

- 4024.
- [26] Ragno P., et al., 1995, *Eur. J. Biochem.*, **233**: 514-519.
- [27] Saunders D. N., et al., 1998, *J. Biol. Chem.*, **273**: 10965-10971.
- [28] Harrop S. J., et al., 1999, *Structure.*, **7**:43-54.
- [29] 周红明等, 1997, *科学通报*, **42**:757-760.
- [30] Patrizia D. E., et al., 1999, *Mol. Biol. Cell.*, **10**(1): 23-33.
- [31] Edelberg J. M., et al., 1991, *Biochem. J.*, **276**: 785-791.
- [32] Jerzy J., et al., 1997, *Nature*, **387**:561.
- [33] Cao Y. H., and Cao R. H., 1999, *Nature*, **398**:381.
- [34] 杨嘉树等, 1998, *中国生物化学与分子生物学学报*, **14**:156-163.
- [35] 杨嘉树等, 1998, *中国生物化学与分子生物学学报*, **14**:164-169.

## 转录因子 NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B

向国胜 孙方臻

(中国科学院发育生物学研究所 北京 100080)

可与  $\kappa$ appa 基因相结合的核因子 NF- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ appa gene binding) 是研究得最为广泛的转录因子之一。该因子由 Baltimore 等人首先在 B 淋巴细胞发现<sup>[1]</sup>, 后来发现它广泛存在于其他类型细胞中。NF- $\kappa$ B 具有如下特征: 对外界信号的刺激反应迅速, 控制广泛的基因表达, 在免疫及炎症反应中起中心作用以及在胚胎发育中充当信号分子。本文就 NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B $\alpha$  的结构、调节和功能作一综述。

### 一、分类及结构

转录因子 NF- $\kappa$ B 常以结构上相关的蛋白质家族成员组成的同源或异源二聚体的形式与其抑制蛋白 I $\kappa$ B (inhibitor- $\kappa$  binding) 结合存在于细胞质中。NF- $\kappa$ B 的最显著特征是接受外界信号刺激后快速由细胞质向细胞核转移。NF- $\kappa$ B 每个成员在 N 末端含有大约 300 氨基酸残基组成的保守的 Rel 同源域 (RHD)。Rel 同源域中存在 DNA 结合域、二聚化域以及核定位信号。迄今为止, 已证明在哺乳类细胞中有五种 NF- $\kappa$ B 家族成员<sup>[2-5]</sup>, 它们是 RelA (p65)、C-Rel (Rel)、Rel B、NF- $\kappa$ B1 (p50/p105) 和 NF- $\kappa$ B2 (p52/p100)。在果蝇中, Relish、Dorsal、Dif (Dorsal-related immunity factor) 都是 NF- $\kappa$ B 的同源物。

I $\kappa$ B 家族蛋白在哺乳类细胞中发现有七种: I $\kappa$ B $\alpha$ 、I $\kappa$ B $\beta$ 、I $\kappa$ B $\gamma$ 、I $\kappa$ B $\epsilon$ 、Bcl-3、p100 和 p105。I $\kappa$ B 蛋白 (包括果蝇 *Drosophila* I $\kappa$ B 同源物 *Cactus*) 具备三个特征: 第一、含有保守的模体 (motif) —— 锚蛋白重复序列 (AR), AR 含 30-33 个氨基酸, 重复的数量从 3 到 7 个, 是连接 NF- $\kappa$ B/Rel 蛋白所必需的<sup>[6]</sup>; 第二、C 末端存在一个酸性域, 酸性域可能与 NF- $\kappa$ B 的 DNA 结合域形成一种分子间的相互作用<sup>[7]</sup>; 第三、富含 Pro、Glu/Asp、Ser 和 Thr 的 PEST 序列的存在, PEST 序列影响诱导的蛋白水解作用的速率<sup>[8]</sup>。

I $\kappa$ B 控制 NF- $\kappa$ B 的激活和调节。通过非共价结合, I $\kappa$ B 掩盖 NF- $\kappa$ B 的核定位信号 (NLS) 而阻止 NF- $\kappa$ B 的核转位。一旦受到信号分子 (如 TNF $\alpha$  或 LPS) 的刺激, NF- $\kappa$ B 就从 I $\kappa$ B 中释放出来, 进入核中调节基因的转录。在 NF- $\kappa$ B 诱导表达的靶基因的启动子或增强子区域, 存在一个顺式作用  $\kappa$ B 位点<sup>[4]</sup>。它们是由 10 个碱基组成的相同序列 5'-GGGPuNNPyPyCC-3' (Pu 表示 Purine, Py 表示 Pyrimidine)。NF- $\kappa$ B 就是通过 RHD 中 DNA 结合域与靶基因的  $\kappa$ B 位点结合来诱导这些相关基因的表达。由于 NF- $\kappa$ B 的刺激和激活不需要蛋白质的合成, 所以靶基因能得到快速有效的转录。

