

分类号 _____

密级 _____

U D C _____

编号 2010170042

厦 门 大 学

博 士 后 研 究 工 作 报 告

**TFF2 削弱 NF- κ B 激活并调控 LPS 诱导的
炎症的机制研究**

刘晶晶

工作完成日期：2012 年 07 月

报告提交日期：2012 年 10 月

厦门大学

2012 年 10 月

题名页

TFF2 削弱 NF- κ B 激活并调控 LPS 诱导的炎症的机制研究

Function and mechanism of trefoil factor family 2 on NF- κ B-mediated
inflammation in response to lipopolysaccharide

博 后：刘晶晶

导 师：任建林教授

合 作 导 师：韩家准教授

流动站（一级学科）名称：生物学

专 业（二级学科）名称：内科学

研究工作起始时间 2010 年 7 月

研究工作期满时间 2012 年 10 月

厦 门 大 学

2012 年 10 月

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为()课题(组)的研究成果,获得()课题(组)经费或实验室的资助,在()实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

厦门大学博士后研究工作报告著作权使用声明

本人完全了解厦门大学有关保留、使用博士后研究工作报告的规定。厦门大学有权保留并向国家主管部门或其指定机构送交该报告的纸质版和电子版，有权将该报告用于非赢利目的的少量复制并允许该报告进入学校图书馆被查阅，有权将该报告的内容编入有关数据库进行检索，有权将博士后研究工作报告的标题和摘要汇编出版。保密的博士后研究工作报告在解密后适用本规定。

本研究报告属于： 1、保密（ ）， 2、不保密（ ）

纸本在 年解密后适用本授权书；

电子版在 年解密后适用本授权书。

（请在以上相应括号内打“√”）

作者签名： 日期： 年 月 日

导师签名： 日期： 年 月 日

摘要

内 容 摘 要

慢性炎症与肿瘤的发生发展密切相关。胃肠道黏液细胞分泌的可溶性小分子多肽三叶因子在黏膜损伤修复、炎症保护及肿瘤发展等方面具有多重生物学功能，并被报道为潜在的新型肿瘤标志物。其中 TFF2 因子在炎症发展过程中具有关键的调控作用，可以减弱炎症部位对白细胞的募集，激活趋化因子受体，并介导炎症因子的表达与分泌。但其基因表达调控机制、炎症调控作用机制及相关受体作用机制仍有待于进一步研究。NF- κ B 信号通路作为连接炎性反应和肿瘤的桥梁，对三叶因子发挥调控炎症与肿瘤功能具有重要的介导作用。

本课题研究选取正常胃黏膜细胞应用细菌脂多糖LPS模拟幽门螺杆菌感染，发现LPS诱导下TR3与TFF2具表达相关性，并且在TFF2基因启动子上确定了TR3应答元件(NBRE)的保守序列及数个类似序列。通过染色质免疫共沉淀(ChIP)、凝胶阻滞(EMSA)及启动子转录激活水平(LUC)等检测证实TFF2是TR3的下游靶基因，TR3负调控其基因表达。而LPS通过削弱TR3与TFF2启动子的结合，诱导TFF2表达上调。进一步研究发现，TFF2参与了LPS刺激下NF- κ B信号通路介导的炎症过程。一方面，TFF2通过抑制LPS刺激下其受体TLR4的表达上调，干预了LPS诱导NF- κ B激活的信号转导；另一方面，TFF2介导了LPS刺激下NF- κ B及其抑制蛋白I κ B α 的过表达，造成NF- κ B的磷酸化水平下调及入核阻滞。因此，TFF2的过表达逆转了LPS对NF- κ B信号通路的激活并促使相关促炎因子表达与分泌下调，在LPS诱导的炎症初期具有炎症保护作用。

本课题研究不仅有助于明确炎症状态下TFF2的表达调控机制，探讨炎症状态下TFF2在NF- κ B信号网络中的作用及机制，而且阐明一条新的TR3-TFF2-NF- κ B炎症调控信号通路，为以TFF2为靶点探讨幽门螺杆菌相关性胃炎调控与治疗策略，均具有重要的理论意义与潜在医疗价值。

