

# 细胞因子信号转导抑制子与心血管疾病

丁浩综述 李菊香 罗伟审校 南昌大学第二附属医院心内科, 南昌, 330006)

关键词 SOCS; 信号转导; 心血管疾病

中图分类号: R54

细胞因子信号转导抑制子(suppressor of cytokine signalling, SOCS)蛋白和 CISs(cytokine-inducible SRC homology 2 (SH2) - domain-containing proteins) 包括了一组细胞内蛋白家族, 已证明能调节细胞对细胞因子的反应<sup>[1-4]</sup>。大部分的 SOCS 蛋白被细胞因子诱导, 同时它们在经典的负反馈环路中又抑制细胞因子的信号转导。许多其它刺激因素也能诱导 SOCS, 如脂多糖(LPS)、异丙肾上腺素、他汀类药物及环磷酸腺苷(cAMP)等。SOCS主要是通过抑制 JAK/STAT 通路来抑制信号转导, 从而对细胞因子、激素、生长因子等的作用进行平衡性调控。

## 1 SOCS 的结构和功能

CIS-SOCS 家族有 8 个成员(CIS 和 SOCS1-SOCS7), 每个成员都有一中心的 SH2 结构域, 一个长度变化而且序列不同的氨基末端区域以及一个被称为 SOCS 盒(SOCS box) 的包含了 40 个氨基酸的羧基末端区域(图 a)。SOCS 能与 elonginB, elonginC, cullin-5 和 RBX2(RING-box-2) 相互作用, 这可以募集 E2 泛素转移酶<sup>[5]</sup>。CIS-SOCS 家族蛋白和其它一些包含了

SOCS 盒的分子可作为 E3 泛素连接酶而起作用, 并能通过它们的氨基末端区域调节与它们相连接的蛋白的降解。SOCS1 能与 MTOC (microtubule organizing complex) 相互作用, 并能把 JAK 和 SOCS1 本身作为作用目标, 将后两者与 MTOC 相关的 20S 蛋白酶体发生作用以使得它们被降解<sup>[6]</sup>。

SOCS1 与 SOCS3 能降解泛素介导的信号复合物, 从而抑制信号。除此之外, 它们还能直接通过其激酶抑制区域(kinase inhibitory region, KIR)对 JAK 的酪氨酸激酶活性进行抑制。KIR 是作为一种假底物而起作用的, 而且对于细胞因子信号的抑制十分重要<sup>[7]</sup>(图 a)。事实上, 已经证明 KIR 和一种被叫做 TKIP(tyrosine kinase inhibitor peptide)的 KIR 的类似肽都能抑制 JAK2 介导的转录因子 STAT1 的磷酸化<sup>[8,9]</sup>。KIR 能抑制激酶的活性是 SOCS1 和 SOCS3 最重要的作用机制, 因为在这个区域的点突变能取消 SOCS1 和 SOCS3 对细胞因子信号的抑制性作用<sup>[10]</sup>。

