

• 综述 •

## 脑缺氧缺血后激活的信号转导通路

柳华东<sup>1)</sup>, 刘爽<sup>1)</sup>, 李卉丽<sup>1)</sup>, 陈晓钎<sup>2)</sup>, 于常海<sup>1)\*</sup>

<sup>1)</sup> 北京大学神经科学研究所, 教育部神经科学重点实验室, 北京大学医学部神经生物学系, 北京 100083;

<sup>2)</sup> 华中科技大学同济医学院病理生理学系, 武汉 430030

**摘要** 脑缺氧缺血后, 神经元和星形胶质细胞中调节细胞存活与死亡的信号转导通路被激活, 主要包括: MAPK 信号转导通路, PI3-K/Akt 信号转导通路, JAK-STAT 信号转导通路和转录因子 NF- $\kappa$ B 参与的信号转导通路等. 在缺氧缺血的神经元和星形胶质细胞中, 同一信号转导通路的激活表现出不同的时程变化, 作用也不尽相同, 这可能是这两种细胞对抗缺氧缺血损伤能力差异的基础. 深入分析比较信号转导通路的细节差异, 将为我们理解损伤/保护机理, 寻求保护神经细胞的策略提供实验依据.

**关键词** 缺氧缺血; 信号转导通路; 神经元; 星形胶质细胞

中图分类号 Q257

## Activation of Signal Transduction Pathways after Cerebral Ischemia

LIU Hua-Dong<sup>1)</sup>, LIU Shuang<sup>1)</sup>, LI Hui-Li<sup>1)</sup>, CHEN Xiao-Qian<sup>2)</sup>, YU Albert Cheung-hoi<sup>1)\*</sup>

<sup>1)</sup> Neuroscience Research Institute, Peking University; Key Laboratory of Neuroscience (PKU), Ministry of Education;

Department of Neurobiology, Peking University Health Science Center, Beijing 100083, China;

<sup>2)</sup> Department of Pathophysiology, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

**Abstract** After cerebral ischemia, many signal transduction pathways are activated in neurons and astrocytes, including MAPK, PI3-K/Akt, JAK-STAT and NF- $\kappa$ B. These pathways are involved in modulating the death or survival of neural cells. The timing and effects of these signal transduction pathways are different in neurons and astrocytes after cerebral ischemia. This discrepancy might explain the differences in tolerance of neurons and astrocytes to cerebral ischemia insult, and provide some insights in understanding the mechanisms of injury and/or protection of neural cells.

**Key words** cerebral ischemia; signal transduction pathway; neuron; astrocyte

中风是威胁人类健康的重大疾病之一. 国际最新统计数据表明, 每 12 s 就有 1 位中风新发病者出现, 每 21 s 就有 1 人死于中风. 我国是中风的高发地区, 2002 年的统计资料显示, 中风已成为我国人口的第二大死亡原因. 近 20 年来, 我国中风的发病率一直呈上升趋势. 缺血性中风是其中非常重要的一种, 它的主要病理改变是脑缺氧缺血导致神经元死亡, 从而影响脑功能. 星形胶质细胞是中枢神经系统中数量最多的细胞. 与神经元相比, 在同样的损伤情况下, 星形胶质细胞比神经元更能耐受脑缺氧缺血, 保持存活和功能<sup>[1]</sup>. 这种现象在在体脑缺氧缺血模型的半影区最为明显——大量神经元死亡, 星形胶质细胞却存活下来. 同时, 缺氧缺糖状态下共培养的星形胶质细胞还能促进神经元的存活<sup>[2]</sup>. 缺氧缺血

损伤后, 神经元和星形胶质细胞中保护/损伤相关信号转导通路的激活具有不同的时程变化, 作用也不完全一致, 反应了两种细胞在分子水平的不同反应. 这可能是决定神经元和星形胶质细胞对抗缺氧缺血损伤的能力差异的基础. 本文就缺氧缺血损伤后神

收稿日期: 2006-08-14; 接受日期: 2006-10-30

北京市自然科学基金资助课题 (No. 7051004, No. 7032026); 国家自然科学基金资助课题 (No. 30470543, No. 30270426)

