

核转录因子- κ B 和核转录因子 E2 相关因子 2 的 激活机制及两者间的交互作用

蔡晓霞 卢中秋

(温州医科大学附属第一医院急诊医学中心, 浙江 温州 325000)

炎症及氧化应激是常见的病理过程, 可导致 DNA 链的破坏、蛋白质或酶失活, 干扰体内多种生理过程, 进而导致肿瘤、急性肺损伤 (ALI)^[1]、慢性阻塞性肺疾病 (COPD)、脓毒症^[2-3]等疾病的产生。人体内存在多种抵抗有害因素的信号通路, 其中转录因子是细胞内基因表达/调控必不可少的, 最重要的因子包括核转录因子- κ B (NF- κ B) 和核转录因子 E2 相关因子 2 (Nrf2)。本篇综述中我们将简要介绍 NF- κ B 和 Nrf2 激活过程以及两者之间的交互作用。

1 NF- κ B 的调节和激活机制

NF- κ B 是在哺乳动物 B 细胞免疫球蛋白 κ 轻链上的增强子区域发现的一种蛋白因子^[4]。NF- κ B 因子涉及了很多的病理生理反应, 包括机体的固有免疫、细胞增殖、分化及凋亡, 许多信号因子都可导致 NF- κ B 的激活, 包括细胞因子、病原体、缺氧/再复氧^[5]以及其他的应激条件。NF- κ B 与炎症反应的发生密切相关, 可激活多种细胞因子的转录, 增加炎症因子的产生。

1.1 NF- κ B 的结构和组成: NF- κ B 蛋白家族包括 5 个成员: RelA (P65)、RelB、c-Rel、NF- κ B1 (P105/P50) 和 NF- κ B2 (P100/P52)^[6]。该家族成员的 N 末端均含有一段高度保守的 Rel 同源区域 (RHD), 主要负责与 DNA 结合。RelA (P65)、RelB 和 c-Rel C 末端包含的一段转录激活区域 (TAD) 具有促进 DNA 转录激活的功能, 然而 NF- κ B1 (P105/P50) 和 NF- κ B2 (P100/P52) 的 C 末端不含 TAD, 不具有激活 DNA 转录的功能^[7]。NF- κ B 蛋白各家族成员之间可相互结合, 形成不同的 NF- κ B 二聚体, 其中 P50/P65 主要负责前炎症因子和细胞生存基因表达^[8], 是分布最广泛、发挥主要生理作用的 NF- κ B, 所以通常意义上的 NF- κ B 是指 P50/P65 异源二聚体。

1.2 NF- κ B 的调控因子

1.2.1 NF- κ B 抑制因子家族 (I κ Bs): I κ Bs 是 NF- κ B 的抑制因子, 可以通过与 NF- κ B 结合或分离来调节 NF- κ B 的活性。静息状态下 NF- κ B 与 I κ Bs 结合, 以无活性的形式存在于细胞质中, 当细胞受到刺激之后, NF- κ B 与 I κ Bs 解离, 并进入细胞核, 从而调控靶基因的转录。I κ Bs 包含传统的 I κ B 蛋白 (I κ B α , I κ B β 和 I κ B ϵ)、NF- κ B 前体蛋白 (P100 和 P105) 和核 I κ Bs (I κ B ζ , Bcl-3 和 I κ BNS)。各成员均含有信号接收区域 (SRD), 富含脯氨酸、谷氨酸、丝氨酸和苏氨酸

的 PEST 区域, 以及锚蛋白重复序列 (ARD), 主要负责识别 NF- κ B, 且重复序列 1 和 2 与 P65 的核定位序列 (NLS) 结合。对保持 I κ B β /NF- κ B 的稳定性有重要的作用。

