

转录因子 NF- κ B 的研究进展

张劲松 王兴宇 单佑安 张宗梁*

(中国科学院上海生命科学院生物化学与细胞生物学研究所, 上海 200031. *联系人, E-mail: immusig@sunm.shcnc.ac.cn)

摘要 转录因子 NF- κ B(nuclear factor- κ B)是一类普遍存在的、控制着各种基因转录的重要转录调节因子. 促炎症细胞因子、细菌、病毒和紫外照射等细胞外的刺激都能引起 NF- κ B 的激活. NF- κ B 的不适当表达和激活与各种疾病的发生密切相关. 因此, NF- κ B 始终是一个非常活跃的研究领域. 结合近来对小鼠巨噬细胞 LPS/Toll/NF- κ B 介导 IL-12 表达的信号通路的研究结果, 评述了 NF- κ B 信号通路及其调控机理的最新进展. 例如, I κ B 激酶(IKK)的结构与功能、I κ B 的磷酸化与泛素化、NF- κ B 二聚体从胞质向胞核的转位以及启动基因转录的分子机理等, 并探讨了 NF- κ B 在临床上可能的应用前景.

关键词 信号传导 I κ B IKK Toll 疾病

1986 年, Sen 和 Baltimore^[1]从 B 细胞中发现一种能和免疫球蛋白 κ 轻链基因的增强子序列特异结合的核因子, 并命名为 NF- κ B. NF- κ B 是以二聚体形式存在于胞内的转录因子, 最早被鉴定的 NF- κ B 是由 p50 和 p65 组成的异二聚体. 作为一个关键的调节分子, NF- κ B 存在于各种类型的细胞中, 参与多种基因的表达调控, 影响着细胞的生长、分化、凋亡、癌变和个体发育等多种生物学功能^[2~4]. 目前, NF- κ B 正作为治疗多种疾病的分子靶而备受科学界的关注.

1 NF- κ B 的靶基因

NF- κ B 是一种普遍存在的转录因子, 在许多免疫和炎症反应的调节中起着重要作用, 参与了其中多种效应分子, 特别是大量的细胞因子、细胞因子受体、Toll 受体、趋化因子受体、抗凋亡蛋白、黏附分子、急性期蛋白和诱导型一氧化氮合酶等^[5~7]的表达调控.

免疫细胞迁移到炎症部位, 首先需要黏附到血管内皮细胞, 随后外渗到组织, 这个过程依赖于细胞表面黏附分子的表达. 现已发现, NF- κ B 调控大量的细胞黏附分子的转录. 血管细胞黏附分子(VCAM-1)是免疫球蛋白超家族的一员, 能与那些表达 $\alpha_4\beta_1$ 和 $\alpha_4\beta_7$ 整合素的单核和淋巴细胞结合, 从而把这些细胞吸引到损伤部位中. 在 VCAM-1 的启动子区域已经发现的 2 个 NF- κ B 结合位点和另一个转录因子干扰素调节因子-1 (IRF-1)一起共同调控 VCAM-1 的表达. 其他编码黏附分子的基因, 如 E-选择素、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)等也受到 NF- κ B 的调控.

许多病毒能利用 NF- κ B 调节自身的表达. 人类

免疫缺陷病毒 I (HIV-1)分子的长末端重复顺序(LTR)上含有多个 κ B 位点^[8]. HIV 编码的蛋白 Tat 可以诱导 NF- κ B 激活, 从而加速了病毒的转录和复制. 在艾滋病患者体内, NF- κ B 很可能是一把双刃剑: 一方面, NF- κ B 可介导许多促炎症细胞因子的表达, 引起机体免疫系统功能加强; 另一方面, NF- κ B 的激活也同时诱导了病毒粒子的成熟及释放, 导致免疫功能的减弱.

特定基因的转录一般需要多个转录因子的协同作用. 在许多转录因子的启动子和增强子序列中也发现了 NF- κ B 结合位点. 这样, NF- κ B 通过活化其他转录因子进一步推动细胞的基因表达, 包括在细胞生长控制中起重要作用的转录因子 c-myc, 以及 NF- κ B 家族成员 p105/p50, c-Rel, Rel B 等.

2 NF- κ B/Rel 家族

NF- κ B/Rel 是一个大的转录因子家族, 除了最先报道的 NF- κ B1(p50 及其前体分子 p105)和 p65/Rel A 外, 还有哺乳动物细胞内的 NF- κ B2(p52 及其前体分子 p100), c-Rel, RelB 等. NF- κ B 形成同源或异源二聚体与靶基因上特定的 DNA 序列(κ B 位点)结合调节基因转录. 这一核心序列为 GGGRNYYCC, 其中 R 为嘌呤, Y 为嘧啶, N 为任意碱基. 不同的 NF- κ B 二聚体在选择结合序列时可能略有差异, 这样, NF- κ B 可通过不同二聚体的形式对不同基因的表达进行精细的调节. Rel A/p65, c-Rel 和 Rel B 分子由 N 端的 Rel 同源结构域(Rel homology domain, RHD)和 C 端的反式激活结构域(transactivation domain, TD)组成. RHD 负责与 DNA 结合、二聚体化和核转位, 而 TD 则与转

录活化相关; p50 和 p52 则只有 Rel 同源结构域(RHD)而缺乏反式激活结构域. 因此, p50 和 p52 同源二聚体并不能激活基因转录, 而是作为一种抑制分子存在. 在胞内, p50 和 p52 的前体分子分别为 p105 和 p100, 经加工后成为具有活性的小分子(图 1). 在 p100 与 p105 分子的 N 末端, 有一个由 23 个氨基酸组成的富集甘氨酸的区域(GRR), 定向蛋白酶切割其下游部位. 因此, 它在 p50 与 p52 蛋白释放中起重要作用.