\* 联系人: Tel: 010-82801166, E-mail: achy@bjmu.edu.cn

Received: August 14, 2006; Accepted: October 30, 2006

Supported by Beijing Natural Science Foundation (No. 7051004, No. 7032026) and National Natural Science Foundation of China (No. 30470543, No. 30270426)

\* Corresponding author: Tel: 010-82801166, E-mail: achy@bjmu.edu.cn

经元和星形胶质细胞中保护/损伤相关信号转导通路激活的情况进行了比较,尤其在反应时程上进行了系统的分析。

## 1 MAPK 信号转导通路

脑缺氧缺血后 MAPK (mitogen activated protein kinase) 的 3 条主要信号通路 ERK (extracellular signal-regulated kinase)、JNK ( $\sigma$ -Jun N-terminal kinase) 和 p38 (p38 MAPK) 在神经元和星形胶质细胞中都被激活。许多研究者利用缺血再灌注模型,证实脑缺氧缺血或缺血再灌注后损伤中心脑区 ERK 的激活主要发生在损伤后早期(2 min~ 2 h),阳性细胞以神经元为主<sup>[3,4]</sup>; JNK 的激活稍晚,主要在损伤后 30 min~ 6 h,以神经元为主<sup>[4,5]</sup>; p38 的激活更晚,在损伤后 2~ 4 d,以胶质细胞表达为主,包括星形胶质细胞和小胶质细胞<sup>[6]</sup>。另外,受损海马区域中 ERK 和 JNK 可能出现 2 次激活<sup>[4]</sup>。非致死性损伤(如 3 min 全脑缺血再灌注)导致海马区域 ERK 的 2 次激活,分别出现在缺血再灌注后 2 min 和 1~ 5 d;但不能激活 JNK。轻度致死性损伤(如 6 min 全脑缺血再灌注)导致 ERK 两次激活的持续时间延长;JNK 也出现两次激活:缺血再灌注后 10~ 30 min 和 1~ 5 d,但高峰晚于 ERK。更严重的缺血损伤(如 8 min、10 min 全脑缺血再灌注)只引起海马区域 ERK 的第一次激活;而 JNK 的两次激活均增强。应用抑制剂的实验结果证实,MAPK 的 3 条主要信号通路的激活都促进了神经元的死亡<sup>[3,5,7]</sup>。在未受损脑区的研究发现,未受损脑区磷酸化 ERK (ERK 激酶的活性形式)的表达以星形胶质细胞为主,不同于损伤中心区域以神经元表达为主的模式;未受损脑区星形胶质细胞中 ERK 的激活在损伤后 1 h 就可见,而损伤中心脑区星形胶质细胞中 ERK 激活则在损伤后 3 d 才明显<sup>[8]</sup>。利用体外培养的星形胶质细胞进行研究证实激活的 ERK 在星形胶质细胞中发挥保护作用<sup>[9]</sup>。可见,脑缺氧缺血后激活的 ERK 在神经元和星形胶质细胞中发挥不同的作用。

总结损伤中心脑区、半影区和未受损脑区神经元和星形胶质细胞中 ERK 激活的时程变化可知,在体脑缺氧缺血损伤的中心区域以神经元中 ERK 的早期激活为主,加剧了受损神经元的死亡;而未受损脑区以星形胶质细胞中 ERK 的早期激活为主,促进了星形胶质细胞的存活。神经元和星形胶质细胞中 ERK 激活的时程差异和作用的不同,可能是星形胶质细胞比神经元更耐受缺氧缺血的原因之一。

缺血耐受是指提前给予非致死性的短暂脑缺血(称为缺血预处理),对 1~ 7 d 后的严重致死性脑缺血产生部分保护作用。研究表明,缺血预处理后 30 min 星形胶质细胞中的 ERK 就被激活<sup>[10]</sup>。3 min 缺血预处理后再给予 8 或 10 min 致死性缺氧缺血,与单独的致死性缺氧缺血损伤相比,再灌注后 1~ 5 d 海马 CA1 区 ERK 激活(第二次激活)增强,而抑制 ERK 的第一次激活(再灌注后 2~ 10 min)对缺氧缺血损伤没有明显影响<sup>[11]</sup>。由此可知,再灌注后 1~ 5 d ERK 的激活参与了缺血耐受的形成,保护受损神经细胞。不同时间激活的 ERK 作用不同,可能是其下游通路的差异造成的。但也有研究表明,缺血预处理后给予致死性缺氧缺血损伤不能增强 ERK 的激活,这可能与所用动物种属和缺血预处理后再灌注的时间不同有关。缺血预处理能完全或部分逆转致死性缺氧缺血引起的海马区域 JNK 的激活<sup>[11]</sup>,说明 JNK 活性抑制可能也参与了缺血耐受的形成,保护受损的神经细胞。

