

[视频播报](#) / [新闻快讯](#) / [科研动态](#) / [专家讲坛](#) / [疑难病的讨论](#) / [临床验案](#)请选地区 [专家检索](#) [专科检索](#)
[医院检索](#) [药品检索](#)当前位置: [首页](#) >> [专家讲坛](#) >> [NF-κB及其肾脏疾病关系研究进展](#)

当前共有注册会员2713位, 30位在线

NF-κB及其肾脏疾病关系研究进展

作者: 郭汉城 文章来源: 2006-6-14 19:26:21 点击: 455次

关键词: NF-κB 细胞因子 肾脏疾病

摘要 NF-κB是参与基因转录的蛋白质分子,广泛存在于机体各种组织细胞中。当细胞受到外界因素刺激时,胞质内NF-κB与抑制蛋白(IκBs)分离并活化,进入细胞核内与DNA结合启动基因转录,调节包括细胞因子和炎症介质(如IL-2、IL-2a、IL-6、IL-8、VCAM、ICAM、E-selectin、IFN-β、MCP-1、RANTES等)在内的众多蛋白质表达,从而参与调节组织细胞的生理、病理反应。在抑制NF-κB活化的药物, NF-κB细胞因子与肾脏疾病关系方面研究也有一定的进展。

在细胞的活化增殖及分子过程中,某种特定的转录可能受控于某种特定的转录调节蛋白质因子。一种转录调节因子在不同的细胞中表现出各种不同的生物学效应。NF-κB是一种具有多向性调节作用的蛋白质因子,参与基因尤其是与机体免疫反应有关的基因表达调控。除免疫细胞外,全身许多组织细胞,包括肾脏的组织细胞在内均存在NF-κB的转录调控。近几年来,有关NF-κB的研究及其与肾脏疾病的关系有了一定的研究进展。

1 NF-κB的构成

NF-κB最早是从B细胞的核抽提物中发现的一种能与免疫球蛋白κ链基因的增强子κB序列(GGGACTTCC)特异性结合的核蛋白因子,因而称为NF-κB[1]。此因子与κ序列的特异性结合后,促进κ轻链基因的表达。但后来越来越多的证据表明,这一因子可启动众多基因转录。人们已发现许多组织细胞及病毒增强子和启动子存在NF-κB的作用位点(κbmotif)[2]。

研究发现, NF-κB活性只存在于细胞核的抽提物中,胞质中NF-κB以无活性状态存在。NF-κB是由多肽链P50与P65两亚基形成的二聚体,包括P50同源二聚体, P65同源二聚体及P50-P65异源二聚体,而发挥生理作用的是P50-P65异源二聚体。胞质中的NF-κB可与一种抑制因子(IκB)结合,从而稳定地存在于细胞质中。这种形式的NF-κB为一异源多聚体, P50-01P65-IκB-α(37KD)或IκB-β(43KD)。多聚体中IκB类抑制因子的存在可阻遏P50-P65复合物的二聚体化和NF-κB的活性丧失[3, 4]。P50来源于蛋白前体P105, P105经蛋白水解等加工成熟后成为P50。它产氨基酸残基与Re1原癌基因表达的蛋白同源,称Re1同源区,内含DNA结合区域,二聚体区域及核定位信号[5]。P65属Re1原癌基因表达产物,是Re1蛋白,它含有转录活化区域[6]。

2 NF-κB的活化

在静息细胞中, NF-κB的P65亚基与IκB蛋白结合,覆盖P50蛋白的核定位信号,使NF-κB与IκB形成的复

[在线专家](#)

::: 站内搜索 :::

全部内容

请输入关键字

[论坛](#)[留言板](#)**明日在线专家**

肾病防护

- 健康长寿 贵在强肾
- 要充分重视继发性肾脏病的防
- 肾亏悄悄缠上年轻女性
- 慢性肾衰病人要补充钙吗?
- 肾病综合征饮食注意事项
- 肾病患者平时要清淡饮食