NF- κ B 是一个进化上保守的分子, 在许多物种中都发现了 NF- κ B 活化的信号通路和 NF- κ B 介导的生物学功能. 果蝇中已有 3 个 NF- κ B 分子被确认, 分别是 Dorsal, Dif(dorsal-related immunity factor)和 Relish. Dorsal 是果蝇中最早被报道的 NF- κ B 分子, 在调节果蝇背腹轴的形成中起着关键作用. 果蝇中第二个被证明的 NF- κ B 分子是 Dif. 生物体在真菌感染条件下, Dif 被激活, 增强了抗真菌蛋白基因的转录. 因此, 科学家们把 Dif 诱导的反应作为天然免疫系统的原始雏形. 果蝇 Relish 似乎是哺乳动物中 p105 和 p100 的同源分子. 关于 Relish 的功能还了解甚少, 只知道在细菌感染时, Relish 的表达明显增强,

可能与诱导编程抗细菌蛋白基因转录的活化有关^[9]. 果蝇对真菌与细菌感染所显现出的不同识别机制, 无疑会给免疫工作者深入了解识别与信号的分子本质带来新的机遇.

3 NF- κ B 的抑制蛋白——I κ B

NF- κ B 的活性被胞质中的抑制分子 I κ B 所调控. I κ B 像 NF- κ B 一样, 也是一个大家族, 包括哺乳动物中的 I κ B α , I κ B β , I κ B ϵ , I κ B γ , bcl-3 和果蝇蛋白 Cactus 等. 所有这些 I κ B 分子都包含 6 或 7 个锚蛋白重复序列(ankyrin repeats). 由于 p105 与 p100 也含有锚蛋白重复序列, 所有有时也把它们列入 I κ B 家族中. I κ B 通过锚蛋白重复序列和 NF- κ B 的 Rel 同源结构域相互作用, 覆盖了 NF- κ B 上的核定位序列(nuclear localization sequence, NLS), 使 NF- κ B 滞留于胞质^[10].

I κ B α 是最早发现并且了解相对最清楚的一个 I κ B 分子. 细胞接受外界刺激诱导了 I κ B α 分子上 Ser32 和 Ser36 的磷酸化, 导致 I κ B α 连接上多个泛素分子. I κ B 的泛素化主要由 3 个酶来完成, 它们分别为酶 1, 酶 2, 酶 3(E1, E2, E3), 其中酶 3 的催化反应是其关键步骤. 通过蛋白纯化和测序发现, 一

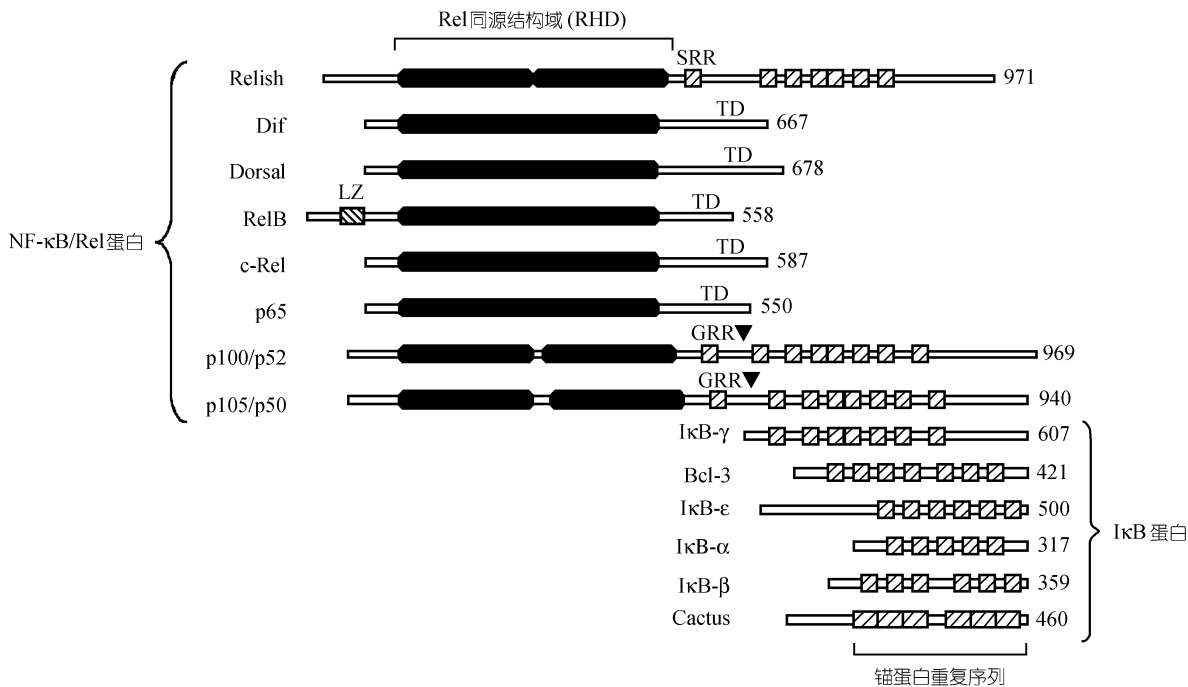


图 1 哺乳动物及果蝇中 NF- κ B/Rel 家族和 I κ B 家族蛋白分子结构
右端数字为每个蛋白的氨基酸数目, 箭头位置为 p52 和 p50 的羧基末端(分别通过其前体分子 p100 和 p105 加工而来); TD 示转录活化结构域, LZ 示亮氨酸拉链, SRR 示丝氨酸富集区, GRR 示甘氨酸富集区

