

[文章编号] 1000-4718(2005)08-1607-08

细胞内炎症信号通路交汇作用研究进展*

刘辉, 姚咏明[△]

(中国人民解放军第304医院全军烧伤研究所基础部, 北京100037)

Advances in cross-talk of cellular signalling pathways associated with inflammatory response

LIU Hui, YAO Yong-ming

(Basic Research Department of Burns Institute, 304th Hospital of PLA, Beijing 100037, China)

【A Review】 Janus kinase-signal transduction and transcription activator (JAK-STAT), mitogen-activated protein kinase (MAPK) and nuclear factor κ B (NF- κ B) are three important cellular signalling pathways, which play pivotal roles in regulation of cellular physiologic as well as pathophysiologic functions. Based on the elucidation of the research progress of three signalling cascades, respectively, the current review focuses on the cross-talk of these signalling transduction, and the up-to-date details are also presented on their regulation in inflammatory response.

[关键词] 信号转导; 炎症; 有丝分裂素激活蛋白激酶类; NF- κ B[KEY WORDS] Signal transduction; Inflammatory; Mitogen-activated protein kinases; NF- κ B

[中图分类号] R363 [文献标识码] A

Janus 激酶-信号转导转录激活因子(Janus kinase-signal transduction and transcription activator, JAK-STAT)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)及核因子- κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)是细胞内3条重要信号通路,对于维持细胞的正常生理功能具有重要意义。许多研究证实,这3条信号转导通路之间存在着复杂的交汇作用(cross-talk),广泛参与了细胞一系列生理及病理反应过程。本文拟在阐述3条信号转导途径研究现状的基础上,重点探讨它们之间的交汇作用,进一步认识它们在炎症信号转导调控中的意义。

1 3条信号转导通路的研究现状

1.1 Janus 激酶-信号转导转录激活因子通路

JAKs 家族由 JAK1-3 和 TYK2 等 4 个成员构成,都属于非受体型的酪氨酸蛋白激酶(PTK)。该家族成员由 7 个功能域构成^[1]。JAK 激酶同源域 1(JAK homology region 1, JH1)具有 PTK 催化活性的激酶功能

域, JH2 为激酶样功能域,是与 STATs 结合的部位,由于缺乏激酶活化所必需的氨基酸残基而没有激酶活性。JAKs 与其他的 PTK 不同,其结构内无 Src 癌基因同源域(SH)。STATs 家族共有 7 个成员,即 STAT1-4 STAT5a STAT5b 和 STAT6。该家族成员主要由 6 个功能域构成,其中 C 端的酪氨酸磷酸化(Tyr-P)有助于 STATs 形成同源或异源二聚体。

研究证实, JAKs 主要由细胞因子受体超家族活化。细胞因子与受体结合后,其受体的胞内部分发生二聚体化, JAKs 与二聚体化受体的 box 功能区结合并发生磷酸化而激活。活化的 JAKs 进一步诱发二聚体受体复合物周围的 PTK 底物活化,包括细胞因子受体型 PTK JAKs 家族的成员 STATs 等。STATs 是 JAKs 激酶底物,同时也是一种含 SH2 功能域的 DNA 结合蛋白。STATs 可通过 SH2 功能域与二聚体受体复合物的酪氨酸位点以及 JAKs 上的 KLD 功能域结合。STATs 的 γ 功能域在 JAKs 的作用下发生

[收稿日期] 2003-12-23 [修回日期] 2004-06-07

* [基金项目] 国家重点基础研究发展规划项目(No. G1999054203); 国家杰出青年科学基金资助项目(No. 30125020); 全军杰出中青年人才专项基金资助项目(No. 98J013)

[△]通讯作者 Tel: 010-66867394; E-mail: c_ff@sina.com

Tyr- P, STATs 被激活。胞浆内活化的 STATs 通过 SH2 功能域形成同源或异源二聚体, 如 SIF- A (STAT3 和 P48 等构成) SIF- B(STAT3- STAT1) SIF- C(STAT1- STAT1) 等。这些二聚体通过特定的机制移位到细胞核内, 调控基因表达(图 1)。

1.2 丝裂原活化蛋白激酶通路 MAPK 是介导细胞反应的重要信号系统, 存在于多种生物的细胞内。自从 1991 年 Sturgill 等在哺乳动物细胞鉴定出细胞外信号调节激酶(extracellular- signal regulated protein kinase, ERK), MAPK 信号转导通路的研究有了较大发展。除 ERK 外, 还发现和克隆了 MAPK 家族另两个重要成员, c- jun 氨基末端激酶(c- jun amino- terminal kinase, JNK) / 应激激活蛋白激酶(stress- activated protein kinase, SAPK) 和 p38。迄今为止, ERK

是 MAPK 家族中研究得最为透彻的一个成员。ERK 分为 ERK1 和 ERK2(分别为 p44 和 p42) 两个亚型, 主要参与细胞内增生、转化及分化的信号转导; JNK 和 p38 又被称为“应激诱导”的 MAPK, 可被多种应激刺激活化, 如脂多糖(LPS) 、肿瘤坏死因子(TNF) - α、白介素(IL) - 1、渗透压改变以及紫外线辐射^[2]等。

