

[文章编号] 1000-4718(2006)12-2480-05

# 核因子 $\kappa$ B 抑制蛋白家族的研究进展\*

李 贤<sup>1</sup>, 邢 达<sup>1Δ</sup>, 陈小佳<sup>2</sup>( <sup>1</sup> 华南师范大学激光生命科学研究所, 广东 广州 510631; <sup>2</sup> 暨南大学生物工程研究所, 广东 广州 510632)

## Advances in I $\kappa$ B protein family research

LI Xian<sup>1</sup>, XING Da<sup>1</sup>, CHEN Xiao-jia<sup>2</sup>( <sup>1</sup> Institute of Laser Life Science, South China Normal University, Guangzhou 510631, China;<sup>2</sup> Institute of Bioengineering, Jinan University, Guangzhou 510632, China )

**[A Review]** I $\kappa$ B is an inhibitor of nuclear factor - kappa B (NF -  $\kappa$ B) and presents in the majority of cells. Eight structurally related members of the mammalian I $\kappa$ B family have been described: I $\kappa$ B $\alpha$ , I $\kappa$ B $\beta$ , I $\kappa$ B $\epsilon$ , Bcl - 3, I $\kappa$ B $\gamma$ , I $\kappa$ B $\delta$ , p100 and p105. The ankyrin repeat domain of I $\kappa$ B can interact with NF -  $\kappa$ B, and sequester NF -  $\kappa$ B in the cytoplasm as inactive complexes. Most recently, I $\kappa$ B $\alpha$  has been found to inhibit p53 tumor suppressor protein by binding p53 to form a cytoplasmic p53 · I $\kappa$ B $\alpha$  complex and studies have shown that p100 profoundly sensitizes cells to death - receptor - mediated apoptosis. The current review is to describe the members of I $\kappa$ B family, their related signaling pathways, and their application in tumor therapy.

[关键词] NF -  $\kappa$ B; 信号转导

[KEY WORDS] NF - kappa B; Signal transduction

[中图分类号] R363 [文献标识码] A

核因子  $\kappa$ B 抑制蛋白 (inhibitor of NF -  $\kappa$ B, I $\kappa$ B) 是核因子  $\kappa$ B (nuclear factor - kappa B, NF -  $\kappa$ B) 的抑制因子。I $\kappa$ B 蛋白家族与 Rel/NF -  $\kappa$ B 蛋白家族一样,也是一个大家族,它们都来源于相同祖先 NF -  $\kappa$ B/I $\kappa$ B 超家族的 Rel 同源区 - 锚蛋白重复序列区 (Rel homology domain - ankyrin repeat domain, RHD - ARD) 结构<sup>[1]</sup>。I $\kappa$ B 蛋白一方面可以在胞浆中与 NF -  $\kappa$ B 二聚体结合形成复合物,抑制 NF -  $\kappa$ B 进入细胞核发挥转录激活作用;另一方面也可以直接在细胞核内抑制 NF -  $\kappa$ B 与 DNA 的结合。I $\kappa$ B 蛋白家族的成员主要包括: I $\kappa$ B $\alpha$ 、I $\kappa$ B $\beta$ 、I $\kappa$ B $\epsilon$ 、Bcl - 3、I $\kappa$ B $\gamma$ 、I $\kappa$ B $\delta$ 、p100 和 p105 等<sup>[2-4]</sup>。p100 和 p105 既含有 Rel 同源区 (Rel homology domain, RHD), 也含有锚蛋白重复序列区 (ankyrin repeat domain, ARD), I $\kappa$ B $\alpha$ 、I $\kappa$ B $\beta$ 、I $\kappa$ B $\epsilon$ 、Bcl - 3 是与 p100、p105 相比较短的 I $\kappa$ B 蛋白, I $\kappa$ B $\gamma$  是 p105 蛋白的 C 端部分, 46 kD