表 1 激活 NF- $\kappa$ B 的刺激物

| 分类      | 刺激物  | 分类       | 刺激物   |
|---------|--|----------|---|
| 细菌及细菌产物 | 弗氏志贺氏菌<br>结核分枝杆菌<br>细胞壁成分:脂多糖<br>胞壁酰多肽<br>毒素:葡萄球菌肠毒素 A 和 B (SEA、SEB)<br>中毒性休克综合征毒素 (TSST-1)<br>外毒素 B<br>霍乱毒素   | B 细胞丝裂原  | 抗表面 IgM   |
| 病毒      | 人体免疫缺陷病毒 I(HIV-1)<br>人体 T 细胞瘤病毒 I(HIL V-1)<br>B 型肝炎病毒 (HBV)<br>单纯疱疹病毒 I(HSV-1)<br>人体疱疹病毒 6(HHV6)<br>新城疫病毒<br>腺病毒<br>仙台病毒<br>埃-巴二氏病毒(非洲淋巴瘤病毒)(EVB)<br>巨细胞病毒(CMV)<br>鼻病毒(Rhinovirus)<br>流感病毒(Influenzavirus) | 其他丝裂原    | 血清<br>血小板衍生生长因子(PDGF)<br>血管内皮细胞生长因子(VEGF)   |
| 病毒产物    | 双链 RNA<br>Tax(来自 HTLV)<br>HBx(来自 HBV)<br>MHBS(来自 HBV)<br>EBNA-2(来自 EBV)<br>LMP(来自 EBV)   | 炎症细胞因子   | 肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF $\alpha$ )<br>淋巴毒素(LT、TNF $\beta$ )<br>白细胞介素-1 $\alpha$ 、 $\beta$ (IL-1 $\alpha$ 、 $\beta$ )<br>白细胞介素-2、17(IL-2、IL-17)<br>淋巴瘤抑制因子(LIF)<br>干扰素- $\gamma$<br>巨噬细胞集落刺激生长因子(M-CSF)<br>粒细胞/巨噬细胞集落刺激生长因子<br>白细胞三烯 B4(Leukotriene B4) |
| 真核寄生物   | 泰勒氏小梨浆虫  | 蛋白质合成抑制剂 | 茴香霉素(Anisomycine)<br>放线菌酮(cycloheximide)<br>吐根碱(Emetine)  |
| T 细胞丝裂原 | 抗原<br>凝集素(PHA、ConA)<br>钙离子载体(离子霉素、A23187)<br>抗 $\alpha$ 、 $\beta$ 类 T 细胞受体   | 物理性逆境    | 紫外线<br>电离辐射(X 和 $\gamma$ 射线)<br>低氧<br>部分肝切除   |
| T 细胞丝裂原 | 抗 CD3 抗体<br>抗 CD2 抗体<br>抗 CD28 抗体  | 氧化逆境     | 过氧化氢<br>臭氧<br>过氧化丁基<br>氧化脂  |
|         |  | 化学试剂     | 花萼海绵诱癌素 A(Cylyculin A)<br>冈田(软海绵)酸(Okadaic acid)<br>佛波酯(Phorbolsters)<br>神经酰胺(Ceramide)<br>毛喉素(forskolin, 一种 AMP 抑制剂)<br>白细胞激活因子(PAF)   |

文献参考[2,3,9]。

## 二、NF-κB/IκB 的激活信号及所调节的基因

很多刺激物能激活 NF-κB 的转录活性。

表 1 总结了能导致 NF-κB 激活的各类刺激信号<sup>[2,3,9]</sup>。NF-κB 的激活也能被多种免疫抑制剂、抗氧化剂阻止<sup>[4]</sup>(见表 2)。表 3 列出了受