MAPK 的信号转导遵循保守的 3 级激酶级联传递模式。首先, 细胞外刺激通过细胞膜上的受体激活 MAPK 激酶激酶(MAPKKK); MAPKKK 活化后, 接着激活 MAPK 激酶(MAPKK); 信号转导的最后一级就是 MAPKK 激活 MAPK。但是, 不同的 MAPK 家族成员有不同的上游激酶。MAPK 的信号转导概况如图 2 所示^[3], 然而这并不意味着通路之间没有相互影响, 而是存在复杂的交汇作用。

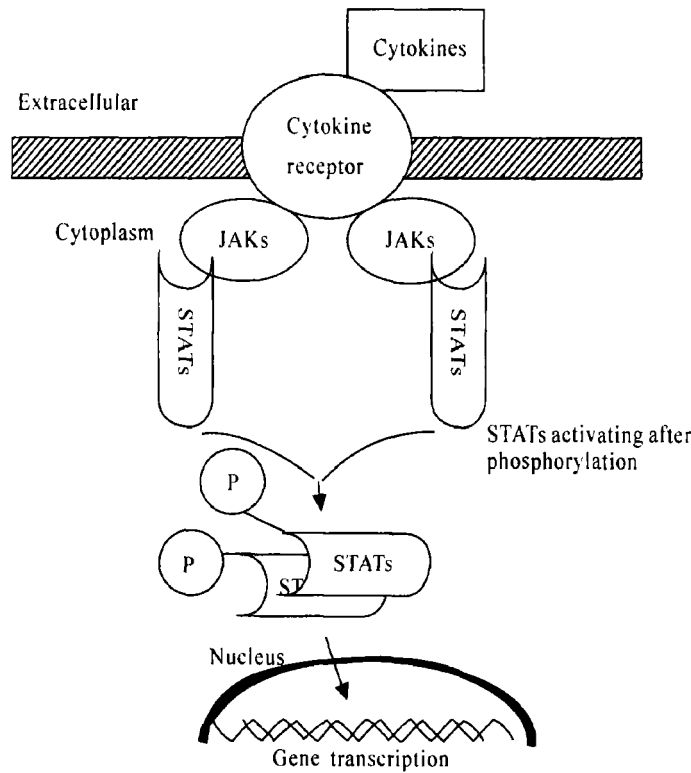


Fig 1 Signalling transduction of JAK- STAT pathway.

图 1 JAK- STAT 通路信号转导示意图

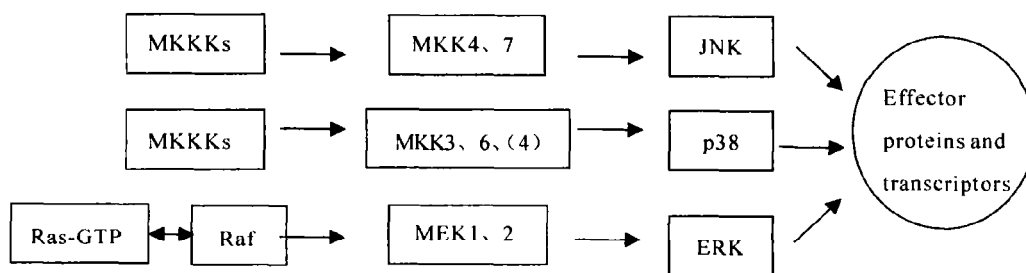


Fig 2 Signalling transduction of MAPK pathway.

图 2 MAPK 信号转导通路示意图

1.3 核因子- κ B 信号转导途径 1986年, Sen 和 Baltimore 在 B 细胞核内发现了结合于免疫球蛋白 κ 链基因增强子上的核因子, 并将之命名为 NF- κ B。但随后的研究表明, NF- κ B 存在于多种细胞内, 并广泛参与基因转录的调节。许多 NF- κ B 在核内的基因结合位点是 B 细胞非特异性的。迄今为止, 已发现至少 5 个 NF- κ B 家族成员, 即 c-Rel, NF- κ B1 (p50/p105), NF- κ B2 (p52/p100), RelA (p65) 和 RelB。NF- κ B 家族成员的分子结构中都有保守的 Rel 同源域 (Rel homology domain, RHD), 其长度约 300 个氨基酸, 位于 NF- κ B 的 N 端。RHD 对 NF- κ B 的二聚体化、在核内与 DNA 结合以及与其抑制蛋白 (inhibitory protein of κ B, I κ B) 结合均有重要作用。通过 RHD 的作用, NF- κ B 一般形成二聚体形式 (还有三聚体形式) 存在于细胞浆内, 其中最重要的是 p50/p65 二聚体。不同的二聚体可以影响 NF- κ B 与 DNA 不同位点结合, 从而调控不同的基因表达。NF- κ B 在未激

活时位于细胞浆内并与 I κ B 结合, 形成无活性复合物。研究发现, I κ B 有多种亚型, 包括 I κ B α 、I κ B β 、I κ B γ 、I κ B δ 、I κ B ϵ 、p100、p105 和 Bcl-3, 其中 I κ B α 尤为关键, 它在核内对 NF- κ B 的抑制作用最强, 并且它被降解后恢复的最快。I κ B 对 NF- κ B 的抑制效应在于它们的 C 端都含有 3-8 个锚蛋白的重复基序, 每一个基序约含 33 个氨基酸。I κ B 的锚蛋白可以与 NF- κ B 分子结构中的 RHD 结合, 抑制 NF- κ B 的活性 (图 3)。

