

# 活性氧信号传导作用的研究进展

邱 嵘 郑荣梁\*

(兰州大学生命科学学院, 兰州 730000)

**摘要** 活性氧的信号传导作用已经为大量研究结果所证实, 氧化还原修饰靶分子是其信号传导的主要机制. 活性氧的信号传导作用几乎与所有已知的信号传导途径相关, 蛋白酪氨酸激酶、蛋白激酶 C、分裂刺激因子激活的蛋白激酶、转录因子 NF- $\kappa$ B、AP-1 及  $\text{Ca}^{2+}$ 、鸟苷酸昔等信号分子都参与活性氧的信号传导作用. 但是, 有关活性氧信号传导作用还有许多问题有待阐明.

**关键词** 活性氧, 信号传导, 氧化还原, 磷酸化/去磷酸化, 转录因子  $\text{Ca}^{2+}$ , cGMP

**学科分类号** Q691

活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 是生物体内产生的超氧阴离子 ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ )、过氧化氢 ( $\text{H}_2\text{O}_2$ )、羟自由基 ( $\text{HO}\cdot$ )、一氧化氮 ( $\text{NO}\cdot$ ) 等活性含氧化合物的总称. 90 年代以来, 大量研究结果显示 ROS 参与神经、内分泌、循环、免疫等系统的生理调节<sup>[1]</sup>, 在细胞稳态的调节等细胞生命活动中作为第二信使参与多种因子细胞生物学效应的启动<sup>[2,3]</sup>. 近年来, 有关 ROS 信号传导机理的研究取得了长足的进展, 本文对此加以综述.

## 1 氧化还原修饰是 ROS 信号传导的主要机制

目前, 人们公认的信号分子传递信号的机制往往是通过信号分子与靶分子非共价结合或对靶分子的磷酸化或去磷酸化修饰引起靶分子空间结构和活性的变化来传递信号. ROS 是一类新发现的信号分子, 它们化学性质活泼, 容易引发氧化还原反应. 事实上, 它们正是通过氧化还原修饰靶分子来传递信号. 在原核细胞中, ROS 可直接氧化还原修饰作为其特异性“受体”或“感受器 (sensor)”的转录因子<sup>[4]</sup>. 例如, 大肠杆菌的转录因子 Sox RS 和 Oxy R 分别为  $\text{O}_2^{\cdot-}$  和  $\text{H}_2\text{O}_2$  的感受器. 当大肠杆菌从无氧代谢转为有氧代谢时, 有氧代谢过程产生的  $\text{O}_2^{\cdot-}$  和  $\text{H}_2\text{O}_2$  分别氧化修饰 Sox RS 的铁硫中心和 Oxy R 特定 Cys 残基的巯基, 激活 Sox RS 和 Oxy R, 诱导超氧化物歧化酶 Sod A 和过氧化氢酶 HPI 表达, 反馈调节细胞内的氧化还原平衡, 消除有氧代谢产生的 ROS 造成的氧化胁迫<sup>[5]</sup>. ROS 在真核生物中的信号传导机制比较复杂, 目前人们在真核细胞中还未发现特定的 ROS 感受器. 然而有实验证据显示, ROS 通过氧化还原修饰或硝化

修饰靶分子活性中心的巯基或血红素铁来传导信号<sup>[2,3,6,7]</sup>, 以氧化型谷胱甘肽 (GSSG) 与还原型谷胱甘肽 (GSH) 相对含量为标志的细胞氧化还原状态参与了 ROS 的信号传导<sup>[2]</sup>. 例如,  $\text{NO}\cdot$  与鸟苷酸环化酶活性中心的血红素铁形成亚硝酰复合物, 激活鸟苷酸环化酶, 升高细胞内 cGMP 水平, 传递相关刺激信号<sup>[6]</sup>; 上皮生长因子作用于细胞时产生的  $\text{O}_2^{\cdot-}$  氧化还原修饰蛋白酪氨酸磷酸酶第 215 位点的 Cys, 抑制该酶活性<sup>[7]</sup>, 产生的  $\text{H}_2\text{O}_2$  氧化还原修饰蛋白酪氨酸激酶, 激活该酶<sup>[8]</sup>.