种称为 F-box/WD 蛋白的 β -TrCP 分子是酶 3 中特异识别磷酸化 I κ B 的亚基, 现已将其重新命名为 I κ B 的酶 3 受体亚基(E3 receptor subunit of I κ B, E3RS^{I κ B}). 所有的 I κ B 蛋白都含有 6 个氨基酸的保守序列(DSGXXS), 其中两个丝氨酸是它们的磷酸化位点(表 1). E3RS^{I κ B} 通过对此序列的识别, 把 E1, E2, E3 结合到 I κ B 分子上, 导致 I κ B α 的 lys21 和 lys22 连接上多个泛素分子^[11~14].

泛素化引起 I κ B α 分子被一个 26S 的蛋白酶小体降解, 使 NF- κ B 的核定位序列暴露, 引导 NF- κ B 转位至核. 蛋白酶小体抑制剂能够充分封阻 NF- κ B 核转位, 进一步的实验表明, 仅仅磷酸化或泛素化 I κ B 并不能使 I κ B 和 NF- κ B 解离.

I κ B α 中基因的启动子包含 NF- κ B 结合位点, 可使 I κ B α 中基因表达迅速上调, 新合成的 I κ B α 又抑制了 NF- κ B 活性. 这样, I κ B α 通过一个自身的负反馈调节机制保证了 NF- κ B 活性的及时关闭, 以维持细胞的自身稳定^[15].

不同的 I κ B 分子偏爱结合不同的 NF- κ B 分子, 这很可能有一个更精细地调控基因表达的模式. 已知 I κ B α 和 I κ B β 主要与 p50-p65 和 p50-c-Rel 复合物结合. 迄今为止, 人们对 I κ B γ 还了解较少, 仅知它具有和 p105 C 端一致的序列, 仅在淋巴细胞中发现它的存在. 它很可能只与 p50 或 p52 同源二聚体结合, 致使 p50/p50 和 p52/p52 滞留于胞质中. Bcl-3 是 I κ B 家族中最不同寻常的, 不仅定位于核中, 特异地与 p50 或 p52 同源二聚体结合, 而且与 NF- κ B 分子结合后, 导致基因表达的活化, 不像其他 I κ B 分子负调节 NF- κ B 介导的基因转录.

4 I κ B 激酶(IKK)

I κ B α 分子 N 端的 Ser32 和 Ser36 的磷酸化是启动 I κ B α 的降解、活化 NF- κ B 的关键步骤. 1997 年, 科学家们分离到一个约 700~900 ku 的复合物, 在细胞因子诱导时, 能够特异地磷酸化 I κ B α 和 I κ B β N 端两个 Ser 残基, 于是命名为 I κ B 激酶(I κ B kinase, IKK)^[16~21]. 蛋白纯化、测序及分子克隆的结果表明, IKK 至少由 3 个亚基组成: 催化亚基 IKK α /IKK 1, IKK β /IKK 2 及

调节亚基 IKK γ /NEMO^[22~25].

IKK α 被证明是以前报道过的一个功能未知的 Ser/Thr 激酶 CHUK(conserved helix-loop-helix (HLH) ubiquitous kinase). IKK α 和 IKK β 分别是 745 和 756 个氨基酸组成的多肽, 具有相似的结构, 都有 N 端激酶结构域、亮氨酸拉链区(leucine zipper)和 C 端的螺旋-环-螺旋结构域(HLH). 免疫沉淀研究证明, IKK α 和 IKK β 能够形成同源或异源二聚体. 应用突变分析表明, 亮氨酸拉链区调控蛋白间相互作用, 而螺旋-环-螺旋结构域参与激酶活性的调节.

为了阐明 IKK α 和 IKK β 的生理功能, 人们进一步做了基因剔除实验. 研究发现, 剔除小鼠 IKK α 基因后, 胚胎的肢体发育和皮肤形成发生功能障碍, 但是 IL-1 和 TNF- α 诱导的 NF- κ B 活化未受影响. 与此相反, 剔除了 IKK β 的小鼠不仅显示严重的胚肝损伤, 而且表现出 IL-1 和 TNF- α 诱导的 NF- κ B 活性的显著降低^[26,27]. 这些结果揭示, IKK β , 而不是 IKK α , 是细胞因子介导的 NF- κ B 活化所必需的.

IKK 的第三个成员是一个分子量为 48 ku 的调节亚基 IKK γ , 是激活 NF- κ B 的必需酶分子^[28~30]. IKK γ 可能在 IKK 复合物组装上扮演了一个重要的组织者(图 2).

5 IKK 的上游信号

5.1 IKK 的上游激酶

有充分的证据表明, IKK 的活化依赖于其自身的磷酸化. 与其他蛋白激酶一样, IKK α 和 IKK β 的激酶结构域都包含一个活化环^[31]和特异的磷酸化位点, 它们的磷酸化可引起 IKK 构象的改变, 并导致激酶的活化. IKK 活性的另一个重要的调控区是 HLH 结构域, 这个区域的突变引起 IKK 活性的显著下降.