NF- κ B 通路有两条信号转导活化途径。①依赖 I κ B 丝氨酸磷酸化途径。这是 NF- κ B 通路活化最主要的途径, 反应迅速, 可使 NF- κ B 在 5 min 内活化并达到峰值。②依赖 I κ B 酪氨酸磷酸化途径。只有少数细胞中存在该活化途径, 这条途径是通过 I κ B 酪氨酸磷酸化来活化 NF- κ B。该途径可使 NF- κ B 的活性在 2-4 h 后达到峰值。活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 是此途径中重要的第二信使。

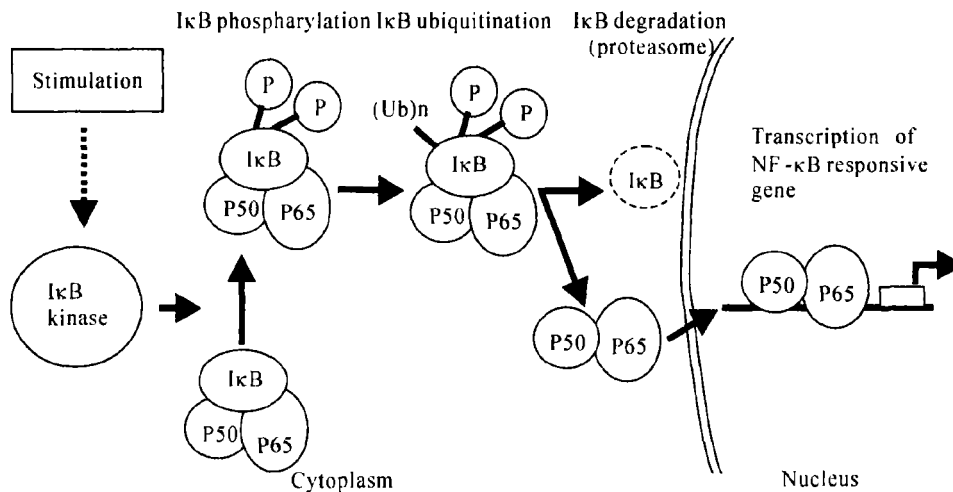


Fig 3 Signalling transduction of NF- κ B.

图 3 NF- κ B 信号转导示意图

2 3 条信号转导通路的交汇作用

研究表明, 许多信号转导须借助于这 3 条信号通路, 如炎症因子 TNF- α 、IL-1、IL-6 等; 内分泌激素催乳素 (prolactin)、胰岛素、瘦素 (leptin)^[4] 等; 细胞因子胰岛素样生长因子 I (insulin-like growth factor I, IGF-1)、生长因子 (grow factor, GF)、红细胞生成素 (erythropoietin, EPO)、表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF)、粒-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) 等; 其他的还有制瘤素 M (oncostatin M, OSM)、孔蛋白等。3 条信号通路活化后在细胞浆及细胞核内存在协同或拮抗作用, 共同完成信号转导过程。

2.1 信号转导通路活化及其相互作用

① JAK/STAT 和 MAPK 途径对 NF- κ B 活化的影响 研究发现, JAK2 可激活 NF- κ B。EPO 可通过神经元细胞膜上的 EPO 受体活化 JAK2, JAK2 活化后进一步激活 NF- κ B, 而应用 JAK2 的特异性抑制剂 AG490 可显著降低核内 NF- κ B 水平^[5]。另据报道, STAT1 可抑制 NF- κ B 活化。STAT1 通过 701 位酪氨酸位点与 TNF- α 受体 1 结合蛋白 (含死亡结构域) (TNF- α receptor 1-associated death domain protein, TRADD) 结合, 下调 TNF- α 对 NF- κ B 的活化效应。在 STAT1 基因敲除的 HeLa 细胞中, 由 TNF- α 诱导的 I κ B 降解和 NF- κ B 活化显著增强; 而在 STAT1 过度表达的

293T 细胞中, TNF- α 介导 NF- κ B 活化被显著抑制。此时, STAT1 更多的是起到信号转导子而非转录激活子的作用。

MAPK 家族成员上游的两级激酶 MAPK 家族成员及其下游激酶都可参与激活 I κ B, 导致 NF- κ B 活化。(1) MAPK/ERK 激酶激酶-1(MAPK/ERK kinase kinase-1, MEKK1) 能诱导 NF- κ B 活化。TNF- α 通过 MEKK1 诱导 NF- κ B 活化, 另一个 MKKs 成员- NIK 也可激活 I κ B, 并活化 NF- κ B, NIK 还可激活 MEK1/2, MEK1/2 活化后通过 ERK1/2 激活 I κ B^[6]。(2) 在心肌细胞中, MKK6 活化后与 I κ B β 结合, 促使 I κ B β 将 I κ B 磷酸化。I κ B 磷酸化并降解, 进一步引起 NF- κ B 活化。值得注意的是, p38 是 MAPK 家族中 MKK6 唯一的下游激酶, MKK6 可经 p38 激活 I κ B β ^[7]。(3) MAPK 家族中 p38、ERK1/2 可激活 NF- κ B, 而 JNK 是否可激活 NF- κ B 未见文献报道。据报道, p38 能激活 NF- κ B, 使用其抑制剂 SB203580 能明显抑制 LPS 介导 RAW264.7 巨噬细胞 NF- κ B 活化, 如果增强 p38 的活性则得到相反的结果。但另有学者发现, p38 可抑制 I κ B 的磷酸化和降解, 从而下调 NF- κ B 活化效应。非甾体类抗炎药水杨酸钠有可能通过激活 p38 来抑制 NF- κ B 活化, 发挥抗炎作用。并且, 另一种消炎药吲哚美辛也可能通过 p38 对 I κ B 的抑制作用而促进肿瘤细胞凋亡、增强放疗效果^[8]。因此, 相互矛盾的结论反映了信号转导的复杂性, 这可能与 p38 的多种亚型有关。有资料显示, ERK1/2 亦可激活 NF- κ B。例如, 沉淀在痛风局部的尿酸盐和磷酸盐晶体能活化单核巨噬细胞中 ERK1/2, 进而激活 NF- κ B 和激活子蛋白-1(activator protein-1, AP-1), 并进入细胞核内, 启动基因表达。ERK1/2 还参与 LPS 激活 NF- κ B 的过程, 应用其抑制剂 PD98059 可明显抑制 NF- κ B 的活化^[9]。(4) 值得注意的是, MAPK 激活蛋白激酶-2(MAPK-activated protein kinase-2, MAPKAPK-2) 对 NF- κ B 也有调控作用。胰岛素可通过激活 p38 活化 MAPKAPK-2, MAPKAPK-2 进一步经 I κ B α 激活 NF- κ B^[10]。

