

- 271.
- [6] Desmarais E. et al., 1998, *Nucl. Acids Res.*, **26**(6): 1458-1465.
- [7] Gillings. Michael and Holley M., 1997, *Electrophoresis*, **18**(9):1512-1518.
- [8] Weising K. et al., 1995, *PCR Methods Appl*, **4**(5): 249-255.
- [9] Jeffreys A. J. et al., 1988, *Nucl. Acids Res.*, **16**(23):10953-10971.
- [10] Strom C. M. and Rechitsky S., 1998, *J Forensic Sci.* **43**(3):696-700.
- [11] Findlay I. and Quirke P., 1996, *Hum Reprod Update*, **2**(2):137-152.
- [12] Findlay I. et al., 1996, *J Assist Reprod Genet* (2):96-103.
- [13] Findlay I. et al., 1995, *Hum Reprod*, **10**(4): 1013.
- [14] Tamas T. et al., 1998, *Prenat. Diagn.*, **18**: 659-674.
- [15] Roland A. H. van Oorschot and Maxwell K. Jones., 1997, *Nature*, **387**:767.
- [16] Findlay, Taylor, P. Quirke., 1997, *Nature*, **389**: 555.

核因子 κ B 研究进展

高飞 易静 汤雪明

(上海第二医科大学细胞生物学教研室 上海 200025)

核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 于 1986 年由 Sen 和 Baltimore 发现,得名于它能够与 B 细胞免疫球蛋白 κ 轻链基因的增强子 κ B 序列(GGGACTTCC)特异结合,是近年发现的最重要的转录因子之一。NF- κ B 存在于多种类型的细胞,它调控的靶基因包括免疫相关受体、细胞因子、炎症因子、黏附分子、急性期蛋白等。NF- κ B 不仅可以调控免疫细胞的激活、T、B 淋巴细胞的发育,还广泛参与机体的应激反应、炎症反应。NF- κ B 与哺乳动物原癌基因表达产物 Rel 蛋白高度同源,从而形成了 NF- κ B/Rel 家族,该家族与细胞的增殖、分化和凋亡有密切关系,使得它在发育和肿瘤发生中扮演重要角色。另外近年来对 NF- κ B 的激活途径有了较为深入的了解,针对其激活的各个环节进行疾病治疗,特别是改善炎症治疗的疗效,提高抗肿瘤药物的敏感性,成为当今研究的热点^[1-3]。

一、NF- κ B/Rel 家族和 I- κ B 家族

目前已确认的 NF- κ B/Rel 家族成员有:来自哺乳动物的 RelA(p65)、RelB、c-Rel、p50(或其前体 p105)和 p52(或其前体 p105)及来自果蝇的 Dorsal、Dif、Relish。哺乳动物 NF- κ B/Rel 家族成员可形成同二聚体或异二聚体,正常情

况下细胞内存在着不同的二聚体,其分布可能与细胞类型或细胞所处的状态有关。通常所说的 NF- κ B 即指 p50/p65 异二聚体,是生理情况下最常见的功能形式^[2,3]。NF- κ B/Rel 家族成员肽链 N 末端均含一段由约 300 个氨基酸残基组成的高度保守的 Rel 同源域(Rel-homology domain, RHD),其中含 DNA 结合功能域、二聚体化功能域及核定位信号(nuclear localization signal, NLS)。NF- κ B/Rel 家族成员肽链 C 末端相异程度较显著,根据其特点可将哺乳动物 NF- κ B/Rel 成员分为两类:含反式激活功能域(transactivation domain, TAD)的 RelA(p65)、RelB、c-Rel,及不含 TAD 的 p50/p105(p50 之前体)、p52/p100(p52 之前体)^[1,2]。