NF-κB 控制诱导表达的一些基因。

表 2 NF-κB 激活的抑制剂

| 分类      | 抑制剂                         | 分类   | 抑制剂                                |
|---------|-----------------------------|------|------------------------------------|
| 免疫抑制剂   | 糖皮质激素<br>环孢素<br>水杨酸<br>阿司匹林 | 抗氧化剂 | 乙酰化胱氨酸<br>花生四烯酸<br>吡咯烷双硫脲<br>倍半萜内酯 |
| 抗炎症细胞因子 | IL-1<br>IL-10               | 其他   | 木霉菌素 cAMP IκBα<br>NO A20           |

文献参考[4,10]。

表 3 NF-κB 参与调节的基因

| 分类        | 基因产物  | 分类       | 基因产物   |
|-----------|---|----------|--|
| 细胞因子与生长因子 | 白细胞介素——(IL-2,3,6,8,12)<br>白细胞介素——1β(IL-1β)<br>肿瘤坏死因子 α(TNFα)<br>淋巴毒素(LT、TNFβ)<br>IP-10<br>巨噬细胞炎症蛋白 1α(MIP-1α)<br>巨噬细胞趋化蛋白(MCP-1/JE)<br>RANTES<br>粒细胞集落刺激因子(G-CSF)<br>巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)<br>粒/巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)<br>促红细胞生成素(EPO)<br>黑色素生长刺激活性(groα,β,γ/MGSA)<br>脑啡肽原(Proenkephalin)   | 急性期蛋白    | 血管紧张肽酶(Angiotensinogen)<br>血清淀粉状蛋白 A 前体(Serum amyloid A precursor)<br>补体因子 B<br>补体因子 C4<br>尿激酶型纤溶蛋白酶原激活子(uPA)  |
| 免疫受体      | 免疫球蛋白 κ 轻链(Ig-κ-LC)<br>T 细胞受体 β 链(T cell receptor β chain)<br>T 细胞受体 α 链(T cell receptor α chain)<br>主要组织相容性复合体 I(MHC-I)<br>主要组织相容性复合体 II(MHC-II)<br>β <sub>2</sub> -微球蛋白(β <sub>2</sub> -microglobin)<br>MHC-II 不变链(MHC-II invariant chain)<br>组织因子 I(Tissue factor I)<br>白细胞介素 2 受体 α 链(IL-2 receptor α chain)<br>抗原加工相关转运子(TAPI) | 转录因子及调节子 | C-Rel<br>p105<br>IκBα<br>Myc<br>干扰素调节因子 1(IRF-1)<br>干扰素调节因子 2(IRF-2)<br>A20  |
| 黏附分子      | 内皮细胞白细胞间黏附分子(ELAM-1)<br>血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)<br>细胞间黏附分子-1(ICAM-1)<br>黏膜的地址类细胞黏附分子(MAd-CAM-1)  | 炎症酶      | 诱导型一氧化氮合成酶(Inducible NO Synthase)<br>诱导型环加氧酶(Inducible Cyclooxygenase-2)<br>5-脂肪氧化酶(5-lipoxygenase)<br>胞质磷脂酶 A <sub>2</sub> (Cytosolic Phospholipase A <sub>2</sub> )  |
|           |   | 病毒       | 人体免疫缺陷病毒 1(HIV-1)<br>人体免疫缺陷病毒 2(HIV-2)<br>猿免疫缺陷病毒(大猩猩)(SIV mac)<br>巨大细胞病毒(Cytomegalovirus, CMV)<br>腺病毒(Adenovirus)<br>单纯疱疹病毒(Herpes Simplex Virus I, HSV-1)<br>猿病毒 40(SV-40)<br>人体神经营养性病毒(Human Neurotropic Virus) |
|           |   | 其他       | 穿孔素(Perforin)<br>波形纤维蛋白(Vimentin)<br>核心蛋白聚糖(Pecorin)   |

文献参考[2,3,9]。

### 三、降解调节

#### 1. I $\kappa$ B $\alpha$ 的诱导性降解

总结已有的实验结果, NF- $\kappa$ B 的激活是按下列次序发生的:

(1) NF- $\kappa$ B 的诱导剂对细胞的刺激导致 I $\kappa$ B $\alpha$  在 32、36 位丝氨酸的磷酸化<sup>[11]</sup>, 这种磷酸化由依赖于泛素蛋白(ubiquitin)化的 I $\kappa$ B $\alpha$  蛋白激酶介导<sup>[12]</sup>。

(2) 磷酸化的 I $\kappa$ B $\alpha$  接着在 1ys21、1ys22 上被泛素化<sup>[13]</sup>;