## 2 PI3-K/Akt 信号转导通路

脑缺氧缺血后 Akt(又名 protein kinase B, PKB)的激活主要发生在损伤后 3~ 12 h,缺血损伤的半影区 Ser-473 磷酸化 Akt (Akt 激酶的活性形式)的表达显著增强,以星形胶质细胞为主;损伤中心脑区 Akt 却只有微弱的活性<sup>[12,13]</sup>。在海马神经元中 Akt 的激活呈现出双向变化:全脑缺血后海马中磷酸化 Akt 的表达量迅速降低,早于细胞色素 c 的释放和 caspase 的激活;再灌注 24 h 内磷酸化 Akt 的表达又迅速回升,显著高于基础水平,48 h 降至基础水平,至少持续到再灌注后 7 d<sup>[12-14]</sup>。利用 Akt 的抑制剂或激动剂研究发现,脑缺氧缺血后 Akt 的激活能促进神经元的存活。因此,脑缺氧缺血后磷酸化 Akt 的增强可能是内源性神经保护反应的结果,而以后 Akt 活性的降低则可能是神经元损伤所致。Gabryel 等(2004)利用体外培养的星形胶质细胞研究发现,缺氧缺糖后药物阿尼西坦(aniracetam)能激活 Akt,对星形胶质细胞起保护作用。在体脑缺氧缺血后半影区磷酸化 Akt 阳性星形胶质细胞存活也可能是 Akt 活性增强所致。但 Jiang 等(2002)利用 Akt 的抑制剂研究发现缺氧缺糖诱导 Akt 激活,促进星形胶质细胞死亡<sup>[9]</sup>。这可能与 2 个实验所用工具药作用特异性的差异有关。

缺血预处理也可诱导 Akt 的激酶活性增强。沙鼠 2 min 非致死性缺氧缺血导致再灌注 3 d 内,海马

CA1 区磷酸化 Akt 含量持续性升高. 缺血预处理后再给予致死性缺氧缺血再灌注, 海马中磷酸化 Akt 表达的时程发生变化: 缺氧缺血后 Akt 含量不降低; 再灌注后迅速升高, 但低于单纯致死性缺氧缺血时升高的程度; 再灌注后 1~7 d, 明显高于单纯致死性缺氧缺血再灌注组. 缺血预处理前脑室内给予 Akt 抑制剂能抑制缺血预处理的保护作用. 说明 Akt 激活可能参与了缺血耐受的形成. 但 Jones 等<sup>[10]</sup>在新生鼠缺氧预处理模型中却没有观察到磷酸化 Akt 表达量的升高. 未成年和成年动物神经细胞对缺氧缺血的反应不同可能是其原因.

### 3 JAK-STAT 信号转导通路

正常脑中神经元、星形胶质细胞和小胶质细胞都表达 Jak1 (Janus kinase 1) 和 Stat3 (signal transducer and activator of transcription 3). 局部脑缺血再灌注后, 神经元表达的 Jak1 逐渐降低至消失. 利用局部脑缺血再灌注模型进行的研究给出了受损程度不同区域中神经元 Stat3 激活的时间表: 损伤中心脑区神经元中 Stat3 的激活较早, 缺血再灌注后 1 h, 就出现磷酸化 Stat3 的表达, 高峰在缺血再灌注后 3.5 h; 半影区和未受损脑区神经元中 Stat3 的激活在缺血再灌注后 24 h 达高峰<sup>[15, 16]</sup>. 由未受损脑区神经元中 Stat3 激活的时间与 IL-6 表达上调的时间一致推测, 神经元中磷酸化 Stat3 的表达可能是被 IL-6 激活的, 参与保护受损的神经元<sup>[16, 17]</sup>.