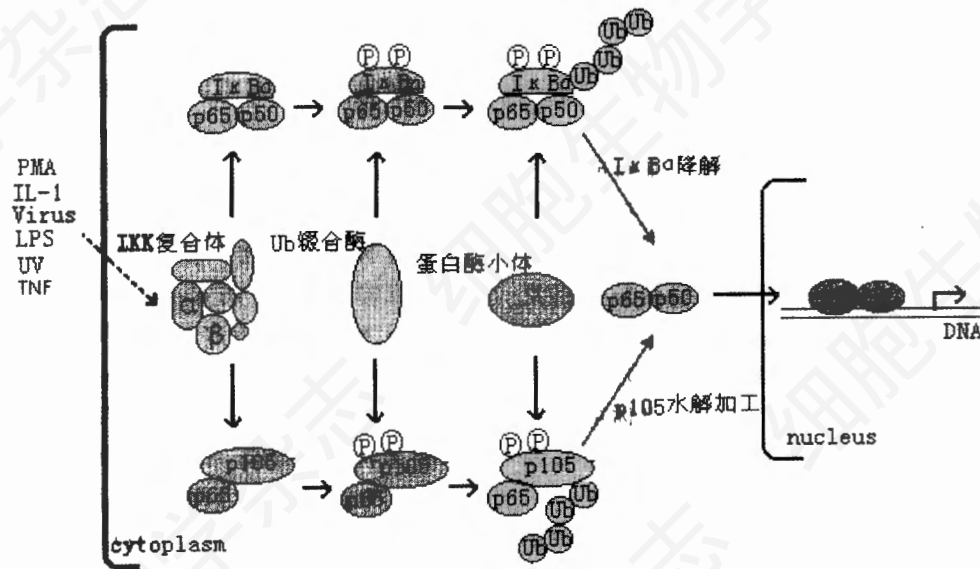
I- κ B(inhibitor κ B)是一类 NF- κ B 的抑制蛋白,静息状态下与 NF- κ B 相结合形成复合体。I- κ B 家族成员 C 端均含锚蛋白重复域(ankyrin repeat domain, ARD),该结构可与 NF- κ B/Rel 家族成员 RHD 相互作用。目前发现的 I- κ B 家族成员有:来自哺乳动物的 I- κ B α 、I- κ B β 、I- κ B ϵ 、Bcl-3 及来自果蝇的 Cactus、Relish。p50 的前体 p105 及 p52 的前体 p100 因 C 端含有 ARD,亦可被看作 I- κ B 成员(分别被称作 I- κ B γ 、I- κ B δ)。哺乳动物 NF- κ B/Rel/I- κ B 家族的成员、基因及其结构、Knockout 表型总结于表 1^[1,2]。

表 1 哺乳动物 NF- κ B/Rel、I κ B 家族成员

蛋白	分子量 (kDa)	基因	基因结构				knockout 表型
p65(RelA)	65	relA	■	□			胚胎死亡
RelB	66	relB	■	□			胸腺萎缩
c-Rel	68	c-rel	■	□			T 细胞细胞因子产量减少
p50/p105	50/105	nfkb1	■	□	○	●	B 细胞反应减弱
p52/p100	52/100	nfkb2	■	□	○	●	B 细胞反应减弱
I κ B α	37	med3			○	●	多处炎症
I κ B β	41	ikbb			○	●	未确定
I κ B ϵ	45	ikbe			○	⊕	未确定
Bc13	45	bc13			○	~	体液反应缺陷

■:RHD, Rel-homology domain
○:ARD, ankyrin repeat domain

□:TAD, transactivation domain
●/⊕:PEST, Pro, Glu, Ser, Thr domain

图 1 NF- κ B 的激活

二、NF- κ B 的组成及活化方式

静息状态下胞浆内的 NF- κ B/Rel 可以两种不同形式存在。以 p65 为例,一种是 p65/p50/I- κ B α ,另一种是 p65/p100。NF- κ B 可被多种刺激原如紫外辐射、细胞因子(如 TNF- α 、IL-1)、职业性吸入微粒、细菌或病毒产物、活性氧等激活。在外来信号作用下,p65/p50/I- κ B α 中的 I- κ B α 被降解,p65/p100 中的 p100 被水解加工而切除掉一部分,其结果均是生成了活化的 p65-p50^[4,5]。