(3) 泛素化的 I $\kappa$ B $\alpha$  迅速被 26S 的蛋白酶体降解。

无论是磷酸化还是泛素化, 单独都不足以解离 NF- $\kappa$ B-I $\kappa$ B $\alpha$  复合物, 自由的 NF- $\kappa$ B 只有在 I $\kappa$ B $\alpha$  降解后才能释放出来<sup>[14]</sup>。

#### 2. I $\kappa$ B 激酶

I $\kappa$ B 激酶 (IKK) 的活性存在于高分子量 (大于 600kD) 复合物中<sup>[15,16]</sup>, 其中激酶亚基 IKK $\alpha$  和 IKK $\beta$  在体内靠亮氨酸拉链发生相互作用。IKK 复合物中第三种蛋白 IKK $\gamma$  (也叫 NEMO 或 IKKAP) 也已鉴定<sup>[17]</sup>, 它不含催化激酶结构域。IKK $\alpha$  和 IKK $\beta$  涉及到 TNF $\alpha$  或 IL-1 连接到细胞表面后 NF- $\kappa$ B 的激活, 但它们在激活复合物中各自所起作用有所不同。

基因打靶 (gene targeting) 工作表明, IKK $\alpha$  诱导的 NF- $\kappa$ B 激活指导了小鼠早期皮肤和骨骼发育的关键步骤<sup>[18]</sup>。Delhase 等人发现 IKK $\beta$  上的变异明显地抑制细胞因子或 NIK 诱导的 IKK 活性, 而 IKK $\alpha$  的变异则没有这种效果<sup>[19]</sup>。在 IKK $\beta$ -/- 鼠中, 肝细胞的凋亡是由 TNF $\alpha$  诱导引起的<sup>[2-5,20]</sup>。当把 IKK $\beta$ -/- 鼠与 TNFR-/- 鼠杂交时, 能避免 IKK $\beta$ -/- 鼠在胚胎期死亡。另外, 来自 IKK $\beta$ -/- 小鼠的成纤维细胞在 TNF $\alpha$  作用下也易于凋亡。

由此可知, TNF $\alpha$  和 IL-1 是通过 IKK $\beta$  而不是 IKK $\alpha$  来激活 NF- $\kappa$ B 活性的。IKK $\alpha$  和 IKK $\beta$  在早期发育中所起作用是很重要的、不同的, 不能互相替代。

#### 3. I $\kappa$ B $\alpha$ 的蛋白泛素化

NF- $\kappa$ B 的激活由它的抑制亚基 I $\kappa$ B 蛋白来控制。而 I $\kappa$ B 的降解要经过泛素蛋白-蛋白酶体途径。I $\kappa$ B $\alpha$  被包含 I $\kappa$ B 激酶在内的巨大的多亚基复合体所诱导产生磷酸化, 是蛋白泛素化的前提。已知泛素蛋白连接酶 Skp 1/Cull 1/F-box protein FWD1 介导了 I $\kappa$ B $\alpha$  依赖于泛素蛋白的降解<sup>[21]</sup>, 而且 FWD1 充当了磷酸化 I $\kappa$ B $\alpha$  的细胞内受体的作用。这个复合体可能通过控制 I $\kappa$ B 蛋白的稳定性在 NF- $\kappa$ B 的转录调节中起关键作用。

#### 4. 蛋白酶体和降解

I $\kappa$ B 蛋白磷酸化、泛素化后又如何选择性地被蛋白酶体降解? 对其机制还不清楚。总的说来, 磷酸化和泛素化使 I $\kappa$ B $\alpha$  的构象能被蛋白酶体选择性地识别, 而额外的修饰 (如 42 位酪氨酸的磷酸化) 则可能抑制这种识别。最近, 来自酵母蛋白酶体的三维结构表明, 要降解的蛋白质必须经过一个小孔进入这个结构<sup>[22]</sup>。这暗示, I $\kappa$ B 不是与 NF- $\kappa$ B 复合物结合一起被降解, 而是要与 NF- $\kappa$ B 稍脱离, 成线状进入蛋白酶体。

#### 5. I $\kappa$ B $\alpha$ 与 I $\kappa$ B $\beta$ 在降解调节上的比较

信号诱导的 I $\kappa$ B $\alpha$  的降解依赖于完整的 C 端 PEST 区域的存在, 以及 32、36 位丝氨酸残基上所诱导的磷酸化。这种磷酸化可能打靶该分子在多个残基位置进行蛋白泛素化, 其中赖氨酸 21 和 22 起着重要作用<sup>[23]</sup>。蛋白泛素化又打靶 I $\kappa$ B $\alpha$  分子经 26S 蛋白酶体降解<sup>[13]</sup>。由于 I $\kappa$ B $\alpha$  分子最早得到分离和鉴定, 所以它在 NF- $\kappa$ B 激活中所起作用也研究得最为清楚。