② STAT 可被 MAPK 信号通路激活 业已明确, STAT1、STAT3 和 STAT4 的蛋白序列中含有简单、高度保守的 MAPK 磷酸化位点。MAPK 途径可以影响 STAT5 的活化, 其中 STAT3 与 MAPK 信号通路关系较为密切。(1) 研究证实, 干扰素(IFN)- α 可经激活 ERK2 来磷酸化 STAT1 的 727 位丝氨酸位点, IFN- γ 则通过激活 JAK 和 MAPK 分别将 STAT1 的酪氨酸位

点和 727 位丝氨酸位点磷酸化, 从而使 STAT1 完全活化。进一步研究发现, STATs 的丝氨酸位点是否磷酸化, 由哪条信号转导通路磷酸化很大程度上取决于 STATs 的 C-端结构。紫外线辐射可通过 p38 磷酸化 STAT1 的丝氨酸位点, 但不能通过 p38 磷酸化 STAT3 的丝氨酸位点。当把 STAT3 的 C-端换到 STAT1 上时, p38 就不能将重组 STAT1 的丝氨酸位点磷酸化, 而 ERK1/2 可磷酸化重组 STAT1 的丝氨酸位点^[11]。但另有学者认为, MAPK 家族 3 个成员并不参与 IFN- γ 诱导 STAT1 的 727 位丝氨酸位点的磷酸化。(2) ERK1/2、JNK 和 p38 都可以磷酸化 STAT3 的 727 位丝氨酸位点, 其中 ERK1/2 和 p38 与 STAT3 密切相关。值得说明的是, ERK2 在磷酸化 STAT3 丝氨酸位点的同时, 有可能通过它与 STAT3 结合阻碍 JAK2 或 Src 激酶磷酸化 STAT3 的酪氨酸位点。因此, ERK2 在某些信号转导过程中可抑制 STAT3 的活性。另外, MAPK 的上游激酶 MEK1 和 MEKK1 也参与 STAT3 的活化。(3) STAT4 的蛋白序列中虽然含有高度保守的 MAPK 磷酸化位点, 但其丝氨酸位点磷酸化机制与 STAT1、STAT3 并不相同。IL-12 可诱导人 T 细胞 STAT4 的丝氨酸位点磷酸化, 但不能诱导 STAT1 和 STAT3 的丝氨酸位点磷酸化。ERK1/2 和 p38 活化后, 可磷酸化 STAT1 和 STAT3 的丝氨酸位点, 但不能磷酸化 STAT4 的丝氨酸位点, 其确切机制有待进一步研究^[12]。(4) STAT5 的活化与 p38 和 ERK1/2 有关。例如, p38 可促进由 EGF 诱导 STAT5 的活化, 而 ERK1/2 则可下调该效应^[13]。进一步研究发现, 无活性 ERK1/2 与 STAT5a 以复合物的形式存在于胞浆中, 这可能是某些情况下 ERK1/2 抑制 STAT5a 活化的分子基础。但也有研究发现, ERK1/2 可参与 STAT5a 的活化, 其拮抗剂 PD98059 可抑制生长激素诱导 STAT5a 与 DNA 结合。

③ JAKs 激酶与 MAPK 信号转导通路可相互激活 资料显示, JAK1、JAK2 和 JAK3 活化后可激活 MAPK 信号通路。(1) IFN- β 、OSM 可激活 Hela 肿瘤细胞中 JAK1, 然后通过 JAK1 激活 Raf/MAPK 信号转导通路。将 JAK1 基因敲除后, IFN- β 、OSM 不能激活 Raf/MAPK 信号转导通路, 而增强 JAK1 表达可促进 Raf-1 活化。免疫沉淀分析发现, Raf-1 与 JAK1 或 Tyk2 结合在一起。但值得注意的是, JAK1 可活化 Raf-1 转而抑制 MAPK 家族成员的活性。IFN- β 或 OSM 可诱导 JAK1 基因敲除 Hela 细胞 ERK2 持续活化, 但导入 JAK1 基因后 Raf-1 活化, 但 ERK2 活性