I- κ B α 可籍 ARD 与 NF- κ B 形成一复合体,并覆盖了 NF- κ B 的核定位信号,使得 NF- κ B 被锚定于胞浆。在外来信号作用下,I- κ B α Ser32 和 Ser36 发生磷酸化,磷酸化的 I- κ B α 被降解,暴露出核定位信号,NF- κ B 随之进入核内,启动特定基因的转录。I- κ B α 的降解涉及到遍在蛋白(ubiquitin, Ub)。在遍在蛋白缀合酶(ubiquitin-conjugating enzyme, UbCE)作用下,Ub 能够与靶蛋白的特定位点共价结合,使得该蛋白“遍在化(ubiquitination)”,“遍在化”的蛋白成为 ATP 依赖的 26S 蛋白酶小体(proteasome)的攻

击目标,从而被该蛋白酶水解加工。起初认为这一机制用来清除细胞内错误装配或有缺陷的蛋白质,后来发现该机制广泛见于细胞各种基本的生理过程,如细胞周期素(cyclin)的周期性降解、抗原肽的加工等。近来发现 UbCE 可识别磷酸化的 I- κ B α ,引起 Ub 与 I- κ B α 1ys21、1ys22 的结合,I- κ B α 被“遍在化”并进一步被 26S 蛋白酶小体降解^[5-7]。UbCE 实际上也是一类蛋白的总称,最近 I- κ B α 特异的 UbCE 被几个小组分离出来,命名为 E3-SCF β -TrCP,其中 β -TrCP 是引起 I- κ B α “遍在化”的功能性亚基^[8]。图 1 简示了 NF- κ B 的激活过程。

引起 I- κ B α 磷酸化的激酶一直是研究的热点。1997 年几个研究小组纯化得到了一个分子量为 500-900kD(不同研究小组数据不同)的 I- κ B α 激酶(IKK)复合体,并运用基因克隆或酵母双杂交筛选法确认了该复合体的两个亚基:IKK α (87kD)、IKK β (87kD),同时应用负显性突变技术确认,它们可引起 I- κ B α 的磷酸化。同时免疫沉淀法提示 IKK α 与 IKK β 可直接作用于 I- κ B α ^[1]。最近一些研究者又在该复合体内发现了 IKK α 与 IKK β 的调节因子 NEMO(NF- κ B essential modifier,亦称作 IKK γ),该因子对 NF- κ B 的激活亦是不可缺少的^[9]。其他信号系统对 NF- κ B 激活转录的调节亦是近来研究的热点,如 ras 蛋白参与了对 I- κ B 降解的调节^[10],又如胞内 cAMP 水平的升高可抑制 NF- κ B 介导的转录^[11]。

NF- κ B 入核是在该定位信号结合蛋白 karyopherin 介导下进行的,该蛋白可识别 NF- κ B 暴露出的核定位信号 NLS,以受体介导的模式将 NF- κ B 导入核内^[12]。NF- κ B 进入核内后尚需其他辅助因子的配合才能发挥其对 DNA 转录的激活作用。以病毒诱导的人 IFN β 基因表达为例。IFN β 基因内含 κ B 序列(GGGAAATTCC),而 NF- κ B 可作用于 DNA 双螺旋的大沟,识别序列两端的富 GC 碱基,同时有一种染色体上的高迁移率族蛋白 HMGI(Y)可作用于小沟,识别序列中部的富 AT 碱

基,并与 p50、p65 亚基相作用,促进 NF- κ B 与 DNA 的结合。值得指出的是,NF- κ B 的活性需要其他转录活化蛋白的协同作用,如 ATF-2/c-jun、IRF 等,这些因子或者是持续具有功能活性,或者与 NF- κ B 同时被激活,它们与 NF- κ B、HMGI(Y)及一段 DNA 序列组成了一个高度有序的蛋白-DNA 复合体,HMGI(Y)是其中的结构蛋白^[4]。这一方面的证据还来源于对 cAMP 与 NF- κ B 关系的研究。cAMP 水平的升高并不影响 NF- κ B 的活化入核,但是由于 NF- κ B 与 cAMP 激活的转录因子 CREB(cAMP 反应元件结合蛋白)在与 DNA 结合时共用同一种辅助因子 CBP,因此 cAMP 水平升高竞争性抑制了 NF- κ B 介导的转录^[11]。