合体留在细胞内。研究表明,在I κ B的许多成员中,最重要的是I κ B- α 及I κ B- β ,其具有特征性的锚蛋白重复序列,可与P65结合[6, 7]。I κ B- α 及I κ B- β 与NF- κ B解离后被降解,但NF- κ B可反馈调节迅速合成I κ B- α ,使短时间内又恢复到原来水平。而I κ B- β 则不受NF- κ B反馈调节。NF- κ B由胞质进入胞核必须首先与I κ B解离,暴露P50蛋白的核定位信号才能发挥转录调节作用。目前对I κ Bs的解离降解机制有下述三方面解释:①蛋白质的磷酸化。细胞内I κ B与NF- κ B的解离和降解需要蛋白激酶参与[8, 9];②活性氧可能通过信号传递间接作用于胞质的NF- κ B-I κ B复合体[9];③遍在蛋白的作用,使与P50-P65结合的I κ B在蛋白化后降解,使NF- κ B活化[6]。NF- κ B与DNA增强子参与基因转录后可重新回到胞质内再利用,此过程需新合成I κ B。I κ B能使DNA结合的P50-P65失活。所以I κ B不仅抑制DNA与NF- κ B结合,还诱导其解离,提示I κ B可以终止NF- κ B介导转录过程,将NF- κ B运回胞质[5]。

3 NF- κ B参与调控的基因表达

外界刺激因素作用于细胞后,活化NF- κ B,继而作用于靶基因,迅速诱导基因表达。NF- κ B的活性可通过凝胶迁移率实验(EMSA)测定[10]。实验表明,细胞因子IL-1、IL-2、TNF- α 、病毒转录活性蛋白(TAX蛋白)、蛋白酶的一些激活剂(PMA、PHA、LPS等)、过氧化氢、放射性离子和双链RNA等均可激活NF- κ B。用抗氧化剂(NAC、PDTC、HMAP等)及蛋白激酶抑制可抑制NF- κ B的活性[10, 11]。NF- κ B与DNA的亲合力很高,使其充分发挥作用。NF- κ B活化后与细胞核内的 κ B位点结合,调控特异的基因转录。然而,NF- κ B与DNA的结合力与 κ B位点碱基保守性有关[12]。NF- κ B结合位点的碱基组成为5'-GGG(A/G)(C/A/T)T(C/T)(C/T)CC-3'(括号内为可变碱基),如GM-CSF的 κ B位点(5'-GAGATCCAC-3'),第二位是A而不是保守的G,其竞争力大大下降。此GM-CSF的 κ B位点对基因的转录只起微弱的调节作用[13]。目前发现,NF- κ B参与调控多种因子的基因表达。有 κ B结合位点者如细胞因子(IL-2、IL-2a、IL-6、IL-8和CSF等),细胞粘附分子(VCAM, ICAM, E-selectin), IFN- β , 巨噬细胞炎症蛋白(MCP-1)等。有学者研究表明, ApoIII、RANTES因子及MnSOD的表达亦与NF- κ B调控有关[11, 14, 15, 22]。正是由于NF- κ B参与调控众多炎症因子的基因表达,而且某些细胞因子刺激可激活NF- κ B,从而使NF- κ B在细胞因子网络调节中发挥重要作用。研究NF- κ B与细胞因子关系对于阐明疾病的分子机制及防治具有十分重要意义。