近来有报道指出, 双链 RNA 激活的蛋白激酶(the double-stranded RNA-activated protein kinase, PKR)能够与 IKK 分子相互作用, 形成大分子 IKK 复合物, 从而介导 IKK 复合物的激活^[32]. PKR 是信号转导的整合分子, 控制着细胞的转录和翻译. PKR 的氨基末端具有双螺旋 RNA 的结合序列, 当 PKR 与其结合, 使 PKR 构象改变, 导致激酶的激活部位暴露

表 1 I κ B α , I κ B β 和 I κ B ϵ 分子上磷酸化位点的旁侧序列^{a)}

I κ B 蛋白	磷酸化位点															
I κ B α	L	D	D	R	H	D	S	G	L	D	S	M	K	D	E	E
I κ B β	A	D	E	W	C	D	S	G	L	G	S	L	G	P	D	A
I κ B ϵ	E	E	S	Q	Y	D	S	G	I	E	S	L	R	S	L	R

a) 所有 I κ B 分子中都含有 2 个保守的丝氨酸残基(斜体 S), 是 IKK 磷酸化 I κ B 的靶位点

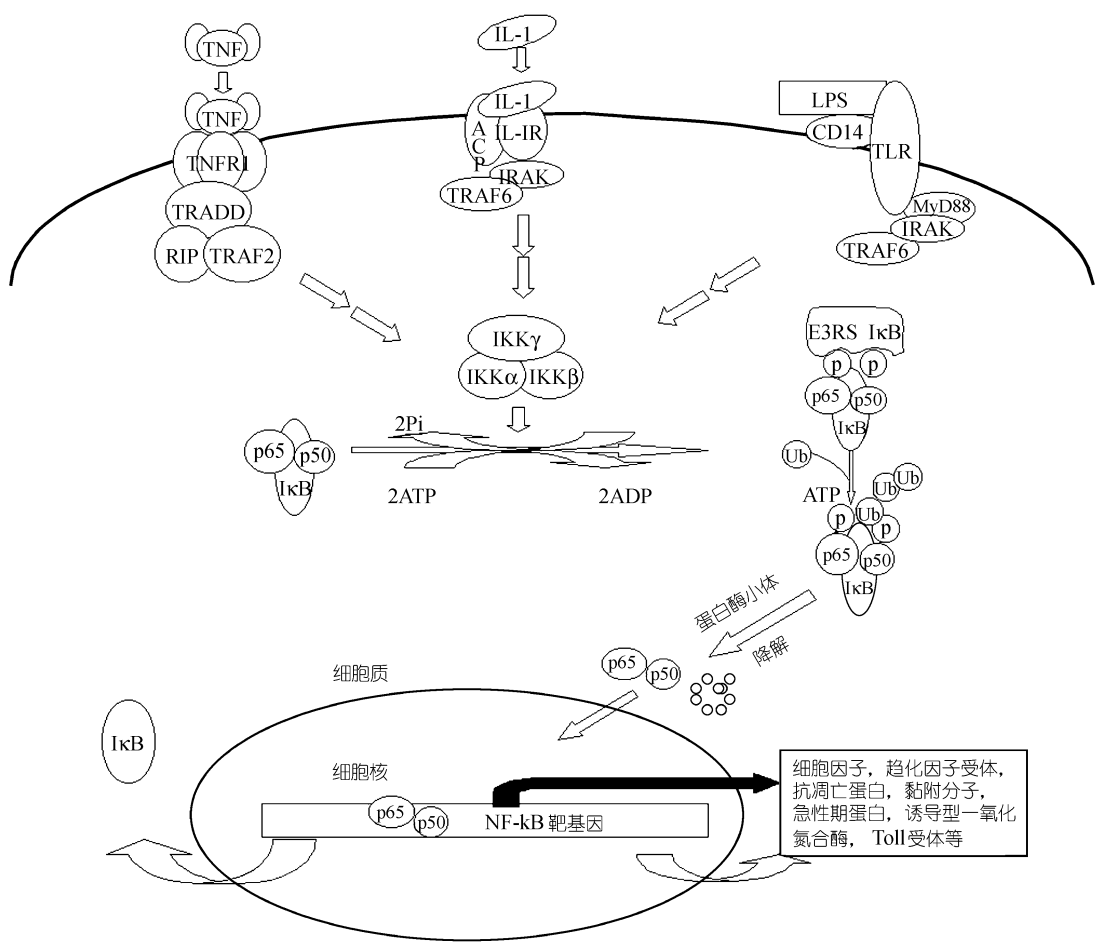


图 2 NF-κB 信号通路概图

多种细胞外信号(如促炎症细胞因子 TNF-α, IL-1, 细菌外膜成分 LPS 等)引起了 IκB 激酶(IKK)的活化,IKK 接着磷酸化 IκB 上的 2 个保守的 Ser 位点. 磷酸化形式的 IκB 被 E3RS^{IκB} 所识别, 导致 IκB 连接上多个泛素分子, 并迅速被蛋白酶小体降解. IκB 的降解暴露出 NF-κB 的核定位序列(NLS), 使 NF-κB 转位到核, 启动基因转录

和自我磷酸化, 并进一步把信号传递到下游分子^[33]. PKR 可能通过其催化结构域与 IKK 结合, 因为缺失 dsRNA 结合结构域的突变体仍能和 IKK 形成复合物^[34]. PKR 究竟是 IKK 的上游激酶, 还是 IKK 复合物中的结构分子? 转染实验似乎更支持后者, 将无催化活性或 dsRNA 结合缺陷的 PKR 突变体转染到 NIH3T3 细胞, 引起了 IKK 和 NF-κB 的活化^[35]. 目前, 关于 PKR 的功能大多来源于细胞模型, 因此, 通过选择性的基因敲除进一步认识 PKR 的生理功能将是未来研究者们关注的焦点.

