

# 白细胞介素-1 $\beta$ 信号与 $\beta$ 细胞功能

赵善刚 费洪强 赵斌 王沁\*

(上海交通大学生命科学技术学院细胞信号转导实验室, 上海 200240)

**摘要** 由胰岛  $\beta$  细胞功能失调, 导致胰岛素分泌的相对或绝对的缺失, 进而出现高血糖症状, 是糖尿病的重要发病机制。目前认为糖尿病的发病与机体的炎症过程密切相关。作为炎症过程的重要调节因子白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), 通过激活 MAPK、NF $\kappa$ B、PKC 等信号通路, 最终导致  $\beta$  细胞功能失调是糖尿病发生发展的重要原因。IL-1 $\beta$  在介导糖尿病的  $\beta$  细胞功能失调中发挥核心作用。

**关键词** 白细胞介素-1 $\beta$ ;  $\beta$  细胞; 死亡; 糖尿病

糖尿病作为世界医学难题正在日益威胁人类的健康, 据估计, 2030 年糖尿病患者数将占人口总数的 4.4%<sup>[1]</sup>。虽然糖尿病的治疗方法有了长足进步, 但目前还没有彻底治愈的良方。因此, 为了探索出一条临床上有效治疗糖尿病的策略, 阐明其发病的分子机制变得尤其重要。

维持一定数量功能良好的胰岛  $\beta$  细胞是机体分泌足够胰岛素的先决条件。对糖尿病患者临床研究发现, 其  $\beta$  细胞死亡率远远超过其增值率, 引起  $\beta$  细胞数量急剧减少, 而且患者  $\beta$  细胞分泌功能极大的下降, 最终导致胰岛素分泌不足和糖尿病的发生发展<sup>[2,3]</sup>。由此可见, 胰岛  $\beta$  细胞损伤是糖尿病的重要发病机制。目前认为糖尿病的发病与机体的炎症过程密切相关。作为炎症过程的重要调节因子, 细胞因子与糖尿病的关系日益引起重视。白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) 是由脂肪细胞、巨噬细胞、内皮细胞和  $\beta$  细胞本身产生和分泌的, 具有广泛生物学效应的强力细胞因子。它不但介导白细胞间的相互作用, 还参与了其他细胞的调节, 并与其他细胞因子如: 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$ 、干扰素(interferon, IFN)- $\gamma$  等相互影响, 相互制约, 由此构成了一个开放的、复杂的细胞因子调节网络, 在介导  $\beta$  细胞损伤中起着重要作用<sup>[4-6]</sup>。因此, 由 IL-1 $\beta$  独立或介导的炎症过程所引起的  $\beta$  细胞功能损伤, 是胰岛  $\beta$  细胞衰竭的重要原因。深入研究由 IL-1 $\beta$  介导的  $\beta$  细胞损伤的机制, 将对糖尿病的防治提供新的途径。本文就 IL-1 $\beta$  的生物学效应以及如何引起  $\beta$  细胞内信号转导途径的改变, 从而导致  $\beta$  细胞功能失调进行综述。

## 1 IL-1 $\beta$ 的生物学效应

IL-1 $\beta$  是由多种细胞产生, 具有广泛生物学效应的强力细胞因子, 在介导 1 型与 2 型糖尿病中发挥重要作用。1 型糖尿病主要是由于单核细胞入侵  $\beta$  细胞, 产生大量的细胞因子 IL-1 $\beta$  等, 引起  $\beta$  细胞数量与功能极大下降; 而 2 型糖尿病是由于饮食或者遗传的因素, 导致产生胰岛素抵抗, 引起体内血糖的升高, 而升高的血糖能够引起产生大量的 IL-1 $\beta$ , 进而引起  $\beta$  细胞功能失调。由此可见, IL-1 $\beta$  在介导 1 型与 2 型糖尿病中均发挥重要的作用<sup>[4-6]</sup>。在  $\beta$  细胞内, IL-1 $\beta$  主要产生两种效应: 影响  $\beta$  细胞胰岛素的合成与分泌以及诱导  $\beta$  细胞死亡。

