最终激活Relish

与NF- $\kappa$ B转录因子作用,调节靶标基因表达。目前已知参与此通路有*imd*、转化生长因子激活激酶(transforming growth factor-activated kinase, dTAK<sub>1</sub>)、果蝇具*fas*相关死亡域蛋白(*drosophila fas-associated protein with death domain*, dFADD)、DmIKK $\gamma$ 、DmIKK $\beta$ 等。

参与*imd*信号转导通路的Rel蛋白是Relish。Relish不为cactus抑制,而是自身羧基端ANK产生抑制作用。与哺乳动物不同,昆虫Relish前体的加工无蛋白酶体的参与,可能是由基因*dredd*、*ird5*、*key*编码的蛋白质作用完成的。Relish被剪切成Rel-68和Rel-49,前者含有RHD,转移入核内与 $\kappa$ B样位点结合,调节抗菌基因的表达<sup>[15]</sup>。

Imd信号通路主要参与了昆虫对革兰氏阴性菌的免疫应答。绝大多数受此通路调节的抗菌基因,其抗菌谱主要是革兰氏阴性菌,如双翅抗菌肽、黄猩猩抗菌肽、天蚕素、柞蚕素。Imd通路除参与昆虫先天性免疫外,还有其他功能。首先,它于TAK1下游出现分枝,可经由c-jun氨基端激酶(C-Jun-N-terminal kinase, JNK)级联反应调控细胞骨架蛋白的表达<sup>[6]</sup>。其次,*imd*基因的过表达诱导细胞程序化死亡<sup>[11]</sup>。

## 2 Rel/NF- $\kappa$ B信号通路的组成元件

目前已基本勾画出了Rel/NF- $\kappa$ B信号通路,但尚有一些环节存在疑问。在大量实验的基础上,目前人们对参与此通路的模式识别分子、TLR受体以及转录因子Rel/NF- $\kappa$ B进行了大量研究,本文将对此加以介绍。

### 2.1 模式识别分子

通过种系编码的受体识别侵染微生物的保守分子是昆虫免疫的显著性特征。目前于昆虫中发现的模式识别受体有肽聚糖识别蛋白(PGRP)、脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、革兰氏阴性菌结合蛋白(GNBP)、葡聚糖识别蛋白(glucan recognition protein, GRP)、C型外源凝集素等。可识别外源微生物的肽聚糖、脂多糖、磷壁酸、 $\beta$ -1,3-葡聚糖、双链RNA未甲基化的CpG等成分。其中参与Rel/NF- $\kappa$ B信号转导途径的主要有PGRP家族蛋白 $\beta$ -GRPs/GNBP家族蛋白。

2.1.1 PGRP 肽聚糖(PGN)是细菌细胞壁的重要成分,有二氨基庚二酸型(Dap-type PGN)和L-赖氨酸型(Lys-type PGN)两种存在形式。前者肽尾第

3 位上是内消旋二氨基庚二酸(m-Dap), 存在于革兰氏阴性菌和部分革兰氏阳性菌中。后者肽尾第 3 位上是 L- 赖氨酸(L-Lys), 存在于绝大多数革兰氏阳性菌中。这一特征使其成为理想的的模式分子, 参与诱导昆虫的免疫应答。

昆虫体中对 PGN 具高效识别能力的蛋白质 PGRP, 根据基因产物结构可分为具较长转录本的长型 PGRP (PGRP-L) 和分子量较小(约 19~20 kDa)的短型 PGRP (PGRP-S)。PGRP-L 一般为胞内或膜蛋白, 而 PGRP-S 通常为胞外蛋白。果蝇中发现了由 13 个 PGRP 基因编码的 12 种 PGRP, 分别为 LA、LB、LC、LD、LE、SA、SB<sub>1</sub>、SB<sub>2</sub>、SC<sub>1A</sub>、SC<sub>1B</sub>、SC<sub>2</sub> 和 SD<sup>[16]</sup>。冈比亚按蚊 *Anopheles gambiae* 基因组中发现 7 个 PGRP 基因, 编码的 PGRP 有 S<sub>1</sub>、S<sub>2</sub>、S<sub>3</sub> 和 LA<sub>1</sub>、LA<sub>2</sub>、LB、LC<sub>1</sub>、LC<sub>2</sub>、LC<sub>3</sub>、LD<sup>[17]</sup>。