作为 NF- $\kappa$ B 抑制蛋白的 I $\kappa$ B $\alpha$  和 I $\kappa$ B $\beta$  在调节 NF- $\kappa$ B 激活时显示出一些共同性和差异性。一方面, 他们的降解涉及到 I $\kappa$ B 蛋白 N 末端丝氨酸残基的磷酸化, 以及泛素蛋白-蛋白酶体途径, 还必需 C 末端 PEST 区域的存在。另一方面导致他们降解的信号途径又有基本的不同:

第一, 尽管 PMA、TNF、LPS 和 IL 都能诱导 I $\kappa$ B $\alpha$  的降解, 但只有 LPS 和 IL-1 诱导 70Z/

3 细胞中 I $\kappa$ B $\beta$  的降解,然而在不同的细胞类型中,I $\kappa$ B $\beta$  似乎也因 TNF $\alpha$  的诱导而降解;

第二,I $\kappa$ B $\alpha$  降解较 I $\kappa$ B $\beta$  快,而且 I $\kappa$ B $\alpha$  降解后,又快速合成,因为 I $\kappa$ B $\alpha$  的启动子是由 NF- $\kappa$ B 正调节的,而 I $\kappa$ B $\beta$  在刺激终止前是不再合成的;

第三,I $\kappa$ B $\alpha$  的 32、36 位丝氨酸的磷酸化是诱导型的,是诱导 I $\kappa$ B $\alpha$  降解必需的;而 I $\kappa$ B $\beta$  蛋白 19 或 23 位的丝氨酸的磷酸化可以是组成型的。因此,尽管是 I $\kappa$ B $\beta$  降解必需的,但不构成使 I $\kappa$ B $\beta$  降解的信号诱导事件;

第四,I $\kappa$ B $\alpha$  蛋白 21、22 位赖氨酸残基是 I $\kappa$ B $\alpha$  降解必需的,但 I $\kappa$ B $\beta$  蛋白 N 末端唯一的赖氨酸残基(19 位),不是 I $\kappa$ B $\beta$  降解绝对必需的,因为 19 位赖氨酸末端的变异,不会阻止信号诱导对变异的 I $\kappa$ B $\beta$  的降解;

第五,近来的工作关注在 I $\kappa$ B $\beta$  介导 NF- $\kappa$ B 持久激活的机制上。NF- $\kappa$ B 激活后,通过结合到 I $\kappa$ B $\alpha$  启动子 NF- $\kappa$ B 位点上导致 I $\kappa$ B $\alpha$  mRNA 水平的上调。新合成的 I $\kappa$ B $\alpha$  随继进入胞质,而与自由的 NF- $\kappa$ B 结合使之失活。然而在持久的 NF- $\kappa$ B 激活过程中,有些 NF- $\kappa$ B 有抵制胞质中停留而进入核区启动转录的能力。现已清楚,I $\kappa$ B $\beta$  降解后,新合成的 I $\kappa$ B $\beta$ (基本上不被磷酸化)能与自由的 NF- $\kappa$ B 结合,阻止 NF- $\kappa$ B 与 I $\kappa$ B $\alpha$  作用。而且,未磷酸化的 I $\kappa$ B $\beta$  是不能掩盖 NF- $\kappa$ B 的 NLS 或 DNA 结合域的,结合 I $\kappa$ B $\beta$  的 NF- $\kappa$ B 仍能进入核中保持转录活性,因此,新合成但没磷酸化的 I $\kappa$ B $\beta$  显然充当了 NF- $\kappa$ B 的分子伴侣,并维持它的活性。

#### 四、NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B 的生物学功能

##### 1. NF- $\kappa$ B/Rel 在调节免疫反应中的作用

###### (1) NF- $\kappa$ B 在淋巴细胞中的作用

在产生抗体的成熟 B 细胞中,NF- $\kappa$ B 一直是活性核蛋白<sup>[4]</sup>。Rel B 像 C-Rel 一样,是脾脏和胸腺细胞中组成性 NF- $\kappa$ B 活性的一个常见成员。NF- $\kappa$ B 能通过普通的细胞激活剂(包括 LPS、CD40 配基和抗原-受体的交联)调节 B