### 1.1 影响 $\beta$ 细胞胰岛素的合成与分泌

$\beta$  细胞的主要功能是能够合成大量胰岛素, 并且随时监控体内葡萄糖浓度的变化, 及时释放适量的胰岛素, 以维持血糖浓度在很窄的范围内波动。当  $\beta$  细胞释放的胰岛素不能够满足机体需要时, 就会出现高血糖的症状, 从而引发糖尿病。胰岛素的生物合成受到严格的控制, 调控的部位主要位于前胰岛素基因(preproinsulin gene)中高度保守的长约 340 bp 的“启动子”区域, 重要的转录因子, 如 PDX-1(pancreatic/duodenal homeobox-1)、MafA (mammalian homologue of avian MafA/L-Maf)、2/E47 能够结合到这个区域, 组成了一个高度发达的调控网络<sup>[7]</sup>。当 IL-1 $\beta$  作用于  $\beta$  细胞时, 可使转录因子 PDX-1 mRNA 转录水平下降<sup>[8]</sup>, 并

收稿日期: 2007-09-29 接受日期: 2008-01-15

上海市浦江人才支持计划 (No.05PJ14073) 资助

\* 通讯作者。Tel: 021-34204843, Fax: 021-34205709, E-mail:

qwangsm@sju.edu.cn

抑制 MafA 转录活性<sup>[9]</sup>, 从而降低胰岛素的合成。

IL-1 $\beta$  不仅影响胰岛素的生物合成, 还影响其释放。胰岛素释放是一个非常复杂的过程<sup>[10]</sup>。胰岛灌注实验表明, 随着葡萄糖浓度的升高, ATP/ADP 比率上升, 诱导 $\beta$ 细胞膜去极化, 引起 ATP 敏感的 K<sup>+</sup> 通道的关闭, 然后电压门调控 Ca<sup>2+</sup> 通道打开, 促使 Ca<sup>2+</sup> 内流, 从而导致胰岛素的释放。当 IL-1 $\beta$  作用于 $\beta$ 细胞时, 引起 $\beta$ 细胞上跨膜电位差降低, 使 ATP 敏感的 K<sup>+</sup> 通道处于“开放”状态, 从而破坏了胰岛素的释放机制<sup>[11]</sup>。

## 1.2 诱导 $\beta$ 细胞死亡

当 IL-1 $\beta$  刺激细胞时, 细胞出现何种效应取决于细胞内前炎症因子与抗炎因子的平衡<sup>[10]</sup>。IL-1 $\beta$  能诱导 $\beta$ 细胞产生大量的前炎症因子, 其含量远远超过抗炎因子, 从而导致 $\beta$ 细胞死亡。目前对于 IL-1 $\beta$  诱导的 $\beta$ 细胞死亡类型还存在争议。一般认为凋亡是 IL-1 $\beta$  诱导 $\beta$ 细胞死亡的主要方式<sup>[12]</sup>, 但是最近有研究表明 IL-1 $\beta$  诱导的细胞死亡是以“非凋亡”的形式进行<sup>[13]</sup>。研究还发现, 不同生长阶段的 $\beta$ 细胞对 IL-1 $\beta$  细胞毒性的敏感性有差异, 成熟的 $\beta$ 细胞对细胞因子最敏感, 更易受其诱导而死亡。目前普遍认为, IL-1 $\beta$  诱导 $\beta$ 细胞死亡主要通过两种方式进行, 即 NO 依赖方式与非 NO 依赖方式。

**1.2.1 NO 依赖方式介导 $\beta$ 细胞死亡** IL-1 $\beta$  能够诱导可诱导的一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 基因大量表达, 从而产生过量的 NO。NO 是导致 $\beta$ 细胞损伤的终末效应因子。与其他细胞类型相比,  $\beta$ 细胞内含有较少甚至缺乏清除氮氧化合物的酶类, 因此对 NO 特别敏感, 低浓度的 NO 即可引起 $\beta$ 细胞功能下降甚至死亡。

NO 导致 $\beta$ 细胞死亡的机制包括<sup>[14]</sup>(图 1): (1) 通过使含有 FeS 基团的顺乌头酸酶(aconitase)失活, 抑制三羧酸循环, 降低 ATP 生成, 导致细胞坏死; (2) 可使 DNA 双链断裂, 从而反馈性刺激 DNA 修复酶——多(ADP-核糖)聚合酶(poly ribose polymerase)活性增强, 使烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD<sup>+</sup>)和 ATP 耗竭, 细胞有氧呼吸过程停止, 造成细胞坏死; (3) 可使 $\beta$ 细胞内质网的钙离子耗竭, 引发内质网应激效应, 导致细胞凋亡; (4) 通过诱导鸟苷酸环化酶(guanylcyclase), 激活 cGMP 依赖性蛋白激酶 PKG, 最终导致介导细胞凋亡的 *c-fos* 的活化而使细胞凋亡; (5) 激活 MAPK 信号通路, 使 *c-fos* 的活化而发生细胞凋亡。研究已发现, 抑制 NO 产生能够明显改善 $\beta$ 细胞的功能, 从而阻止或者延缓 NOD (non-obese diabetic) 小鼠糖尿病的发