却被抑制。(2) 业已明确, IL-6 通过 JAK2 激活 Ras/MAPK 信号转导通路, 应用 JAK2 特异性抑制剂 AG490 则明显抑制多发性骨髓瘤细胞 ERK2 活化, 其抑制效果与 AG490 使用剂量呈正相关。(3) 在 T 细胞系 D10 细胞中, IL-2 可通过 JAK3 激活 STAT1、STAT3、STAT5 和 ERK1/2, 给予 JAK3 抑制剂可阻断 ERK1/2 活化。

另一方面, MAPK 信号通路可活化 JAKs。例如, MEKK1 可参与 EGF 诱导 STAT3 的 727 位丝氨酸位点磷酸化, 同时通过激活 Src 和 JAK2 介导 STAT3 的 705 位酪氨酸位点磷酸化。当采用基因敲除的方法去除 Src 和 JAK2 作用时, MEKK1 不能再磷酸化 STAT3 的酪氨酸位点。关于 MEKK1 激活 Src 和 JAK2 的具体分子机制有待进一步研究^[14]。

2.2 STATs、MAPKAP- K1/2 以及 NF- κ B 在细胞核内共同调控基因转录 STATs 和 NF- κ B 都可进入细胞核内调控基因转录, 它们的基因调控位点可能重叠, 也可能相邻, 两者存在相互作用, 彼此拮抗或协同调控基因转录。MAPKAP- K1/2 也可进入细胞核内, 主要影响 NF- κ B 的基因转录调控。

STAT1、STAT2、STAT3、STAT5 和 STAT6 均能与 NF- κ B 共同调控基因转录。①已证实, EGF 可间接激活 STAT1 和 NF- κ B, 而 STAT1 和 NF- κ B 可协同启动人鳞状细胞癌 A431 细胞中 p21/WAF1 蛋白的基因表达。在某些细胞中, STAT1 和 NF- κ B 还可共同调控人诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS) 基因表达^[15]。②研究发现, STAT2 在细胞核内与 NF- κ B 竞争人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV) 基因激活子位点, 通过阻碍 NF- κ B 与基因激活子结合而抑制 NF- κ B 启动 HIV 基因表达。③STAT3 和 NF- κ B 对肝细胞急性期蛋白 α 2- 巨球蛋白、大鼠 γ - 纤维蛋白以及 JunB 等基因调控位点存在部分重叠。STAT3 和 NF- κ B 可竞争基因结合位点, 彼此拮抗对方的转录活性。④STAT5b 可通过“迫离”机制抑制 NF- κ B 对基因的转录调控, 该效应不需要 STAT5b 与 DNA 结合, 但依赖于 STAT5b 在核内的汇集以及 STAT5b 羧基端的作用。这是蛋白-蛋白方式的抑制作用^[16]。另外, STAT5 还能与 NF- κ B 竞争基因结合位点共同调控基因转录, 例如 IFN- γ 激活位点(interferon gamma-activated site, GAS) 等。⑤IL-4 可通过激活 STAT6 抑制 NF- κ B 与 DNA 的结合^[17], 并经此途径下调 TNF- α 诱导 E- 选择素基因转录。另一方面, STAT6 和

NF- κ B 可协同促进基因转录, 如在淋巴瘤细胞中, 活化的 STAT6 和 NF- κ B 可协同调控免疫球蛋白基因转录。此外, 酪氨酸磷酸化 STAT6 能和 NF- κ B 直接结合。

MAPKAP- K1/2 与 NF- κ B 信号转导通路参与了 IL-17 的致炎过程。IL-17 通过 MAPK 途径激活 MAPKAP- K1/2 后, MAPKAP- K1/2 进入细胞核内, 作为一种反式激活因子, 协同 NF- κ B 启动 iNOS 基因转录表达。应用 MAPK 通路的化学抑制剂可减轻 MAPKAP- K1/2 活化, 并显著降低 IL-17 诱导 iNOS 表达水平。

3 3 条信号通路共同参与炎症时信号转导和基因调控

上述 3 条信号转导通路在炎症反应中占有重要地位。已证实, LPS 可以诱导炎症细胞产生致炎因子 TNF- α 、IL-1、IL-6 和 IFN- γ , 抗炎因子 IL-10 和 IL-4 以及介质 NO 等, 这些炎症因子的诱生、相互影响和炎症效应均与 3 条信号通路密切相关。

业已明确, LPS 的信号转导过程首先是激活细胞膜上特殊的受体, 主要是 CD14 以及 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)^[18], 其后激活丝氨酸-苏氨酸激酶, 进一步活化 NF- κ B 等转录因子。研究发现, LPS 在人单核细胞中主要通过 raf-1/MEK1-MEK2/ERK1-ERK2 信号途径启动 TNF- α 基因转录, 它还可活化 p38 并激活 NF- κ B 参与 iNOS 表达过程。其中, p38 尤其是其亚型 p38 α 在 LPS 的信号转导系统中占有十分重要的地位, 抑制 p38 活性则能有效降低 LPS 诱导 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8、IL-10、TLR 和 iNOS 等表达水平。需要指出的是, LPS 在不同类型细胞中通过“重点”活化不同 MAPK 家族成员来激活 NF- κ B, 从而引起基因表达。但 LPS 不能直接活化 JAK-STAT 途径, 它可通过 IL-6、IL-10、IFN- γ 等间接激活 JAK-STAT 途径。STATs 活化后直接进入核内参与 LPS 诱导的基因表达, 其中 STAT1 和 STAT3 的作用尤为显著。TNF- α 是重要的促炎细胞因子, MAPK 和 NF- κ B 途径都可能参与其诱生机制。TNF- α 生成后可经 TNFR1 激活 p38、ERK1/2 和 NF- κ B, 诱导 IL-6、IL-8 合成。其中 p38 对 NF- κ B 活化起促进作用, 抑制 p38 活性可明显促进 TNF- α 介导肿瘤细胞凋亡。进一步研究发现, p38 上游激酶 MEKK3 也参与了 TNF- α 对 NF- κ B 的激活过程。目前还没有文献报道 TNF- α 可直接活化 JAK-STAT 通路, 但 TNF- α 往往通过 IFN-