昆虫 PGRP 羧基端序列高度保守, 氨基端保守性差。PGRP 蛋白羧基端均由 160 个氨基酸残基组成, 被称为 PGRP 结构域。它具有多个结合位点, 与细菌 II 型 N- 乙酰胞壁酰丙氨酸酰胺酶同源。根据其结构上的保守性还可分为 I、II、III 三个亚结构域, 其间可能存在保守性较差的居间序列, 少数居间序列为跨膜结构域。该结构域可能具有寡聚化、传递信号和结合 imd 等功能。

昆虫的 PGRP 大多数在免疫器官或组织中表达。PGRP-S 及少数 PGRP-L 存在于血浆及表皮中, 主要于脂肪体细胞合成, 少数在肠道上皮细胞或血细胞中合成, 而大多 PGRP-L 是在血细胞中合成。如果蝇受感染后, PGRP-SB<sub>1</sub>、SC<sub>2</sub> 和 SD 在脂肪体高表达, PGRA-SA 多表达于表皮组织<sup>[16]</sup>。

PGRP 在昆虫先天性免疫中发挥着重要作用。PGRP-SA 与 GNBPI 结合识别革兰氏阳性菌<sup>[9]</sup>, 激活 toll 信号通路, 但不能识别真菌。果蝇 PGRP-SA 突变体的坏死蛋白氨基端剪切被抑制, 导致多种抗菌肽的诱导表达量降低<sup>[18]</sup>。PGRP-LC 能够识别脂多糖和肽聚糖, 激活 imd 信号转导通路以及吞噬作用, 并与 PGRP-LE 协同作用<sup>[10,19]</sup>。PGRP-SD 能够识别革兰氏阴性菌<sup>[20]</sup>。

**2.1.2  $\beta$ -GRPs/GNBP 家族蛋白**  $\beta$ -GRPs/GNBP 家族蛋白既可与真菌细胞壁成分  $\beta$ -1,3- 葡聚糖结合, 又可识别细菌细胞壁的脂多糖成分。自家蚕 *Bombyx mori* 和烟草天蛾 *Manduca sexta* 分离得到的  $\beta$ -GRP 对  $\beta$ -1,3- 葡聚糖具高度的亲和性, 革兰氏阴性菌结合蛋白(GNBP)可与 LPS 结合。 $\beta$ -GRPs/

GNBP 家族蛋白羧基端与细菌 -1,3- 葡聚糖酶的相似, 被称为葡聚糖酶类似羧基端结构域, 此结构域的氨基端附近具有 4 个保守的半胱氨酸残基。由于催化位点上主要氨基酸残基的替换, 不具有葡聚糖酶活性。该家族蛋白的氨基端含有一个特异性结构域, 这一结构域由约 300 个氨基酸残基组成, 可能对葡聚糖有高度的亲和性。

$\beta$ -GRPs/GNBP 家族蛋白在昆虫的先天性免疫中发挥重要作用。自家蚕和烟草夜蛾分离得到的  $\beta$ -GRPs 参与激活多酚氧化酶的蛋白水解酶级联反应<sup>[21,22]</sup>。果蝇 *GNBP-1* 基因的过表达增强了 LPS 和  $\beta$ -1,3- 葡聚糖诱导的抗菌基因的表达<sup>[23]</sup>。冈比亚按蚊在受到寄生虫 *Plasmodium berghei* 侵染时, 其中肠及整个虫体的 GNBP mRNA 水平明显提高<sup>[24]</sup>。