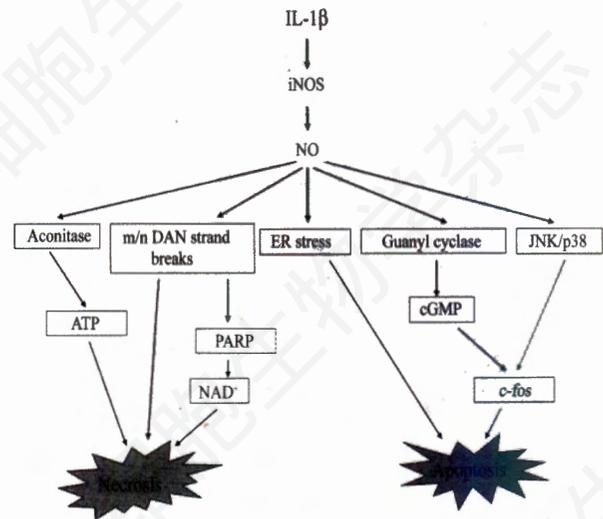


图 1 NO 介导 $\beta$ 细胞死亡的模式图<sup>[14]</sup>

NO 可通过不同的途径诱导 $\beta$ 细胞坏死和凋亡: 诱导 $\beta$ 细胞坏死主要通过抑制顺乌头酸酶的活性和刺激 DNA 片段的断裂, 使烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD<sup>+</sup>)和 ATP 耗竭, 从而导致细胞坏死; 诱导 $\beta$ 细胞凋亡主要是通过诱导内质网膜压力、增强鸟苷酸环化酶以及 JNK/p38 信号通路的活性, 从而诱导细胞核内 *c-fos* 基因表达, 导致细胞凋亡。

生<sup>[11]</sup>。但是, 目前也有证据表明 NO 与 $\beta$ 细胞死亡没有因果关系。剔除 iNOS 基因的 NOD 小鼠不能抑制由 IL-1 $\beta$  诱导的 $\beta$ 细胞死亡<sup>[15]</sup>。研究还发现, 一种叫 RX871024 的试剂, 能够降低 $\beta$ 细胞内 NO 的产生, 但是不能够阻止 IL-1 $\beta$  引起的 $\beta$ 细胞死亡<sup>[16]</sup>。

**1.2.2 非 NO 依赖方式介导 $\beta$ 细胞死亡** NO 并不是导致 $\beta$ 细胞死亡的唯一因素, 在 $\beta$ 细胞内还存在“非 NO 依赖”诱导 $\beta$ 细胞死亡的方式, 目前发现的其中之一是 Fas/FasL 系统。Fas 及其配体 FasL 是近年来研究得最为深入的有关细胞凋亡的膜表面分子。在正常条件下, 啮齿类动物和人的胰腺 $\beta$ 细胞均可表达 FasL<sup>[17]</sup>, 但不能表达 Fas。IL-1 $\beta$  可诱导小鼠和大鼠正常胰岛 $\beta$ 细胞表达 Fas, 当诱导产生的 Fas 与 FasL 相结合时, 即可通过 Fas/FasL 系统介导 $\beta$ 细胞凋亡<sup>[18]</sup>, 其原理如图 2 所示。Fas 受体的细胞内部分含有一个死亡结构域, 其作用是传递“死亡”信号。Fas 受体的相关死亡区(Fas-associated death domain, FADD)通过其自身的“死亡区”与 Fas 的“死亡区”结合。FADD 还带有一个“死亡效应子”结构域(death-effector domain, DED), 能与 Pro-caspase-8 的 DED 结合形成一个活性复合物, 使 Pro-caspase-8 被裂解激活, 以异四聚体(两个小亚基单位和两个大亚基单位)的方式释放到胞浆中。活化的