1.2.2 I κ B 激酶 (IKK) 家族: IKK 最初是从 HeLa 细胞中提取出来的一种多蛋白复合体, 包含催化亚基 IKK α (CHUK) 和 IKK β , 以及调节亚基 IKK γ (NEMO/FIP-3)。IKK α 和 IKK β 均包含有活性的激酶结构域 (KD)、泛素样结构域 (ULD)、骨架/二聚化结构域 (SDD) 和 NEMO 连接结构域 (NBD)^[9], 其中 ULD 对 IKK β 的功能活动十分重要, 有实验研究表明, 缺乏 ULD 区域的 IKK β 活性将明显降低^[10]。当细胞被 NF- κ B 诱导物刺激后, IKK 磷酸化 I κ B, 触发 I κ B 的多泛素化过程和随后的蛋白酶体 3 磷酸化降解过程, 导致 I κ B 降解。IKK α 和 IKK β 可以形成同源或异源二聚体, 与两分子 NEMO 结合形成 IKK 四聚体复合物, 主要负责 I κ B SRD 丝氨酸残基的磷酸化, 从而发挥 IKK 复合物的功能。

1.3 NF- κ B 的激活机制: 在细胞静息状态下, NF- κ B 与其抑制蛋白 I κ B 结合使 NF- κ B 二聚体上的核定位信号 (NLS) 隐藏, 阻止 NF- κ B 与 DNA 结合^[4]。在外源性刺激激活信号级联反应时, I κ B 的上游激酶 IKK 复合体激活, 使 I κ B 的 Ser32 和 Ser36 磷酸化, 进而导致 I κ B 降解而释放出 NF- κ B, NF- κ B 转移至细胞核内与其辅助激活因子 [主要是转录共激活因子 (CBP)] 结合共同来调节靶基因 DNA 的表达^[11]。

大量实验证明, 许多胞外刺激因素可导致胞内 NF- κ B 的激活^[1, 12-13]。胞外刺激 NF- κ B 的激活分为两条通路: 经典信号通路和非经典信号通路。经典信号通路能够被促炎细胞因子病毒和抗原激活, 主要在固有免疫、炎症和细胞活性方面起作用。TNF- α 与肿瘤坏死因子受体 1 (TNFR1) 结合后引起 TNFR1 的三聚化, 并与 TNF 受体相关的死亡结构域蛋白 (TRADD) 的死亡区域 (DD) 结合激活 TNFR 相关受体 2 (TRAF2), TRAF2 与受体相互作用蛋白 1 (RIP1) 结合进一步激活 IKK, 活化的 IKK β 使 I κ B α 的 Ser32 和 Ser36 磷酸化, 最终使 P50/P65 异源二聚体进行核转位。非经典通路则可由细胞因子如淋巴瘤病毒 β 受体 (LT β R)、B 细胞活化因子 (BAFF) 和脂多糖 (LPS) 激活。此途径主要依赖 NF- κ B 诱导酶 (NIK) 激活 IKK α , 导致 P100 裂解或形成 P52/RelB 二聚体, 转移至细胞核内激活靶点基因的转录。此途径在淋巴器官形成、B 细胞成熟和体液免疫过程中起作用。

2 Nrf2 的调节和激活机制

核转录因子 Nrf2 属于 CNC-碱性亮氨酸拉链结构 (bZip), 即 CNC 亮氨酸拉链转录激活因子家族, 可与细胞及

doi: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.04.031

基金项目: 浙江省自然科学基金重点项目 (LZ12H26001); 浙江省“十二五”重点学科建设计划 (2012-207); 浙江省医学创新学科计划 (11-CX26); 浙江省中医药重点学科计划 (2012-XK-A28)

通讯作者: 卢中秋, Email: lzq640815@163.com

组织中编码抗氧化酶、Ⅱ相解毒酶基因启动子上的抗氧化反应元件(ARE)结合,调节细胞内氧化还原环境及氧化还原状态,是氧化应激信号通路的重要调控靶点^[14]。Nrf2 主要对亲电试剂十分敏感,天然的 Nrf2 激活剂包括姜黄素、槲皮素,白藜芦醇等。