## 2.2 TLR

人们分别在研究果蝇抗菌物质的表达调控和胚胎背腹极化时发现 Toll 受体可能在免疫中发挥作用。研究 *cecropinA<sub>1</sub>* 和 *dipteracin* 基因启动子图谱时, 发现了与哺乳动物相似的 NF- $\kappa$ B 结合位点<sup>[25]</sup>。研究胚胎背腹轴形成相关基因时, 发现了 12 个与 dorsal 具有相同或相反表现型的基因<sup>[26,27]</sup>。1988 年 Toll 基因首次被克隆, 表明它编码一种新型的 I 型跨膜受体蛋白<sup>[28]</sup>。

TLR 属于 I 型跨膜受体蛋白, 广泛存在于昆虫中。已从果蝇基因组中发现了 18w、toll-3 至 toll-8、toll 等 8 个 TLR 基因<sup>[29]</sup>; 冈比亚按蚊基因组中发现了基因 toll-1 至 toll-11<sup>[17]</sup>。TLR 受体蛋白位于脂肪体细胞膜上, 其胞外区段(extracellular domain)由富含亮氨酸的重复序列(leucine-rich repeats domain, LRR)和半胱氨酸结所组成。细胞内胞浆区段(cytoplasmic domain)由 3 个结构域组成, 分别为 toll/IL-1R (toll/IL-1-receptor homology domain, TIR)结构域、PEST 结构域、羧基端抑制性结构域(C-terminal inhibitory domain)。TIR 结构域与哺乳动物 IL-1 受体的胞浆区段同源, 调节 TLR 受体间杂合或纯合二聚体的形成, 以及 TLR 与含 TIR 结构域的结合。果蝇 TLR 家族成员的 TIR 结构域高度保守<sup>[29]</sup>。Toll-3 和 toll-4 具 79% 的相似性, toll-5 和 toll 以及 18w 和 toll-7 具 60% 的相似性, toll-6 与其他关系较远。但除 toll-2 和 toll 的 TIR 结构域可激活转染细胞的抗菌肽启动子外, 其他均不可。这表明两点, 首先 TIR 结构域具有特异性, 其次其他家族成员可能不参与抗菌肽的表达, 其原因目前尚不清楚。

LRRs 结构不如 TIR 保守,但其两侧分布有特征性的富含半胱氨酸的模体。这些模体的分布在哺乳动物和果蝇之间存在差异,哺乳动物的分布于羧基端近膜部位,而果蝇的羧基端和氨基端均有分布。

与哺乳动物的 TLR 受体不同,昆虫的 Toll 受体不能直接与模式分子作用,而是通过配体 spätzle 激活。Spätzle 的前体不具有生物活性,结构与哺乳动物的神经营养蛋白相似。经基因 *gastrulation defective*、*snake*、*easter* 编码的丝氨酸蛋白酶级联反应作用,剪切得到分子量为 12 kDa 的羧基端多肽片段 C106,即成熟的 spätzle 蛋白<sup>[30]</sup>。对果蝇 *necrotic* 和 *persephone* 基因的研究表明,尚有其他丝氨酸蛋白酶参与了 spätzle 的加工<sup>[31]</sup>。成熟的 spätzle 以二聚体形式与两个 Toll 受体的细胞外区段结合,激活 Toll 受体及其介导的信号通路<sup>[32]</sup>。

除 Toll 受体自身外,一部分其他 TLR 受体也参与了免疫反应的调节。果蝇的 *18w (toll-2)* 基因表达被微生物感染诱导,其缺失体的抗菌基因表达量减少,同时 Dif 的核定位受到抑制<sup>[33]</sup>。Toll-9 与 Toll 可能通过同一信号通路调节多种抗菌肽的表达<sup>[34]</sup>。而其他 TLR 受体既不参与抗菌基因的激活又不与 DmMyD<sub>88</sub> 作用。与哺乳动物 TLR 受体表达不同,绝大多数昆虫 TLR 受体基因的表达具有时间和空间上的顺序性,表明它们可能在发育和变态过程中发挥作用。