缺血再灌注后星形胶质细胞中 Stat3 的激活时程与损伤程度有关: 损伤中心脑区 Stat3 的激活出现在再灌注后 1~12 h, 并且这些 Stat3 阳性的星形胶质细胞同时也表达 Jak1; 半影区的星形胶质细胞在缺血再灌注后 3~4 d 大量表达 Jak1, 细胞核内出现 Stat3 阳性染色, 并持续至少 2 周. 除了星形胶质细胞, 小胶质细胞也出现 JAK-STAT 的激活. 再灌注后 4 d, 一些 Stat3 阳性小胶质细胞也表达微弱的 Jak1; 缺血中心区域小胶质细胞中 Stat3 的阳性表达可持续到再灌注后 15 d. 可见, 星形胶质细胞中 Stat3 激活的时间晚于神经元, 与中枢神经系统损伤后胶质细胞激活的时间一致<sup>[15, 18]</sup>. 因此, 脑缺氧缺血后星形胶质细胞中 JAK-STAT 信号通路的激活参与了星形胶质细胞对损伤的反应. 也有研究认为, 缺血再灌注 48 h 后, 星形胶质细胞胞浆中开始出现 Stat3 的表达, 但激活的星形胶质细胞和小胶质细胞中没有磷酸化 Stat3 的表达<sup>[16]</sup>. 这可能与脑缺氧缺血的时间、观察的脑区不同有关.

脑缺氧缺血后, 除了 Stat3 表达发生变化以外, STAT 家族其他成员也可被激活, 发挥的作用也不尽相同. 例如, 利用大脑中动脉堵塞模型的研究发现, Stat1 磷酸化并转位入核; 免疫染色证实 Stat1 主要出现在 TUNEL 阳性神经元中; 并且 Stat1 基因敲除小鼠脑损伤体积明显小于野生型小鼠, 这些结果说明 Stat1 激活促进了神经细胞损伤<sup>[19]</sup>.

### 4 NF- $\kappa$ B 转录因子参与的信号通路

NF- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B) 作为转录因子, 能直接影响多种调节神经细胞存活/死亡的基因转录, 它的活性也受其他信号转导通路的影响, 它的作用很可能反应了多条信号转导通路的综合效应. 因此, 研究 NF- $\kappa$ B 在神经元和星形胶质细胞中激活的时程和作用对研究脑缺氧缺血尤为重要. 中枢神经系统几乎所有类型的细胞, 包括神经元、星形胶质细胞、小胶质细胞、少突胶质细胞和血管内皮细胞, 都能表达 NF- $\kappa$ B. NF- $\kappa$ B 的活性形式由 p50 和 p65 两个亚单位组成. 脑缺氧缺血诱导神经系统 NF- $\kappa$ B 激活, 表现为 NF- $\kappa$ B 两个亚单位表达量升高和 DNA 结合活性增强, 但不同研究观察到的 NF- $\kappa$ B 激活的时程并不一致. Carroll 等观察到, 局部脑缺血再灌注后 15~30 min, 损伤中心脑区 NF- $\kappa$ B 就明显激活, 可能出现在微血管内皮细胞<sup>[20]</sup>. 对 p50 亚单位的研究发现, 损伤中心脑区神经元 p50 的激活主要发生在脑缺血再灌注后 6~48 h, 高峰在 24 h; 海马神经元 p50 的激活可延长到再灌注后 72 h, 此时半影区 p50 的 DNA 结合活性也增强<sup>[21, 22]</sup>. 对 p65 亚单位的研究发现, 缺血 1~24 h, 损伤中心脑区出现 p65 阳性细胞, 可能是神经元、星形胶质细胞和血管内皮细胞. 缺血 6 和 12 h, 损伤中心脑区神经元和缺血 24 h 半影区神经元 p65 表达上调, 但 DNA 结合活性不变. 缺血后 4~15 d, 损伤中心脑区胶质细胞 p65 表达上调<sup>[20]</sup>. 脑缺氧缺血诱导 NF- $\kappa$ B 激活, 可调节多种基因转录, 参与调控神经元的存活与死亡. 但 NF- $\kappa$ B 在脑缺氧缺血后神经元的死亡和存活中的作用尚存争议. 有些研究认为, NF- $\kappa$ B 能促进受损神经元死亡. p50 基因敲除小鼠 (p50<sup>-/-</sup>) 缺血再灌注后 20 h, p50<sup>-/-</sup> 小鼠损伤侧脑梗塞面积明显小于野生型小鼠, 受损程度也小<sup>[22]</sup>. 而另一些研究认为, NF- $\kappa$ B 能保护神经元免受损伤. 小鼠大脑中动脉堵塞模型中, Duckworth 等发现, p50 基因敲除加剧了脑损伤<sup>[23]</sup>. NF- $\kappa$ B 在脑缺氧缺血后星形胶质细胞中作用的研究也不多见. 因此, 脑缺氧缺血后 NF- $\kappa$ B 激活的作用有待进一步研究.