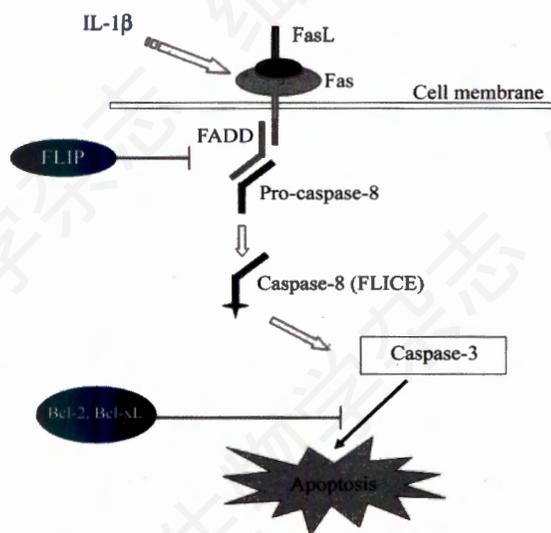


图2 Fas/FasL系统诱导的 $\beta$ 细胞凋亡模式图<sup>[18]</sup>

IL-1 $\beta$ 可诱导 $\beta$ 细胞表达跨膜蛋白Fas, Fas与其配体FasL结合, 形成Fas功能复合体, 此复合体与Fas受体的相关死亡区FADD结合后便激活pro-caspase-8, 并使其裂解产生有功能的caspase-8, 再激活caspase-3, 引起 $\beta$ 细胞凋亡。FLIP与Fas功能复合体结合后, 能够抑制Fas信号的传递; 抗凋亡基因Bcl-2和Bcl-xL的表达也能抑制Fas信号的传递, 从而阻止细胞凋亡。

caspase-8在细胞内可激活下游执行细胞凋亡的caspase包括caspase-3, 从而导致细胞凋亡<sup>[19]</sup>。FLIP [FLICE (FADD-like IL-1 $\beta$ -converting enzyme)-inhibitory protein]与凋亡抑制基因Bcl-2和Bcl-XL均能抑制Fas/FasL凋亡信号的转导, 保护 $\beta$ 细胞免受IL-1 $\beta$ 细胞毒性。研究发现, Fas受体缺陷能阻止NOD小鼠糖尿病的发生; 在 $\beta$ 细胞内通过转基因技术表达突变的FADD, 可抑制由Fas/FasL诱导的 $\beta$ 细胞凋亡, 从而延缓了NOD小鼠患糖尿病的时间<sup>[20]</sup>。另外, 过量表达FLICE能够抑制IL-1 $\beta$ 诱导的caspase-8的活化, 从而降低了IL-1 $\beta$ 介导的 $\beta$ 细胞凋亡。

## 2 IL-1 $\beta$ 介导的 $\beta$ 细胞信号通路

IL-1家族包括: IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 以及IL-1受体拮抗物(IL-1 receptor agonist, IL-1Ra)<sup>[22]</sup>。IL-1Ra是一种抗炎症细胞因子, 是IL-1 $\beta$ 的天然拮抗剂, 能够与IL-1 $\beta$ 结合, 但不引起任何信号传递<sup>[3]</sup>。研究表明, 重组IL-1Ra能阻止高浓度葡萄糖诱导的 $\beta$ 细胞死亡, 并增强 $\beta$ 细胞功能。研究还发现, IL-1Ra能够保护细胞免受IL-1 $\beta$ 毒性, 可以阻止低剂量链脲霉素引起的糖尿病; 过量表达IL-1Ra还能够增强大鼠胰岛 $\beta$ 细胞的增殖<sup>[8]</sup>, 提高胰岛移植的成活率等。由此可见,  $\beta$ 细胞内IL-1Ra与IL-1 $\beta$ 的平衡在糖尿病的病理发展过程中发挥重要作用<sup>[6]</sup>。