关键词：三叶因子 2，NF- κ B 信号通路，表达调控，幽门螺杆菌相关性胃炎

英文摘要

Abstract

Trefoil factor family 2 (TFF2) participates in mucus stabilization and repair, apoptosis, and inflammatory responses, but the detailed mechanisms that regulate its gene expression and function in inflammatory responses are not fully understood. Here, we show that TFF2 exhibits protective effects on lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammation in human gastric epithelial cells. We first demonstrated that *TFF2* was a new target gene of nuclear receptor TR3, and its expression was significantly enhanced by LPS through TR3 mediation. Moreover, the up-regulated expression of TFF2 was critical for the exertion of negative effects on inflammation mediated by nuclear factor-kappa B (NF- κ B) in response to LPS by regulating the phosphorylation level of NF- κ B during LPS infection. Therefore, our data yield new insights into the function and mechanism of TFF2 in the regulation of chronic inflammation in response to infection, which may serve to protect from *Helicobacter pylori*-associated gastritis damage.

Key words:

Trefoil factor family 2, LPS infection, Nuclear factor- κ B, Expression regulation, *Helicobacter pylori*-associated gastritis

目 录

目 次

1 前言	1
1.1 TFFs 与胃肠道黏膜病变	1
1.1.1 TFFs 结构与表达	1
1.1.2 TFFs 生物学功能	2
1.1.3 TFFs 结合蛋白	5
1.1.4 TFFs 基因表达调控	6
1.1.5 TFFs 与胃肠道黏膜病变	7
1.2 幽门螺杆菌感染与 NF- κ B 激活	7
1.2.1 NF- κ B 信号通路调控炎症 TFFs 结构与表达	7
1.2.2 幽门螺杆菌相关性胃炎及胃癌	9
1.3 核受体 TR3 与炎症调控	10
1.3.1 TR3 结构特征	11
1.3.2 TR3 调控基因表达	11
1.3.3 TR3 参与炎症调控	12
1.4 立题背景与意义	13
2 材料和方法	15
2.1 实验试剂和仪器	15
2.1.1 试剂购买	15
2.1.2 主要仪器	15
2.1.3 试剂配制	16
2.2 实验方法	17
2.2.1 常规操作	17
2.2.2 检测方法	18
3 结果与分析	22
3.1 TFF2 抑制 NF- κ B 激活并拮抗 LPS 诱导的炎症反应	22
3.1.1 LPS 感染诱导 TFF2 表达上调	22
3.1.2 TR3 直接调控 <i>TFF2</i> 基因表达	26

3.1.3 LPS 削弱 TR3 对 TFF2 表达的负调控	29
3.1.4 TFF2 拮抗 LPS 诱导的炎症	31
3.1.5 TFF2 抑制 LPS 诱导的 NF- κ B 激活	34
3.2 转录因子 SP3 调控 TFF2 基因表达	39
3.2.1 SP3 与 TFF2 表达具负相关	39
3.2.2 SP3 调控 TFF2 表达水平	39
3.2.3 SP3 负调控 <i>TFF2</i> 转录水平	40
3.2.4 TFF2 反馈影响 SP3 对其转录的调控	42
4 综合讨论	43
4.1 TFF2 参与幽门螺杆菌相关性胃炎保护	43
4.2 TFF2 参与 NF- κ B 信号通路调控	44
4.3 TFF2 表达调控机制初探及意义	45
4.4 展望	46
5 附录	47
5.1 图标索引	47
5.2 缩略语表	49
参考文献	50
致谢	59
博士生期间发表的学术论文、专著	60
博士后期间发表的学术论文、专著	61
个人简历	62
联系地址	63

1 前 言

1.1 TFFs与胃肠道黏膜病变

胃肠道除消化吸收、内分泌外，还具有防御保护功能。其损伤保护机制在于通过物理屏障避免损伤，受到致病因素侵袭后内皮细胞迅速迁移进行黏膜修复，同时激发细胞因子和其他炎症因子的连锁反应。炎症部位的细胞因子、趋化因子的持续存在及由其引发的级联反应能够诱导细胞增殖、趋化炎症细胞聚集、DNA氧化损伤，并进一步诱发癌变。胃肠道黏液细胞分泌的可溶性小分子多肽即 TFFs 因子在黏膜损伤及炎症阶段具有保护修复的重要作用，研究 TFFs 表达调控在炎症过程中的作用及相关信号通路，对于炎症调控、胃肠道黏膜保护及以 TFFs 因子为靶点探讨炎症治疗靶向和策略，均具有重要的理论意义与潜在医疗价值。