的 p100 C 端部分暂被称为 I $\kappa$ B $\delta$ <sup>[1,4,5]</sup> (图 1)。

### 1 I $\kappa$ B $\alpha$ 、I $\kappa$ B $\beta$ 、I $\kappa$ B $\epsilon$ 和 Bcl - 3

**1.1 I $\kappa$ Bs 的分子结构** I $\kappa$ B 蛋白家族中所有的成员均有一个重复结构,即锚蛋白重复序列区 (含 30 - 33 个氨基酸残基) 的多重拷贝序列<sup>[1,3,4]</sup>,这个锚蛋白重复序列区对于蛋白 - 蛋白间的相互作用是相当重要的,它可与 Rel/NF -  $\kappa$ B 二聚体的 RHD 结合而阻止其进入细胞核发挥转录激活作用。不同的 I $\kappa$ Bs 可与不同的 Rel/NF -  $\kappa$ B 蛋白二聚体发生相互作用,例如,37 kD 的 I $\kappa$ B $\alpha$  和 43 kD 的 I $\kappa$ B $\beta$  都可以强烈地抑制含有 c - Rel 和 RelA 的复合体,而 Bcl - 3 仅仅抑制 p50 或 p52 的同源二聚体,有报道 I $\kappa$ B $\epsilon$  的特殊抑制作用,它只与 c - Rel 和 RelA 或它们各自的同源二聚体发生作用<sup>[4]</sup>。

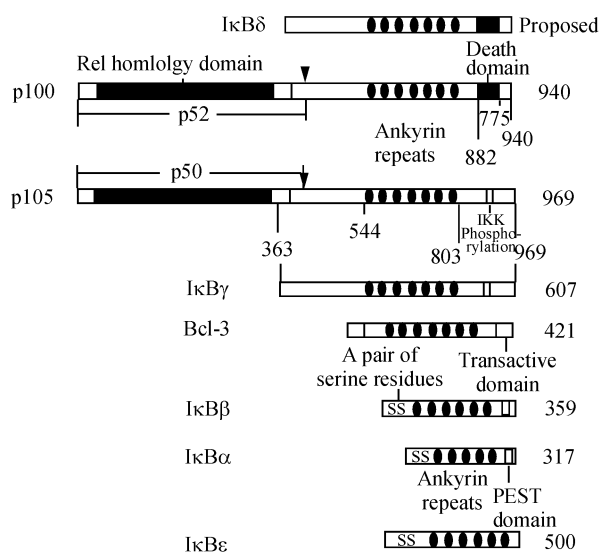
I $\kappa$ Bs 分子的 N 端和 C 端均有重要的功能特性。N 端是信号反应区,含有磷酸化位点 (由 3 个氨基酸

[收稿日期] 2005 - 04 - 25 [修回日期] 2005 - 06 - 24

\* [基金项目] 国家自然科学基金面上项目资助 (No. 60378043; No. 30470494); 广东省自然科学基金资助项目 (No. 015012; No. 04010394)

Δ 通讯作者 Tel: 020 - 85210089; E - mail: xingda@senu.edu.cn

分隔开的 1 对丝氨酸残基)和泛素化位点,这两个丝氨酸残基对于调节它们抑制 NF- $\kappa$ B 的激活是非常重要的,泛素化位点与 I $\kappa$ B 分子的泛素化及其降解有关<sup>[2,3]</sup>。I $\kappa$ B $\alpha$  和 I $\kappa$ B $\beta$  的 C 端含有一个富含脯氨酸(P)、谷氨酸(E)、丝氨酸(S)和苏氨酸(T)的区域(称为 PEST 区, proline glutamic serine threonine domain, PEST)(I $\kappa$ B $\epsilon$  则不含有此区),PEST 区是一个磷酸化的位点,被认为在调节 I $\kappa$ B 的稳定性中发挥了作用<sup>[2,3]</sup>,它可直接与 DNA 相互作用,从而抑制 DNA 与 Rel/NF- $\kappa$ B 二聚体的结合,并可促使已与 DNA 结合的 NF- $\kappa$ B 复合体从 DNA 上分离。同时,Chang 等<sup>[6]</sup>的研究还显示 I $\kappa$ B $\alpha$  可通过其 C 端与 p53 结合。



The number of amino acids in each protein is shown on the right.

Fig 1 The structure of the I $\kappa$ B protein family.