2.1 Nrf2 的结构和组成: Nrf2 包含 7 个功能性区域, Neh1 ~ Neh7。Neh1 含有 CNC 类型的 bZip, 可与小 Maf 蛋白形成二聚体, 也可与泛素连接酶 UCBM2 共同作用调节 Nrf2 的稳定性; Neh2 位于 Nrf2 的 N 末端, 含有 ETGE 和 DLG 模体。ETGE 和 DLG 模体是 Nrf2 与 Keap1 的 Kelch 结构域结合的部位^[15], 也是 Nrf2 发生突变的主要部位; Neh3 上赖氨酸残基的乙酰化 / 去乙酰化状态可影响 Nrf2 与 ARE 结合^[16], 是 Nrf2 转录活性必不可少的组成部分; Neh4 和 Neh5 是富含酸性氨基酸残基的区域, 位于 Neh2 与 Neh6 间, 两者均可与辅激活因子 CBP 的 KIX 和 CH3 结构域共同作用以调节 Nrf2 靶基因的转录活性; Neh6 是富含丝氨酸的保守区域, 含有两个结合位点(DSGIS 模体和 DSAPGS 模体), 实验证明这两个结合位点对维持 Nrf2 的稳定性有重要作用; Wang 等^[17]在维甲酸 α 受体对人 Nrf2 诱导基因表达作用的实验中发现, 维甲酸 α 受体可与 Nrf2 第 209-316 位氨基酸结合, 作为抑制因子抑制 Nrf2 靶点基因的转录表达, 证明此区域有重要的功能活性, 因此命名为 Neh7。

2.2 Nrf2 的调节因子 Keap1 (Kelch-like-ECH 相关蛋白 1): Keap1 首先在酵母双杂菌筛选试验中发现, 是一种多区域阻遏蛋白, 为 Nrf2 上游通路的主要调节因子。Keap1 含有 5 个结构性区域, 分别是: ① N 末端结构域(NTR, 1~60 位氨基酸); ② BTB 区域(61~179 位氨基酸): 此区域为保守的蛋白-蛋白相互作用模体, 通常以二聚体形式存在, 是 Keap1 与 Nrf2 作用的主要部分; ③ 富含半胱氨酸的干预区域(IVR, 180-314 位氨基酸), 该区域含有 9 个半胱氨酸残基, 是 Keap1 蛋白的功能调节区, 主要作用为维持 Nrf2 的稳定以及调节 Keap1 的活性; ④ 双甘氨酸重复区域(DGR), 也被称为 Kelch 区域, 该区域含有 6 个双甘氨酸重复序列和多个潜在的蛋白质结合位点, 是 Keap1 与 Neh2 区域结合的位点, 也是 Keap1 与胞质肌动蛋白结合的位点; ⑤ C 末端结构域(CTR, 599-624 位氨基酸)。

Keap1 是 Keap1-Cul3-E3 泛素化连接酶复合体的底物衔接蛋白。有研究证实去泛素化酶泛素特异性肽酶 15 (USP15) 有增强去泛素化的 Keap1 稳定 Keap1-Cul3-E3 连接酶复合体的作用, 最终导致 Nrf2 降解^[18]。

2.3 Nrf2 的激活机制: 现在公认的 Nrf2 激活有两个模型: ① Nrf2 胞质降解模型: 在静息状态下, 细胞内环境氧化-还原状态维持稳定, Nrf2 与抑制蛋白 Keap1 结合形成复合体存在于细胞质中^[19]。此时内生 Nrf2 通过泛素化方式降解, 这就将 Nrf2 的浓度限定在了一个比较低的水平, 因此 Nrf2 为非活性状态。在受到亲电物质或氧化剂刺激之后, Keap1 会因氧化-还原状态失衡发生半胱氨酸残基(尤其是血清 Cys151)共价修饰, E3 泛素化连接酶的构象改变导致胞质内 Nrf2 磷酸化, 并与 Keap1 解耦联实现 Nrf2 的核转位;

② Nrf2 核内降解模型: 此模型主要认为核内 Nrf2 mRNA 转移到细胞质进行蛋白合成过程, 随后内生的 Nrf2 转移到细胞核内。在细胞静息状态下, 短暂穿梭到细胞核内的 Keap1 降解核内的 Nrf2, 使 Nrf2 浓度降低; 细胞受到刺激之后, ARE 诱导因子阻止 Keap1 进入, 减少核内 Keap1 的浓度, 从而导致核内 Nrf2 的浓度升高, 从而导致核内 Nrf2 浓度升高^[20]。