1.1.1 TFFs结构与表达

1.1.1.1 TFFs结构特征

TFFs是一群主要由胃肠道黏液细胞分泌的可溶性小分子多肽，在哺乳动物体内具有黏膜保护和修复、肿瘤抑制、信号转导、调控细胞凋亡以及促肿瘤细胞侵袭等功能。目前发现了3种TFFs，即乳癌相关肽(pS2或TFF1)、解痉多肽(SP或TFF2)和肠三叶因子(ITF或TFF3)。

TFF家族成员的共同保守序列包括N端信号肽、三叶结构域以及C端Cys-X-X模序。三叶结构域由一段38~39个氨基酸的序列通过内部6个半胱氨酸残基经由3个分子内二硫键(Cys1-Cys5、Cys2-Cys4、Cys3-Cys6)相互连接而成，使整个肽链扭曲、折叠形成三叶形结构，并具有耐酸、抗蛋白酶的特性，因此能在消化道复杂的环境中保持生物活性⁽¹⁻²⁾。

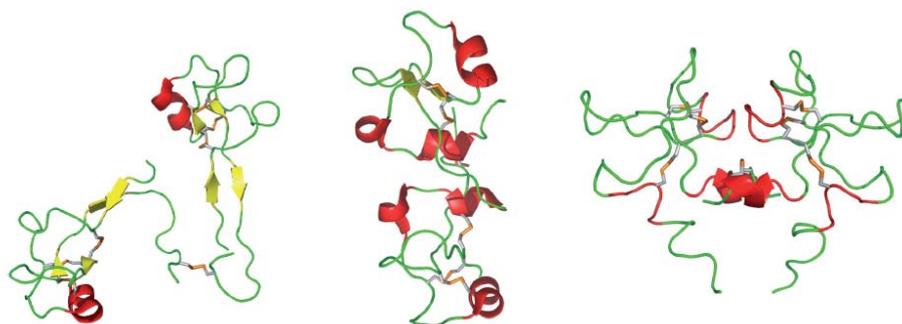


图1.1 TFF结构示意图

1.1.1.2 TFFs表达特征

TFFs因子成员具有组织表达特异性。TFF1 主要由胃体和胃窦黏膜上皮细胞表达, TFF2 主要由胃体和胃窦的颈黏液细胞和下段十二指肠腺细胞表达, TFF3 由全小肠和结直肠杯状细胞表达⁽³⁾。此外TFF 亦可少量表达于脑垂体、下丘脑、唾液腺、子宫、乳腺、胰腺等处。但当胃肠道发生炎症、溃疡或者恶性病变时, TFFs因子表达特异性消失, 可在整个胃肠黏膜损伤部位表达⁽⁴⁾。此外, 有研究表明TFF3在正常乳腺上皮、子宫以及呼吸道中也有少量表达⁽⁵⁻⁶⁾, 并且在下丘脑和垂体有检测到TFF3存在, 提示TFF3作为神经肽的可能性⁽⁷⁾。而TFF2也在淋巴组织中被发现, 如脾、胸腺以及骨髓中也检测到其表达⁽⁸⁾。