γ 激活 JAK-STAT 途径从而与 IFN- γ 共同调控基因转录, 如细胞间粘附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、干扰素调节因子-1 (interferon regulatory factor 1, IRF-1) 等。

IFN- γ 可放大多种炎症细胞因子的效应, 现有资料表明, JAK-STAT 途径是 IFN- γ 诱生和信号转导的主要通路。IL-12/IL-18 能激活小鼠巨噬细胞的 STAT4 诱导 IFN- γ 基因表达。另一方面, IFN- γ 可通过 JAK1/JAK2 激活 STAT1 协同 TNF- α 、IL-1 等炎症因子调控基因转录, 并能活化 STAT1 增强大鼠主动脉平滑肌细胞中 IL-1 β 介导 iNOS 蛋白合成^[19], 促进炎症发展。研究进一步发现, STAT5 在 IFN 的信号转导以及 I 型 IFN 依赖性基因转录中也具有重要作用^[20]。另外, IFN- γ 通过激活 STAT1 拮抗 TNF- α 诱导 NF- κ B 活化过程, 促进肿瘤细胞凋亡。

IL-1 也是体内一种重要的促炎因子。据报道, LPS 可激活单核细胞 MAPK 信号通路, 最后活化 NF- κ B 启动 IL-1 基因表达, 其中 p38 在 IL-1 诱生中具有重要作用。另一方面, IL-1 亦可诱导 ERK1/2、p38 和 JNK 活化, 进而活化 NF- κ B, 调控基因表达。已证实, IL-1 β 可诱导大鼠胃上皮细胞 JNK、p38 在 5 min 内活化, ERK1/2 在 10 min 内活化, NF- κ B 持续活化 6 h 以上^[21]。p38 在 IL-1 的信号转导中同样占有重要地位, 它通过活化 p38 调控基质金属蛋白酶-13、心房利尿钠素、iNOS 等基因表达。

IL-6 的效应与 STAT3 紧密相连, 而 STAT3 对细胞的增殖分化有重要作用, 因此 IL-6 不仅可促进炎症发展, 还能加速正常细胞和肿瘤细胞增殖生长。在炎症早期, IL-1 β 、IL-17、TNF- α 等激活 p38 和 ERK1/2, 接着活化 NF- κ B, 启动 IL-6 基因转录表达^[22]。当然, LPS、血管紧张素 II 也可通过不依赖 NF- κ B 的信号途径诱导 IL-6 生成, 如 LPS 可激活成骨细胞中 p38 和 ERK1/2, 经转录因子 AP-1 诱导 IL-6 生成; 血管紧张素 II 则可激活心脏纤维母细胞中 p38 和 ERK1/2 诱导 IL-6 基因表达, 但不依赖于 NF- κ B。另一方面, IL-6 可激活 JAK-STAT、MAPK、NF- κ B^[23] 3 条信号通路, 发挥其效应。例如, IL-6 通过激活 STAT3 和 Ras 依赖的 MAPK 信号通路促进成骨细胞、前 B 细胞、胆管细胞等增殖生长, 还可通过 JAK-STAT 途径上调自身受体, 其中 p38 参与了 IL-6 所致 STAT3 活化。

IL-10 和 IL-4 都是重要的抗炎因子, LPS 能激

活单核细胞 p38, 诱导 IL-10 生成^[24]。IL-10 可抑制促炎因子的生成, 下调炎症因子受体表达并抑制受体活化。有资料显示, IL-10 可通过活化 NF- κ B 而抑制 IFN- γ 诱导 ICAM-1 基因表达, 它还能抑制单核细胞中重要共刺激分子 CD86 的表达, 从而减轻单核细胞活化 Th 细胞反应。IL-4 也是一个重要的抗炎因子, 可通过激活 STAT6 调控免疫系统多种基因的表达。新近研究表明^[25], IL-4 可激活 STAT6 抑制 NF- κ B 活性, 进而有效降低 TNF- α 诱导 E-选择素的基因表达; 同时它还可激活巨噬细胞中 STAT6 活性, 减轻 IL-12、IL-18 介导 STAT4 活化, 从而抑制其诱导 IFN- γ 基因表达。

4 结语

JAK-STAT、MAPK 及 NF- κ B 等信号途径各有其自身的特点, 形成了细胞内丰富多样的信号传递系统。首先, JAK-STAT 通路仅由两级组分构成, 具有简捷的特点。有资料显示, JAK-STAT 途径是炎症反应中十分重要的信号调控通路, IFN- γ 可通过 JAK-STAT 途径放大 LPS、TNF- α 、IL-1 等介质引起的炎症反应, 而抗炎因子 IL-10、IL-4 也可通过 JAK-STAT 途径抑制炎症反应的发展。其次, MAPK 信号转导过程从细胞浆到细胞核, 涉及到多个激酶和多条通路活化, 并且各级激酶之间存在交汇作用。其中, p38 在 MAPK 信号系统中占有重要地位。此外, NF- κ B 作用亦相当广泛, 多种刺激和激酶均可通过蛋白酶体途径使 I κ B 降解从而活化 NF- κ B, NF- κ B 活化后进入核内广泛调控基因转录。