研究表明, B 细胞受体(BCR)能通过 PKC 依赖的途径激活 NF-κB^[36]. 近来的研究显示, 多种不同的蛋白激酶都可能参与 IKK 活性的调节, 其中包括 PKC, NIK, PI-3K, PKB, MEKK1, MEKK2, MEKK3, COT/

TPL-2 和 TAK1 等激酶^[5,37,38]. 这些激酶在哺乳动物细胞中过度表达时, 会引起 IKK 活性的上升, 而它们的激酶缺陷型则抑制 IKK 的活化. 这些结果表明, 多种激酶在不同的细胞中参与了对 NF-κB 的调节.

5.2 TLR 介导的 NF-κB 激活

在脊椎动物中, 病原体入侵机体激活天然免疫系统, 导致获得性免疫系统的活化. 巨噬细胞通过识别病原体相关的分子谱系(PAMP)以及跨膜信号通路诱导大量免疫反应基因的表达. 近年来被鉴定的 TLR(Toll-like receptor)是生物进化过程中保留下来的免疫珍品, 是天然免疫防御系统特异识别的一个重要组成部分, 其介导的 NF-κB 信号通路可特异介导对各种病原体的识别与反应^[39]. TLR 通过接头蛋白分子 MyD88, 胞内 IL-1 受体相关激酶 (IRAK)和

TNF 受体相关因子 6 (TRAF6, 接头蛋白分子) 介导 NF- κ B 诱导激酶 (NIK) 活化, 引起 IKK 的活化及 I κ B 快速降解, 并释放转录因子 NF- κ B. NF- κ B 由胞质转位到核, 与免疫调变基因启动子的特异序列结合介导各种细胞因子、共刺激分子等的表达^[40,41]. 这些产物作用于 T 细胞和 B 细胞, 启动获得性免疫应答. 在病理条件下, NF- κ B 等转录因子介导的上述蛋白表达的激活, 导致败血症以及和 NF- κ B 激活相关的疾病.

创伤引起的感染和 LPS 介导的脓毒性休克给 LPS 信号转导研究临床和治疗提出了新的任务. 我们相信, 在未来的几年里, 通过科学工作者对 CD14/TLR2 与 CD14/TLR4/MD-2 受体复合物的信号转导分子的研究, 无疑将会不断地创建出有效的靶的药物, 为临床治疗炎症和败血症带来新的曙光.

5.3 巨噬细胞的 LPS/Toll/NF- κ B 信号通路

近来的研究发现, LPS 诱导小鼠腹腔抑制性巨噬细胞 IL-12 p40 和 p35 mRNA 的表达和 IL-12 p70 蛋白的分泌似乎不依赖于 PKC, PKA 和 ERK 通路, 而是受 LPS/Toll/NF- κ B 信号通路和 p38 MAPK 直接控制的^[42]. 此外, Th1 细胞和 NK 细胞产生的 IFN- γ 可协同 LPS 诱导 IL-12 p40/p35 mRNA 的表达和 IL-12 p70 的产生^[43]. 这些结果说明, 巨噬细胞在天然免疫中应用 NF- κ B 信号通路控制着 IL-12 p70 的表达. 由于 IL-12 促进 Th1 细胞的分化增殖和 IFN- γ 的分泌, IFN- γ 反过来又增强了巨噬细胞中 IL-12 的表达, 这充分表明了 LPS/Toll/NF- κ B 信号通路在联结天然免疫(巨噬细胞)和获得性免疫(T 细胞)中起核心作用. 另外, 我们近来对巨噬细胞应激反应的研究表明, 烫伤后早期小鼠巨噬细胞的 NF- κ B 活性被显著地抑制, 并导致了下游靶基因(如 IL-12)表达的抑制. 巨噬细胞的热休克反应能够抑制 LPS 介导的 IL-12 表达, 并且这种抑制也是通过对 I κ B α /NF- κ B 信号通路的抑制实现的^[44]. 这些结果进一步证明了 LPS/Toll/NF- κ B 信号通路是机体炎症和免疫反应调节的关键性环节.

6 治疗疾病的靶的——NF- κ B

NF- κ B 在多种炎症和免疫基因的表达中起着关键的作用, 它的失控性激活与动脉粥样硬化、糖尿病、哮喘、炎症性肠道疾病、肿瘤等多种疾病相关^[45,46]. 这一切充分表明 NF- κ B 及其相关的分子已成为治疗上述疾病的重要靶的分子. 研究者们对 NF- κ B 信号通路抑制物进行了大量实验与临床研究, 其目的是寻找治疗 NF- κ B 激活引起的相关疾病的方法.

NF- κ B 激活的信号途径涉及 I κ B 的磷酸化、泛素化及在蛋白酶小体作用下降解, 这为干扰 NF- κ B 的激活提供了许多靶的. 这些靶的中有些是相对特异的, 如 TNF/IL-1 受体、受体相关蛋白、IKK 复合物, 而另一些则缺乏特异性, 如干扰泛素连接酶和蛋白酶小体的活性.