1.1.2 TFFs生物学功能

TFFs因子多在黏膜损伤病变时应激异常表达, 许多研究证实了其在慢性炎症、组织化生、细胞凋亡及肿瘤发生发展等方面的生物学功能, 并有多种信号通路参与调控。

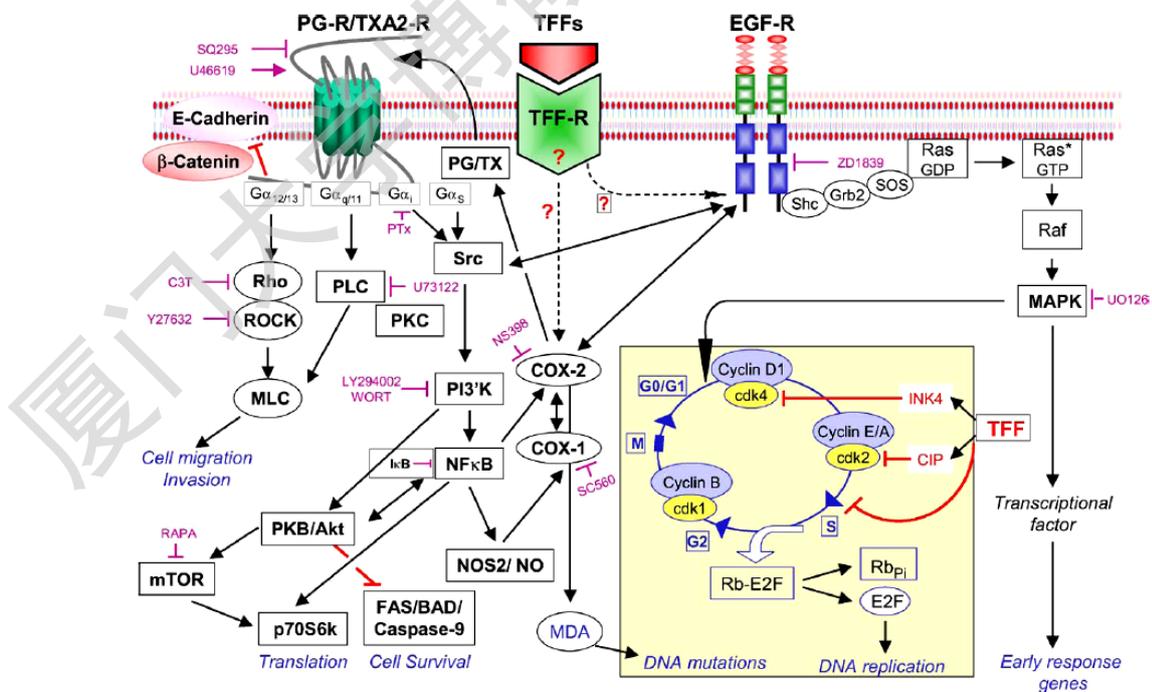


图1.2 TFF参与信号通路示意图

1.1.2.1 TFFs保护黏膜促进修复

TFFs主要的生理功能是参与损伤粘膜的再生和修复，对粘膜起保护作用。其作用机制首先是通过形成物理屏障从而防止有害物质的损伤，通过形成物理屏障从而防止有害物质的损伤，如Emami⁽⁹⁾等发现TFF3通过与黏液糖蛋白的相互作用或交联，能够形成黏弹性的黏液凝胶层，阻止胃蛋白酶以及机械应力改变等因素造成的胃黏膜损伤，从而增强胃肠道黏膜防御屏障的保护能力，重组TFF3蛋白诱导可增加可溶性黏液的分泌量及黏度。粘膜损伤后会诱导大量补体成分进入肠腔，TFF3 诱导促衰变因子(DAF)的mRNA水平及蛋白表达水平上调，在很大程度上阻断补体激活所诱导的C3沉积，保护上皮细胞免受补体损害⁽¹⁰⁾。

1.1.2.2 TFFs保护细胞抵御损伤

此外，还有研究表明TFFs具有细胞保护作用。多种胃肠道细胞中，TFFs促进体外划痕愈合⁽¹¹⁻¹²⁾，并诱导上皮细胞分裂迁移从而促进修复。TFFs因子还可以保护细胞抵御损伤，如低氧诱导因子1(HIF-1)诱导TFF3表达上调并保护血管内皮细胞抵御组织缺氧⁽¹³⁾，并且TFF3可以诱导上调前列腺素合成限速酶环氧酶COX-2表达，并提高前列腺素PGI₂及PGE₂的表达，保护细胞抵御活性氧损伤⁽¹⁴⁾。