如图 4 所示, 上述 3 条信号转导通路之间存在复杂的交汇作用。此外, 3 条信号通路在活化后也同时激活了各自的正向或负向反馈调控机制, 使反应趋向于放大或平衡。并且, 同一信号转导通路可表现出相反的效应。例如, TNF- α 、IL-6 等通过活化 p38 激活 NF- κ B; 而非甾体类消炎药吲哚美辛及水杨酸钠可能通过激活 p38 抑制 NF- κ B 活化。这种现象可能与激酶的不同亚型有关, 还提示可能存在新的信号调控通路甚至新的调节分子。总之, 这 3 条信号转导通路间的交汇作用非常广泛而复杂, 并且在不同的细胞和状态时效应有所不同, 其精确的相互作用与调控机制仍然是今后研究的重要方向。

【参 考 文 献】

[1] Kisseleva T, Bhattacharya S, Braunstein J, et al. Signaling through the JAK/STAT pathway, recent advances and future challenges[J]. Gene, 2002, 285(1): 1-24.

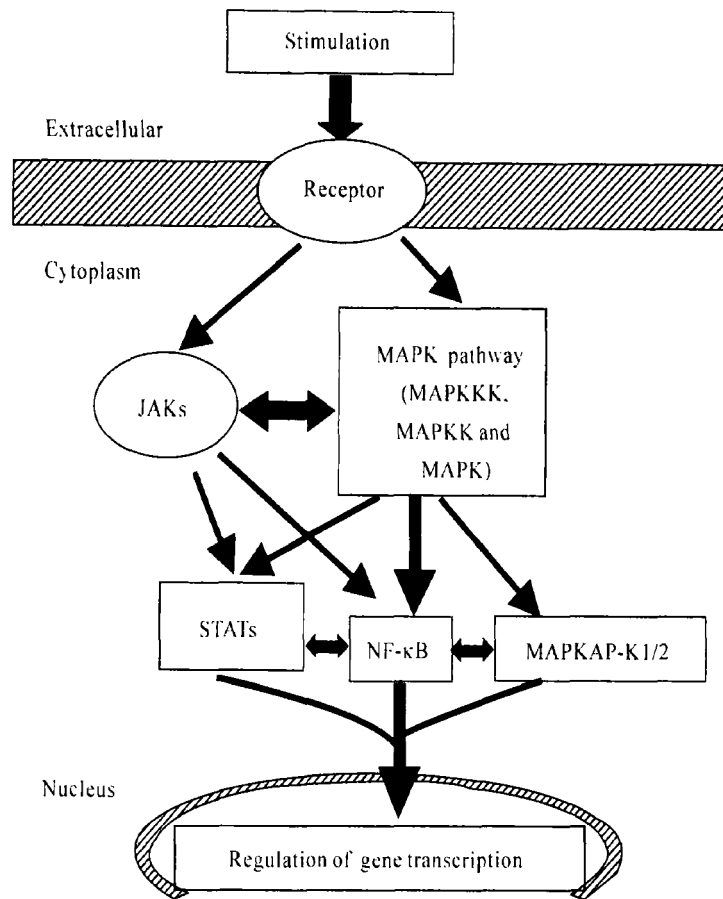


Fig 4 The cross-talk of JAK- STAT, MAPK and NF- κB pathways.

图4 JAK- STAT, MAPK 和 NF- κB 3 条信号通路交汇作用

- [2] Dent P, Yacoub A, Fisher PB, et al. MAPK pathways in radiation responses [J]. *Oncogene*, 2003, 22 (37): 5885 – 5896.
- [3] Arbabi S, Maier RV. Mitogen- activated protein kinases [J]. *Crit Care Med*, 2002, 30 (Suppl 1): S74– S79.
- [4] Sanchez MV, Martin RC, Santos AJ, et al. Role of leptin as an immunomodulator of blood mononuclear cells: mechanisms of action [J]. *Clin Exp Immunol*, 2003, 133 (1): 11– 19.
- [5] Digicaylioglu M, Lipton S. Erythropoietin- mediated neuro- protection involves cross- talk between JAK2 and NF- κB signaling cascades [J]. *Nature*, 2001, 412 (6847): 641 – 647.
- [6] Dhawan P, Richmond A. A novel NF- kappa B- inducing kinase- MAPK signaling pathway up- regulates NF- kappa B activity in melanoma cells [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277 (10): 7920– 7928.
- [7] Craig R, Larkin A, Mingo AM, et al. p38 MAPK and NF- kappa B collaborate to induce interleukin- 6 gene expression and release [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275 (31): 23814– 23824.
- [8] Bradbury CM, Markovina S, Wei SJ, et al. Indomethacin- induced radiosensitization and inhibition of ionizing radiation- induced NF- kappa B activation in HeLa cells occur via a mechanism involving p38 MAP kinase [J]. *Cancer Res*, 2001, 61 (20): 7689– 7696.
- [9] Galdiero M, Vitiello M, Sanzari E, et al. Porins from *Salmonella enterica* serovar typhimurium activate the transcription factors activating protein 1 and NF- kappa B through the Raf- 1- mitogen- activated protein kinase cascade [J]. *Infect Immun*, 2002, 70 (2): 558– 568.
- [10] Conejo R, de Alvaro C, Benito M, et al. Insulin restores differentiation of Ras- transformed C2C12 myoblasts by inducing NF- kappa B through an AKT/ P70S6K/ p38- MAPK pathway [J]. *Oncogene*, 2002, 21 (23): 3739– 3753.
- [11] Kovarik P, Mangold M, Ramsauer K, et al. Specificity of signaling by STAT1 depends on SH2 and C- terminal domains that regulate Ser727 phosphorylation, differentially affecting specific target gene expression [J]. *EMBO J*, 2001, 20 (1– 2): 91– 100.
- [12] Athie MV, Flotow H, Hilyard KL, et al. IL- 12 selectively regulates STAT4 via phosphatidylinositol 3- kinase and Ras- independent signal transduction pathways [J]. *Eur J Immunol*, 2000, 30 (5): 1425– 1434.