4 NF- κ B与细胞内信号传递及有关的抑制药物

细胞外刺激一般主要通过三种不同的信号传递途径激活转录因子。①外源程序信号激活转录激酶,如MAP激酶途径;②膜受体或受体结合的激酶使转录因子磷酸化,如JAK/STAT途径;③胞浆中锚定蛋白或抑制性蛋白的磷酸化可释放转录因子如NF- κ B途径。NF- κ B本身就是一种转录因子,在NF- κ B途径中发挥作用。然而,胞外刺激如何激活NF- κ B的确切机制仍不十分清楚。有研究发现,I κ B的磷酸化能够使复合物NF- κ B-I κ B解体,NF- κ B被活化,I κ B迅速降解。Maran等从HeLa细胞中选择性地去除双链依赖的蛋白激酶后,双链RNA失去对NF- κ B的活化作用。但同时也指出TNF α 引起的NF- κ B活化与神经鞘磷脂途径和酰基神经鞘氨醇活化有关,而与蛋白激酶无关[27]。另外,一种观点认为,外源性信号通过一条共同途径使I κ B失活及NF- κ B活化,即促进活性氧中间体(ROI)的生成而激活NF- κ B。另外 κ B样的原癌基因蛋白Bcl-3的活化可能是某些NF- κ B发挥功能的先决条件。NF- κ B有自身限制性,能诱导I κ B形成无活性的锚定物[28]。据此,一些抑制剂用于NF- κ B的研究:①抗氧化剂。虽然活性氧中间产物(ROI)如何引起I κ B释放仍不清楚。PDTC及HMAP等抗氧化剂,自由基清除剂确定能阻断某些刺激诱导的NF- κ B活化[16];②蛋白激酶抑制剂。蛋白激酶激活剂如PMA及蛋白磷酸酶抑制剂均可使I κ B蛋白磷酸化,抑制I κ B的功能,蛋白激酶抑制剂如TPCK可抑制NF- κ B活化[9];③肾上腺皮质激素。皮质激素可抑制NF- κ B的活化。有学者研究发现,皮质激素通过增加I κ B α 蛋白的合成而抑制NF- κ B的活性。具体过程可能是皮质激素先与皮质激素受体结合,然后进入细胞核激活MAP-3基因,使I κ B α 合成增加,I κ B α 与NF- κ B结合,抑制NF- κ B进入细胞核。这为皮质激素的作用机理提供了新的认识[26];④中药制剂。我国有人实验证明雷公藤内酯醇能降低体外培养的T淋巴细胞NF- κ B活性,但确切机理仍不清楚[17]。随着对NF- κ B作用机制的更深入了解,更多的药物用于NF- κ B的研究,将利于阐明某些疾病的分子机制。许多中药如雷公藤、大黄、黄芪和当归等具有调节免疫、细胞增殖和凋亡的作用。研究中药对于NF- κ B活性的调节作用亦将有利于从分子水平阐明中药的药理机制,

开发新的药物。

5 NF- κ B与肾脏疾病

最早研究NF- κ B转录调控主要是在免疫细胞。特别是NF- κ B参与机体免疫应答反应有关的基因转录。主要研究NF- κ B在自身免疫性疾病中作用。然而，NF- κ B在机体各种组织细胞中广泛存在。在肾脏的肾小球系膜细胞，肾小球上皮细胞，肾小管上皮细胞和由血循环浸入的血液免疫细胞均存在NF- κ B的转录调控。浸入肾脏的炎症细胞（中性白细胞、单核巨噬细胞），肾小球的系膜的细胞和肾小球脏层上皮细胞等可分泌及旁分泌产生多种为症介质（细胞因子、生物活性酯、蛋白酶、活性氧和细胞粘附分子等）作用于肾脏产生病理效应。目前研究已知，NF- κ B参与调控的因子如IL-1、IL-2a、IL-6、IL-8，VCAM、ICAM、E-selectin、IFN、MCP-1、RANTES等与肾小球肾炎、肾毒性损害和肾脏疾病进展有关。在各种因子的相互影响和相互作用的复杂网络中，作为转录调节的核因子，NF- κ B起着中心控制作用。所以，研究肾脏细胞内NF- κ B与各种炎症介质的关系有利于阐明肾脏疾病的发病机制及防治。