三、NF- κ B 的作用

1. 致炎作用

越来越多的证据表明,在炎症反应的复杂细胞因子网络中,NF- κ B 的激活可能是一个中心环节。例如在呼吸道、肠道炎症发生时,细菌脂多糖(LPS)可通过激活上皮细胞 NF- κ B 引起 TNF- α 、IL-1 转录增多,这两个细胞因子分泌增加,由于它们亦是 NF- κ B 激活剂,从而引起中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞 NF- κ B 激活,通过 TNF- α 、IL-1 的正反馈作用,NF- κ B 激活进一步增加,这就形成了级联反应,使得各种细胞因子的分泌大量增加^[13,14]。目前在多种炎症相关疾病,特别是一些失控性的炎症如败血症、急性呼吸窘迫综合征等发生中,NF- κ B 的激活被认为起着关键的作用。这就为炎症治疗提供了新的思路,即应用 NF- κ B 抑制剂以减少炎症介质的产生。实际上,抗炎治疗时广泛应用的糖皮质激素,其抗炎功能主要是干扰 NF- κ B 与 DNA 结合的能力,或增加 I- κ B α 的合成^[15]。

在正常肠道中寄生着许多共生菌,肠黏膜一直处在一个轻微的但持续的炎症状态,只有在病原菌感染时,才会引发剧烈的炎症。令人迷惑的是,大量的共生菌为什么不会触发强烈

的炎症呢?近来发现,共生菌可以阻断 I κ B α 的“遍在化”,使之不能被降解,从而抑制 NF- κ B 的活性,减少肠上皮细胞炎症介质的分泌,使得细胞炎症反应局限在很小的幅度之内。正是由于这一机制,肠道上皮-共生菌体系形成了一个和平共处的平衡状态。当病原菌感染或产生特异性炎症时这一平衡状态被打破,NF- κ B 被活化并引起大量炎症介质分泌^[9]。这一发现提示,可以应用口服共生菌的方法进行肠道炎症的治疗。实际上这一设想已经在临床上取得了一定的进展^[13]。

2. NF- κ B 与细胞的增殖、分化

近年发现 NF- κ B 家族与细胞的增殖、分化有密切关系。最初注意到 NF- κ B 在 B 细胞抗原依赖性分化反应中的作用。如剔除 (knock out) *nfkb1* 基因的小鼠 B 细胞失去了对 LPS 的反应性,Ig 总产量及针对特定细菌系的 Ig 也产生受到了影响。剔除 c-Rel 的小鼠则造血系发育正常,但是成熟的 B、T 细胞失去了对多数丝裂原的反应性。

近年一些学者在 I- κ B α 基因的特定位置引入突变,设计出了一种强抑制型 I- κ B α ,这种 I- κ B α 不能被磷酸化、“遍在化”,故不会被蛋白酶小体降解,但仍可结合于 NF- κ B,从而可持续抑制 NF- κ B 活性的表达。引入这种强抑制型 I- κ B α 的转基因小鼠,外周 T 细胞减少,在抗原刺激下,T 细胞亦不能增殖成熟^[1,2,16,17]。

NF- κ B 对其他一些细胞系的分化成熟也起着重要作用,如胸腺细胞、树突状细胞、巨噬细胞、成纤维细胞等。而最近的研究热点是不同 NF- κ B 成员在细胞分化成熟中的复杂作用,例如在单核细胞分化为巨噬细胞和初级树突状细胞的过程中,核内 p65/p50、RelB/p50 增加并出现了 p65/p65,在分化为终末树突状细胞时,核内 RelB/p50 大幅度增加。这一领域的进展使得 NF- κ B 在增殖分化中的作用机制更加错综复杂,这涉及到 NF- κ B 调控的一系列细胞因子之间的相互作用^[18]。

NF- κ B 在胚胎发育中扮演着关键角色。果

蝇 dorsal 在胚胎背-腹轴的形成中是不可缺少的。同样,RelA 基因剔除的小鼠在妊娠 15-16 天时胚胎死亡,伴随着肝脏大面积的细胞凋亡^[1,2]。新近两个研究小组发现,在鸡肢芽发育过程中,一直存在着 NF- κ B 基因的表达,通过强抑制型突变 I- κ B α 表达以抑制 NF- κ B 活性,结果是顶端外胚层缘严重变形,鸡肢总体积减少,远端部件丢失,肢芽生长被抑制^[19,20]。