图 1 I $\kappa$ B 蛋白家族的分子结构

**1.2 I $\kappa$ B 与 NF- $\kappa$ B 的相互作用** 在胞浆中 I $\kappa$ Bs 通过 ARD 与 NF- $\kappa$ B 分子结合为无活性的三体复合物,除了 Bcl-3 和未经基础磷酸化的 I $\kappa$ B $\beta$ ,这种作用都可使 NF- $\kappa$ B 上的 NLS 被覆盖,而无法进入细胞核中发挥作用。当细胞受到外界刺激后,以 I $\kappa$ B $\alpha$  为例,I $\kappa$ B $\alpha$  的上游激酶 - I $\kappa$ B 激酶 (I $\kappa$ B kinase, IKK) 被激活,导致 I $\kappa$ B $\alpha$  的第 32 和 36 位的丝氨酸发生磷酸化(I $\kappa$ B $\beta$  为 19 和 23 位丝氨酸,I $\kappa$ B $\epsilon$  为 18 和 22 位丝氨酸),第 21 与 22 位赖氨酸连接上多个泛素分子,泛素化的 I $\kappa$ B $\alpha$  之后被 26S 的蛋白酶体降解(I $\kappa$ B $\alpha$  也可通过 42 酪氨酸发生磷酸化,但不会引起 I $\kappa$ B $\alpha$  的降解),游离的 NF- $\kappa$ B 的核定位信号(nuclear localization sequence, NLS)暴露,进入到细胞核内,与靶基因的  $\kappa$ B 位点结合,发挥转录活性<sup>[3,4,7-9]</sup>。i $\kappa$ b $\alpha$  基因又含有 NF- $\kappa$ B 结合位点,可上调 i $\kappa$ b $\alpha$  基

因的表达<sup>[10]</sup>,新合成的 I $\kappa$ B $\alpha$  反过来又抑制过多 NF- $\kappa$ B 进入核内。因此,I $\kappa$ B $\alpha$  蛋白通过自我反馈的机制调控 NF- $\kappa$ B 的活性。

I $\kappa$ B $\alpha$  蛋白不仅可捕获静止细胞内的 NF- $\kappa$ B,与其结合而滞留在胞质,也对胞核内的 NF- $\kappa$ B 发挥作用。核内的 I $\kappa$ B $\alpha$  可以抑制 NF- $\kappa$ B 与 DNA 的结合,同时还可将 NF- $\kappa$ B 复合体从 DNA 上移开,因此,I $\kappa$ B $\alpha$  上的核输出序列(nuclear export sequence, NES)暴露,与 NF- $\kappa$ B 结合后使得 NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B 复合体从核内排出<sup>[3]</sup>。

虽然 ARD 对于 I $\kappa$ Bs 与 Rel/NF- $\kappa$ B 复合物结合是至关重要的,但并不是所有的锚蛋白都是必需的,如 I $\kappa$ B $\alpha$  的第三个锚蛋白发生突变对它抑制 NF- $\kappa$ B 的能力没有什么影响。而且特异地抑制不同的 NF- $\kappa$ B 二聚体好似与每个 I $\kappa$ Bs 分子的锚蛋白重复序列的数目无关,可能是由分子间相互作用的亲和力决定的<sup>[4]</sup>。根据不同类型的细胞和不同的刺激,I $\kappa$ Bs 对 NF- $\kappa$ B 诱导信号的反应也不同,一般来讲,I $\kappa$ B $\alpha$  迅速地降解,而 I $\kappa$ B $\beta$  和 I $\kappa$ B $\epsilon$  降解的速度则较慢<sup>[2,3]</sup>。另外,I $\kappa$ Bs 抑制 NF- $\kappa$ B 的效率也不同,举例说明,与 I $\kappa$ B $\beta$  和 I $\kappa$ B $\epsilon$  相比较,I $\kappa$ B $\alpha$  是个相对较强的抑制子。I $\kappa$ Bs 对 NF- $\kappa$ B 的作用强弱不同主要与其将 NF- $\kappa$ B 滞留在胞浆的能力不同有关,而与抑制 NF- $\kappa$ B 与 DNA 结合的作用关系不大(仅占 10%)<sup>[2]</sup>。有资料报道 I $\kappa$ B $\alpha$  的第一个锚蛋白重复序列与其强大的抑制作用是紧密相关的,将具有强大作用的 I $\kappa$ B $\alpha$  和较弱作用 I $\kappa$ B $\beta$  的第一个锚蛋白内的  $\beta$ -折叠进行交换,则两者的抑制 NF- $\kappa$ B 的活性也发生了相应的转换。这种由于  $\beta$ -折叠引起的 I $\kappa$ Bs 对于 NF- $\kappa$ B 的作用的大小,决定 I $\kappa$ Bs 捕获 NF- $\kappa$ B 并将其滞留在胞质的效率<sup>[2]</sup>。