ARE 是含有保守序列 5'-RTGABnnnGCR-3' 的顺式 DNA 增强子序列, 在Ⅱ相解毒酶和抗氧化蛋白的基因表达中有重要的作用。当细胞受到氧化刺激之后, Nrf2 与小 Maf 蛋白(MafK、MafG 和 MafF)/c-Jun 转录因子结合形成的异物二聚体与 ARE 结合, 通过募集 CBP 来调节靶基因的转录, 这些靶基因转录的蛋白包括: ① Ⅱ相解毒酶, 如谷胱甘肽硫转氨酶(GSTs)、醌氧化还原酶[NAD(P)H]; ② 抗氧化蛋白, 如血红素氧合酶(HO-1)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、超氧化物歧化酶(SOD)等; ③ 谷胱甘肽(GSH)生成酶, 如 γ -谷氨酰半胱氨酸合成酶(γ -GCS); ④ Ⅲ相转运蛋白; ⑤ 异生运载体, 包括多药抵抗蛋白 1(MRP1)。通过控制一系列蛋白的表达, Nrf2 可调控细胞内大部分的防御过程, 因此, 通常认为 Keap1-Nrf2 通路是主要的细胞防御途径。

3 NF- κ B 和 Nrf2 的交互作用

在对抗氧化和抗癌植物化学物质的研究中发现, 激活 / 抑制 NF- κ B 信号通路的同时伴随着 Nrf2-ARE 信号通路相关基因产物的变化^[21], 如磷脂酰谷胱甘肽过氧化物酶、15-脂肪过氧化物酶、槲皮素和姜黄素^[22]。敲除 Nrf2 基因可促进高脂饮食诱导的小鼠体内 NF- κ B 活化^[23]。伴轻微脑损伤的 Nrf2 基因缺陷小鼠与野生型小鼠相比 NF- κ B 激活^[24], Nrf2 过表达则抑制 NF- κ B-DNA 的结合活性^[25]; 在慢性阻塞性肺疾病模型中发现 Nrf2 表达增强而 κ B p65 的表达水平却明显降低^[26]。这些结果均表明 NF- κ B 信号通路和 Nrf2-ARE 信号通路之间可能存在着交互作用。

3.1 NF- κ B 对 Keap1-Nrf2/ARE 通路的抑制

3.1.1 NF- κ B 通过竞争 CBP 从而抑制 Keap1-Nrf2/ARE 通路: CBP 是可与环磷酸腺苷(cAMP)应答元件结合蛋白发生作用的辅助激活因子, 在不同信号通路整合方面起重要作用, 可导致不同信号通路基因表达改变。

研究发现敲除内生性 P65 基因后 ARE 诱导的基因表达增强, 而将 HO-1(ARE)-Luc 报告基因和 P65 基因共同导入细胞中 ARE 诱导的荧光素酶表达下降, 说明 NF- κ B 的 P65 亚基可抑制 ARE 诱导基因的转录, 拮抗 Nrf2 的转录活性^[27]。另有实验指出 P65 和 Nrf2 都可与 CBP N 末端的 CH1-K1X 结构域结合, 且 P65 和 CBP 的结合更为紧密, 可通过和 Nrf2 竞争 CBP 来选择性地抑制 Nrf2 的转录活性。

3.1.2 NF- κ B 通过促进组氨酸去乙酰化酶 3(HDAC3) 与 ARE 结合抑制 Keap1-Nrf2/ARE 通路: 蛋白质的乙酰化是指由 HDACs 和组蛋白乙酰转移酶家族(HATS)调控的赖氨酸残基乙酰化的过程, 是一个可逆、动态的翻译后修饰过程, 主要涉及染色质组装、蛋白-蛋白相互作用、DNA 结合活性等过程。HDACs 可使很多转录因子和共激活因子去乙酰化如