3. NF- κ B 与细胞凋亡

目前大量证据显示 NF- κ B 具有抗凋亡的作用。例如前述 RelA^{-/-} 小鼠,胚胎在 15-16 天死亡,伴随着肝细胞的大量凋亡。在 TNF α 培育下,RelA^{-/-} 小鼠胚胎成纤维细胞和巨噬细胞生存能力严重下降,正常 RelA^{+/+} 小鼠同类细胞则不受影响,将 RelA 转染 RelA^{-/-} 成纤维细胞,则可提高细胞的存活率。又如在 ras 转化的 NIH3T3 细胞或 p53^{-/-} 小鼠胚胎成纤维细胞,以强抑制型 I- κ B α 转染这些细胞,引起细胞生存能力的大幅度下降,相同现象见于人纤维肉瘤细胞系 HT1080、Jurkat T 细胞系及人膀胱癌细胞^[1,21,22]。

但是也有一些证据支持 NF- κ B 促进凋亡。如人胚胎肾细胞系 293 在血清撤除时发生凋亡,伴随着 NF- κ B 的活化;而抗凋亡基因 bcl-2 瞬时或稳定表达可阻止细胞凋亡,同时 NF- κ B 报告基因表达减少。NF- κ B 负显性突变基因的转染亦具有相同的结果^[23]。近来有人发现在过氧化氢诱导 T 细胞凋亡时,抑制 NF- κ B 的活性可使细胞免于凋亡^[24]。

NF- κ B 对凋亡中的双向作用的可能解释如下。首先可能是不同的 NF- κ B 成员具有不同作用,例如 RelA 基因剔除引起胚胎小鼠死亡,而剔除 p50 则胚胎发育正常。其次可能是在不同的信号传导途径中,NF- κ B 表现出不同的作用,例如在 Ras 转化的细胞,NF- κ B 明显对抗 Ras 诱导的细胞凋亡,而在 Bcr-Ab1 转染的细胞,NF- κ B 则不能对抗 etoposide 所诱导的细胞凋亡^[1]。

NF- κ B 对抗凋亡的机制可能是上调一些抗

凋亡基因的表达,如 IL-1, IL-2, IL-6, M-CSF, G-CSF, SOD, GM-CSF 及锌指蛋白 A20。比较明确的是, NF- κ B 可诱导 TRAF-1、TRAF-2、IAP-1、IAP-2 等抗凋亡基因的表达,从而抑制 caspase8 的激活^[25]。

4. NF- κ B 与肿瘤发生

在一些人类癌症及动物实验中观察到 NF- κ B 活性明显改变。如发现在雌激素受体缺失的乳腺癌细胞系中, NF- κ B 持续激活,并且其激活与细胞的低分化及高侵袭性相关。在促癌剂诱导的大鼠乳腺肿瘤和人乳腺癌标本中亦观察到 NF- κ B 的异常激活。Hodgkin 淋巴瘤持续增生需要 NF- κ B p65/p50 持续激活,并且这一现象有望成为该病的一个诊断指标。但是,与细胞恶性转化直接关联的是 NF- κ B 的过度激活还是其表达量改变,以及 NF- κ B 在恶性转化中的作用是关键性的还是辅助性的,目前仍未明确^[2,26,27]。

目前知道许多肿瘤是由病毒感染引起的,而 HTLV-1 编码的 Tax 蛋白、Epstein-Barr 病毒编码的 latent membrane protein-1、HBV 病毒编码的 X 蛋白、HIV 编码的 Tat 蛋白均可迅速激活 NF- κ B。进一步的研究表明,relA 反义核酸对 Tax 蛋白诱导的肿瘤发生有抑制作用。这些证据提示 NF- κ B 家族成员可能参与调节病毒诱导的肿瘤发生^[1]。