## 2 ROS 的信号传导途径具有多样性

现有资料表明: ROS 的信号传导途径具有细胞种类和刺激因子特异性, 不同的细胞、不同的细胞生理调节过程所激活的 ROS 相关的信号分子不同. 总之, ROS 的信号传导可能通过下列途径实现:

### 2.1 蛋白质磷酸化、去磷酸化相关途径

外源 ROS 的加入或细胞受刺激后 ROS 的产生常常会引起细胞内某些蛋白激酶活性的变化, 从而激发一系列磷酸化、去磷酸化反应的信号传递过程. 有证据显示, ROS 的信号传导与下列蛋白激酶/磷酸酶有关:

**2.1.1 蛋白酪氨酸激酶/磷酸酶:** 与受体偶联的膜结合蛋白酪氨酸激酶 (PTK) 相关的信号传导过程在细胞增殖调控等生命活动中有重要作用. ROS 的多种信号传导作用与该激酶/磷酸酶有关. 例如,

\* 通讯联系人.

Tel: 0931-8912563, 8911136, E-mail: Zhengrl@lzu.edu.cn

收稿日期: 2000-05-22, 接受日期: 2000-07-07

肾小球膜细胞与细胞外基质相互作用过程中产生的  $\text{H}_2\text{O}_2$  激活蛋白酪氨酸激酶<sup>[9]</sup>; 上皮生长因子与上皮生长因子受体结合诱导的  $\text{H}_2\text{O}_2$  和  $\text{O}_2^{\cdot-}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$  激活蛋白酪氨酸激酶,  $\text{O}_2^{\cdot-}$  抑制蛋白酪氨酸磷酸酶<sup>[7,8]</sup>.

**2.1.2 蛋白激酶 C:** 蛋白激酶 C (PKC) 的非活化形式几乎存在于除脑组织外的所有组织细胞质中, 被激活后, PKC 引发一系列蛋白质磷酸化相关的级联信号传导过程. ROS 的某些信号传导过程通过激活蛋白激酶 C 实现<sup>[10,11]</sup>. 例如,  $\text{H}_2\text{O}_2$  传导脑动脉肌细胞收缩的信号与蛋白激酶 C 密切相关<sup>[10]</sup>;  $\text{NO}\cdot$  激活肝细胞蛋白激酶 C 诱导肝细胞顶侧细胞骨架松弛<sup>[11]</sup>.

**2.1.3 分裂因子激活的蛋白激酶:** 分裂因子激活的蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 相关的信号传导途径的核心是下列三种激酶: MAPKKK, MAPKK, MAPK, 它们依次磷酸化特异的丝/苏氨酸残基激活, 被激活的 MAPK 磷酸化并激活多种下游底物. 例如, Gotoh 等<sup>[12]</sup> 研究肿瘤坏死因子诱导 293 细胞凋亡信号传递过程时, 发现 ROS 的产生介导一种分裂因子激活蛋白激酶激酶 (mitogen activated kinase kinase kinase).

## 2.2 转录因子相关途径

**2.2.1 转录因子 NF- $\kappa$ B:** 有活性的转录因子 NF- $\kappa$ B 为由 p50 和 p65 二个亚基组成的异二聚体. 未激活的 NF- $\kappa$ B 在异二聚体上还结合着抑制亚基 I $\kappa$ B, 在激活信号的作用下, 无活性的 NF- $\kappa$ B 释放抑制亚基, 转变为有活性的异二聚体. 有大量证据显示,  $\text{H}_2\text{O}_2$  和  $\text{O}_2^{\cdot-}$  通过激活 NF- $\kappa$ B 传导信号<sup>[13,14]</sup>;  $\text{NO}\cdot$  可通过稳定 NF- $\kappa$ B 抑制亚基抑制 NF $\kappa$ B 的激活<sup>[15]</sup>.