I $\kappa$ B $\alpha$  只与 NF- $\kappa$ B 二聚体中的一个 NLS 结合,所以还有一条自由的 p50 的 NLS,同时 I $\kappa$ B $\alpha$  又含有 NES,所以 NF- $\kappa$ B · I $\kappa$ B $\alpha$  可穿梭于胞浆与胞核中,而 NF- $\kappa$ B · I $\kappa$ B $\beta$  复合体中的两条 NLS 均被遮蔽,所以 I $\kappa$ B $\beta$  可将 NF- $\kappa$ B 永久地停留在胞浆中<sup>[11]</sup>。另外,未经基础磷酸化的 I $\kappa$ B $\beta$ ,不能遮蔽 NF- $\kappa$ B 的 NLS 或 DNA 结合域<sup>[3,4]</sup>,所以与之结合的 NF- $\kappa$ B 仍可进入细胞核发挥转录激活作用;I $\kappa$ B $\epsilon$  与 I $\kappa$ B $\alpha$  具有很多共同特征,但其 C 端不含有 PEST 区,并且它只专一性地与 RelA 和 c-Rel 结合<sup>[3]</sup>。

Bcl-3 存在于细胞核内,只与 p50 或 p52 同源二聚体作用,是 I $\kappa$ B 蛋白家族中唯一的促进而非抑制 NF- $\kappa$ B 转录活性的成员。现在已知 Bcl-3 可以

通过两种不同的机制诱导  $\kappa B$  位点依赖的转录。首先, Bcl-3 可以抑制 p50 和 p52 同源二聚体的 DNA 结合, 实际上 Bcl-3 可以取代与 DNA 结合的 p50 同源二聚体, 而使有转录活性的异源二聚体能够与自由的  $\kappa B$  位点结合; 第二, Bcl-3 可与 p50 和 p52 同源二聚体形成 1 个 DNA 结合复合物, 从而赋予这些无活性的二聚体转录激活的能力<sup>[4]</sup>。

**1.3 I $\kappa$ B 与 p53 的相互作用** Chang 等<sup>[6]</sup> 在研究 TGF- $\beta_1$  对肺 Mv1Lu 上皮细胞生长抑制作用的过程中发现, 野生型 I $\kappa$ B $\alpha$  可以抑制 TGF- $\beta_1$  介导的生长调控, 而 I $\kappa$ B $\alpha$  的这种抑制作用与其调控 NF- $\kappa$ B 的 ARD 毫无关系, 但如果去掉 C 端的 PEST 区, 也就破坏了 I $\kappa$ B $\alpha$  的这种作用。于是进一步的实验发现胞浆内的 I $\kappa$ B $\alpha$  非锚蛋白区的 C 端可与 p53 的脯氨酸富含区发生相互作用形成 p53 · I $\kappa$ B $\alpha$  复合体, 而且这个过程是可逆的, 一旦有凋亡、etoposide 及 UV 介导的 DNA 损伤、缺氧及 TGF- $\beta_1$  调控的生长抑制作用等情况出现时, 胞浆中的 p53 · I $\kappa$ B $\alpha$  复合体可以迅速分离, 游离的 p53 可进入到细胞核内发挥相应作用。p53 的 46 位丝氨酸的磷酸化参与了 p53 · I $\kappa$ B $\alpha$  复合体形成的过程, 如果去掉这个丝氨酸或将其突变为甘氨酸, 均会破坏 p53 · I $\kappa$ B $\alpha$  的相互作用<sup>[6]</sup>。

至于 I $\kappa$ B $\alpha$  与 p53 具体和精细的相互作用及调控机制, 还有待于进一步的研究。I $\kappa$ B 蛋白家族中的其它成员是否也可与 p53 形成复合体, 从而抑制 p53 的作用, 至今还未见相关报道。