神经胶质细胞缺失因子 a (GCMa)、CBP,可直接与 Maf 家族蛋白 K (MafK) C 末端 Zip 区域停泊位点结合抑制 MafK 的活性,也可抑制 CBP 的乙酰化过程降低 CBP 介导的转录共激活作用。由上文所述,小 Maf 蛋白与 CBP 蛋白是 Nrf2 通路的重要组成部分,而实验研究发现 P65 过表达可促进 HDAC3 与小 Maf 蛋白 /CBP 蛋白结合从而抑制 Keap1-Nrf2/ARE 通路。综合以上分析, P65 可通过竞争有限的核共激活因子或促进共抑制因子与 ARE 结合来抑制 Nrf2 靶点基因的转录。P65 与 Nrf2 竞争 CBP 可导致 3 个结果: ① 与 Nrf2 竞争 CBP 将导致 Nrf2 的活性降低; ② Nrf2-CBP 结构可阻止 HDAC 与 CBP 结合,而 P65 可破坏 Nrf2-CBP 结构使 HDAC 重新与 CBP 结合,导致 Keap1-Nrf2/ARE 通路的抑制; ③ P65 与 Nrf2 竞争 CBP 会破坏 Nrf2-MafK 异物二聚体的稳定性,使 Nrf2 与 HDAC3 竞争 MafK 的作用减弱。

3.2 Nrf2 对 NF- κ B 的抑制作用

3.2.1 Nrf2 通过自噬-溶酶体途径降解 IKK β : 对人 IKK β 氨基酸序列的分析表明 IKK β 激酶区域含有 ETGE 和 DLG 区域,并且与 Nrf2 核因子的 ETGE 和 DLG 区域相似^[28],如前文所述 Keap1 可与 Nrf2 的 ETGE 和 DLG 区域结合,因此 Keap1 也可与 IKK β 的激酶区域结合。将 Keap1 基因与 NF- κ B 报告基因共同导入 HEK293 细胞中发现 Keap1 抑制了 TNF- α 诱导的 NF- κ B 的转录活性,而使用 siRNA 干扰 Keap1 基因或敲除 Keap1 基因之后发现 NF- κ B 的核内积聚和活性均明显增加^[29],这表明 Keap1 与 IKK β 结合可负性调节 TNF- α 诱导的 NF- κ B 的转录活性。

已知 Keap1 是与之结合蛋白发生降解的接头受体,但是使用 MG132 (一种特异性的细胞渗透性蛋白酶体抑制剂) 抑制 Keap1 活性的情况下, IKK β 的表达却下降了,因此说明 Keap1 并不是通过自身的蛋白酶体降解功能抑制 IKK β 的表达。在细胞中还存在另一种蛋白降解机制: 自噬-溶酶体途径,进一步的实验发现, Keap1 抑制 IKK β 的作用可被热休克蛋白 90 (HSP90) 逆转,而 HSP90 具有特异性抑制 IKKs 自噬-溶酶体途径的作用,由此得出 IKK β 是通过自噬-溶酶体途径降解。综合以上结果表明 Keap1 可与 IKK β 接触启动自噬-溶酶体途径使 IKK β 降解达到负性调节 NF- κ B 途径的目的。除此之外 Keap1 还可能通过隐藏 IKK β 的磷酸化残基从而抑制 IKK β 的激活^[30]。

3.2.2 Nrf2 通过下游基因产物抑制 NF- κ B: HO-1 是 Nrf2 的下游表达因子,可分解血红素产生胆绿素、一氧化碳 (CO) 和游离铁,能通过胆红素和游离铁的作用调节 NF- κ B。Soares 等^[31]在 HO-1 的研究中发现,对照组细胞受到 TNF- α 刺激后, NF- κ B 的表达水平增加 8~12 倍;而 HO-1 过表达组细胞受到 TNF- α 刺激后,内皮细胞上 TNFR 的表达水平却没有变化,且 NF- κ B 表达水平只达到了对照组的 50%~75%,表明 HO-1 具有抑制内皮细胞中 TNF- α 诱导的血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 表达的功能,主要机制可能是 HO-1 抑制了 P65/RelA 的磷酸化过程导致 NF- κ B 的抑制^[32]。又有实验发现,干扰 HO-1 或 Nrf2 基因可导致 LPS 诱导的 P65-DNA 结合显著增强,更说明了 Nrf2 和 HO-1 对 NF- κ B 途径

具有抑制作用^[33]。

综上所述我们可以推知, Nrf2 高表达可使 NF- κ B 活性降低,但在许多实验结果发现, Nrf2 高表达却没有导致 NF- κ B 活性下降或 I κ B 降解增多,反而使 NF- κ B 活性增强,这和 Nrf2 高表达导致 NF- κ B 活性降低的结论是不相符的,即细胞内也存在 NF- κ B 和 Nrf2 的协同作用。