6.1 抗氧化剂

许多抗氧化剂, 如吡咯烷二硫代氨基甲酸盐 (PDTC) 和 N-乙酰-半胱氨酸 (NAC) 等, 可以有效地封闭 NF- κ B 的活化. 但是, 它们所抑制的靶点蛋白, 如蛋白酶小体与需钙蛋白酶 (calpain), 对于正常细胞功能与细胞周期的调节同样是十分重要的. 因此, 临床上应用一般的蛋白酶小体与钙蛋白酶的抑制剂来抑制肿瘤需要十分小心地检查它对细胞功能的影响. 近来, 人们发现一种高选择性的蛋白酶小体抑制剂 PS341 较敏感地抑制白血病生长, 介导它的编程性死亡, 并证明了其与诱导肿瘤抑制蛋白 p53 有关^[47].

6.2 一氧化氮(NO)

产生 NO 的化合物, 如硝酸甘油与硝基咪喃妥英 (nitrofurantoin), 用来治疗心血管疾病, 已在临床应用了数十年. NO 是普遍存在的游离基化合物, 具有促进血管松弛和细胞内与细胞间的多种生物学效应. 研究表明, 内源性的诱导 NO 可以抑制 NF- κ B 的激活. NO 可以直接亚硝基化 p50 蛋白第 62 位的半胱氨酸, 使 NF- κ B 与 DNA 结合的能力降低. 除了直接抑制 NF- κ B 的活性以外, NO 也能干扰一些导致 NF- κ B 激活的信号通路, 已有报道 NO 可以通过稳定 I κ B α 和增加 I κ B α 的合成来抑制 NF- κ B 的活性^[48]. 对巨噬细胞和 T 细胞的研究发现, NO 可能通过抑制蛋白酶小体的活性来阻抑 I κ B α 的降解. 此外, NO 可以成为 H₂O₂ 的清除剂及作为抗氧化剂去抑制其他游离基引起的 NF- κ B 的激活. 因此, NO 对心血管疾病的裨益不仅是对血管的松弛作用, 而且能降低 NF- κ B 介导的 IL-1, TNF, ICAM-1, VCAM-1 的表达, 这些作用能抑制动脉粥样硬化的发生.

6.3 免疫抑制剂

糖皮质激素、水杨酸盐、非甾体类抗感染药等广泛应用的免疫抑制与抗炎药物已显示抑制对 NF- κ B 的活化. 糖皮质激素可通过两种机制调节 NF- κ B 的活性: (i) 活化的激素受体直接与 NF- κ B 的亚单位结合, 从而阻遏其结合到 DNA; (ii) 通过增加 I κ B α

的合成,从而抑制 NF- κ B 的核转位. 鉴于激素对内分泌功能与代谢的副作用,对于激素的使用必须慎重.

6.4 I κ B α 突变体

用 Ser32/Ser36 或 Lys21/Lys22 突变 I κ B α 的研究显示,这种突变能拮抗 I κ B α 的泛素化与蛋白酶小体介导的降解,并且仍能保持与 NF- κ B 的亲合力. 转染和表达 I κ B α 突变体已被成功地用来研究癌基因 Ras 与 Bcl-Abl 诱导的转化与细胞的编程性死亡,但目前临床上对 I κ B α 突变体的研究仍面临许多技术上的难题.

6.5 反义及诱捕寡核苷酸

治疗因 NF- κ B 激活引起疾病的一个理想的策略是在疾病开始时即去封阻 NF- κ B 的活化,而不影响细胞的其他生物学功能. 反义寡核苷酸能够与特定的 mRNA 分子结合,从而选择性地封阻该基因的翻译. 研究发现,用 p65 mRNA 的反义寡核苷酸处理人的关节滑液纤维母细胞,可以减少 IL-1 诱导的环氧化酶蛋白的表达和前列腺素 E₂ 的产生^[49]. 另一种用来调节 NF- κ B 功能的是含有 NF- κ B 结合位点的双螺旋寡核苷酸. 这种寡核苷酸通过竞争结合 NF- κ B,封阻 NF- κ B 靶基因的表达. 目前, NF- κ B 竞争物已成功用于研究 NF- κ B 介导的细胞因子的产生及缺血性心脏病. 近年来研究表明,反义寡核苷酸与 NF- κ B 竞争物在治疗上具有广泛的应用前景.

神经与免疫系统的相互作用受到越来越多的重视. 早在 20 世纪 40 年代, von Euler 就证明交感神经(sympathetic nerves)释放的主要神经传递介质去甲肾上腺素对免疫活性细胞有调节作用,这是中枢神经系统与免疫细胞“对话”的重要例证之一^[50]. 免疫活性细胞的增殖与分化(人外周血单核细胞、T 细胞、B 细胞和小鼠脾膜细胞等)能为外源的儿茶酚胺类分子(多巴胺和去甲肾上腺素)和乙酰胆碱所抑制,进而诱导了细胞的编程性死亡. 近来的研究发现,多巴胺能抑制 LPS 介导的人外周血单核细胞 NF- κ B 激活,这与它们减少促炎症细胞因子和诱导细胞编程性死亡相关. 多巴胺抑制 NF- κ B 活性的机理是否和糖皮质激素相类似,即通过增加 I κ B 的形成,来降低 NF- κ B 的胞质转位到核还有待进一步证明^[51].