细胞的激活和增殖,而且不同的 NF- $\kappa$ B/Rel 二聚体可能调节免疫球蛋白重链的转型<sup>[24]</sup>。

NF- $\kappa$ B/Rel 在 T 细胞激活的调节中也起作用<sup>[24]</sup>。T 细胞的激活和随后的增殖依赖于 c-Rel,因为缺乏 c-Rel 的 T 细胞对大多数丝裂原(包括伴刀豆球蛋白 A 和抗原受体与 CD28 的交联)刺激不作出反应,而外源的 IL-2 能恢复 c-Rel 剔除鼠中 T 细胞的增殖能力。CD28 对 T 细胞的刺激诱导 c-Rel 结合到 IL-2 启动子上的 CD28 反应元件(CD28RE)上,而 CD28RE 就是一个可变的 NF- $\kappa$ B 结合位点。这点说明 c-Rel 在 IL-2 的转录调节中起作用。

###### (2) NF- $\kappa$ B 在单核细胞/巨噬细胞中的作用

单核细胞/巨噬细胞受细菌脂多糖(LPS)的刺激,快速地表达很多编码免疫调节蛋白和多肽的基因<sup>[25]</sup>。受 NF- $\kappa$ B 的诱导至少有 10 个基因在这些细胞中表达,它们编码的蛋白为: M-CSF、G-CSF、GM-CSF、TNF $\alpha$ 、IL-1、IL-6、TF、IL-2R $\alpha$ 、MCP-1/JE 和 NO 合成酶。

###### (3) NF- $\kappa$ B 在维持免疫平衡中的作用

p105 和 p100 前体在维持免疫系统的内部稳定中起重要作用。在缺乏 p105 和 p50 蛋白的小鼠上观察不到明显的发育上的免疫缺陷<sup>[24]</sup>,而表达 p50 但缺乏 p105 的小鼠发生慢性炎症。同样地,缺乏 p100 和 p52 蛋白的小鼠没有炎症表现,而仅缺乏 p100 前体的小鼠表现出胃增生、淋巴肿大和激活的 T 细胞产生的细胞因子增多<sup>[24,26]</sup>。

###### (4) 在呈递抗原细胞的分化中的作用

Rel B 和 p52 在呈递抗原细胞功能中起重要作用<sup>[27,28]</sup>。已发现 Rel B 的高表达局限于脾脏外周动脉淋巴鞘、淋巴结的深层皮质和胸腺髓质中发现的树突细胞中,而 p52 的生理性高水平局限于免疫系统的辅助系统中(包括滤泡树突细胞、树突细胞和 T 细胞节中的巨噬细胞)。树突细胞是潜在的呈递抗原细胞。在 Rel B $^{-/-}$ 鼠中,树突细胞数目明显减少,p52 $^{-/-}$ 和 Bcl-3 $^{-/-}$ 鼠则在依赖于 T 细胞的反应和生发

中心的形成都有缺陷。Rel-/-鼠对依赖于及不依赖于T细胞的抗原所发生的抗体反应都有缺陷,而p50-/-鼠仅对依赖于T细胞的抗原的反应有缺陷,但生发中心的形成是正常的。

## 2. NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B 在发育中的作用

### (1) 直接剔除 NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B $\alpha$ 成员后的结果

NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B在胚胎发育中的作用只是近年才有所发现<sup>[4]</sup>。Rel A(p65)剔除鼠在胚胎发育中就有缺陷,特别是源于加强了凋亡的肝细胞的退化。Rel B在胸腺发育中起作用。I $\kappa$ B $\alpha$ -/-鼠出生时是正常的,但随后进入一个萎缩期,大约出生后7天死亡。这些鼠的脾脏和胸腺减小,粒细胞生成作用增强,具有磷状皮肤。

### (2) 转染显性失活 I $\kappa$ B $\alpha$ 后的结果

最近,关于NF- $\kappa$ B在脊椎动物肢芽的形态发生中所起的作用得到证实。Kanegae等人发现Rel/NF- $\kappa$ B基因在发育的鸡肢芽的渐进带中有表达<sup>[29]</sup>。当Rel/NF- $\kappa$ B蛋白活性被带有显性失活的I $\kappa$ B $\alpha$ 的病毒载体感染抑制时,前后肢的发育就停滞。这说明Rel/NF- $\kappa$ B信号是四肢正常发育所必需的。Bushdid等人研究了*Drosophila* Dorsal蛋白的同源物NF- $\kappa$ B在脊椎动物发育中的作用,发现NF- $\kappa$ B对发育的肢芽近侧端组织者(顶端外胚层AER)的形成至关重要<sup>[30]</sup>。