v-Rel 研究直接提供了 NF- κ B 促肿瘤生成作用的证据。v-Rel 可引起禽类淋巴细胞的恶性转化。近来证实 v-Rel 亦具有转化在体哺乳动物细胞的能力。表达 v-Rel 的转基因小鼠可发生 T 细胞性淋巴瘤,在这些肿瘤细胞内发现, v-Rel/v-Rel 及 v-Rel/p50 是两种主要的 NF- κ B 二聚体。引入强抑制型 I- κ B α 的转基因小鼠,可延缓 T 细胞性淋巴瘤的发展,从而延长小鼠的寿命。不能形成同二聚体的突变型 v-Rel 或无核定位信号的 v-Rel 则不能引起细胞的转化。这些现象证实了 NF- κ B 家族在肿瘤发生中的作用,并提示可以通过调节 NF- κ B 的活性来增强抗肿瘤药物的敏感性。而目前最需

要了解的是, NF- κ B 调节肿瘤生成的靶基因,以及 NF- κ B 在肿瘤生成中激活的分子机制^[19,20,26]。

四、NF- κ B 作为疾病治疗的靶点

NF- κ B 控制着许多炎症和免疫相关基因的表达,这些基因涉及到中毒性休克、急性期反应、辐射损伤、哮喘、风湿性关节炎、动脉粥样硬化、癌症、艾滋病等多种疾病过程,因此可以通过抑制 NF- κ B 转录活性来治疗这些疾病,其策略是阻断 NF- κ B 激活的信号传导途径,或者调节 NF- κ B 与 DNA 结合的能力。例如,干涉 NF- κ B 激活途径一些特异的环节如 TNF/IL-1 受体、受体偶联蛋白或 IKK 复合体。抗氧化剂对 NF- κ B 的抑制作用可能就是影响了这一途径中的某些对细胞氧化还原状态敏感的激酶。亦可以干涉在蛋白降解酶或蛋白酶小体,如蛋白酶小体的抑制剂 MG132,但是由于蛋白酶小体是正常生理功能的重要调节者,因此这一设想在临床上可能行不通^[1,28]。

NF- κ B 激活涉及到蛋白之间的相互作用,应用一些特异性的寡肽干预这些蛋白之间的相互作用是一种新的思路。这一类寡肽或者由于安装了疏水片段而易于穿过细胞膜,或者可通过受体介导内吞途径而进入细胞内。一些研究者合成 NF- κ B 核定位信号 NLS 寡肽,进入细胞后可竞争性抑制 NF- κ B 与其核转运蛋白 karyopherin 之间的相互作用,干扰 NF- κ B 入核,并在炎症动物模型上取得了改善炎症的效果^[12]。最近一些研究者关注 I κ B 激酶 (IKK α 与 IKK β) 与其调节因子 NEMO (亦称作 IKK γ) 的作用环节, I κ B 激酶上有一个特定的 NEMO 结合域 (NBD), 人工合成的 NBD 寡肽进入细胞后可促使 I κ B 激酶发挥作用,从而抑制了 NF- κ B 激活及相应的细胞因子分泌,并且在两种动物模型上验证了该寡肽确实可改善炎症反应^[8]。由于此类寡肽有较高的特异性,这一策略在临床上可能有较好的应用前景。

近年来发现许多已广泛应用的药物的药理

作用与 NF- κ B 有关。糖皮质激素的抗炎功能主要是干扰 NF- κ B 与 DNA 结合的能力,或增加 I κ B α 的合成^[15]。另外治疗心血管疾病的硝酸甘油,除 NO 的舒血管作用外,亦涉及到 NF- κ B。与其它氧自由基相反,NO 可抑制 NF- κ B 的活性:通过 NO 引起 p50 Cys62 的亚硝基化,降低 p50 结合 DNA 的能力。同时 NO 可增强 I κ B α 的稳定性和/或增加 I κ B α 的合成,也有证据提示 NO 可能作为 H₂O₂ 清除者或抗氧化剂,从而对抗其他自由基引起的 NF- κ B 的活化^[1,29]。

近来发现 NF- κ B 在神经退行性疾病如老年痴呆症、帕金森病中扮演角色,并证实 NF- κ B 有神经保护作用,胰岛素样生长因子可能就是通过 NF- κ B 来治疗神经退行性疾病的^[30,31]。值得一提的是在艾滋病毒 HIV 的长末端重复序列发现两个 NF- κ B 的结合位点,近来发现羧基脒可抑制 NF- κ B 与之结合,从而干扰病毒的复制,这为治疗艾滋病提供了一个新的思路^[32]。