IL-1 $\beta$ 对 $\beta$ 细胞的生物学效应依赖于它所介导的信号途径。IL-1 $\beta$ 在 $\beta$ 细胞内的信号转导是从与受体结合开始的。 $\beta$ 细胞存在两种膜结合的IL-1受体<sup>[9,23]</sup>: I型受体(IL-1R<sub>I</sub>)和II型受体(IL-1R<sub>II</sub>)。低亲和力的IL-1R<sub>I</sub>是具有活性的信号转导受体, 它与IL-1结合后, 在IL-1受体辅助蛋白(IL-1R1 accessory protein, IL-1RAcP)的帮助下, 形成具有高度亲和力的IL-1R<sub>I</sub>/IL-1RAcP复合物<sup>[10,11]</sup>。此复合物的形成是IL-1 $\beta$ 信号转导的关键步骤, IL-1 $\beta$ 主要是通过它将胞外信号传递到胞内。IL-1R<sub>II</sub>是不具活性的受体, 它与IL-1R<sub>I</sub>竞争结合IL-1, 抑制信号传递<sup>[12]</sup>。IL-1R<sub>I</sub>具有GTP酶活性, 当IL-1R<sub>I</sub>被激活时, 能够迅速水解GTP释放能量, 在接头蛋白髓样分化因子88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88)的协助下, 招募IRAK(IL-1R activated kinase), 并结合于IL-1R<sub>I</sub>/IL-1RAcP复合物<sup>[13,24]</sup>。随后IRAK结合并激活TNF受体相关因子(TNF receptor associated factor, TRAF), 进行下游的信号传递。在 $\beta$ 细胞内, 对IL-1 $\beta$ 信号途径的研究主要集中在受体水平的调控。已有报道, 受体IL-1R<sub>I</sub>缺陷可延缓NOD小鼠患糖尿病的时间<sup>[25]</sup>; 过量表达IL-1R<sub>II</sub>能够保护 $\beta$ 细胞免受IL-1 $\beta$ 细胞毒性<sup>[14]</sup>; 突变失活接头蛋白MyD88也能阻止SD大鼠糖尿病的发生。目前临床上正在开发抑制IL-1 $\beta$ 受体活性的专一性药物, 目前最为有效的是IL-1 trap, 它不但能够完全的抑制由IL-1 $\beta$ 引起的细胞死亡<sup>[16,26]</sup>, 而且其半衰期比较的长, 具有高度亲和力, 目前已经进入临床试验阶段, 有望成为治疗糖尿病的优良药物。

IL-1 $\beta$ 可以激活多条下游信号通路, 包括MAPK、NF $\kappa$ B、蛋白激酶C (protein kinase C, PKC), 钙离子(Ca<sup>2+</sup>)以及PI3K-PKB等信号通路, 这些信号通路都与 $\beta$ 细胞的功能密切相关, 其中, Ca<sup>2+</sup>信号通路与线粒体的功能和胰岛素的分泌有关系; 而PI3K-PKB信号通路能够影响胰岛素效应通路, 与体内胰岛素抵抗的产生密切相关。但在所有上述通路中, MAPK、NF $\kappa$ B和PKC信号通路与 $\beta$ 细胞功能联系最为紧密, 且在 $\beta$ 细胞功能失调中发挥重要作用, 下面将分别介绍这三条信号通路。

### 2.1 IL-1 $\beta$ 与MAPK信号通路

MAPK是广泛表达的丝氨酸/酪氨酸激酶, 在哺乳动物细胞内信号转导中起重要作用, MAPKs包括3个主要家族: ERK、JNK和p38。ERK、JNK和p38可被细胞外刺激包括细胞因子、热激、渗透压、内毒素、紫外线等激活。 $\beta$ 细胞对MAPK信号通路很敏感, 且 $\beta$ 细胞的成熟能够进一步增加MAPK的活性<sup>[14,20]</sup>, 这也从另一个方面表明 $\beta$ 细胞对IL-1 $\beta$ 细胞毒性的易