1.1.2.3 TFFs参与调控胃肠道肿瘤发生发展

TFFs因子在肿瘤发生发展过程中发挥重要的生物学功能。首先，在多种胃肠道肿瘤细胞系中的研究发现，TFFs通过激活表皮生长因子受体EGFR及PI3K-Akt信号通路参与细胞凋亡调控。EGFR过表达和自分泌激活是多种人类实体肿瘤生长和转移的关键环节。TFF3通过激活表皮生长因子受体EGFR及PI3K-Akt信号通路参与细胞凋亡调控⁽¹⁵⁻¹⁷⁾，而EGFR抑制剂及PI3K抑制剂则可以阻断TFF3诱导的抗凋亡作用^(18,19)，同时也有研究表明在人结肠癌细胞中，TFF1和TFF3均可以降低MAPK磷酸化水平，并表现出体内及体外的抗肿瘤作用^(20,21)。幽门螺杆菌感染可以导致TFF2基因甲基化及表达沉默，从而促进胃癌的发生发展⁽²²⁾。

其次，TFFs与细胞迁移侵袭机制有关，主要参与了EGFR信号通路。TFF3可以诱导HT293细胞β-连结素(β-catenin) 和EGFR受体的酪氨酸磷酸化，导致细胞间粘连的破坏，细胞间失去粘连将使上皮细胞互相离移，从而增加HT29结肠

癌细胞系的迁移力⁽²³⁾。在大鼠成纤维细胞rat-2中TFF3可以上调 β -catenin及金属蛋白酶MMP-9的mRNA表达,并下调E-cadherin和金属蛋白酶1组织抑制因子TIMP-1的表达⁽²⁴⁾。人乳腺癌及结肠癌中可检测到EGFR的一种特殊激活形式称为EGF-RvIII,它缺乏N端细胞外区域并以不依赖于配体的方式形成二聚体,EGFR还具有一种缺乏C端细胞内区域的突变形式称为HER-CD533⁽²⁵⁾。EGF-RvIII和TFF都能够通过COX-2-/TXA-2-R信号途径诱导细胞迁移;EGFR的配体TNF α 则以不依赖于COX-2-/TXA-2-R信号途径的方式促进细胞侵袭⁽²⁶⁾。

再次,TFFs与血管生成密切相关。Dhar⁽²⁷⁾等通过对111份人胃癌样本进行组织学检测发现TFF3与肿瘤的微血管密度具有明确的相关性;TFF3可以促进鸡胚绒毛尿囊膜(CAM)的血管生成,可诱导人脐静脉内皮细胞(HUVEC)形成类微血管结构,而COX-2抑制剂、EGFR抑制剂则可阻断TFF3的促血管生成效应⁽²⁸⁾。本课题组研究也发现,缺氧条件下TFF3表达上调,并促使缺氧诱导因子HIF1- α 及血管表皮生长因子VEGF的表达上调,协同促进肿瘤血管的生长⁽²⁹⁾。

此外,最新研究表明三叶因子是潜在的新型肿瘤标志物。肿瘤组织中TFFs的mRNA水平明显提高,但与病人年龄、病理分型及存活年限没有相关性⁽³⁰⁾;血清学检测表明TFF3在胃癌病人的血清中高表达,检测敏感性与特异性分别为80.9%及81%,结合胃蛋白酶原检测可以有效地预测胃癌⁽³¹⁾。

1.1.2.4 TFFs参与调控胃肠道炎症

TFFs因子在炎症发展过程中具有关键的调控作用,而NF- κ B信号通路在其中发挥重要的介导作用。TFF2处理可以有效促进大肠炎小鼠的损伤修复及抗炎作用⁽³²⁾,并下调血管细胞粘附分子VCAM-1的表达,减弱炎症部位对白细胞的募集⁽³³⁾。TFF2基因敲除小鼠对炎症更为敏感,表现出对IL-1 β 诱导的强烈反应,并且上调了IL-2及IL-4的表达水平⁽³⁴⁾,而且消化道组织芯片检测表明大多数随着TFF2基因敲除而发生表达变化的基因都与免疫系统密切相关⁽³⁵⁾。此外,TFF2也能在小鼠淋巴组织中检测到表达,通过激活趋化因子受体CXCR4参与调控Ca²⁺浓度及MAPK信号通路⁽³⁶⁾,并与CXCR4弱结合而削弱CXCR4介导的趋化作用⁽³⁷⁾。TFF3激活诱导性转录因子NF- κ B,不仅促使炎症因子和细胞存活基因表达上调,而且使NF- κ B依赖性的NF- κ B信号负调节因子表达上调,从而参与炎症反应和抗凋亡过程⁽³⁸⁾;并且TFF3可以诱导内源I κ B α 磷酸化促使其降解从而短暂激活NF- κ B,上调NF- κ B调控的Twist蛋白的表达,而Twist与NF- κ B结合并负调控其活性,减