## 5 其他参与脑缺氧缺血信号转导通路

脑缺氧缺血后 PKC (protein kinase C) 也可被激活, 各亚型发挥不同的作用. Battaini 等(2001) 在中风病人的研究发现, 脑梗塞的半影区 PKC $\gamma$  表达量升高, 梗塞中心区域 PKC $\beta$  表达升高. Bright 等(2004) 对海马脑片缺氧缺糖模型的研究发现, 抑制 PKC $\delta$  活性能缩小局部缺氧缺血后脑梗塞的面积. Ca<sup>2+</sup>/钙调蛋白依赖的蛋白激酶也可被脑缺氧缺血激活. Aronowski 等(1996) 短暂全脑缺血 20 min 后, 大鼠脑内 Ca<sup>2+</sup>/钙调蛋白依赖的蛋白激酶 II 升高 3 倍. 腺苷与其受体结合激活的信号通路 PKA、WNT 等信号通路在脑缺氧缺血损伤后也被激活, 并参与调控神经元的存活和死亡<sup>[24-26]</sup>. 脑缺氧缺血后, 这些信号转导通路在不同的时程激活, 参与构筑调节神经细胞存活/死亡的信号转导通路网络.

综述各信号转导通路在脑缺氧缺血损伤后激活的时程, 我们可以看出, 同一信号转导通路在受损程度不同脑区的神经元和星形胶质细胞中激活的时程不同. 并且不同的信号转导通路之间尚可相互影响. 例如, 激活的 Akt 可通过抑制 JNK 信号通路而发挥神经保护作用<sup>[27]</sup>. Stat1 可能通过抑制 Akt 发挥促损伤作用<sup>[19]</sup>. 这些信号转导路的综合作用可能是神经元和星形胶质细胞对脑缺氧缺血耐受力不一致的基础.

## 6 结语

脑缺氧缺血损伤激活神经元和星形胶质细胞中多条信号转导通路, 导致一系列病理生理改变, 包括神经元和星形胶质细胞的死亡、损伤、及对损伤的抵抗. 虽然多数信号转导通路在神经元和星形胶质细胞均被激活, 但它们的表达呈现出不同的时程变化, 并且发挥的作用也不尽相同. 对这些信号转导路的比较研究, 可以更加透彻地阐明各通路的作用、意义; 指导我们采取相应的策略来更好的保护受损伤的神经细胞, 为中风的临床治疗提供理论依据.