目前有关NF- κ B与肾脏疾病的关系研究主要集中在系膜细胞。Ruiz-Ortega等在培养的鼠系膜细胞中发现，A II可活化NF- κ B及促使系膜细胞MCP-1的mRNA基因表达，用NF- κ B抑制剂PDTC可消除NF- κ B的活性及抑制MCP-1 mRNA表达。在小鼠免疫复合物肾炎模型中，肾脏细胞内NF- κ B活性显著增加，且肾内MCP-1的mRNA表达与单核细胞浸润一致的上调，用ACEI可抑制NF- κ B活性及mRNA的表达。提示，在肾脏内A II可能参加了通过NF- κ B激活调控MCP-1 mRNA的表达，导致单核细胞聚积。ACEI可能对肾脏疾病进展有治疗作用[11]。Brdd等在培养的人类系膜细胞中用IL-1在30分钟内诱导NF- κ B活化，用蛋白激酶抑制剂TPCK可抑制IL-1诱导的系膜细胞NF- κ B活化及MCP-1 mRNA表达[18]。说明了在系膜细胞MCP-1也许部分通过转录因子NF- κ B的调节，为应用抑制NF- κ B活化和抑制MCP-1产生治疗肾脏疾病提供了理论依据。FK506是一种免疫抑制剂，可抑制T细胞NF-AT和NF- κ B的活性。Murao ka等实验证明了FK506可激活肾脏系膜细胞NF- κ B的活性，调控IL-6表达，且在动物实验中FK506诱导肾脏NF- κ B活化，调控IL-6产生增加，并使动物肾脏出现系膜增生性肾炎等肾脏病理改变[19]。Satriano等用TNF α 及IgG分别刺激培养的系膜细胞增加了NF- κ B的结合活性，用PDTC及HMAP减弱了TNF α 及IgG诱导的NF- κ B的活性。ROI（活性氧中间产物）为TNF α 及IgG为刺激后活化NF- κ B的调节者[21]。Kunzd等研究发现，地塞米松可抑制IL-1刺激的小鼠系膜细胞转录INOS mRNA表达，部分原因是与NF- κ B活性被抑制有关[20]。在肾小管和肾脏上皮细胞研究中，Zoja等在培养的猪肾小管上皮细胞（LLC-PK1）给予高蛋白质负荷（BSA），促进了NF- κ B活性及趋化因子RANTES产生，且发现免疫球蛋白可与BSA相同的效应。RANTES的产生随BSA剂量及时间依赖增加。用PDTC可抑制蛋白负荷导致的NF- κ B活性和RANTES的产生。提示蛋白负荷部分通过NF- κ B活化途径刺激RANTES产生，而化学趋化活性RANTES进入小管间质可能促进了炎症细胞的聚积，促进间质炎症肾病的进展[22]。Oti eno等在体外培养的LIC-PK1细胞，用DCC可诱导细胞NF- κ B活化，参与转录调控，但可被抗氧化剂及蛋白激酶抑制剂所抑制[23]。Ridardson等认为IL-1 β 亦可激活培养的鼠肾小球上皮细胞的NF- κ B。Amoah-Apraku等的研究也提示肾小球上皮细胞INOS（NO合成酶）的转录调控也与NF- κ B有关[24，25]。Gluber等研究ApoIII基因转录亦通过NF- κ B调控，推测NF- κ B参与血脂代谢调节[14]，在肾内上皮细胞NF- κ B活化亦可能参与肾脏损伤和肾病进展。

已知MCP-1、RANTES、IL-6、NO等是肾脏的有害因子。在肾脏疾病的发病过程中许多因素可刺激NF- κ B活化，参与调控炎症介质及细胞因子的产生。NF- κ B作为一种转录因子在肾脏疾病状态下炎症介质和细胞因子的复杂网络中具有重要的调节作用。研究NF- κ B的作用有利于从基因转录水平理解细胞因子，炎症介质之间的关系及其在肾脏发病机制中的作用。一种炎症介质或细胞因子可通过多种信号传递途径转录因子的调节。而不同的因子本身可能通过多种不同信号传递途径影响不同的转录因子。这使NF- κ B在细胞因子，炎症介质中作用更加复杂化。目前关于NF- κ B与肾脏疾病的研究仅限于体外及动物实验。随着对NF- κ B研究的深入，将会有利于阐明肾脏疾病的发病机制及防治。