少了炎症因子IL-8的表达,从而保护胃肠道拮抗炎症反应⁽³⁹⁾。Andoh⁽⁴⁰⁾等研究发现TFF3通过激活NF- κ B,以时间梯度及浓度梯度的方式上调NF- κ B调控的促衰变因子(DAF),从而保护黏膜抵御自身免疫性疾病损伤。

1.1.3 TFFs结合蛋白

生物体中大多数蛋白质都不是孤立存在的,而是在相互联系、相互制约的过程中形成复杂的蛋白质连锁网络,从而发挥其重要的生物学功能和生理活性作用。配体-受体理论是重要的研究方向之一,无论是内分泌还是外分泌的激素类多肽/蛋白质,都需要通过受体把生理/病理性信号转导给细胞。TFFs因子家族通过激活下游信号通路发挥其生物学功能的作用模式提示可能存在特异性的受体。因此,TFFs因子结合蛋白及其特异性受体的寻找已经成为研究热点之一。由于TFFs因子是通过半胱氨酸C58上的巯基结合成二聚体形式,因此早期研究中推测TFFs因子很可能与EGFR富含半胱氨酸残基的N端细胞外区域直接结合。但Rodrigues⁽⁴¹⁾等发现TFF1并不能与¹²⁵I标记的EGF竞争性结合于EGFR上,对TFF2及TFF3的类似研究也得到同样结果^(42,43)。因此,推断TFFs因子并非直接结合到EGFR上。

此外,近年研究陆续发现了TFFs因子的结合蛋白。Tim⁽⁴⁴⁾等以过柱吸附洗脱的方式在猪胃黏膜提取物中发现了与TFF2结合的两种蛋白,即224 kD的CRP-ductin和140 kD的纤维粘连蛋白受体 β 亚基(β -FN-R),由此表明了可能存在TFF的特异性受体。Tomasetto⁽⁴⁵⁾等通过酵母双杂交体系在小鼠胃及十二指肠cDNA文库中筛选到两个与mTFF1结合的蛋白,并鉴定为黏液素MUC2和MUC5AC;随后的研究发现,在胃黏液颈细胞中TFF2与MUC6共表达,肠杯状细胞中TFF3与MUC2共表达⁽⁴⁶⁾。TFFs因子与黏液素的相互结合,及黏液素促分泌素也能诱导TFFs因子分泌的研究结果,共同提示了TFFs因子与黏液素结合具有重要作用⁽⁴⁷⁾,包括对黏膜屏障的保护、细胞损伤修复、增加黏液黏度及促细胞迁移⁽⁴⁸⁻⁵¹⁾。此外,Westley⁽⁵²⁾等报道TFF1与一种从人胃黏膜上皮中分离出的18 kD的分泌蛋白TFIZ1特异性结合,而Otto⁽⁵³⁾等发现TFF2能够与鼠源的TFIZ1蛋白(称为blottin)相互作用;但TFF1和TFF2却是以不同的方式分别与TFIZ1/blottin结合,即TFF1通过半胱氨酸C58上的巯基与TFIZ1共价结合,而TFF2则依靠N/C

端的二硫键Cys6–Cys104与blottin蛋白形成盐桥或疏水作用而直接结合。此外，本课题组未发表的研究成果表明，Piezo1 (FAM38A)为TFF1的结合蛋白，Piezo1通过其C端结构域，仅与TFF1而非TFF2或TFF3结合，并通过影响整合素蛋白Integrin β 1及钙粘蛋白E-cadherin的表达而促进细胞迁移。虽然上述报道表明了TFFs因子结合蛋白的存在，但关于作用机制及生物学功能都未有深入的研究成果，也并未确定TFFs因子的特异性受体，其作用模式仍有待于进一步探索。