**2.2.2 转录因子 AP-1:** 转录因子 AP-1 是由原癌基因 *c-jun* 和 *c-fos* 表达产物组成的异二聚体. 许多 ROS 相关的信号传导通过激活 AP-1 完成. 例如, ROS 诱导大鼠肺上皮细胞 *c-fos* 和 *c-jun* mRNA 水平上升、AP-1 含量增多、AP-1 活性增强<sup>[16]</sup>; 血管紧张素 II 受体激活产生的 ROS 激活 c-Jun 氨基端激酶<sup>[17]</sup>.

## 2.3 $\text{Ca}^{2+}$ 相关途径

细胞内游离  $\text{Ca}^{2+}$  浓度的变化与细胞的多种生物学效应密切相关. 细胞质内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度取决于细胞膜上的  $\text{Ca}^{2+}$  泵、 $\text{Ca}^{2+}$  通道活性或开放程度、内

质网等细胞器膜上  $\text{Ca}^{2+}$  运转系统的激活程度和细胞质内  $\text{Ca}^{2+}$  结合蛋白活性. ROS 对上述调节因素都表现一定的调控作用. 例如, EGF 作用于人角质细胞 HaCa T 细胞,  $\text{H}_2\text{O}_2$  和  $\text{O}_2^{\cdot-}$  诱导人和大鼠内皮细胞凋亡的信号传导过程都发生细胞质内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度的瞬时升高<sup>[18,19]</sup>;  $\text{H}_2\text{O}_2$  影响肌质网  $\text{Ca}^{2+}$  通道<sup>[19]</sup>.

## 2.4 环鸟苷酸相关途径

环鸟苷酸 (cGMP) 是一种重要的第二信使, 其产生取决于细胞内鸟苷酸环化酶的活性. 一氧化氮、过氧化氢和超氧阴离子都可影响该酶活性<sup>[3]</sup>. 一氧化氮与过氧化氢激活可溶性鸟苷环化酶 (soluble guanylate cyclase, sGC), 而超氧阴离子抑制可溶性鸟苷酸环化酶<sup>[20]</sup>.

## 3 结束语

目前, 对 ROS 信号传导机理的研究多集中于活性氧直接作用于细胞, 或干扰细胞氧化还原状态时细胞发生的生理变化, 以及在某种细胞因子作用下细胞内 ROS 的产生与特定信号分子 (如 TPK, MAPK) 关系的探讨. 虽然人们对自由基信号传导作用已经有所认识, 但是, 要彻底搞清自由基信号传导的机理并使之服务于人类, 还有许多问题有待解决. 例如, 作为第二信使的 ROS 是如何产生的? 直接刺激 ROS 产生的信号分子与 ROS 直接作用的下游信号分子为何? ROS 作用于靶分子的确切位点在哪儿? 以 GSSG/GSH 相对含量为标志的氧化还原状态在 ROS 的信号传导作用中究竟扮演什么角色? 要回答上述问题, 仍需投入大量的人力物力.

## 参 考 文 献

- 1 钟慈声, 孙安阳. 一氧化氮的生物医学. 上海: 上海医科大学出版社, 1997. 3~250  
Zhong C S, Sun A Y. Biomedicine of Nitric Oxide. Shanghai: Shanghai Medical University Press, 1997. 3~250
- 2 Burdon R H. Superoxide and hydrogen peroxide in relation to mammalian cell proliferation. Free Radic Biol Med, 1995, 18 (4): 775~794
- 3 Rhee S G. Redox signaling: Hydrogen peroxide as intracellular messenger. Exp Mol Med, 1999, 31 (1): 53~59
- 4 Zheng M, Storz G. Redox sensing by prokaryotic transcription factors. Biochem Pharmacol, 2000, 59 (1): 1~6
- 5 Iuchi S, Weiner L. Cellular and molecular physiology of *E. coli* in the adaption to aerobic environment. J Biochem (Tokyo), 1996, 120 (6): 1055~1063
- 6 Wink D A, Mitchell J B. Chemical biology of nitric oxide: insight