这些结果首次证明,脊椎动物NF- $\kappa$ B蛋白在胚胎四肢形成过程中,在外胚层及基本间质之间转递生长因子信号。

### (3) 剔除 IKK 后的结果

最近,两个独立的研究组利用基因打靶技术获得了IKK $\alpha$ 缺陷小鼠<sup>[31,32]</sup>。这些小鼠在出生后不久死亡。结果表明,IKK $\alpha$ 的丧失干扰了多个形态学事件,包括四肢、骨骼的图式(patterning)以及表皮角质形成细胞的增殖和分化。

已表明,是IKK $\beta$ 而不是IKK $\alpha$ 负责了细胞因子对NF- $\kappa$ B的激活<sup>[33,34]</sup>。在Li等人的工作中,IKK $\beta$ 缺失鼠因为凋亡造成了肝细胞的严重缺失,在胚胎期12.5天到14天死亡。肝

细胞的凋亡似乎是由TNF $\alpha$ 诱导的,因为IKK $\beta$ -/-鼠与缺乏TNF $\alpha$ 受体的鼠杂交可避免胚胎的死亡。

## 3. NF- $\kappa$ B 在肿瘤发生和细胞凋亡中的作用

V-Rel原癌基因是从急性转化有复制缺陷的禽类逆转录病毒REV-T中分离的。感染小鼠在7到10天产生致死的肿瘤。这些肿瘤主要是生血细胞起源的,常存在淋巴细胞或髓样细胞这些标志。鸡胚成纤维细胞、脾细胞和骨髓细胞在体外也能被转化。除了内部不同的氨基酸差异外,V-Rel缺乏存在于细胞中的同源物Rel的C端转活域(反式激活域)。Rel的C端转活域(在V-Rel中缺失)可能在抗原瘤功能(如凋亡)的诱导中起作用。Rel的大量表达与发育着的鸡胚中大量细胞的凋亡和自吞噬作用相关<sup>[4]</sup>。

在几种人体肿瘤中观察到Rel位点的破坏<sup>[35]</sup>。另外,在人体B和T细胞肿瘤中观察到p52/p100基因转位现象,Bcl-3一直与少见的几种慢性淋巴瘤相关。这些都说明NF- $\kappa$ B与肿瘤发生有一定关系。近年的工作也说明,NF- $\kappa$ B的表达抑制了凋亡的发生<sup>[19,20,36]</sup>。在Rel A-/-小鼠胚胎发育中,可见肝细胞的凋亡。通过显性失活形式I $\kappa$ B $\alpha$ 的表达来抑制NF- $\kappa$ B的活性,发现某些类型的细胞在TNF $\alpha$ 刺激下易于凋亡。

因此,迄今为止,Rel/NF- $\kappa$ B家族的功能除了调节与炎症反应、免疫反应相关的基因的诱导表达外,还与免疫细胞和器官的功能分化、胚胎发育(特别是肝的发育)、细胞转化和凋亡等有关。而且,成员间在功能上缺乏互补性,因为缺少每个成员基因的鼠显示明显不同的缺陷。

## 参 考 文 献

- [1] Sen, R and D. Baltimore, 1986, *Cell*, **46**:705-716.
- [2] Patrick A. Baeuerle and Thomas Henkel, 1994, *Annu. Rev. Immunol.* **12**:141-179.
- [3] Ulrich Siebenlist, et al., 1994, *Annu. Rev. Cell Bio.* **10**:405-455.

