

[文章编号] 1007-385X(2005)03-0220-03

负调节子 SODD 在 TNFR- I 信号转导中的研究

陶红芳 综述; 胡群 审阅 (华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科, 武汉 430030)

[摘要] SODD 是一由 457 个氨基酸编码的分子量约为 60 kD 的胞浆蛋白质, 广泛表达于人类各组织细胞中, 其作用主要是在 TNFR- I 信号转导通路中充当负调节子, 阻止 TNFR- I 信号转导通路呈持续激活状态, 以稳定内环境, 维持正常生命过程。病理状态下, SODD 过表达的组织细胞对细胞表面死亡受体介导的凋亡敏感性降低, 对化疗药物表现出耐受性。

[关键词] SODD; TNFR- I; 信号转导; 凋亡

[中图分类号] R392.11 [文献标识码] A

TNF- α 主要是由活性巨噬细胞产生的具有广泛生物学活性的细胞因子。已鉴定的 TNF 受体有两种: TNFR- I 和 TNFR- II。由于受体分子结构的不同, TNFR- II 的胞浆区没有死亡结构域, 与相应配体结合后只能引起 NF- κ B 活化, 介导细胞增殖信号, 不能介导细胞凋亡信号, 而 TNFR- I 胞内区含死亡结构域, 与配体结合后除了活化 NF- κ B 引起一系列反应外, 还可以启动细胞凋亡。故 TNFR- I 介导了 TNF- α 的绝大部分生物学功能, 其生物学效应主要是由 TNFR- I 的 C 末端近 80 个氨基酸构成的死亡结构域触发的。死亡结构域通过聚合作用, 将位于细胞膜的死亡受体与胞浆中的信号转导蛋白联系起来, 为信号传递提供了条件。进一步对死亡结构域及其相关蛋白结构和功能的研究, 对阐明细胞凋亡机制及在生命过程中的生理和病理作用有重大意义。FADD, TRADD, RIP, RAIDD 是目前研究较多的与 TNFR- I 相互作用含有死亡结构域的蛋白质, 对另外一种与 TNFR- I 死亡结构域作用的蛋白 SODD (silencer of death domains) 目前国内研究报道甚少, 而 SODD 在 TNFR- I 信号通路中的调节作用是至关重要的, 故 SODD 在细胞凋亡机制研究中逐渐成为研究热点。

1 死亡结构域

Goeddel 等^[1]对 TNFR- I 胞内区与细胞毒作用有关的区域进行了细致的研究, 应用缺失突变和点突变的方法, 他们找到了一段与细胞毒作用密切相关的序列“死亡结构域” (death domain, DD)。死亡结构域不但存在于细胞膜表面的受体分子, 也存在于胞浆内的信号转导蛋白, 在功能上不但能介导凋亡信号, 也可以介导活化信号。含有死亡结构域的蛋白质可以分为两类: 一类是 TNFR- I 这样的膜表面受体分子, 它们的死亡结构域都在分子胞浆区羧基端, 由于这类受体与配体结合后都能引起细胞死亡, 所以被称为死亡受体 (death receptor, DR)。另一类是与膜表面受体相关的胞浆信号蛋白, 它们的作用是通过死亡结构域与某些受体分子结合, 将受体与配体结合所引发的信号向胞浆内传递。

死亡结构域是细胞毒死亡信号产生、抗病毒反应、酸性

鞘磷脂活化以及 TNFR- I 和 Fas 自我联系及与死亡结构域结合蛋白相结合所必需的, 不同的死亡受体激活并诱导凋亡必需有死亡结构域参与^[2]。死亡结构域经自我联系和与其它蛋白质的死亡结构域结合这种相互作用方式而执行其功能。这种自我联系明显加强了受体与配体之间的相互作用, 自我联系后, 死亡受体的死亡结构域结合含有死亡结构域的蛋白质, 从而启动凋亡信号网络, 发挥生物学功效。

2 TNFR- I 的信号转导

TNFR- I 胞浆区羧基端死亡结构域通过与细胞内的 TNF 受体相关的含有死亡结构域蛋白的同源结构结合后, 激活效应分子, 启动 TNF 两个最显著的生物学效应 (NF- κ B 的激活和细胞凋亡) 的特异性信号锁链。缺失分析表明, 这一结合区域不同程度缺失, 同等程度地影响 TNF- α 细胞毒及抗病毒活性, 在细胞内只要表达 TNFR- I 的死亡结构域即可导致细胞的程序化死亡^[3]。