### 2.3 转录因子 Rel/NF- $\kappa$ B 家族蛋白

NF- $\kappa$ B 即核因子  $\kappa$ B 是一类能与 DNA 启动子或增强子序列 5'-GGGRNYYCC-3' (R 代表嘌呤, Y 代表嘧啶) 特异性结合的蛋白质,是调控先天性和获得性免疫反应相关基因表达的转录因子。昆虫抗菌肽具有  $\kappa$ B 相似序列,天蚕素免疫应答因子 (*cecropia immuno-responsive factor, CIF*) 具有类似哺乳动物 NF- $\kappa$ B 因子相似活性,能够结合  $\kappa$ B 位点并调节抗菌肽基因表达<sup>[35]</sup>。目前,在已知的昆虫抗菌基因的启动子或增强子中均发现了  $\kappa$ B 类似序列,并且序列高度保守。现已克隆了多个 Rel 蛋白的基因,有果蝇的 *dorsal*、*dif (dorsal-related immunity factor)* 和 *relish*, 麻蝇的 59 kDa  $\kappa$ B 结合蛋白和冈比亚按蚊的 *gambif1*, 以及家蚕的 *BmRelA* 和 *BmRelA* 等<sup>[19,25,36-39]</sup>。

昆虫 Rel/NF- $\kappa$ B 家族蛋白都含有 Rel 同源性结构域 (rel homology domain, RHD), 该结构域由约 300 个氨基酸残基组成,具二聚化、DNA 结合以及导向细胞核的功能。Relish 和 59 kDa  $\kappa$ B 结合蛋白为

复合蛋白,除具有 RHD 外,它的羧基端为锚蛋白重复序列 (ankyrin repeat, ANK) 具自我抑制作用。Relish 结构上与哺乳动物的 P<sub>105</sub>、P<sub>100</sub> 相似,但它的剪切不为蛋白酶体抑制剂阻断,同时其羧基端继续存在于胞浆内而不被分解。

昆虫 Rel/NF- $\kappa$ B 家族蛋白的活性是通过化学修饰 (如磷酸化) 以及家族成员之间相互作用调节的。已发现的 Rel 蛋白均以同源或杂合二聚体的形式存在,不同的组合与  $\kappa$ B 样位点的亲和力不同。在静息状态下 NF- $\kappa$ B 以和  $\kappa$ B 抑制因子 (inhibitor of  $\kappa$ B, I $\kappa$ B) 螯合的惰性形式存在于细胞质中,当受到病原物感染时, I $\kappa$ B 激酶 (IKK) 作用于 I $\kappa$ B 使其裂解,释放 NF- $\kappa$ B 并转入核内与 DNA 结合,于转录水平上调目标基因的表达。此家族蛋白的胞浆定位是通过 NF- $\kappa$ B 核质运动而实现的,这一过程是通过 I $\kappa$ B 的核输出信号 (nuclear export signal, NES) 和 NF- $\kappa$ B 的核定位信号 (nuclear location signal, NLS) 共同调节的。目前于昆虫中发现的 I $\kappa$ B 只有 cactus, 具有若干个锚蛋白重复序列 (ANK)。IKK 蛋白有 DmIKK $\beta$  和 DmIKK $\gamma$ , 分别由基因 *ird5* 和 *key* 编码只作用于 imd 通路<sup>[40,41]</sup>。至于 I $\kappa$ B 蛋白是如何抑制 Rel 家族蛋白 (除 Relish) 的活性目前尚无确切的说法,可能是通过锚蛋白重复序列和 Rel 蛋白二聚体的 RHD 作用,包埋二聚体的 NLS 序列而实现的<sup>[42]</sup>。