Author	Protein	Source	MW	pI	mono/dimer	TFF binding			Comment
						1	2	3	
Frandsen		r SI memb					Y		K_d 10^{-6} - 10^{-7} M
Chinery		r St/r SI	28R/45		dimer?	Y	Y		
Tan		r SI	50				Y		WGA binding
Poulsen		r TFF2+ cells				Y	Y	Y	
Taupin	CD71 (transferrin-R)	AGS/HT29	95	6.2					Y? IHC colocalisation only
Thim	CRP-ductin	p St	224	4.7	mono (multidomain)		Y		
	β -FN-R	p St	140	(5.3, 5.7)*			Y		
Tomasetto	mMUC2	m St/Duo			di/oligo	Y			yeast 2-hybrid screen
	vWFC1								
	mMUC5AC	m St/Duo			di/oligo	Y			yeast 2-hybrid screen
	vWFC2								
Otto	blottin	m St	18	6.9 (obs)	mono		Y		
Westley	TFIZ1	h St	18	6.6 (theor)	mono+TFF1	Y			covalently bonded TFF1
Zhang	Bm-TFF2	frog skin							binds human platelets

MW, molecular weight (kDa); pI, isoelectric point; K_d , dissociation constant (M); r, rat; SI, small intestine; St, stomach; R, reduced; Y, yes; WGA, wheat germ agglutinin; kid, kidney; m, mouse; duo, duodenum; p, pig/porcine; FN-R, fibronectin receptor; * pI, values for human and mouse β -FN-R, respectively; obs, observed; theor, theoretical; vWFC, von Willebrand Factor domain C; Bm, *Bombina maxima*.

图1.3 TFF结合蛋白信息汇总表

1.1.4 TFFs基因表达调控

人源TFFs因子基因定位在21号染色体长臂21q22.3区，按TFF1, TFF2, TFF3的顺序首尾相连，接受共同的基因调控。TFFs因子的表达受幽门螺杆菌感染、胃肠道高渗透压以及酒精或化学药物等多种因素影响；TFFs各成员之间也相互调节，如TFF3基因敲除的小鼠中TFF1、TFF2的基因转录也明显降低，而TFF2敲除后TFF3的表达量明显升高。

目前研究表明，许多核受体均参与了TFFs因子的基因表达调控。TFF1启动子上具有一个存在于Sp1结合位点旁的雌激素受体应答元件ERE，乳腺癌细胞中雌激素通过Sp1/Sp3的介导实现对TFF1基因表达的调控⁽⁵⁴⁾；胃腺癌细胞系及肠腺癌细胞系中PPAR γ 通过其配体吡咯美辛的激活提高内源TFF2基因转录水平⁽⁵⁵⁾，

PPAR γ 的其他配体如15d-PGJ2及曲格列酮(TGZ)等也能在胃癌细胞MKN45中上调TFF1及TFF2的表达水平⁽⁵⁶⁾。此外, X射线辐射、化合物小分子、短链脂肪酸、炎症介质如IL-1, IL-6, TNF- α 也参与调节TFFs因子的表达及分泌。而尤其值得注意的是, 基因甲基化是TFFs因子基因表达调控的重要影响因素, 在不表达TFFs因子的组织中, TFFs因子的启动子通常都发生了甲基化⁽⁵⁷⁾。最新研究表明, 幽门螺杆菌感染可以促进TFF2基因甲基化及表达沉默, 从而促进了胃癌的发生发展⁽⁵⁸⁾。

1.2 幽门螺杆菌感染与NF- κ B激活

1.2.1 NF- κ B信号通路调控炎症

1.2.1.1 NF- κ B及其家族成员

NF- κ B于1986年首次在成熟B细胞、浆细胞中发现, 它是一种能够与免疫球蛋白轻链启动子特异结合的核蛋白⁽⁵⁹⁾。NF- κ B是一种重要的核转录因子, 在体内各种类型细胞中普遍存在, 参与调控免疫应答、炎症反应、细胞增殖、分化和细胞凋亡等多种生理病理过程, 并调控相关细胞因子及粘附分子等的基因表达, 在机体的免疫应答、炎症反应和细胞的生长发育中起重要作用。