应用强抑制型 I κ B α 转染细胞可持续抑制 NF- κ B 的活性,这在大量实验中得到了证实。但是这一策略是否能应用于治疗尚未明确。近来发展了两种更合理、更有希望的寡核苷酸(ODN)介入法,以阻断 NF- κ B 的激活^[1]。一种是反义 ODN 法,在三硝基苯磺酸诱导的结肠炎,局部施用 p65 反义 ODN 可缓解临床症状及逆转组织学指标,类似地,p65 反义 ODN 可减少类风湿滑膜细胞及成纤维细胞 IL-1 β 诱导的环氧合酶的表达和前列腺素 E₂ 的产量。另一种是运用含 κ B 序列的双链 ODN 作为 NF- κ B 的捕获剂(decoy),NF- κ B decoy 可与 NF- κ B 结合,故可竞争性抑制 NF- κ B 与 DNA 的结合。近来这一设想成功地运用于在体缺血再灌注损伤性心肌梗塞的辅助治疗,在肺遗传性囊性纤维变性基因治疗研究中亦取得一定进展,可能具有较好的临床应用前景^[33]。

结束语

NF- κ B/Rel 家族在不同细胞、不同状态下

的分布,NF- κ B/Rel 各成员在细胞增殖、分化和凋亡及发育、肿瘤发生中的作用及其机理,以及激活 NF- κ B 的信号传导途径、特别是 IKK 复合体结构及其详细的调节机制是目前研究的热点。调节 NF- κ B/Rel 的活性以改善炎症治疗效果和增强抗肿瘤药物的敏感性可能是目前最重要的进展。

摘要

核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B) 是一种广泛存在于各种细胞、具有多种调节作用的转录因子。它在正常情况下在胞浆内与抑制蛋白(I κ B)结合而呈非活性状态。当细胞受到各种刺激原如紫外辐射、细胞因子(如 TNF- α 、IL-1)、活性氧作用时,NF- κ B 与 I κ B 解离并进入细胞核内,与特定的启动子结合,从而调控各种基因的表达,如细胞因子、炎症因子、黏附分子等。NF- κ B 在炎症发生时复杂的细胞因子网络中起着中心调节作用。在细胞增殖、分化和凋亡及肿瘤发生中 NF- κ B 也扮演着重要角色。以 NF- κ B 作为药物作用的靶点,通过调节 NF- κ B 的活性,可改善某些疾病的治疗效果。

参考文献

- [1] Chen F. et al., 1999, *Clinical Chemistry*, **45**(1):7-17.
- [2] Baeuerle PA. et al., 1996, *Cell*, **87**:13-20.
- [3] Christman JW. et al., 2000, *Chest*, **117**: 1482-1487.
- [4] Thanos D. et al., 1995, *Cell*, **80**:529-532.
- [5] Michael JM. et al., 1998, *Immunology Today*, **19**(2):80-88.
- [6] Maniatis T. et al., 1997, *Science*, **278**:818-819.
- [7] Palombella V. et al., 1994, *Cell*, **78**:773-785.
- [8] May MJ. et al., 2000, *Science*, **289**:550-554.
- [9] Neish AS. et al., 2000, *Science*, **289**:1560-1563.
- [10] Fenwick C et al., 2000, *Science*, **287**:869-873.
- [11] Abraham E, 2000, *Critical Care Med*, **28**(Suppl.) N100-N104.
- [12] Fujihara SM. et al., 2000, *J Immunol*, **165**:1004-1012.
- [13] Xavier RJ. et al., 2000, *Science*, **289**:1483-1484.
- [14] Karin M. et al., 2000, *Semin Immunol*, **12**:85-98.
- [15] McKay LI. et al., 1998, *Mol Endocrinol*, **12**:45-