3.3 NF- κ B 和 Nrf2 的协同作用: 虽然 NF- κ B 和 Nrf2 之间存在相互抑制作用,但在大多数病理生理反应中两者是互相协同的。如在 Gaphai2 基因转录过程中, NF- κ B 和 Nrf2 通过相继和基因启动子的顺式元件结合共同调节此基因的转录^[34];在 5 种哺乳动物 (人类、黑猩猩、狗、小鼠、大鼠) 中对 NF- κ B 和 Nrf2 的多序列研究已形成了一个涉及 MAPK 家族多个成员的规范化调控网络,将有利于对炎症 / 致癌作用的协调控制。Nrf2 和 NF- κ B 通过诱导抗氧化酶、II 相解毒酶以及抗氧化蛋白的合成在细胞防御方面发挥重要的作用。众所周知,敲除 Keap1 基因可使 Nrf2 的表达量升高,细胞对外界损害的抵抗性增加,而同时干扰 Keap1 与 P65 基因却可使细胞内 Nrf2 的表达量降低,说明 P65 与 Nrf2 的表达密切相关,抑制 P65 可引起 Nrf2 对细胞的保护作用下降,说明 P65 是依赖 Nrf2 因子细胞保护途径的调节器,在调节细胞抵抗外界毒性的过程中起到了重要的作用^[35]。

GSH 是哺乳动物体内最重要的蛋白质,在体内参与抗氧化防御及细胞增殖的过程^[36],其合成主要经过谷氨酸和半胱氨酸合成 γ -谷氨酰半胱氨酸以及 γ -谷氨酰半胱氨酸和甘氨酸合成 GSH 两个过程。第一个过程是谷氨酸-半胱氨酸连接酶 (GCL) 催化的限速步骤。GCL 由 1 个催化亚基 (GCLC) 和 1 个修饰亚基 (GCLM) 组成,而 GCLC 对 GCL 的功能活性作用更重要。在人 GSH 的调节过程中, Nrf2 是通过与 GCLC 和 GCLM 基因启动子上的 ARE 结合来调节 GCL 亚基和 GSH 水平来起作用的^[37], Keap1 降低或者 Nrf2 升高均会对 GSH 的基础水平造成影响,但是同时干扰 Keap1 和 P65 发现, GSH 的基因水平并没有升高甚至 Nrf2 的表达量也有所减少,说明 P65 基因缺乏可导致 Keap1-Nrf2 通路对 GSH 的作用消失,进一步说明 GSH 的调节是由 Nrf2 通过 NF- κ B 通路间接作用的^[38]。但是对于小鼠细胞来说, GCLC 启动子区域不存在 ARE 区域,而对二苯酚 (TBH) 仍然可通过 Nrf2 来诱导 GCLC 的表达^[39],且 GCLC 浓度升高的同时还伴随着 P50 和 P65 浓度升高,进一步实验研究发现小鼠的 GCLC 启动子区域含有 NF- κ B 位点,因此 Nrf2 可以通过调节 NF- κ B 的表达使小鼠 GCLC 激活^[40]。

参考文献

- [1] 徐丽艳,刘瑶,韩文文,等.生长抑素对内毒素致小鼠急性肺损伤中炎症反应的影响和机制[J].中华危重病急救医学,2014,26(5):315-320.
- [2] 彭霄,贺宏丽,邱海波.维生素 D 在脓毒症免疫调节中的作用研究进展[J].中华危重病急救医学,2014,26(3):206-208.
- [3] 刘玲玲,谢克亮,陈红光,等.Nrf2 在氢气改善脓毒症小鼠脑功能障碍中的作用[J].中华危重病急救医学,2014,26(9):629-633.
- [4] Napetschnig J, Wu H. Molecular basis of NF- κ B signaling [J]. Annu Rev Biophys, 2013, 42: 443-468.