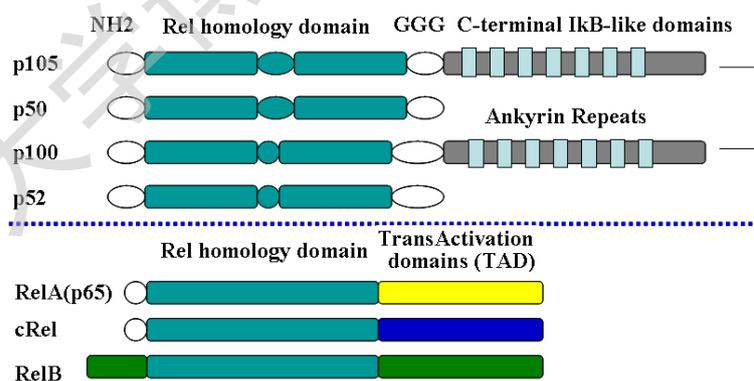


图 1.4 NF- κ B结构特征示意图

NF- κ B/Rel 家族为转录因子蛋白家族, 包括 RelA(p65)、c-Rel、RelB、NF- κ B1 (p50/p105)、NF- κ B2 (p52/p100), 以同源或异源复合物存在, 其中最常见的是 p65/p50 异二聚体, 是其活性的主要形式。家族成员具有共同的结构特征, 包括 N 端由约 300 个氨基酸组成的相同保守的 Rel 同源区(RHD)、C 端反式激活

结构域 (TD)。RHD 结构域负责形成二聚体, 结合 DNA 以及与其抑制子 I κ B 的结合, 同时它还含有核定位序列(NLS), 介导活化的 NF- κ B 进入核内行使功能。p50 和 p52 只有 RHD 而缺乏 TD, 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, 它们在细胞内通常各自以其前体 p105 和 p100 的形式存在⁽⁶⁰⁾。

1.2.1.2 NF- κ B 激活

NF- κ B的激活包括经典途径与非经典途径两条通路。经典途径中, p65/p50组成的异源二聚体由于结合了NF- κ B抑制蛋白I κ B α , 使NLS序列被覆盖而不能入核。细菌、病毒以及多种细胞因子的刺激将信号传递到I κ B激酶复合物IKK β , 磷酸化I κ B α 并使其进一步泛素化而被蛋白酶体降解。从而NF- κ B复合物的NLS暴露出来, 转运入核并在核内发挥功能⁽⁶¹⁾。另一条非经典通路主要激活的是RelB/p52复合物, 刺激因子包括TNF 超家族、淋巴毒素 β (LT β) 以及病毒蛋白Tax等。它们通过激活NF- κ B诱导激酶(NIK)和IKK α , 使之磷酸化p100, 导致p100泛素化并降解成p52⁽⁶²⁾。

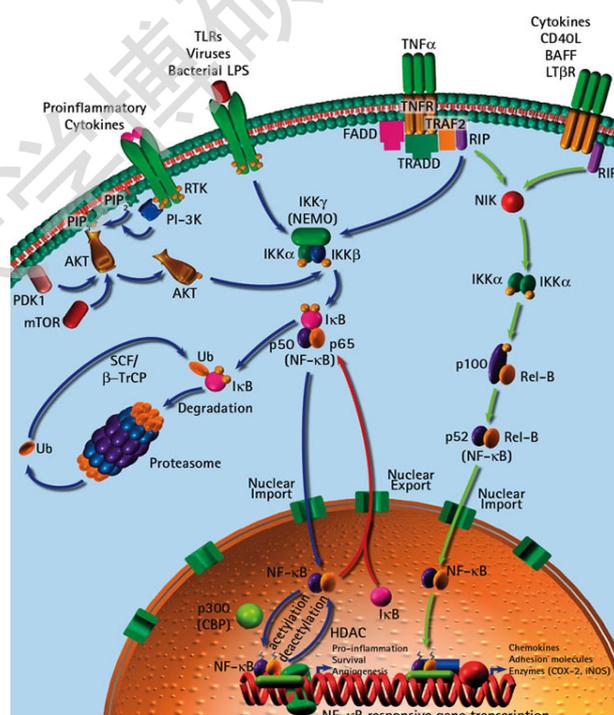


图1.5 NF- κ B信号通路激活示意图

1.2.1.3 NF- κ B调控基因表达

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库