### 参考文献 (References)

- [ 1 ] Yu A C, Wong H K, Yung H W, *et al.* Ischemia induced apoptosis in primary culture of astrocytes[J]. *Glia*, 2001, **35**(2): 121-130
- [ 2 ] Huang R, Sochocka E, Hertz L. Cell culture studies of the role of elevated extracellular glutamate and K<sup>+</sup> in neuronal cell death during and after anoxia/ischemia[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 1997, **21**(2): 129-134
- [ 3 ] Wang Z Q, Wu D C, Huang F P, *et al.* Inhibition of MEK/ERK1/2 pathway reduces proinflammatory cytokine interleukin-1 expression in focal cerebral ischemia[J]. *Brain Res*, 2004, **996**(1): 55-66
- [ 4 ] Gu Z, Jiang Q, Zhang G. Extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation in hippocampus after cerebral ischemia may not interfere with postischemic cell death[J]. *Brain Res*, 2001, **901**(1): 79-84
- [ 5 ] Okuno S, Saito A, Hayashi T, *et al.* The c-Jun N-terminal protein kinase signaling pathway mediates Bax activation and subsequent neuronal apoptosis through interaction with Bim after transient focal cerebral ischemia[J]. *J Neurosci*, 2004, **24**(36): 7879-7887
- [ 6 ] Piao C S, Che Y, Han P L, *et al.* Delayed and differential induction of p38 MAPK isoforms in microglia and astrocytes in the brain after transient global ischemia[J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 2002, **107**(2): 137-144
- [ 7 ] Piao C S, Kim J B, Han P L, *et al.* Administration of the p38 MAPK inhibitor SB203580: affords brain protection with a wide therapeutic window against focal ischemic insult[J]. *J Neurosci Res*, 2003, **73**(4): 537-544
- [ 8 ] Wang X, Zhu C, Qiu L, *et al.* Activation of ERK1/2 after neonatal rat cerebral hypoxia-ischemia[J]. *J Neurochem*, 2003, **86**(2): 351-362
- [ 9 ] Jiang Z, Zhang Y, Chen X, *et al.* Activation of Erk1/2 and Akt in astrocytes under ischemia[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, **294**(4): 726-733
- [ 10 ] Jones N M, Bergeron M. Hypoxia-induced ischemic tolerance in neonatal rat brain involves enhanced ERK1/2 signalling[J]. *J Neurochem*, 2004, **89**(1): 157-167
- [ 11 ] Gu Z, Qian J, Zhang G. Extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation in hippocampus after cerebral ischemia may not interfere with postischemic cell death[J]. *Brain Res*, 2001, **901**(1): 79-84
- [ 12 ] Choi J S, Park H J, Kim H Y, *et al.* Phosphorylation of PTEN and Akt in astrocytes of the rat hippocampus following transient forebrain ischemia[J]. *Cell Tissue Res*, 2005, **319**(3): 359-366
- [ 13 ] Kawano T, Fukunaga K, Takeuchi Y, *et al.* Neuroprotective effect of sodium orthovanadate on delayed neuronal death after transient forebrain ischemia in gerbil hippocampus[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2001, **21**(11): 1268-1280
- [ 14 ] Ouyang Y B, Tan Y, Comb M, *et al.* Survival- and death-promoting events after transient cerebral ischemia: phosphorylation of Akt, release of cytochrome C, and activation of caspase-like proteases[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1999, **19**(10): 1126-1135
- [ 15 ] Justicia C, Gabriel C, Planas A M. Activation of the JAK/STAT pathway following transient focal cerebral ischemia: signaling through Jak1 and Stat3 in astrocytes[J]. *Glia*, 2000, **30**(3): 253-270
- [ 16 ] Suzuki S, Tanaka K, Nogawa S, *et al.* Phosphorylation of signal transducer and activator of transcription 3 (Stat3) after focal cerebral ischemia in rats[J]. *Exp Neurol*, 2001, **170**(1): 63-71
- [ 17 ] Yamashita T, Sawamoto K, Suzuki S, *et al.* Blockade of interleukin-6 signaling aggravates ischemic cerebral damage in mice: possible involvement of Stat3 activation in the protection of neurons[J]. *J Neurochem*, 2005, **94**(2): 459-468
- [ 18 ] Choi J S, Kim S Y, Cha J H, *et al.* Upregulation of gp130 and STAT3 activation in the rat hippocampus following transient forebrain ischemia[J]. *Glia*, 2003, **41**(3): 237-246