## 2 p105 和 p100

p105 和 p100 分别是 *nfkB1* 和 *nfkB2* 基因的产物, 是 Rel/NF- $\kappa$ B 蛋白家族成员 p50 和 p52 的前体蛋白<sup>[2-4]</sup>。实际上 p105 和 p100 既含有 Rel 同源区 (N 端) 也含有锚蛋白重复序列 ARD (C 端), 所以它们共属于 I $\kappa$ B 蛋白家族和 Rel/NF- $\kappa$ B 蛋白家族<sup>[1]</sup>。因为 p105 和 p100 羧基端锚蛋白重复序列的存在, 所以它们也有类似 I $\kappa$ Bs 蛋白的作用, 其特异性不高, 可以通过 ARD 与 Rel/NF- $\kappa$ B 蛋白家族成员 p50、p52、RelA 和 c-Rel 的 RHD 相互作用, 发挥抑制 NF- $\kappa$ B 进入细胞核的过程。

p105 和 p100 的 C 端被特异地降解后产生 p50 和 p52。p105 切割形成 p50 蛋白是不受酶作用物浓度影响而快速进行的过程, 但 p100 水解产生 p52 则是受严格调控的。这个紧密调控的事件是由 NF- $\kappa$ B 诱导激酶 (NF- $\kappa$ B inducing kinase, NIK) 和其下游 I $\kappa$ B 激酶  $\alpha$  (I $\kappa$ B kinase alpha, IKK $\alpha$ ) 控制

的<sup>[12,13]</sup>。p100 普遍的存在于胞浆中, 其 C 末端有一抑制 p100 水解为 p52 的区域, 称为水解抑制区 (processing inhibitory domain, PID), 其中心区的序列与死亡域 (death domain, DD) 是一致的, 如果去掉这个死亡域, 会引发 p100 不断地水解为 p52 蛋白, 现在还不清楚 DD 是如何抑制这一过程的, 但有研究表明<sup>[13]</sup>, NIK 诱导的 IKK $\alpha$  与 p100 的作用点在 C 端的 866 位丝氨酸和 870 位丝氨酸, 这两个氨基酸对于诱导 p100 的降解过程非常重要, 激活的 IKK $\alpha$  可随后磷酸化存在于 p100 的 N 端和 C 端特殊的丝氨酸位点 (第 99、108、115、123、872 丝氨酸)。这些丝氨酸的磷酸化是  $\beta$ -TrCP 泛素连接酶引起的泛素化和 26S 蛋白酶小体导致的 p100 降解的先决条件<sup>[13]</sup>。也有资料认为 C 端的 DD 和 ARD 均对于其停留在胞浆和抑制其水解为 p52 有关, p100 还可通过其核穿梭作用调控这一过程, 一旦 p100 的 NLS 发生突变, 将破坏其降解过程<sup>[14]</sup>。

Wang 等<sup>[15]</sup> 认为, p100 C 端的死亡域 DD 直接与 p100 表现出来的前凋亡和抗癌的作用有关, 而且此作用是独立于 p100 的 ARD 介导的促凋亡活性。该研究小组在实验中发现 p100 的 DD 可与死亡受体复合物肿瘤坏死因子受体-1 (TNF receptor-1, TNFR1)、肿瘤坏死因子受体相关死亡域 (TNF receptor-associated death domain, TRADD)、Fas 相关死亡域 (Fas-associated death domain, FADD) 相互作用, 诱导 caspase8 的激活。死亡域发生突变的 p100 主要存在于胞浆内, 保持了传统的 I $\kappa$ B 蛋白家族成员的活性, 但降低了细胞对凋亡刺激的敏感性; 如果 p100 死亡域和 ARD 均发生突变, 则不仅更丧失了促凋亡作用, 而且由于 C 端死亡域的缺失, 突变的 p100 还获得了一种抗凋亡作用<sup>[15]</sup>。

## 3 I $\kappa$ B $\delta$ 和 I $\kappa$ B $\gamma$

p100 的 46kD 的 C 端部分暂被称为 I $\kappa$ B $\delta$ , I $\kappa$ B $\delta$  可非常有效地抑制 p52/RelB 异源二聚体<sup>[4]</sup>。I $\kappa$ B $\gamma$ 、p105 蛋白的 C 端部分, 仅仅在鼠细胞中发现, 以 70 kD 蛋白的形式存在于一定的细胞类型中。另外, 已表明 I $\kappa$ B $\gamma$  的多种剪结体可产生两种小分子, I $\kappa$ B $\gamma$ -1 (63kD) 和 I $\kappa$ B $\gamma$ -2 (55 kD), 它们均可抑制 NF- $\kappa$ B<sup>[3]</sup>。I $\kappa$ B $\gamma$  的 70 kD 的形式可以抑制 c-Rel, p50/p65 和 p50/p50 同源二聚体, 而 I $\kappa$ B $\gamma$  的其它形式 (I $\kappa$ B $\gamma$ -1, I $\kappa$ B $\gamma$ -2) 仅仅针对 p50 二聚体<sup>[4]</sup>。