昆虫的 Rel 蛋白与  $\kappa$ B 样位点的结合表现出特异性。Dif 和 Dorsal 的 RHD 与天蚕素和双翅抗菌肽的  $\kappa$ B 样位点的结合能力不同<sup>[43]</sup>, Dorsal 有 dorsal 和 dorsal B<sup>[44]</sup> 两种不同的存在形式,埃及伊蚊 (*Aedes aegypti*) 的 Relish 基因有 3 个不同的剪切形式<sup>[45]</sup>。据此可以推测不同的 Rel 二聚体与不同的抗菌肽基因的  $\kappa$ B 样位点结合,诱导不同产物的合成,从而实现免疫的高效性。

### 3 与哺乳动物信号通路的比较

昆虫的 Rel/NF- $\kappa$ B 信号转导途径由 toll 和 imd 两条相互独立的通路组成,它们分别与哺乳动物的 TLR 和 TNFR (tumor necrosis factor receptor) 通路同源。它们的相似之处有以下几点。首先,它们都是通过 Rel 转录因子与  $\kappa$ B 作用来调节目标基因的表达。其次,组成上存在同源性的信号元件。Toll 和 TLR 通路同源的信号元件有: MyD88、DmIKK $\beta$  和 DmIKK $\gamma$  等, Pelle 与哺乳动物的 IRAK 同源。但昆虫的 DmIKK $\beta$  和 DmIKK $\gamma$ , 在 toll 通路中没有发挥

作用。Imd 通路中的 FADD、TAK1、IKK $\beta$  和 IKK $\gamma$  分别与哺乳动物的同名蛋白同源, dredd 与 caspase-8 同源, imd 与 RIP 有同源的死亡结构域。两者之间又存在明显的区别。昆虫 Rel/NF- $\kappa$ B 信号途径中的受体分子并非直接参与识别外源物, 而是通过专一的配体与之作用来激活信号转导的, 而动物的受体分子直接参与外源物的识别。

#### 4 展望

在过去的几十年中, 人们对昆虫的 Rel/NF- $\kappa$ B 信号转导途径有了深入的了解。通过一系列突变体的研究, 比较全面地阐述了此通路的全过程, 虽则其中有些环节尚需进一步的研究。但对此通路的特异性机制及其本身的调节机制了解甚少, 有待探讨。首先, 目前对特异性机制研究尚处初始阶段。昆虫的模式识别分子能够特异性与微生物模式分子结合, 从而激活不同的通路。目前人们发现肽聚糖肽尾第 3 位上的氨基酸在识别过程中发挥了重要作用, 但其他模式分子是如何作用的呢? 其次, 对昆虫 Rel/NF- $\kappa$ B 信号转导通路的调节机制了解甚少。目前发现一些外因, 如病原微生物的侵染、交配等能够激活此通路。但其自身是如何调节的呢? 研究表明基因 *Sickie*、*Dnr-1* 和 *WntD* 对此通路有负调节作用<sup>[46,47]</sup>。*Sickie* 能够抑制 dredd 对 relish 的活化, *Dnr-1* 和 *WntD* 是 imd 通路的反馈抑制产物。是否还存在其他调节物质呢? 它们是如何调节的呢? 这些问题有待回答。

#### 参考文献 (Reference)

- [1] Imler JL *et al. Curr Opin Microbiol*, 2000, **3**: 16  
 [2] Lemaitre B *et al. Cell*, 1996, **86**: 973