生理状态下, 只有当 TNF 三聚体与 TNFR- I 结合后方可诱导受体死亡结构域的聚集, 随后募集含有死亡结构域的受体相关的胞浆信号蛋白, 形成受体复合物, 激活 NF- κ B 及细胞凋亡途径, 即 TNFR- I 信号转导途径是 TNF 依赖型的。然而有报道示非配体存在情况下, 当人为 TNFR- I 高表达时, TNFR- I 自身联系, TNFR- I 信号途径独立于配体而存在, NF- κ B 活性增加, 而细胞凋亡途径并不出现持续异常表达。提示非配体依赖的 TNFR- I 信号凋亡通路被适当阻断了。这个问题引起了广泛的关注, 一定存在着某种分子可以负反馈调节 TNFR- I 信号凋亡通路。在研究一种 DR3 相互作用蛋白的过程中, Jiang 等^[4]人 cDNA 克隆分离到了一个由 457 个氨基酸编码的分子量约为 60 kD 的胞浆蛋白质, 命名为 SODD (silencer of death domains)。它的出现合理解释了 TNFR- I 信号转导通路中出现的问题。酵母双杂交交互作用分析显示 SODD 与 TNFR- I, DR3 相互结合, 但不与 TNF 超家族中其它含有死亡结构域的成员如 Fas, DR4, DR5 等结合, 也不与含有死亡结构域的受体相关的胞浆信号蛋白如 TRADD, FADD, RIP 等结合, 提示 SODD 特异识别 TNFR- I、

DR3 分子中的某一结构。由于 TNFR- I 与 DR3 分子中死亡结构域高度同源(45% 序列同源性), 怀疑 SODD 特异识别 TNFR- I 与 DR3 的结构为死亡结构域 DD^[5]。免疫共沉淀死亡结构域正常的 TNFR- I 细胞株与死亡结构域未变异的 TNFR- I 细胞株中的 SODD, 结果显示前一株不能共沉淀 SODD, 而后一株则可以共沉淀 SODD, 因而得出结论, SODD 特异识别的是 TNFR- I 分子中的死亡结构域, 并且进一步证实一旦 SODD 识别且结合到 TNFR- I 分子中的死亡结构域后, 将阻止 TNFR- I 与其他死亡结构域结合蛋白结合^[6]。

非配体存在的情况下, SODD 与 TNFR- I 胞浆段的死亡结构域预先结合, 形成 SODD- TNFR- I 复合体, 该复合体不能与 TRADD 等蛋白相互作用, TNFR- I 信号通路处于失活状态。给予 TNF- α 刺激后, TNF 三聚体诱导 TNFR- I 聚集并导致 SODD 从 SODD- TNFR- I 复合体中脱落下来, TNF 三聚体与 TNFR- I 结合继而诱导受体死亡结构域的聚集, 随后, TRADD 通过死亡结构域之间的相互作用先与 FADD 结合, FADD 通过死亡效应域(death effector domain, DED)与 TNFR- I 胞浆段死亡结构域相互作用, 与 caspase8 DED 区相结合, 这样在胞浆内形成 TNFR- I -TRADD-FADD-caspase8 死亡诱导信号复合体(death inducing signal complex, DISC), 从而激活 caspase8, 启动 caspase 网络, 导致细胞凋亡。TRADD 还可与 RIP 经死亡结构域相互作用而结合, 并与 TNFR- I 死亡结构域结合, 一方面启动 caspase 级联导致凋亡, 另一方面激活 NF- κ B, JNK/SAPK。

3 SODD 在 TNFR- I 信号转导中的调节作用

死亡结构域受体表达于人类绝大部分组织与细胞中, 只有与相应配体结合后才呈现激活状态, 传递凋亡信号。而当死亡结构域受体过表达时, 凋亡通路也并不呈持续激活, 这对维持生命过程中正常生理状态是甚为关键的。SODD 就是调节 TNFR- I 信号转导通路的一个关键作用蛋白。非配体存在时, SODD 与 TNFR- I 死亡结构域相结合, 形成 SODD- TNFR- I 复合体, 阻止 TNFR- I 聚集, 阻断 TNFR- I 信号转导通路。只有当 TNF- α 刺激后, SODD 从 SODD- TNFR- I 复合体中脱落下来, TNFR- I 独立出来后方可和受体相关蛋白作用, 信号通路才得以传。但大约 10 min 后 SODD 又重新与 TNFR- I 死亡结构域结合, 使 TNFR- I 信号通路失活, 阻断凋亡通路。研究显示, SODD 过表达的组织细胞对 TNF- α 诱导的 TNFR- I 级联、NF- κ B 及 JNK 的激活不敏感, SODD 持续表达明显抑制了 TNF 诱导的 NF- κ B 依赖的受体基因的激活及细胞凋亡^[7]。以上研究结果均说明 SODD 在 TNFR- I 信号转导中是一个负调节子, 阻止 TNFR- I 信号转导通路呈持续激活状态, 稳定内环境, 维持正常生命过程。