3 μg 作为皮肤炎症模型诱导的最佳浓度(图 3)。3 种浓度 SP 不同时间比较,EB 注射后 10 min,效果最佳($P < 0.01$),故用于研究皮肤炎症模型的建立(图 4)。

研究也显示 H1/SP 及其受体的相互作用与反应性皮肤模型的调控相关,并与炎症反应的引发有关^[5]。该结果用量化分析法直接证明急性炎症反应中,H1 SP 等炎症介质在炎症反应性渗透性增加中的重要作用。

本研究首次建立了一简单、定量和敏感的方法,可直接量化评价由 H1 和 SP 引起的鼠皮肤超敏反应的程度,直接证明急性炎症反应中,H1 SP 炎症介质在炎症反应中的重要作用。此技术也有望用于 H1 和 SP 类拮抗药的筛选研究。

[参 考 文 献]

- [1] Lundberg C, Lundberg K, Smedegard G, et al. Regional differences in dermal inflammatory reactions[J]. *Inflammation*, 1982, 6(4): 319– 326.
- [2] Quinlan KL, Song IS, Naik SM. VCAM- 1 expression on human dermal microvascular endothelial cells is directly and specifically up- regulated by substance P[J]. *J Immunol*, 1999, 62(3): 1656– 1661.
- [3] Clough G. Experimental models of skin inflammation[J]. *Clin Exp Allergy*, 1999, 29(Suppl 3): 105– 108.
- [4] 龚非力 主编. 医学免疫学[M]. 北京: 科学出版社, 2001. 284– 302.
- [5] Bachert C. Therapeutic points of intervention and clinical implications: role of desloratadine[J]. *Allergy*, 2002, 57(Suppl): 13– 18.
- [13] Rebsamen MC, Arrighi JF, Juge- Aubry CE, et al. Epidermal growth factor induces hypertrophic responses and Stat5 activation in rat ventricular cardiomyocytes[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2000, 32(4): 599– 610.
- [14] Lim CP, Cao X. Regulation of Stat3 activation by MEK kinase 1[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(24): 21004– 21011.
- [15] Ganster RW, Taylor BS, Shao L, et al. Complex regulation of human inducible nitric oxide synthase gene transcription by Stat 1 and NF- kappa B[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(15): 8638– 8643.
- [16] Luo G, Yu- Lee L. Stat5b inhibits NF- kappa B- mediated signaling[J]. *Mol Endocrinol*, 2000, 14(1): 114– 123.
- [17] Abu- Amer Y. IL- 4 abrogates osteoclastogenesis through STAT6- dependent inhibition of NF- kappa B[J]. *J Clin Invest*, 2001, 107(11): 1375– 1385.
- [18] Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll- like receptors[J]. *Annu Rev Immunol*, 2003, 21: 335– 376.
- [19] Teng X, Zhang H, Snead C, et al. Molecular mechanisms of iNOS induction by IL- 1 beta and IFN- gamma in rat aortic smooth muscle cells[J]. *Am J Physiol*, 2002, 282(1): C144 – C152.
- [20] Uddin S, Lekmine F, Sassano A, et al. Role of Stat5 in type I interferon - signaling and transcriptional regulation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 308(2): 325– 330.
- [21] Tominaga K, Higuchi K, Tsuno M, et al. Induction of signal transduction pathways in rat gastric epithelial cells stimulated with interleukin- 1beta[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000, 14 Suppl: 1101– 1108.
- [22] Shimada M, Andoh A, Hata K, et al. IL- 6 secretion by human pancreatic periacinar myofibroblasts in response to inflammatory mediators[J]. *J Immunol*, 2002, 168(2): 861– 868.
- [23] Wang L, Walia B, Evans J, et al. IL- 6 induces NF- kappa B activation in the intestinal epithelia[J]. *J Immunol*, 2003, 171(6): 3194– 3201.
- [24] Lim W, Ma W, Gee K, et al. Distinct role of p38 and c- Jun N- terminal kinases in IL- 10- dependent and IL- 10 - independent regulation of the costimulatory molecule B7.2 in lipopolysaccharide- stimulated human monocytic cells[J]. *J Immunol*, 2002, 168(4): 1759– 1769.
- [25] Bennett BL, Cruz R, Lacson RG, et al. Interleukin- 4 suppression of tumor necrosis factor alpha- stimulated E- selectin gene transcription is mediated by STAT6 antagonism of NF- kappa B[J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(15): 10212– 10219.

(上接第 1613 页)