综上所述，NF- κ B作为一种转录调节因子在体内各组织细胞中广泛存在，调控众多的细胞因子和炎症介质的基因表达，调节免疫反应，参与细胞内信号传递。肾小球系膜细胞、小球上皮细胞和肾小管上皮细胞内NF- κ B受刺激活化调控某些基因表达可能参与了肾脏某些病理生理过程，如肾小球炎症，肾毒性损害


及肾脏疾病进展。随着对NF- κ B研究的不断深入，将会对肾脏疾病发病机理有更深入的认识。开展抑制NF- κ B活化的有关药物研究有利于阐明某些药物作用的分子机制及疾病的防治。


参考文献


- 1 Sen R, et al. Cell, 1986;46:705
- 2 Shakhov AN, et al. J Exp Med, 1990;171:35
- 3 Baeuerle PA, et al. Science, 1998;242:540
- 4 Zabel A, et al. Cell, 1990;61:255
- 5 Baltimore D, et al. Nature, 1995;373:287-288
- 6 Thanos D, et al. Cell, 1995;80:529-532
- 7 Thompsen JE, et al. Cell, 1995;373:287-288
- 8 Lin YC, et al. Proc Natl Sci USA, 1995;92:552-556
- 9 Crimm S, et al. Biochem J, 1993;290:297-308
- 10 Ruiz-Ortega M, et al. J Immunol, 1998;161:430-439
- 11 Das KC, et al. Mol Cell Biochem, 1995;148:45-57
- 12 Hoyos B, et al. Science, 1989;244:257
- 13 Schreck R, et al. Mol Cell Biol, 1990;10:1281
- 14 Gruber PJ, et al. Mol Cell Biol, 1994;22:2417-2422
- 15 Zoja C, et al. Kid Int, 1998;53 pp:1608-1615
- 16 Satriano J, et al. J Clin Invest, 1994;94:1629-1636
- 17 刘浩, 等。肾脏病与透析肾移植杂志, 1998; 7: 312-315
- 18 Brad H, et al. Kid Int, 1995;48pp:1263-1271
- 19 Muraoka K, et al. J Clin Invest, 1996;97:2433-2439
- 20 Kunz D, et al. Proc Natl Acad Sci USA, 1996;93pp:255-259
- 21 Satriano J, et al. J Clin Invest, 1994;1629-1636
- 22 Zoja C, et al. Kid Int, 1998;53:1708-1715
- 23 Otieno MA, et al. Am J Physiol, 1997;273: (1p+2)F136-F143
- 24 Richardson CA, et al. Am J Physiol, 1995;268:273-278
- 25 Amoah-Apraku B, et al. Kid Int, 1995;48:674-682
- 26 Scheinman RI, et al. Science, 1995;270-283
- 27 Maran A, et al. Nature, 1993;356:182
- 28 San SC, et al. Science, 1993;259:1912


相关链接

[\[更多信息\]](#)


 [叶传蕙教授治疗慢性肾小球肾炎蛋白尿的经验](#)

 [刘玉宁-陈以平教授治疗肾病临床经验探讨之二
\(摘要\)](#)

 [邓跃毅-尿液蛋白质组学在肾脏病研究中的应用](#)

 [梁萌-抗生素在连续性血液净化中的运用](#)

 [方敬爱-结肠透析疗法](#)

 [谢院生-从发病机制探讨IgA 肾病的治疗](#)

专家评论

[\[查看专家评论\]](#)

用户名:

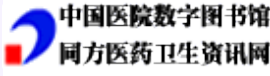
*

密码:

*

发送

友情链接



中华医学会-礼来公司网



中华医学会
中华医学音像出版社



[265上网导航](#)

[中国胃病网](#)

[shen39论坛](#)

[中国肾病康复](#)

[中华医学会](#)

[临床心电图](#)

[中国中西医结合学会](#)

[肾脏病分会](#)

登陆总数:

[网站简介](#) · [广告服务](#) · [招聘信息](#) · [网站律师](#) · [在线答疑](#) · [网站申明](#) · [联系我们](#)
中国中西医结合肾脏病网 版权所有 *本站信息仅供参考 不能作为诊断及医疗的依据*