- 56.
- [16] Sha WC. et al. ,1995, *Cell*, **80**:321 - 330.
- [17] Fields ER. et al. ,2000, *J Immunol*, **164**: 4762 - 4767.
- [18] Ammon C. et al. ,2000, *Biochem Biophys Res Commun*, **268**:99 - 105.
- [19] Kanegae Y. et al. ,1998, *Nature*, **392**:611 - 614.
- [20] Bushdid PB. et al. ,1998, *Nature*, **392**:615 - 618.
- [21] Beg AA. et al. ,1996, *Science*, **274**:782 - 784.
- [22] Wang C. et al. ,1996, *Science*, **274**:784 - 787.
- [23] Baichwal VR. et al. ,1997, *Current Biology*, **7**:R94 - R96.
- [24] Dumont A. et al. ,1999, *Oncogene*, **18**:747 - 757.
- [25] Wang C. et al. ,1998, *Science*, **281**:1680 - 1683.
- [26] Gilmore TD. et al. ,1996, *Oncogene*, **13**: 1367 - 1378.
- [27] Bargou RC. et al. ,1996; *Blood*, **87**:4340 - 4347.
- [28] Chen F. et al. ,1997, *Arch. Biochem. Biophys*, **342**: 383 - 388.
- [29] Brand K. et al. ,1996, *J Clin Invest*, **97**: 1715 - 1722.
- [30] Ferrer I. et al. ,1998, *Neuropathol Appl Neurobiol*, **24**:271 - 277.
- [31] Heck S. et al. ,1999, *J Biol Chem*, **274**: 9828 - 9835.
- [32] Calzado MA. et al. ,2000, *Clin Exp Immunol*, **120**: 317 - 323.
- [33] Griesenbach U. et al. ,2000, *Gene Therapy*, **7**:306 - 313.

细胞骨架与细胞凋亡及细胞内信息通路的关系

夏伟* 周建伟

(南京医科大学应用毒理研究所分子毒理研究室 南京 210029)

真核细胞的空间结构由细胞骨架(cytoskeleton)维持,微管(microtubule MT)、微丝或肌动蛋白丝(microfilament or actin filament, AF)以及中间丝(intermediate filament, IF)这三种类型的细胞骨架在结构上相互连接,彼此协同发挥作用,参与细胞内物质运输、细胞运动、信息传递、能量转换、细胞分裂等活动^[1,2],细胞骨架的这些功能对胚胎发生、致癌作用和伤口愈合非常重要^[2]。通常认为,细胞骨架是直接连接细胞表面与细胞核的唯一结构,因此成为细胞外信号和核内基因表达之间的桥梁;近年对细胞凋亡信号传导的研究发现:三种细胞骨架在细胞凋亡过程中变化非常活跃,它们在细胞内的状态直接影响凋亡信号的终点^[3,4];表明细胞骨架可能是信号传导的空间调控者和功能性分子。本文对近年来细胞骨架在细胞内信号传导中的作用,特别是在细胞凋亡信息通路中的意义,作一简要综述。

一、细胞骨架与细胞内信息通路

细菌体内没有细胞骨架,所以细胞骨架可能是真核细胞进化的关键因素之一。其成份复

杂,结构呈动态变化,并常需多种亚单位蛋白装配组合后才能发挥作用。因此细胞骨架的结构和功能的关系,特别是其在细胞信号传导中的确切作用及其机制至今仍不完全清楚。

1. 微管(MT)

是细胞骨架的主要组成成分,由 α 、 β 、 γ 三种微管蛋白(tubulin)单体聚合形成具有一定机械硬度的管状结构,这三种单体均是鸟苷三磷酸(GTP)结合蛋白。MT在信号传导中发挥关键作用的最初证据来源于对一种抑制果蝇发育基因(Costa12)的研究^[34]。序列分析发现Costa12与kinesin的重链相似;它与Fused(一种蛋白激酶)和CI(一种转录因子)形成复合体结合于MT上。当与发育有关的有效刺激出现时,MT与该复合物的结合力下降,导致复合体解散,促使释放的CI进入核内发挥功能。Gundersen和Cook总结了MT与信号分子作用的方式,认为主要有以下三种:即隔离与释放作用(sequestering and release)、运送作用(delivery)和支架作用(scaffolding)。

* 现在南京医科大学附属南京第一医院,210006。