NF- κ B 参与机体的细胞分化、免疫反应、胚胎发生、细胞凋亡、病毒感染等多种重要的生理和病理反应,因此受到国内外细胞生物学家、免疫生物学家、发育生物学家及病理学家的广泛关注. 我国科学家

在 20 世纪 90 年代初就开始了这一方面的研究^[52]. 近来,我国有些科学工作者还开展了对 NF- κ B, Bcl-2 以及肿瘤抑制基因 p53 与白血病细胞凋亡的关系的研究. 可以预言,只要加深对 NF- κ B 信号通路及其临床应用的研究,定会给人类生活带来不可估量的裨益.

致谢 本工作为国家重点基础研究发展规划(批准号: G1999054201)及中国科学院上海生命科学研究院资助项目.

参 考 文 献

1 Sen R, Baltimore D. Inducibility of the immunoglobulin enhancer-binding protein NF- κ B by a posttranslational mechanism. *Cell*, 1986, 47: 921~928

2 Chen F, Castranova V, Shi X. New insights into the role of nuclear factor- κ B in cell growth regulation. *Am J Pathol*, 2001, 159: 387~397

3 Ghosh S, May M J, Kopp E B. NF- κ B and Rel proteins: Evolutionarily conserved mediators of immune responses. *Annu Rev Immunol*, 1998, 16: 225~260

4 Baldwin A. The NF- κ B and I κ B proteins: New discoveries and insights. *Annu Rev Immunol*, 1996, 14: 649~681

5 Karin M, Ben-Neriah Y. Phosphorlation meets ubiquitination: The control of NF- κ B activity. *Annu Rev Immunol*, 2000, 18: 621~663

6 May M J, Ghosh S. Signal transduction through NF- κ B. *Immunology Today*, 1998, 19(2): 80~88

7 Musikacharoen T, Matsuguchi T, Kikuchi T, et al. NF- κ B and STAT5 play important roles in the regulation of mouse Toll-like receptor 2 gene expression. *J Immunol*, 2001, 166: 4516~4524

8 Deluca C, Kwon H, Lin R, et al. NF- κ B activation and HIV-1 induced apoptosis. *Cyto Growth Fact Rev*, 1999, 10: 235~253

9 Dushay M S, Asling B, Hultmark D. Origins of immunity: Relish, a compound Rel-like gene in the antibacterial defense of *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93: 10343~10347

10 Whiteside S T, Israël A. I κ B proteins: Structure, function and regulation. *Semin Cancer Biol*, 1997, 8: 75~82

11 Yaron A, Hatzubai A, Davis M, et al. Identification of the receptor component of the I κ B α -ubiquitin ligase. *Nature*, 1998, 396: 590~594

12 Maniatis T. A ubiquitin ligase complex essential for the NF- κ B, Wnt/Wingless, and Hedgehog signaling pathways. *Genes Dev*, 1999, 13: 505~510

13 Spencer E, Jiang J, Chen Z J. Signal-induced ubiquitination of I κ B α by the F-box protein Slimb/ β -TrCP. *Genes Dev*, 1999, 13: 284~294

14 Tanaka K, Kawakami T, Tateishi K, et al. Control of I κ B α proteolysis by the ubiquitin-proteasome pathway. *Biochimie*, 2001, 83: 351~356

15 Chiao P J, Miyamoto S, Verma I M. Autoregulation of I κ B α activity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91: 28~32