- [5] 祁蕾,苑博,傅强. 缺氧/再复氧与脂多糖激活肠上皮细胞核转录因子- κ B 和低氧诱导因子-1 α 信号通路以及大黄素对其的干预作用[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(6): 409-414.
- [6] Caamano J, Hunter CA. NF- κ B family of transcription factors: central regulators of innate and adaptive immune functions[J]. Clin Microbiol Rev, 2002, 15(3): 414-429.
- [7] Malek S, Huang DB, Huxford T, et al. X-ray crystal structure of an I κ B β x NF- κ B p65 homodimer complex[J]. J Biol Chem, 2003, 278(25): 23094-23100.
- [8] 张丽娜,岳子勇. 核转录因子- κ B 信号通路与失血性休克致急性肺损伤[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(8): 599-602.
- [9] Xu G, Lo YC, Li Q, et al. Crystal structure of inhibitor of κ B kinase beta[J]. Nature, 2011, 472(7343): 325-330.
- [10] May MJ, Larsen SE, Shim JH, et al. A novel ubiquitin-like domain in I κ B kinase beta is required for functional activity of the kinase[J]. J Biol Chem, 2004, 279(44): 45528-45539.
- [11] Rahman A, Fazal F. Blocking NF- κ B: an inflammatory issue[J]. Proc Am Thorac Soc, 2011, 8(6): 497-503.
- [12] Carneiro AB, Iaciura BM, Nohara LL, et al. Lysophosphatidylcholine triggers TLR2- and TLR4-mediated signaling pathways but counteracts LPS-induced NO synthesis in peritoneal macrophages by inhibiting NF- κ B translocation and MAPK/ERK phosphorylation[J]. PLoS One, 2013, 8(9): e76233.
- [13] McCool KW, Miyamoto S. DNA damage-dependent NF- κ B activation: NEMO turns nuclear signaling inside out[J]. Immunol Rev, 2012, 246(1): 311-326.
- [14] 李航,任韞卓,刘淑霞,等. 叔丁基对苯二酚对糖尿病小鼠肾脏氧化应激损伤及 Nrf2 蛋白表达的影响[J]. 中国药理学通报, 2009, 25(10): 1341-1345.
- [15] McMahan M, Thomas N, Itoh K, et al. Redox-regulated turnover of Nrf2 is determined by at least two separate protein domains, the redox-sensitive Neh2 degron and the redox-insensitive Neh6 degron[J]. J Biol Chem, 2004, 279(30): 31556-31567.
- [16] Kawai Y, Garduno L, Theodore M, et al. Acetylation-deacetylation of the transcription factor Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) regulates its transcriptional activity and nucleocytoplasmic localization[J]. J Biol Chem, 2011, 286(9): 7629-7640.
- [17] Wang H, Liu K, Geng M, et al. RXR α inhibits the NRF2-ARE signaling pathway through a direct interaction with the Neh7 domain of NRF2[J]. Cancer Res, 2013, 73(10): 3097-3108.
- [18] Villeneuve NF, Tian W, Wu T, et al. USP15 negatively regulates Nrf2 through deubiquitination of Keap1[J]. Mol Cell, 2013, 51(1): 68-79.
- [19] 李媛,谢克亮,陈红光,等. Nrf2 在氢气治疗严重脓毒症肠损伤中的作用[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(6): 415-419.
- [20] Nguyen T, Sherratt PJ, Nioi P, et al. Nrf2 controls constitutive and inducible expression of ARE-driven genes through a dynamic pathway involving nucleocytoplasmic shuttling by Keap1[J]. J Biol Chem, 2005, 280(37): 32485-32492.
- [21] Han CW, Kwun MJ, Kim KH, et al. Ethanol extract of Alismatis Rhizoma reduces acute lung inflammation by suppressing NF- κ B and activating Nrf2[J]. J Ethnopharmacol, 2013, 146(1): 402-410.
- [22] 宋菲,张蓓,马莉,等. 槲皮素和姜黄素对脓毒症大鼠炎症因子的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19(4): 216-219.
- [23] 倪阵,闻勤生,赵曙光,等. 敲除 Nrf2 促进高脂饮食诱导小鼠肝脏 NF- κ B 的活化[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(30): 5829-5832, 5873.
- [24] Jin W, Wang H, Yan W, et al. Disruption of Nrf2 enhances upregulation of nuclear factor- κ B activity, proinflammatory cytokines, and intercellular adhesion molecule-1 in the brain after traumatic brain injury[J]. Mediators Inflamm, 2008, 2008: 725174.