## 4 I $\kappa$ B 在肿瘤治疗中的应用

持续的 NF- $\kappa$ B 激活已在一些肿瘤细胞中发现, 如何杰金瘤、急性白血病、乳腺癌、结肠癌、非小

细胞性肺癌等细胞中。虽然持续 NF- $\kappa$ B 激活的机制现在还不是特别清楚,但是一些学者的研究表明,一些肿瘤疾病中,I $\kappa$ B $\alpha$  降解的增多、p100 羧基端的突变和 IKK 激酶的异常激活引起核内 NF- $\kappa$ B 持续的活性。肿瘤细胞中持续 NF- $\kappa$ B 的激活导致细胞不正常地增殖和对凋亡的抵抗,使得疾病进程加速<sup>[16-20]</sup>。

NF- $\kappa$ B 是通过上调抗凋亡基因的表达而促进细胞的存活,其抑制子 I $\kappa$ B 因子可阻止这个过程的发生。抑制恶性细胞中的 NF- $\kappa$ B 的活性,这个方法已被认为是一种潜在的肿瘤治疗方法<sup>[9,19]</sup>。如:蛋白酶抑制剂可以稳定 NF- $\kappa$ B 抑制子 I $\kappa$ B $\alpha$ ,通过它来抑制 NF- $\kappa$ B,可诱导人 Burkitt's 淋巴瘤和急性白血病细胞的凋亡;通过表达 I $\kappa$ B $\alpha$  的突变体 I $\kappa$ B $\alpha$ M (S32,36A) 来抑制 NF- $\kappa$ B 的活性(由于 I $\kappa$ B $\alpha$ M 的 32 和 36 位丝氨酸发生了突变,所以其可与 NF- $\kappa$ B 结合,但是不能够磷酸化也不能被降解,所以 NF- $\kappa$ B 被滞留在胞浆中),提高了肿瘤细胞凋亡程度,可抑制肿瘤的形成<sup>[19,21]</sup>;也可应用 Lys21/22 突变的 I $\kappa$ B $\alpha$  来拮抗 I $\kappa$ B $\alpha$  的降解过程;通过提高 *nfkB2* 基因或编码 p100 蛋白 C 端基因的表达水平,发挥其 I $\kappa$ B 类似活性和促凋亡活性不失为一种肿瘤治疗的好方法。另外,随着对诱导 I $\kappa$ B 蛋白家族成员磷酸化有关的上游激酶(如 NIK 和 IKK)的深入研究,可以更清楚地了解 I $\kappa$ B 蛋白家族的信号转导通路。I $\kappa$ B 蛋白的上游激酶的明确也将会为肿瘤治疗提供多种靶向。

但是,在应用 I $\kappa$ B 蛋白家族成员抑制 NF- $\kappa$ B 来进行肿瘤治疗的同时,也要注意 NF- $\kappa$ B 复杂的双重作用<sup>[22,23]</sup>。因为一方面 NF- $\kappa$ B 可促进与转化、增殖、血管生成、转移等有关的基因的表达;另一方面,其也调控着与凋亡、免疫反应、造血过程等有关的基因表达,如:p53、Fas-ligand、TNF- $\alpha$ 、TNF-receptor、IgG 重链、IgE 重链、免疫球蛋白的  $\kappa$  链、M-CSF、G-CSF、GM-CSF 等蛋白基因的启动子或增强子上均有 NF- $\kappa$ B 的结合位点<sup>[10,22]</sup>。无论是过多激活或过多抑制的 NF- $\kappa$ B 均可导致肿瘤的发生。另外,I $\kappa$ B 蛋白家族不但参与了 NF- $\kappa$ B 的信号转导过程,还与其它的信号通路有关,如 p53。已有报道,在应用 I $\kappa$ B $\alpha$ M 时,I $\kappa$ B $\alpha$ M 捕获 NF- $\kappa$ B 的同时,也将 p53 滞留于胞浆中,结果增加了对 p53 依赖性化疗药物的抵抗性<sup>[19]</sup>。所以在针对应用 I $\kappa$ B 蛋白家族发展新的肿瘤治疗方法时,必须充分了解与其有关的信号通路(NF- $\kappa$ B、p53、死亡受体、也许还有其它)在病