除充当 TNFR- I 信号通路中的沉默子以外, SODD 从 SODD- TNFR- I 复合体中脱落下来后可能也参与到了 TNFR 信号转导中去, 或是与其他蛋白相互作用发挥生物学效应, 但这方面的研究目前国内尚未开展, 因而全面深入了解 SODD 生物学特性, 有助于进一步阐明细胞凋亡机制。

4 SODD 在人类肿瘤细胞中的表达

SODD 具有阻止 DISC 形成的作用, 而 DISC 的形成是 TNFR- I 介导凋亡信号的一个重要事件。DISC 各个成员通过死亡结构域间的相互作用将死亡信号从受体向下游信号传递, 导致凋亡^[8]。若组织细胞中 SODD 过表达, 必将负调节 TNF 的两个最重要的生物学效应(NF- κ B 的活化和细胞凋亡), 从而使细胞免于 TNF 诱导的凋亡, 出现永生性恶化、癌变。肿瘤细胞中若 SODD 过表达, 将导致肿瘤细胞对细胞表面死亡受体介导的凋亡敏感性下降, 对化疗药物表现出耐药性。

有体外研究显示在 U937、293、Hela、Jurkat 等人类肿瘤细胞株中 SODD 呈持续高表达状态。儿童急性淋巴细胞白血病难治性病例和复发病例白血病细胞中 SODD 呈持续高表达状态, 且 SODD 的表达水平与患儿对长春新碱的耐药性有关, 而与对柔红霉素的耐药性没有直接关系。给予长春新碱治疗的病例, SODD 表达水平下降, 肿瘤细胞的凋亡明显增加, 而给予柔红霉素治疗的病例, SODD 表达水平均没有明显改变^[9-10]。这一结果提示长春新碱诱导白血病细胞凋亡可能通过由 SODD 调节的细胞表面死亡受体 TNFR- I 介导, 柔红霉素则可能通过另外一种凋亡机制诱导肿瘤细胞凋亡。检测肿瘤细胞中 SODD 的表达, 选择适当的化疗药物阻断下调 SODD 的表达将有助于增加肿瘤细胞对化疗药物的敏感性, 提高缓解治愈率。

5 展望

SODD 调节着细胞表面死亡受体诱导的细胞凋亡, 通过与死亡受体死亡结构域的作用直接调控 caspase 蛋白酶的激活, 这一分子特征使得它在加强化疗药物诱导肿瘤细胞凋亡的研究中至关重要。目前对 SODD 分子学特征了解甚少, 研究尚处于起步阶段, 对于它的临床意义更是未见报道, 因而 SODD 与临床病理及疗效的关系具有很大的研究空间, 也是今后研究的方向。抑制 SODD 负调节 TNFR- I 凋亡途径的作用, 有望恢复肿瘤细胞凋亡敏感性, 提高化疗药物有效性, 达到治愈肿瘤的目的。

[参考文献]

- [1] Al-Lamki RS, Wang J, Thiru S, *et al.* Expression of silencer of death domains and death-receptor-3 in normal human kidney and in rejecting renal transplants [J]. *Am J Pathol*, 2003, 163(2): 401-411
- [2] Kiyoshi M, Edward E. Tumor necrosis factor receptor 1 is an ATPase by silencer of death domain [J]. *Mol Cell Biol*, 2002, 22(8): 2536-2543.
- [3] 王顺友, 赵寿元, 李昌本. TNF 受体的信号传导 [J]. *生命科学*, 1997, 9(3): 100-104.
- [4] Jiang Y, Woronicz JD, Goeddel DV, *et al.* Prevention of constitutive TNF receptor 1 signaling by silencer of death domains [J]. *Science*, 1999, 283(5401): 543-546.
- [5] Takada H, Chen NJ, Mirtsos C, *et al.* Role of SODD in regulated of tumor necrosis factor responses [J]. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(11): 4026-4033.

- [6] Harrington JR. SODD-silencer of death domains[J]. *Stem Cells*, 2000, 18(5): 388-389.
- [7] Endres R, Hacker G, Brosch I, *et al.* Apparently normal tumor necrosis factor receptor 1 signaling in the absence of silencer of death domains[J], *Mol Cell Biol*, 2003, 23(18): 6609-6617.
- [8] Zhang L, Shimizu S, Tsujimoto Y. Two distinct Fas-activated signaling pathways revealed by an anti-tumor drug [J]. *Oncogene*, 2005, 24(18): 2954-2962.
- [9] Willis AE. All's well that ends well: Translational control and cell death[J]. *Cell Death Differ*, 2005, 12(6): 533.
- [10] Eichholtz-wirth H, Fritz E, Wolz L. Over expression of the "silencer of death domain", SODD/BAG-4, modulates both TNFR1- and CD95-dependent cell death pathways[J]. *Cancer Lett*, 2003, 194(1): 81-89.

[收稿日期] 2004 - 10 - 30

[修回日期] 2005 - 05 - 10

[本文编辑] 王莹