- [25] Song MY, Kim EK, Moon WS, et al. Sulforaphane protects against cytokine- and streptozotocin-induced β -cell damage by suppressing the NF- κ B pathway[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2009, 235(1): 57-67.
- [26] 李秀英,罗百灵,陈红梅. 核因子相关因子-2 在慢性阻塞性肺疾病大鼠模型中的作用及其与 I- κ B 激酶的关系[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 32(12): 935-939.
- [27] Liu GH, Qu J, Shen X. NF- κ B/p65 antagonizes Nrf2-ARE pathway by depriving CBP from Nrf2 and facilitating recruitment of HDAC3 to MafK[J]. Biochim Biophys Acta, 2008, 1783(5): 713-727.
- [28] Turpaev KT. Keap1-Nrf2 signaling pathway: mechanisms of regulation and role in protection of cells against toxicity caused by xenobiotics and electrophiles[J]. Biochemistry (Mosc), 2013, 78(2): 111-126.
- [29] Lee Y, Shin DH, Kim JH, et al. Caffeic acid phenethyl ester-mediated Nrf2 activation and I κ B kinase inhibition are involved in NF- κ B inhibitory effect: structural analysis for NF- κ B inhibition[J]. Eur J Pharmacol, 2010, 643(1): 21-28.
- [30] Kim JE, You DJ, Lee C, et al. Suppression of NF- κ B signaling by KEAP1 regulation of IKK β activity through autophagic degradation and inhibition of phosphorylation[J]. Cell Signal, 2010, 22(11): 1645-1654.
- [31] Soares MP, Seldon MP, Gregoire IP, et al. Heme oxygenase-1 modulates the expression of adhesion molecules associated with endothelial cell activation[J]. J Immunol, 2004, 172(6): 3553-3563.
- [32] Anrather J, Csizmadia V, Soares MP, et al. Regulation of NF- κ B RelA phosphorylation and transcriptional activity by p21 (ras) and protein kinase Czeta in primary endothelial cells[J]. J Biol Chem, 1999, 274(19): 13594-13603.
- [33] Rushworth SA, MacEwan DJ, O'Connell MA. Lipopolysaccharide-induced expression of NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 and heme oxygenase-1 protects against excessive inflammatory responses in human monocytes[J]. J Immunol, 2008, 181(10): 6730-6737.
- [34] Arinze IJ, Kawai Y. Transcriptional activation of the human Galphai2 gene promoter through nuclear factor- κ B and antioxidant response elements[J]. J Biol Chem, 2005, 280(11): 9786-9795.
- [35] Chia AJ, Goldring CE, Kitteringham NR, et al. Differential effect of covalent protein modification and glutathione depletion on the transcriptional response of Nrf2 and NF- κ B[J]. Biochem Pharmacol, 2010, 80(3): 410-421.
- [36] Wang J, Tian H, Wang J, et al. 脉络宁注射液对缺血/再灌注骨骼肌丙二醛及谷胱甘肽过氧化物酶的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2009, 16(3): 175-176.
- [37] Erickson AM, Nevarea Z, Gipp JJ, et al. Identification of a variant antioxidant response element in the promoter of the human glutamate-cysteine ligase modifier subunit gene. Revision of the ARE consensus sequence[J]. J Biol Chem, 2002, 277(34): 30730-30737.
- [38] Kimura T, Kawasaki Y, Okumura F, et al. Ethanol-induced expression of glutamate-cysteine ligase catalytic subunit gene is mediated by NF- κ B[J]. Toxicol Lett, 2009, 185(2): 110-115.
- [39] Yang H, Zeng Y, Lee TD, et al. Role of AP-1 in the coordinate induction of rat glutamate-cysteine ligase and glutathione synthetase by tert-butylhydroquinone[J]. J Biol Chem, 2002, 277(38): 35232-35239.
- [40] Yang H, Magilnick N, Lee C, et al. Nrf1 and Nrf2 regulate rat glutamate-cysteine ligase catalytic subunit transcription indirectly via NF- κ B and AP-1[J]. Mol Cell Biol, 2005, 25(14): 5933-5946.

(收稿日期: 2014-08-06)

(本文编辑: 李银平)