理和生理中的作用。

由于 I $\kappa$ B 蛋白家族与 NF- $\kappa$ B 的关系密切,越来越多的学者开展了关于 p100、I $\kappa$ B $\alpha$ 、p65、p52 等的研究。随着各种研究的深入,渐渐明确 I $\kappa$ B 蛋白家族不仅仅与 NF- $\kappa$ B 发生相互作用,还参与了其它的信号通路。I $\kappa$ B 蛋白可能已经成为多条信号通路的一个交叉点,但参与其中的各种机制及调控过程还不清楚,所以关于 I $\kappa$ B 蛋白家族这一热点问题在今后的分子肿瘤学研究中将会继续受到重视,并会有更多的发现。

#### [参 考 文 献]

- [1] Huguet C, Crepieux P, Laudet V. Rel/NF- $\kappa$ B transcription factors and I $\kappa$ B inhibitors: evolution from a unique common ancestor[J]. *Oncogene*, 1997, 15(24): 2965-2974.
- [2] Simeonidis S, Stauber D, Chen GY, et al. Mechanisms by which I $\kappa$ B proteins control NF- $\kappa$ B activity[J]. *Biochemistry*, 1999, 96(1): 49-54.
- [3] Whiteside ST, Israel A. I $\kappa$ B proteins: structure, function and regulation[J]. *Cancer Biol*, 1997, 8(2): 75-82.
- [4] May MJ, Ghosh S. Rel/NF- $\kappa$ B and I $\kappa$ B proteins: an overview[J]. *Cancer Biol*, 1997, 8(2): 63-73.
- [5] Heron E, Deloukas P. The complete exon-intron structure of the 156-kb human gene *nfkB1*, which encodes the p105 and p50 proteins of transcription factors NF- $\kappa$ B and I $\kappa$ B $\gamma$ : Implications for NF- $\kappa$ B-mediated signal transduction[J]. *Genomics*, 1995, 30(3): 493-505.
- [6] Chang NS. The non-ankyrin C terminus of I $\kappa$ B $\alpha$  physically interacts with p53 *in vivo* and dissociates in response to apoptotic stress, hypoxia, DNA damage, and transforming growth factor- $\beta_1$ -mediated growth suppression [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(12): 10323-10331.
- [7] Brockman JA, Scherer DC, McKinsey TA, et al. Coupling of a signal response domain in I $\kappa$ B $\alpha$  to multiple pathways for NF- $\kappa$ B activation[J]. *Mol Cell Biol*, 1995, 15(5): 2809-2818.
- [8] Yang L, Chen HB, Qvarnstrom E. Degradation of I $\kappa$ B $\alpha$  is limited by a postphosphorylation/ubiquitylation event [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 285(3): 603-608.
- [9] Lin A, Karin M. NF- $\kappa$ B in cancer: a marked target[J]. *Cancer Biol*, 2003, 13(2): 107-114.
- [10] Pahl HL. Activators and target genes of Rel/NF- $\kappa$ B transcription factors [J]. *Oncogene*, 1999, 18(49): 6853-6866.
- [11] Malek S, Chen Y, Huxford T, et al. I $\kappa$ B-beta, but not I $\kappa$ B-alpha, functions as a classical cytoplasmic inhibitor

of NF - kappa B dimmers by masking both NF - kappa B nuclear localization sequences in resting cells[J]. J Biol Chem, 2001, 276(48) : 45225 - 45235.