- [4] Albert S., Baldin Jr, 1996, *Annu. Rev. Immunol.* **14**: 649-681.
- [5] Ghosh S., Michae L. J. M. et al., 1998, *Annu Rev. Immunol.* **16**:225-260.
- [6] Hatada EN., M. Naumann et al., 1993, *EMBO J.* **12**:2781-2788.
- [7] Ernst M. K. et al., 1995, *Mol. Cell. Biol.* **15**: 872-882.
- [8] Keith Brown, et al., 1997, *Mol. Cell. Biol.* **15**: 2809-2818.
- [9] Peter J. Barnes and Michael Karin, 1997, *New Engl. J. Med.* **336**:1066-1071.
- [10] Min-Jean Yin et al., 1998, *Nature*, **396**:77-80.
- [11] Britta-Mareen Traenckner et al., 1995, *EMBO. J.* **14**:2876-2883.
- [12] Zhijian J. Chen et al., 1996, *Cell* **84**:853-862.
- [13] Chen Z. et al., 1995, *Gene and Dev* **9**:1586-1597.
- [14] Michael J. May and Sankar Ghosh, 1998, *Immunology Today*, **19**:80-88.
- [15] Ebrahim Zandi et al., 1997, *Cell* **91**:243-252.
- [16] John D. Woronicz et al., 1997, *Science*, **278**: 866-869.
- [17] Mercurio F. et al., 1999, *Mol. Cell. Biol.* **19**:1526-1538.
- [18] Yinling Hu et al., 1999, *Science*, **284**:316-320.
- [19] Mireille Delhase et al., 1999, *Science*, **284**: 309-313.
- [20] Qiutang Li et al., 1999, *Science*, **284**:321-325.
- [21] Shigetsugu Hatakeyama et al., 1999, *Immunology*, **96**:3859-3963.
- [22] Michael J. May, 1999, *Science*, **284** (5412): 271-281.
- [23] Lucia Baldi et al., 1996, *J. Bio. Chem.* **271**: 376-379.
- [24] William C. Sha. et al., 1998, *J. Exp. Med.* **187**: 143-146.
- [25] Muller J. M. et al., 1993, *Immun. Biol.* **187**:253-256.
- [26] Guido Franzoso et al., 1998, *J. Exp. Med.* **187**: 147-159.
- [27] Liu Y. J. et al., 1996, *J. Exp. Med.* **184**: 1207-1211.
- [28] Weith F. et al., 1995, *Cell*, **80**:331-340.
- [29] Yumi Kanegae et al., 1998, *Nature*, **392**:611-614.
- [30] Paul B. Bushdid et al., 1998, *Nature*, **392**: 615-618.
- [31] Kiyoshi Takeda et al., 1999, *Science*, **284**:313-316.
- [32] Yinling Hu et al., 1999, *Science*, **284**:316-320.
- [33] Qiutang Li et al., 1999, *Science*, **284**:321-325.
- [34] Mireille Delhase et al., 1999, *Science*, **284**: 309-313.
- [35] Gilmore T. D. et al., 1996, *Oncogene*, **13**: 1367-1378.
- [36] Cun-Yu Wang et al., 1996, *Science*, **274**:784-789.

## P2z/P2x7 嘌呤能受体的研究进展

张 芹 彭黎明

(华西医科大学附属第一医院医学检验 成都 610041)

P2 受体是许多种类细胞共有的一类膜受体,能选择性地与胞外 ATP(ATP<sub>e</sub>)结合,产生多种生物效应。P2 受体不同于 P1 受体,因后者也是一类嘌呤能受体,但仅选择性识别腺嘌呤,现称为 A1、A2 受体。包括 ATP 在内的多种天然或合成的核苷酸对不同亚型的 P2 受体有着不同的激活能力,因此根据药理学性质将 P2 受体分为五类:P2<sub>x</sub>、P2<sub>y</sub>、P2<sub>u</sub>、P2<sub>z</sub> 和 P2<sub>t</sub>,其中前四种是 ATP 受体,而 P2<sub>t</sub> 则是血小板(PLT)表达的 ADP 受体<sup>[1]</sup>。P2<sub>z</sub> 受体有一个其他 P2 受体不具备的药理学特性:苯甲酰苯甲酸三磷酸腺苷(BzATP)对它的激活能力很

强。近几年,已分别从大鼠神经细胞、小鼠神经胶质细胞和人单核细胞克隆出来鼠或人 P2<sub>x7</sub> 受体<sup>[2-4]</sup>。研究发现,P2<sub>z</sub> 受体具有与 P2<sub>x7</sub> 受体相同的激活剂、拮抗剂等药理学特性和生理功能,因此将 P2<sub>z</sub> 受体归为 P2<sub>x</sub> 受体家族,称为 P2<sub>z</sub>/P2<sub>x7</sub> 嘌呤能受体<sup>[4]</sup>(以下简称 P2<sub>z</sub>/P2<sub>x7</sub>),是 P2 受体的一个亚型。由于 P2<sub>z</sub>/P2<sub>x7</sub> 有着非常独特而十分重要的生理功能,使其倍受科研人员的关注。本文对 P2<sub>z</sub>/P2<sub>x7</sub> 的分布、性质及其功能的研究进展作一综述。

本课题受国家自然科学基金资助(编号 39870296)。