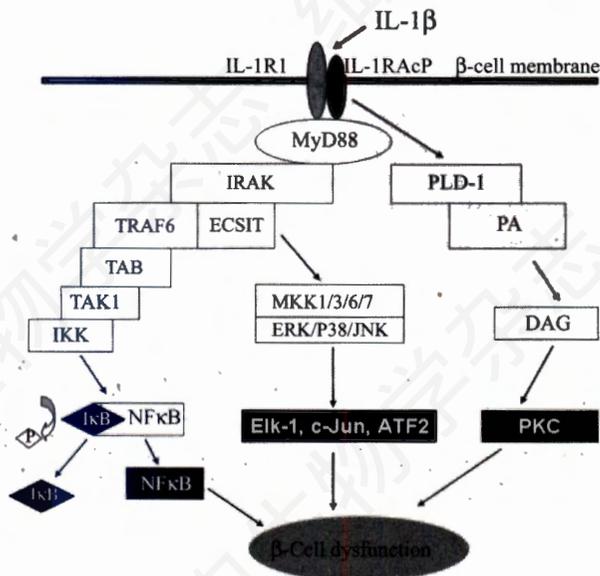


图3 IL-1信号通路模式图<sup>[4]</sup>

IL-1 $\beta$ 与I型受体IL-1R<sub>1</sub>结合,在IL-1受体辅助蛋白IL-1RAcP的帮助下,形成具有高度亲和力的IL-1R<sub>1</sub>/IL-1RAcP复合物,再在接头蛋白MyD88的协助下,招募IL-1受体激活激酶IRAK,使其与IL-1R<sub>1</sub>/IL-1RAcP复合物相结合,IRAK能与TNF结合并激活TNF受体相关因子TRAF,然后分别激活MAPK、NF $\kappa$ B以及PKC等信号通路,从而引起 $\beta$ 细胞功能失调。

受性。IL-1 $\beta$ 是MAPK信号通路的强力激活者。IL-1 $\beta$ 与其受体结合后引起一系列激酶级联反应:即MAPKKK磷酸化MAPKK,MAPKK磷酸化MAPK,最终导致ERK、JNK与p38信号通路的活化<sup>[19,27]</sup>(图3)。研究已显示,此三条通路与 $\beta$ 细胞死亡有着直接的联系,分别使用ERK与p38抑制剂可部分抑制由IL-1 $\beta$ 引起的 $\beta$ 细胞死亡,联合使用ERK与p38抑制剂可完全抑制IL-1 $\beta$ 引起的 $\beta$ 细胞死亡<sup>[22]</sup>。另外还发现,JNK是MAPK信号通路中表达最强的激酶,且优先被激活。通过过量表达JNK的支架蛋白IB-1(islet-brain-1),能够完全抑制IL- $\beta$ 引起的 $\beta$ 细胞凋亡<sup>[3,28]</sup>。使用小分子的JNK抑制剂也可以阻止由IL-1 $\beta$ 引起的 $\beta$ 细胞活性的下降<sup>[29]</sup>。蛋白组学分析发现,经IL-1 $\beta$ 处理的大鼠胰岛,可使半乳糖凝集素-3(galectin-3,gal-3)大量表达,过量表达gal-3能够完全抑制JNK的活性,从而抑制由IL-1 $\beta$ 诱导的细胞凋亡<sup>[23,30]</sup>。

Ca<sup>2+</sup>信号在MAPK信号通路的激活中也发挥着重要作用<sup>[20,31]</sup>,研究发现,使用L型Ca<sup>2+</sup>通道的抑制剂可以抑制ERK、JNK的激活,阻止IL-1 $\beta$ 诱导的 $\beta$ 细胞凋亡<sup>[21,32]</sup>。我们目前的研究也显示,用Ca<sup>2+</sup>通道抑制剂尼莫地平(nimodipine)或ERK信号通路抑制剂PD98059处理大鼠胰岛,均能抑制由IL-1 $\beta$ 和葡萄糖诱导的大鼠胰岛 $\beta$ 细胞凋亡与胰岛素分泌以及ERK

信号通路的激活。我们的研究还显示, Ca<sup>2+</sup>添加剂ionomycin或SERCA[sarco(endo)plasmicreticulumCa<sup>2+</sup>-ATPase]抑制剂thapsigargin均能增强IL-1 $\beta$ 诱导的大鼠胰岛ERK信号通路的活化;而细胞内Ca<sup>2+</sup>螯合剂BAPTA/AM[bis-(o-aminophenoxy)-N,N,N',N'-tetraacetic acid-acetoxymethyl]却能降低IL-1 $\beta$ 诱导的大鼠胰岛ERK信号通路的活化。因此, Ca<sup>2+</sup>与ERK信号通路在IL-1 $\beta$ 诱导的 $\beta$ 细胞凋亡和葡萄糖刺激的胰岛素分泌中起着重要的作用。