16 Régnier C H, Song H Y, Gao X, et al. Identification and charac-

- terization of an I κ B kinase. *Cell*, 1997, 90: 373~383
- 17 Woronicz J D, Gao X, Cao Z, et al. I κ B Kinase- β : NF- κ B activation and complex formation with I κ B kinase- α and NIK. *Science*, 1997, 278(31): 866~869
- 18 DiDonato J A, Hayakawa M, Rothwarf D M, et al. A cytokine-responsive I κ B kinase that activates the transcription factor NF- κ B. *Nature*, 1997, 388: 548~554
- 19 Zandi E, Rothwarf D M, Delhase M, et al. The I κ B kinase complex (IKK) contains two kinase subunits, IKK α and IKK β , necessary for I κ B phosphorylation and NF- κ B activation. *Cell*, 1997, 91: 243~252
- 20 Regnier C H, Song H Y, Gao X, et al. Identification and characterization of an I κ B kinase. *Cell*, 1997, 90: 373~383
- 21 Mercurio F, Zhu H, Murray B W, et al. IKK-1 and IKK-2: Cytokine-activated I κ B kinases essential for NF- κ B activation. *Science*, 1997, 278(31): 860~866
- 22 Mercurio F, Young D B, Manning A M. Detection and purification of a multiprotein kinase complex from mammalian cells: IKK signalsome. In: Keyse S M, ed. *Stress Response: Methods and Protocols*. New Jersey: Humana Press & Totowa, 2000. 109~125
- 23 Stancovski I, Baltimore D. NF- κ B activation: The I κ B kinase revealed? *Cell*, 1997, 91: 299~302
- 24 Maniatis T. Catalysis by a multiprotein I κ B kinase complex. *Science*, 1997, 278: 818~819
- 25 Scheidereit C. Docking I κ B Kinases. *Nature*, 1998, 395: 225~226
- 26 Hu Y, Baud V, Delhase M, et al. Abnormal morphogenesis but intact IKK activation in mice lacking the IKK α subunit of the I κ B kinase. *Science*, 1999, 284: 316~320
- 27 Tanaka M, Fuentes M E, Yamaguchi K, et al. Embryonic lethality, liver degeneration, and impaired NF- κ B activation in IKK- β -deficient mice. *Immunity*, 1999, 10: 421~429
- 28 Yamaoka S, Courtois G, Bessia C, et al. Complementation cloning of NEMO, a component of I κ B Kinase complex essential for NF- κ B activation. *Cell*, 1998, 93: 1231~1240
- 29 Rothwarf D M, Zandi E, Natoli G, et al. IKK- γ is an essential regulatory subunit of the I κ B kinase complex. *Nature*, 1998, 395: 297~300
- 30 Hatada E N, Krappmann D, Scheidereit C. NF- κ B and the innate immune response. *Curr Opin Immunol*, 2000, 12: 52~58
- 31 Delhase M, Hayakawa M, Chen Y, et al. Positive and negative regulation of I κ B kinase activity through IKK β subunit phosphorylation. *Science*, 1999, 284: 309~313
- 32 Zamanian-Daryoush M, Mogensen T H, DiDonato J A, et al. NF- κ B activation by double-stranded-RNA-activated protein kinase (PKR) is mediated through NF- κ B-inducing kinase and I κ B kinase. *Mol Cell Biol*, 2000, 20(4): 1278~1290
- 33 Williams BR. Signal integration via PKR. *Sci STKE*, 2001(89): RE2
- 34 Gil J, Rullas J, Garcia MA, et al. The catalytic activity of dsRNA-dependent protein kinase, PKR, is required for NF- κ B activation. *Oncogene*, 2001, 20(3): 385~394
- 35 Ishii T, Kwon H, Hiscott J, et al. Activation of the I κ B alpha kinase (IKK) complex by double-stranded RNA-binding defective and catalytic inactive mutants of the interferon-inducible protein kinase PKR. *Oncogene*, 2001, 20(15): 1900~1991
- 36 Gold M D. Intermediary signaling effectors coupling the B-cell receptor to the nucleus. In: Instement L B, Siminovitch K A, eds. *In Transduction of BCR Signals from the Cell Membrane to the Nucleus*. Heidelberg: Springer Publishing, 2000. 77~134
- 37 Beraud C, Henzel W J, Baeuerle P A. Involvement of regulatory and catalytic subunits of phosphoinositide 3-kinase in NF- κ B activation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96: 429~434
- 38 Romashkova J A, Makarov S S. NF- κ B is a target of AKT in anti-apoptotic PDGF signaling. *Nature*, 1999, 401: 86~90
- 39 Medzhitov R, Janeway C. *Innate Immunity*. New England J Medicine, 2000, 343: 338~344
- 40 Kopp E B, Medzhitov R. The Toll-receptor family and control of innate immunity. *Curr Opin Immunol*, 1999, 11: 13~18
- 41 Modlin R L, Brightbill H D. The Toll of innate immunity on microbial pathogens. *N Eng J Med*, 1999, 340: 1834~1835
- 42 Zhang J S, Feng W G, Li C L, et al. NF- κ B regulates the LPS-induced expression of Interleukin 12 p40 in murine peritoneal macrophages: Role of PKC, PKA, ERK, p38 MAPK and proteasome. *Cell Immunol*, 2000, 204: 38~45
- 43 齐洁, 张劲松, 冯伟国, 等. IFN- γ 促进 LPS 对小鼠抑制性巨噬细胞 IL-12 p40/p35 的表达的研究. *中国科学, C 辑*, 2000, 30: 585~592
- 44 Li C L, Wang X Y, Shao J, et al. Heat shock inhibits IL-12 p40 expression through NF- κ B signalling pathway in murine macrophages. *Cytokine*, 2001, 16(4): 153~159
- 45 Tak P P, Firestein G S. NF- κ B: A key role in inflammatory diseases. *J Clin Invest*, 2001, 107: 7~11
- 46 Baldwin A S Jr, Series introduction: The transcription factor NF- κ B and human disease. *J Clin Invest*, 2001, 107: 3~6
- 47 An W G, Hwang S G, Trepel J B, et al. Protease inhibitor-induced apoptosis: Accumulation of wt p53, p21WAF1/CIP1, and induction of apoptosis are independent markers of proteasome inhibition. *Leukemia*, 2000, 14(7): 1276~1283
- 48 Colasanti M, Persichini T. Nitric oxide: An inhibitor of NF- κ B/Rel system in glial cells. *Brain Res Bulletin*, 2000, 52(3): 155~161
- 49 Roshak A K, Jackson J R, McGough K, et al. Manipulation of distinct NF κ B proteins alters interleukin-1 β -induced human rheumatoid synovial fibroblast prostaglandin E2 formation. *J Biol Chem*, 1996, 271(49): 31496~31501
- 50 Chrousos G P. The stress response and immune function: Clinical implications. *Ann N Y Acad Sci*, 2000, 917: 38~47
- 51 Maestroni G J M. Neurohormones and catecholamines as functional components of the bone marrow microenvironment. *Ann N Y Acad Sci*, 2000, 917: 281~289
- 52 徐人尔, 赵寿元. 人淋巴瘤毒素基因 5' 端上游 NF- κ B 类因子特异性结合位点的研究. *遗传学报*, 1994, 21(6): 417~423

(2001-07-01 收稿, 2001-11-23 收修改稿)