- [12] Betts JC, Nabel GJ. Differential regulation of NF - kappa B2 (p100) processing and control by amino - terminal sequences[J]. Mol Cell Biol, 1996, 16 ( 11 ) : 6363 - 6371.
- [13] Xiao GT, Fong A, Sun SC. Induction of p100 processing by NF - kappa B inducing kinase involves docking I kappa B kinase alpha (IKKalpha) to p100 and IKKalpha - mediated phosphorylation [J]. J Biol Chem, 2004, 279(29) : 30099 - 30105.
- [14] Liao GX, Sun SC. Regulation of NF - kappa B2/p100 processing by its nuclear shuttling [J]. Oncogene, 2003, 22 : 4868 - 4874.
- [15] Wang YQ, Cui HJ, Schroering A, et al. NF - kappa B2 P100 is a pro - apoptotic protein with anti - oncogenic function [J]. Nature Cell Biol, 2002, 4 : 888 - 893.
- [16] Luque I, Gelinas C. Rel/NF - kappa B and I kappa B factors in oncogenesis[J]. Cancer Biology, 1997, 8(2) : 103 - 111.
- [17] Rayet B, Gelinas C. Aberrant *rel/nfkb* genes and activity in human cancer[J]. Oncogene, 1999, 18(49) : 6938 - 6947.

- [18] Wood KM, Roff M, Hay RT. Defective I kappa Balpha in Hodgkin cell lines with constitutively active NF - kappa B [J]. Oncogene, 1998, 16(16) : 2131 - 2139.
- [19] Zhou MX, Gu LB, Zhu NX, et al. Transfection of a dominant - negative mutant NF - kappa B inhibitor (I kappa Bm) represses p53 - dependent apoptosis in acute lymphoblastic leukemia cells; interaction of I kappa Bm and p53 [J]. Oncogene, 2003, 22(50) : 8137 - 8144.
- [20] Derudder E, Laferte A, Ferreira V, et al. Identification and characterization of p100HB, a new mutant form of p100/ NF - kappa B2 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 308(4) : 744 - 749.
- [21] Fujioka S, Mclabas GM, Schmidt C, et al. Inhibition of constitutive NF - kappa B activity by I kappa Balpha M suppresses tumorigenesis [J]. Oncogene, 2003, 22 ( 9 ) : 1365 - 1370.
- [22] 邢飞跃, 赵克森, 姜 勇. NF - kappa B 的信号通路与阻断策略[J]. 中国病理生理杂志, 2003, 19(6) : 849 - 855.
- [23] Shishodia S, Aggarwal BB. Nuclear factor - kappa B: a friend or a foe in cancer? [J]. Biochem Pharmacol, 2004, 68 ( 6 ) : 1071 - 1080.

(上接第 2475 页)

除鼠与野生鼠相比存在明显的尿酸化功能障碍,而血 pH 值正常。给予 7 d 的慢性酸负荷后 PKC - beta 基因敲除鼠出现明显的代谢性酸中毒。这提示 PKC - beta 可能通过影响体内重碳酸根或氨根的重吸收调节小鼠体内的酸碱平衡,且这一作用不能为其它的 PKC 亚基所取代。有关 PKC - beta 如何参与调节体内酸碱物质的重吸收即其作用的靶蛋白还有待于进一步研究。

#### [参 考 文 献]

- [1] Östlund E, Mendez CF, Jacobsson G, et al. Expression of protein kinase C isoforms in renal tissue[J]. Kidney Int, 1995, 47(3) : 766 - 773.
- [2] Pfaff IL, Wagner HJ, Vallon V. Immunolocalization of protein kinase C isoenzymes alpha, beta I and beta II in rat kidney[J]. J Am Soc Nephrol, 1999, 10(9) : 1861 - 1873.

- [3] Redling S, Pfaff IL, Leitges M, et al. Immunolocalization of protein kinase C isoenzymes alpha, beta I, beta II, delta, and epsilon in mouse kidney [J]. Am J Physiol, 2004, 287(2) : F289 - F298.
- [4] Yao L, Huang DY, Pfaff IL, et al. Evidence for a role of protein kinase C alpha in urine concentration [J]. Am J Physiol, 2004, 287(2) : F299 - F304.
- [5] Wagner CA, Finberg KE, Stehberger PA, et al. Regulation of the expression of the Cl<sup>-</sup>/anion exchanger pendrin in mouse kidney by acid - base status [J]. Kidney Int, 2002, 62(6) : 2109 - 2117.
- [6] Kelly DJ, Zhang Y, Hepper C, et al. Protein kinase C beta inhibition attenuates the progression of experimental diabetic nephropathy in the presence of continued hypertension [J]. Diabetes, 2003, 52(2) : 512 - 518.