## 2.2 IL-1 $\beta$ 与NF $\kappa$ B信号通路

NF $\kappa$ B是由一系列Rel家族的二聚体组成。在哺乳动物中,共鉴定出5个Rel蛋白,分别是p50、p52、c-Rel、p65和RelB。在正常情况下,NF $\kappa$ B与胞浆中的I $\kappa$ B结合,处于非活性状态;当IL-1 $\beta$ 刺激 $\beta$ 细胞时,IL-1 $\beta$ 与其受体结合后,先募集接头蛋白TRAF6,然后在接头蛋白TAB-1和TAK-1(transforming growth factor  $\beta$ -activated kinase-1)的参与下,激活IKK,IKK可使I $\kappa$ B磷酸化,以导致I $\kappa$ B被泛素化降解,进而使NF $\kappa$ B释放并定位到细胞核内,最终激活NF $\kappa$ B信号通路(图3)。激活后的NF $\kappa$ B信号通路可引起 $\beta$ 细胞内一系列生理效应:(1)使Isl-1和Pdx-1的表达下降, $\beta$ 细胞功能失调;(2)诱导iNOS基因大量表达,导致NO在 $\beta$ 细胞中累积;(3)诱导趋化因子,如单核细胞趋化因子-1(monocyte chemoattractment protein-1, MCP-1)表达上升;(4)诱导SERCA-2b的表达下降, $\beta$ 细胞内质网的钙离子耗竭,引起内质网应激,导致细胞凋亡。

与其他细胞类型相比, $\beta$ 细胞内NF $\kappa$ B信号通路能被快速激活,并且维持稳定的活性。研究表明,降低或抑制NF $\kappa$ B的活性,都能明显改善 $\beta$ 细胞功能。表儿茶精(epicatechin)能抑制NF $\kappa$ B信号通路的活性,从而抑制了IL-1 $\beta$ 对 $\beta$ 细胞系RINm5F和大鼠胰岛的细胞毒性<sup>[33]</sup>。另外,通过包含I $\kappa$ B抑制剂的腺病毒转染 $\beta$ 细胞系、大鼠及人的胰岛均能降低由IL-1 $\beta$ 引起的细胞凋亡<sup>[34]</sup>。

## 2.3 IL-1 $\beta$ 与PKC信号通路

PKC属于丝氨酸/苏氨酸(Ser/Thr)蛋白激酶家族,目前已鉴定出11种同分异构体(isoform),其中PKC- $\delta$ 和PKC- $\alpha$ 主要在胰岛与 $\beta$ 细胞系中表达。研究表明,IL-1 $\beta$ 能够激活PKC信号通路,当IL-1 $\beta$ 与受体结合后,在接头蛋白MyD88的参与下,激活磷脂酶D-1(phospholipase D-1, PLD-1),诱导产生二酯酰甘油(diacylglycerol, DAG),而DAG是PKC的强力激活剂,从而导致PKC信号通路的活化<sup>[35]</sup>(图3)。

PKC 信号通路与 IL-1 $\beta$  诱导的  $\beta$  细胞凋亡密切相关。IL-1 $\beta$  能够诱导 PKC- $\delta$  定位于胰岛素分泌细胞的细胞膜上, 导致  $\beta$  细胞凋亡。使用 PKC 抑制剂或过量表达 PKC- $\delta$  突变底物都能够阻止 iNOS 基因的表达和 NO 的产生, 进而抑制由 IL-1 $\beta$  引起的  $\beta$  细胞功能失调。研究还发现, PKC- $\delta$  的抑制剂能够通过降低 iNOS mRNA 的稳定性来阻止 NO 的生成<sup>[36]</sup>。

#### 2.4 信号通路的交叉

IL-1 $\beta$  诱导激活的 MAPK、NF $\kappa$ B 以及 PKC 三条信号通路不是彼此孤立的发挥作用, 而是形成一个复杂的信号网络系统, 共同传递“死亡”信号, 引起细胞死亡反应。目前研究发现, JNK 信号通路的激活能够显著增强 NF $\kappa$ B 信号通路的活性, 而 NF $\kappa$ B 信号通路的激活又依赖于 ERK 的活性与 Ca<sup>2+</sup> 的内流<sup>[37]</sup>。另外, 此三条信号通路均能够诱导 NO 的产生, 并且是协同诱导 NO 的产生。同时阻断两条或者以上信号通路能够完全抑制糖尿病的发生。对于信号通路如何交叉传递信号, 目前还处于初步探索阶段, 需要进一步的深入探讨。

### 3 小结

综上所述, IL-1 $\beta$  对  $\beta$  细胞的生物学效应与其信号通路密切相关, 由此而介导的  $\beta$  细胞功能损伤是糖尿病的重要发病机制。目前, 研究的重点主要在于各条信号通路的调控及信号通路的交叉, 以及寻找更多信号通路的效应分子。深入研究针对由 IL-1 $\beta$  介导的  $\beta$  细胞损伤的干预, 必将有利于我们找到崭新而有效的预防和治疗糖尿病的药物靶点。