与 elongin B 和 elongin C 相连接的 SOCS2 三元络合物的结构已经被了解清楚了<sup>[11]</sup>。IL-6 受体信号

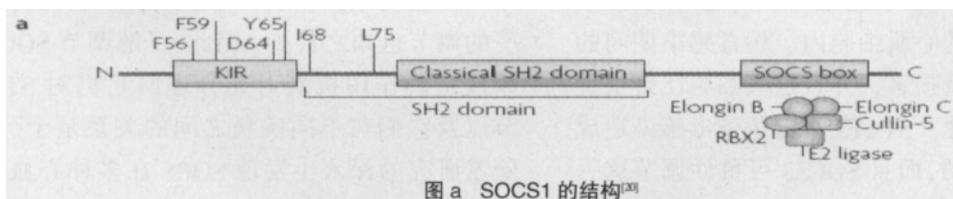


图 a SOCS1 的结构<sup>[5]</sup>

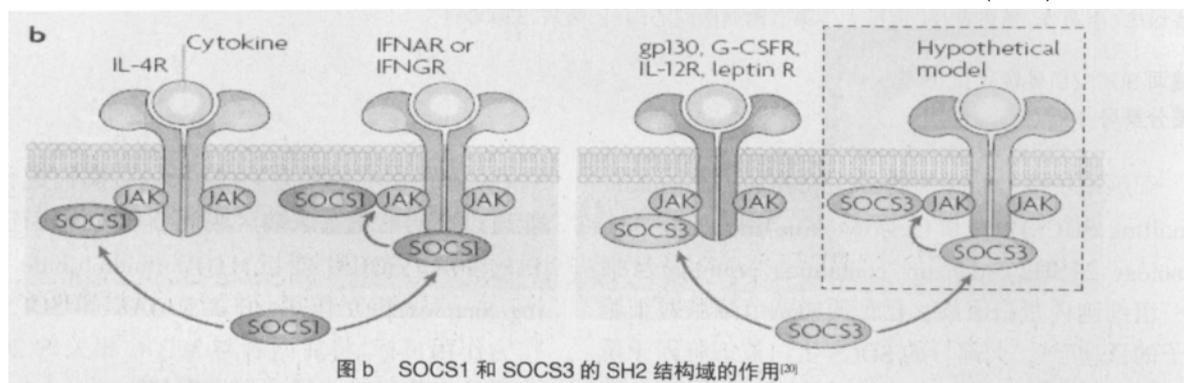
亚单位 gp130 的含磷酸酪氨酸的肽的复合物中 SOCS3 的结构也已明了<sup>[10,12]</sup>。SOCS3 的 SH2 结构域包含了一个结构未知的 35 个残基的 PEST (富含脯氨酸, 谷氨酸, 丝氨酸和苏氨酸)-插入序列, 这对于抑制 STAT 不是必需的, 但能加快 SOCS3 的循环利用, 并影响其蛋白稳定性<sup>[12]</sup>。SOCS3 的氨基末端区域也参与了其蛋白稳定性的维持, 因为潜在的泛素化残基赖氨酸-6 出现在这一区域<sup>[13]</sup>。丝氨酸/苏氨酸激酶 PIM1 可与 SOCS1 和 SOCS3 两者相互作用, 并调节它们的稳定性和功能<sup>[14,15]</sup>。然而, SOCS 蛋白降解机制的细节目前尚未明了。

中心的 SH2 结构域决定了每个 CIS-SOCS 家族

蛋白作用的靶目标。CIS, SOCS2 和 SOCS3 的 SH2 结构域能结合活化的细胞因子受体上的被磷酸化的酪氨酸残基<sup>[7]</sup>。SOCS3 可结合 gp130 相关的细胞因子受体, 后者包括了 gp130 上的被磷酸化的 Tyr757 残基和 IL-12 受体 2 的 Tyr800<sup>[16]</sup>(图 b)。SOCS1 的 SH2 结构域能直接与 JAK 的活化环相结合<sup>[7]</sup>。另外, SOCS1 可直接结合 I 型 IFN 受体和 IFN 受体, 这一点使得甚至在 SOCS1 低水平表达的情况下 SOCS1 都能高效地抑制 IFN 信号<sup>[17,18]</sup>(图 b)。SOCS1 能调节 IFN R1 介导的而非 IFN R2 介导的信号, 并阻碍了 STAT1 转录因子的酪氨酸磷酸化以及减少了抗病毒基因表达的持续时间<sup>[17]</sup>。与之类似的是: SOCS1 对

IFN 信号的充分抑制需要 IFN R1 亚单位的 Tyr441 被磷酸化, 这表明 SOCS1 首先结合 IFN 受体, 然后结合 JAK2, 最后抑制激酶活性<sup>[19]</sup>(图 b)。SOCS3 的 SH2 结构域与 JAK 的活化环之间没有高

亲和性; 然而, SOCS3 的 KIR 比 SOCS1 的 KIR 对 JAK2 的激酶区域具有更高的亲和性<sup>[19]</sup>。因此, SOCS3 也许也与 SOCS1 相同: 在利用其 KIR 抑制 JAKs 之前, 先高亲和性地与受体结合(图 b)。



## 2 SOCS 与心血管疾病的关系

SOCS1 缺陷细胞和 SOCS1<sup>-/-</sup> 小鼠能抵御病毒感染, 而 SOCS1 在心肌细胞内的过度表达导致了柯萨奇病毒诱导的心肌病变<sup>[17,21]</sup>。与这些研究相一致的是一种显性负相的 SOCS1 (dominant-negative SOCS1) 蛋白的表达抑制了心肌细胞的 SOCS1, 这增强了心肌细胞对肠病毒感染所致的急性心脏损伤的抵抗能力<sup>[21]</sup>。SOCS1 蛋白水平对心肌细胞抵御病毒感染是重要的, 这一作用是通过调节组织细胞对 IFN 的敏感性而实现的。

SOCS3 在小鼠心肌细胞内的过度表达增强了对柯萨奇病毒 B3 感染的敏感性, 但是这种增强并不是由于 I 型和 II 型 IFN 的敏感性改变而造成的<sup>[22]</sup>。缺乏 gp130 的小鼠心肌细胞也对病毒感染非常敏感。在这些突变了的心肌细胞内, 病毒感染期间的 STAT3 的活化被严重损害, 并且这些细胞比野生型细胞死亡得更为迅速。STAT3 对避免病毒感染造成的细胞溶解是重要的, 而且 SOCS3 可负性调节这一过程。然而, SOCS3 这种相关的机制并不与 SOCS1 相同。