- [3] Lemaitre B *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, **92**: 9465  
 [4] Lemaitre B *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, **94**: 14614  
 [5] Levashina EA *et al. J Mol Biol*, 1998, **278**: 515  
 [6] Boutros M *et al. Dev Cell*, 2002, **3**: 711  
 [7] Khushf RS *et al. Science*, 2002, **296**: 273  
 [8] Kim T *et al. Nat Immunol*, 2005, **6**: 211  
 [9] Gobert V *et al. Science*, 2003, **302**: 2126  
 [10] Choe KW *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, **102**: 1122  
 [11] Georgel P *et al. Dev Cell*, 2001, **1**: 503  
 [12] Anderson KV *et al. Cell*, 1985, **42**: 791  
 [13] Wu LP *et al. Nature*, 1998, **392**: 93  
 [14] Rutschmann S *et al. Immunity*, 2000, **12**: 569  
 [15] Stoven S *et al. EMBO Rep*, 2000, **1**: 347  
 [16] Werner T *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97**: 13772  
 [17] Christophides GK *et al. Science*, 2002, **298**: 159  
 [18] Pelte N *et al. Insect Biochem Mol Biol*, 2006, **36**: 37  
 [19] Tanaka H *et al. Biochim Biophys Acta*, 2005, **1730**: 10  
 [20] Bischoff V *et al. Nat Immunol*, 2004, **5**: 1175  
 [21] Jiang H *et al. Insect Biochem Mol Biol*, 2004, **34**: 89  
 [22] Lee WJ *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, **93**: 7888  
 [23] Kim YS *et al. J Biol Chem*, 2000, **275**: 32721  
 [24] Richaman AD *et al. EMBO J*, 1997, **16**: 6114  
 [25] Engstrom Y. *Dev Comp Immunol*, 1999, **23**: 345  
 [26] St Johnston DS *et al. Cell*, 1992, **68**: 201  
 [27] Morisato AD *et al. Annu Rev. Genet*, 1995, **29**: 371  
 [28] Hashimoto C *et al. Cell*, 1988, **52**: 269  
 [29] Tauszig S *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97**: 10520  
 [30] LeMosy EK *et al. Trends Cell Biol*, 1999, **9**: 102  
 [31] Ligoxygakis P *et al. Science*, 2002, **297**: 114  
 [32] Weber AN *et al. Nat Immunol*, 2003, **4**: 794  
 [33] Williams MJ *et al. EMBO J*, 1997, **16**: 6120  
 [34] Bettencourt R *et al. J Endotoxin Res*, 2004, **10**: 261  
 [35] Sun SC *et al. Eur J Biochem*, 1992, **204**: 885  
 [36] Dushay MS *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, **93**: 10343  
 [37] Barillas-Mury C *et al. EMBO J*, 1996, **15**: 4691  
 [38] Steward R. *Science*, 1987, **238**: 692  
 [39] Ip YT *et al. Cell*, 1993, **75**: 753  
 [40] Lu Y *et al. Genes Dev*, 2001, **15**: 104  
 [41] Rutschmann S *et al. Nat Immunol*, 2000, **1**: 342  
 [42] Nolan GP *et al. Cell*, 1991, **64**: 961  
 [43] Cross I *et al. Nucleic Acids Res*, 1996, **24**: 1238  
 [44] Gross I *et al. Gene*, 1999, **228**: 233  
 [45] Shin SW *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99**: 9978  
 [46] Foley E *et al. PLoS Biol*, 2004, **2**: E203  
 [47] Gordon MD *et al. Nature*, 2005, **437**: 746

## The NF- $\kappa$ B Signal Pathway of Insects

Xin-Min Lu, Gong-Yin Ye\*

(Institute of Applied Entomology, Zhejiang University, Hangzhou 310029, China)

**Abstract** In insects, the NF- $\kappa$ B signal pathway, being composed of toll path and imd path, regulates the expression of antimicrobial genes as NF- $\kappa$ B factors binding  $\kappa$ B sequence of targeted genes. Evidences have proved that this pathway plays a vital role in insect innate immunity, and can be triggered by proinflammatory microbes and viruses. In this article, the signal elements of this signal pathway in insects are reviewed mainly.

**Key words** NF- $\kappa$ B; insects; signal pathway; signal elements

Received: July 18, 2005 Accepted: April 6, 2006

\*Corresponding author. Tel: 86-571-86971696, E-mail: chu@zju.edu.cn