### 参考文献(References)

- [1] Wild S *et al. Diabetes Care*, 2004, **27**: 1047
- [2] Mathis D *et al. Nature*, 2001, **414**: 792
- [3] Maedler K *et al. Horm Res*, 2004, **62**: 67
- [4] Donath MY *et al. J Mol Med*, 2003, **81**: 455
- [5] Maedler K *et al. J Clin Invest*, 2002, **110**: 851
- [6] Donath MY *et al. Diabetes*, 2005, **54**: S108
- [7] Poitout V *et al. J Nutr*, 2006, **136**: 873
- [8] Andersson AK *et al. Mol Cell Endocrinol*, 2005, **240**: 50
- [9] Oetjen E *et al. Diabetologia*, 2007, **50**: 1678
- [10] Bratanova-Tochkova TK *et al. Diabetes*, 2002, **51**: S83
- [11] Veluthakal R *et al. Jop*, 2006, **7**: 593
- [12] Hoorens A *et al. Diabetes*, 2001, **50**: 551
- [13] Steer SA *et al. PLoS Med*, 2006, **3**: e17
- [14] Eizirik DL *et al. Diabetologia*, 2001, **44**: 2115
- [15] Liu D *et al. Diabetes*, 2000, **49**: 1116
- [16] Zaitseva II *et al. Biochem Biophys Res Commun*, 2006, **347**: 1121
- [17] Siegel RM *et al. Science*, 2000, **288**: 2354
- [18] Curtin JF *et al. Cell Signal*, 2003, **15**: 983
- [19] Chan FK *et al. Science*, 2000, **288**: 2351
- [20] Allison J *et al. J Immunol*, 2005, **175**: 293
- [21] Medema JP *et al. J Biol Chem*, 1998, **273**: 3388
- [22] Akira S *et al. Nat Immunol*, 2001, **2**: 675
- [23] Télez N *et al. Gene Ther*, 2005, **12**: 120
- [24] MacGillivray MK *et al. J Biol Chem*, 2000, **275**: 23509
- [25] Thomas HE *et al. Diabetes*, 2004, **53**: 113
- [26] Rydgren T *et al. Diabetes*, 2006, **55**: 1407
- [27] Andersen NA *et al. Diabetologia*, 2000, **43**: 1389
- [28] Nikulina MA *et al. Cytokine*, 2003, **24**: 13
- [29] Bonny C *et al. Diabetes*, 2001, **50**: 77
- [30] Karlens AE *et al. Biochem Biophys Res Commun*, 2006, **344**: 406
- [31] Støring *et al. Endocrinology*, 2005, **146**: 3026
- [32] Maedler K *et al. Diabetes*, 2004, **53**: 1706
- [33] Kim MJ *et al. Biochem Pharmacol*, 2004, **68**: 1775
- [34] Giannoukakis N *et al. J Biol Chem*, 2000, **275**: 36509
- [35] Carpenter L *et al. Diabetes*, 2002, **51**: 317
- [36] Carpenter L *et al. J Biol Chem*, 2001, **276**: 5368
- [37] Larsen L *et al. Diabetologia*, 2005, **48**: 2582

## IL-1 $\beta$ Signaling and $\beta$ Cell Function

Shan-Gang Zhao, Hong-Qiang Fei, Bin Zhao, Qin Wang\*

(Laboratory of Signal Transduction, College of Life Science and Biotechnology, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China)

**Abstract** Pancreatic islet  $\beta$ -cell dysfunction occurs in diabetes mellitus, leading to absolute or relative insulin deficiency, thus causing hyperglycemia. Recent studies show that there is a close relationship between diabetes mellitus and inflammation. Intra-islet inflammatory mediators seem to trigger a final pathway leading to  $\beta$ -cell death in diabetes. Interleukin-1 $\beta$  is a potent inflammatory cytokine, which plays a central role in  $\beta$ -cell dysfunction in diabetes mellitus via activating MAPK, NF $\kappa$ B or PKC signal pathway.

**Keywords** interleukin-1 $\beta$ ;  $\beta$ -cell; death; diabetes

Received: September 29, 2007 Accepted: January 15, 2008

This work was supported by the Shanghai Pujiang Program (No.05PJ14073)

\*Corresponding author. Tel: 86-21-34204843, Fax: 86-21-34205709, E-mail: qwangsm@sjtu.edu.cn