Tang 等人<sup>[23]</sup> 研究结果首次发现 SOCS1 和 SOCS3 的表达出现在动脉粥样硬化损伤的进展中, 并且指出 SOCS 可能对限制动脉粥样硬化损伤的进展有帮助。将离体的大鼠给予缺血再灌注处理, 发现其 SOCS1 的蛋白水平较正常对照组高出 50%, 然而两组的 SOCS3 的水平却是相似的, 这一发现也许表明梗死后重塑与 SOCS1 水平增高相关联<sup>[24]</sup>。

Wang 等人<sup>[25]</sup> 对雄性小鼠的离体心脏给予直接的肿瘤坏死因子 (TNF) 灌注, 发现 TNFR1 被敲除的 (TNFR1 knockout) 的小鼠心脏的 SOCS3 表达相对

野生型的小鼠明显增多, 同时心肌功能更佳, 而心肌乳酸脱氢酶 (LDH) 释放相对更少。心肌营养素-1 (cardiotrophin-1) 能诱导心肌细胞的肥大, Takahashi 等人<sup>[26]</sup> 将载有 SOCS1 或 SOCS3 的腺病毒转染进入所培养的心肌细胞, 从而使得 SOCS1 或 SOCS3 过度表达, 这能够抑制心肌营养素-1 所引起的肥大反应。另外, 也有研究者利用反义 RNA 来下调 SOCS1 和 SOCS3 的表达, 进而提高胰岛素的敏感性, 这改善了肝脏的脂肪变性和高甘油三酯血症<sup>[27]</sup>。

## 3 小结

在过去 10 年中, 自发现 SOCS 蛋白家族后, 已经拓宽了对 SOCS 蛋白的结构和功能理解。但目前为止, 还没有得出 SOCS 家族蛋白成员在体内作用的完整构架, 而且对 SOCS 家族成员的在蛋白水平的调节也知之甚少。因此, 了解调节 SOCS 蛋白家族成员的作用机制对充分理解它们对 STATs 的调节以及它们与不同疾病之间的关系是十分重要的。随着研究的深入, 发现 SOCS 在多种心血管疾病的发生发展中起重要的作用, 这也意味着调节 SOCS 蛋白的表达及其功能将是未来治疗相关疾病的新途径和新方法。

## 4 参考文献

- 1 Naka T, Fujimoto M, Tsutsui H et al. Regulation of cytokine and TLR signalings by SOCS and others. *Adv Immunol*, 2005, 87: 61
- 2 Ilanumaran S, Ramanathan S, Rottapel R. Regulation of the immune system by SOCS family adaptor proteins. *Semin Immunol*, 2004, 16: 351
- 3 Davey GM, Heath WR, Starr R. SOCS1: a potent and multifaceted regulator of cytokines and cell-mediated inflammation. *Tissue Antigens*, 2006, 67: 1
- 4 Fletcher J, Starr R. The role of suppressors of cytokine signalling in thymopoiesis and T cell activation. *Int J Biochem Cell Biol*, 2005, 37:

1774

- 5 Kamura T, Maenaka K, Kotoshiba S et al. VHL-box and SOCS-box domains determine binding specificity for Cul2-Rbx1 and Cul5-Rbx2 modules of ubiquitin ligases. *Genes Dev*, 2004, 18: 3055
- 6 Vuong BQ, Arenzana TL, Showalter BM et al. SOCS-1 localizes to the microtubule organizing complex-associated 20S proteasome. *Mol Cell Biol*, 2004, 24: 9092
- 7 Kubo M, Hanada T, Yoshimura A. Suppressors of cytokine signaling and immunity. *Nat Immunol*, 2003, 4(12): 1169
- 8 Flowers LO, Johnson HM, Mujtaba MG et al. Characterization of a peptide inhibitor of Janus kinase 2 that mimics suppressor of cytokine signaling 1 function. *J Immunol*, 2004, 172: 7510
- 9 Waiboci LW, Ahmed CM, Mujtaba MG et al. Both the suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS-1) kinase inhibitory region and SOCS-1 mimetic bind to JAK2 autophosphorylation site: implications for the development of a SOCS-1 antagonist. *J Immunol*, 2007, 178: 5058
- 10 Bergamin E, Wu J, Hubbard SR. Structural basis for phosphotyrosine recognition by suppressor of cytokine signaling-3. *Structure*, 2006, 14: 1285
- 11 Bullock AN, Debreczeni JE, Edwards AM et al. Crystal structure of the SOCS2-elongin C-elongin B complex defines a prototypical SOCS box ubiquitin ligase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 7637
- 12 Babon JJ, McManus EJ, Yao S et al. The structure of SOCS3 reveals the basis of the extended SH2 domain function and identifies an unstructured insertion that regulates stability. *Mol Cell*, 2006, 22: 205
- 13 Sasaki A, Inagaki-Ohara K, Yoshida et al. The N-terminal truncated isoform of SOCS3 translated from an alternative initiation AUG codon under stress conditions is stable due to the lack of a major ubiquitination site, Lys-6. *J Biol Chem*, 2003, 278: 2432
- 14 Chen XP, Losman JA, Cowan S et al. Pim serine/threonine kinases regulate the stability of Socs-1 protein. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 2175
- 15 Peltola KJ, Paukku K, Aho TL et al. Pim-1 kinase inhibits STAT5-dependent transcription via its interactions with SOCS1 and SOCS3. *Blood*, 2004, 103: 3744
- 16 Yamamoto K, Yamaguchi M, Miyasaka N et al. SOCS-3 inhibits IL-12-induced STAT4 activation by binding through its SH2 domain to the STAT4 docking site in the IL-12 receptor 2 subunit. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 310: 1188
- 17 Fenner JE, Starr R, Cornish AL et al. Suppressor of cytokine signaling 1 regulates the immune response to infection by a unique inhibition of type I interferon activity. *Nature Immunol*, 2006, 7: 33
- 18 Qing Y, Costa-Pereira AP, Watling D et al. Role of tyrosine 441 of interferon- $\gamma$  receptor subunit 1 in SOCS-1-mediated attenuation of STAT1 activation. *J Biol Chem*, 2005, 280(3): 1849
- 19 Sasaki A, Yasukawa H, Suzuki A, et al. Cytokine-inducible SH2 protein-3 (CIS3/SOCS3) inhibits Janus tyrosine kinase by binding through the N-terminal kinase inhibitory region as well as SH2 domain. *Genes Cells*, 1999, 4: 339
- 20 Yoshimura A, Naka T, Kudo M. SOCS proteins, cytokine signaling and immune regulation. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7: 454
- 21 Yasukawa H, Yajima T, Duplain H et al. The suppressor of cytokine signaling-1 (SOCS1) is a novel therapeutic target for enterovirus-induced cardiac injury. *J Clin Invest*, 2003, 111: 469
- 22 Yajima T, Yasukawa H, Jeon ES et al. Innate defense mechanism against virus infection within the cardiac myocyte requiring gp130-STAT3 signaling. *Circulation*, 2006, 114: 2364
- 23 Tang J, Kozaki K, Farr AG et al. The absence of platelet-derived growth factor-B in circulating cells promotes immune and inflammatory responses in atherosclerosis-prone ApoE $^{-/-}$  mice. *Am J Pathol*, 2005, 167: 901
- 24 Miki T, Miura T, Yano T et al. Alteration in erythropoietin-induced cardioprotective signaling by postinfarct ventricular remodeling. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 317: 68
- 25 Wang M, Markel T, Crisostomo P et al. Deficiency of TNFR1 protects myocardium through SOCS3 and IL-6 but not p38 MAPK or IL-1 $\beta$ . *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 292: 1694
- 26 Takahashi N, Saito Y, Kuwahara K et al. Hypertrophic responses to cardiotrophin-1 are not mediated by STAT3, but via a MEK5-ERK5 pathway in cultured cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol*, 2005, 38: 185
- 27 Ueki K, Kadowaki T, Kahn CR. Role of suppressors of cytokine signaling SOCS-1 and SOCS-3 in hepatic steatosis and the metabolic syndrome. *Hepatology*, 2005, 41: 185

(收稿日期 2008-03-31

修回日期 2008-05-15)

## -3 多不饱和脂肪酸的临床应用 \*

徐建国综述 徐敏审核 浙江省温州市第三人民医院 ICU, 温州, 325000)

关键词 多不饱和; 脂肪酸

中图分类号: R-331

多不饱和脂肪酸(PUFAs)是人体生长和健康所必需的物质,依照第一个双键距离甲基端碳原子数不同分为-3系、-6系、-7系和-9系;与人体健康密切相关的PUFAs主要有两类:一类是-3PUFAs,属亚麻酸类,主要包括-亚麻酸、二十碳

五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA);另一类是-6PUFAs,属亚油酸类,主要包括亚油酸、-亚麻酸和花生四烯酸,是植物油中最主要的PUFAs。近年来,发现-3PUFAs对许多疾病具有防治作用。

1 -3PUFAs对疾病的防治作用

1.1 -3PUFAs与心脏及心血管疾病

\*浙江省温州市科技局基金资助项目:Y20060302