- [19] Takagi Y, Harada J, Chiarugi A, *et al.* STAT1 is activated in neurons after ischemia and contributes to ischemic brain injury[J]. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2002, **22**(11): 1311-1318
- [20] 崔睿. NF- $\kappa$ B 与脑缺氧、缺血再灌注损伤[J]. 《国外医学》麻醉学与复苏分册 (Cui Rui. NF- $\kappa$ B and injury of brain ischemia/ischemia reperfusion [J]). *Foreign Med Sci (Anesthesiol Resuscitation)*, 2002, **23**(5): 264-266
- [21] Clemens J A, Stephenson D T, Dixon E P, *et al.* Global cerebral ischemia activates nuclear factor- $\kappa$ B prior to evidence of DNA fragmentation[J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 1997, **48**(2): 187-196
- [22] Schneider A, Martir-Villalba A, Weih F, *et al.* NF- $\kappa$ B is activated and promotes cell death in focal cerebral ischemia[J]. *Nat Med*, 1999, **5**(5): 554-559
- [23] Duckworth E A, Butler T, Collier L, *et al.* NF- $\kappa$ B protects neurons from ischemic injury after middle cerebral artery occlusion in mice[J]. *Brain Res*, 2006, **1088**(1): 167-175
- [24] Hasko G, Pacher P, Vizi E S, *et al.* Adenosine receptor signaling in the brain immune system[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2005, **26**(10): 511-516
- [25] Domanska Janik K. Protein serine/threonine kinases (PKA, PKC and CaMKII) involved in ischemic brain pathology[J]. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 1996, **56**(2): 579-585
- [26] Chong Z Z, Maiese K. Targeting WNT, protein kinase B, and mitochondrial membrane integrity to foster cellular survival in the nervous system[J]. *Histol Histopathol*, 2004, **19**(2): 495-504
- [27] Zhang Q G, Wang X T, Han D, *et al.* Akt inhibits MLK3/JNK3 signaling by inactivating Rac1: a protective mechanism against ischemic brain injury[J]. *J Neurochem*, 2006, **98**(6): 1886-1898

## 疱疹病毒 *LAT* 微小 RNA 调控细胞自杀

引起唇疱疹的单纯疱疹病毒(HSV-1),用短的双链 RNA 智胜了细胞防御措施.新的研究提示,这便是 HSV-1 所以能无限期地居住在宿主体内的原因.科学家可能会用破坏 HSV-1 的这个机制而找到一个方法来永久根除人疱疹病毒感染.HSV-1 以及其近亲,可引起生殖器疱疹的 HSV-2 都可感染定位于脑与脊髓外的神经细胞.人一旦感染了 HSV-1 和 HSV-2,便会进入潜伏状态,某些人会间歇地引起发疹.HSV-1 与 HSV-2 所以能成功地长期居留于人体的原因是:免疫系统引起通常导致感染疱疹病毒的细胞自我牺牲,而 HSV-1 与 HSV-2 则能阻止免疫系统的这种作用.6年前,研究者发现一种病毒基因,称为潜伏相关转录物基因(LAT),LAT 似乎调整 HSV-1 的容量使之降低.然而,经过多年搜寻,科学家仍未能定位任何 LAT 编码的蛋白质,而这种蛋白质会提供线索来说明,LAT 对细胞如何发挥其维持生命的作用.传统上,科学家测定一个基因编码什么蛋白质,是用搜寻常长度 RNA 转录物的方法来进行的,该转录物将基因信息翻译成其产物.然而,某些研究者采取不同的研究方法.他们假设 LAT 的产物不是一个蛋白质,而是一个微小的双链 RNA 片段,它可以用细胞中的酶由一个较长的转录物切割而得.新近的研究提示,细胞以及某些病原体用微小 RNAs 来调控各种各样的细胞过程.为了研究这个问题,研究者研究了实验室生长的细胞.在某些实验室生长细胞中,研究者关闭了切酶(dicer)的生产,切酶将长链 RNA 加工成微小 RNAs.然后,他们将 LAT 加入到所有的细胞中去.科学家将细胞浸泡在一种启动细胞自杀的化学品中,那些没有切酶的细胞都死亡了,而在这种化学品的猛烈攻击下,有切酶的细胞都幸存了下来,提示切酶加工微小 RNA 给细胞以支持能力.下一步,研究者用计算机程序来扫描 LAT,得到了具有微小 RNAs 序列特征的部分.该研究组将前导一候选微小 RNA 插入细胞,然后加入上述的诱导自杀的化学品.这种微小 RNA 的小片段维持着细胞的生存.在先前的研究中,研究者已经表明,有一段小的、双链 RNA 有时能抑制有互补序列基因的作用,此现象称为 RNA 干扰.为了测定 LAT 微小 RNA 可能作用于哪个或哪些基因,研究者用另一个计算程序来搜寻互补的 DNA 片段.他们发现,微小 RNA 与称为 TGF- $\beta$  和 SMAD3 的这两个基因的部分相匹配,这两个基因已知可调控细胞自杀.研究者在即将出版的 Nature 上报道说,LAT 微小 RNA 可沉默这两个基因的作用.

(李潇摘译自 C. Brownlee: Science News, June 3, 2006, Vol. 169, p. 339)