- into regulatory, cytotoxic, and cytoprotective mechanisms of nitric oxide. *Free Radic Biol Med*, 1998, **25** (4/5): 434~ 456
- 7 Barrett W C, DeGnore J P, Keng Y F, *et al.* Role of superoxide anion in signal transduction mediated by reversible regulation of protein tyrosine phosphatase 1B. *J Biol Chem*, 1999, **274** (49): 34543~ 34546
  - 8 Bae Y S, Kang S W, Seo M S, *et al.* Epidermal growth factor (EGF) -induced generation of hydrogen peroxide. Role in EGF receptor-mediated tyrosine phosphorylation. *J Biol Chem*, 1997, **272** (1): 217~ 221
  - 9 Zent R, Ailenberg M, Downey G P, *et al.* ROS stimulate reorganization of mesangial cell collagen gels by tyrosine kinase signaling. *Am J Physiol*, 1999, **276** (2): F278~ F287
  - 10 Yermolaieva O, Brot N, Weissbach H, *et al.* Reactive oxygen species and nitric oxide mediate plasticity of neuronal calcium signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97** (1): 448~ 453
  - 11 Burgstahler A D, Nathanson M H. NO modulates the apicolateral cytoskeleton of isolated hepatocytes by a PKC- dependent, cGMP-independent mechanism. *Am J Physiol*, 1995, **269** (5-1): D789 ~ D799
  - 12 Gotoh Y, Cooper J A. Reactive oxygen species and dimerization induced activation of apoptosis signal regulating kinase in tumor necrosis factor- $\alpha$  signal transduction. *J Biol Chem*, 1998, **273** (28): 17477~ 17482
  - 13 Rahman A, Kefer J, Bando M, *et al.* E-selectin expression in human endothelial cells by TNF- $\alpha$  induced oxidants generation and NF- $\kappa$ B activation. *Am J Physiol*, 1998, **275** (3-1): L533~ L544
  - 14 Legrand P S, Maniglia S, Boelaert J R, *et al.* Activation of the transcription NF- $\kappa$ B in lipopolysaccharide-stimulated U937 cells. *Biochem Pharmacol*, 1997, **53** (3): 339~ 346
  - 15 Peng H B, Libby P, Liao J K. Induction and stabilization of I $\kappa$ B $\alpha$  by nitric oxide mediated inhibition of NF- $\kappa$ B. *J Biol Chem*, 1995, **270** (23): 14214~ 14219
  - 16 Janssen Y M, Matalon S, Mossman B T. Differential induction of c-fos, c-jun, and apoptosis in lung epithelial cells exposed to ROS or RNS. *Am J Physiol*, 1997, **273** (4-1): L789~ L794
  - 17 Wen Y, Scott S, Liu Y, *et al.* Evidence that angiotensin II and lipoxygenase products activate c-jun NH2-terminal kinase. *Circ Res*, 1997, **81** (5): 651~ 655
  - 18 Goldman R, Moshonov S, Chen X, *et al.* Crosstalk between elevation of [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>, reactive oxygen species generation and phospholipase A2 stimulation in a human keratinocyte cell line. *Adv Exp Med Biol*, 1997, **433** (1): 41~ 45
  - 19 Volk T, Hensel M, Kox W. Transients Ca<sup>2+</sup> changes in endothelial cells induced by low doses of reactive oxygen species: role of hydrogen peroxide. *Mol Cell Biochem*, 1997, **171** (1~ 2): 11~ 21
  - 20 Cherry P D, Omar H A, Farrel K A, *et al.* Superoxide anion inhibits cGMP-associated bovine pulmonary arterial relaxation. *Am J Physiol*, 1990, **259** (3-2): H1056~ H1062

## Advances of Signal Transduction of Reactive Oxygen Species

QIU Rong, ZHENG Rong-Liang\*

(Bioscience Academy of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

**Abstract** Signal transduction of reactive oxygen species (ROS) has been of great interest recent years. ROS may signal through oxidation or reduction of specific groups such as cystein residues or redox-active iron center on certain biomolecules, or through modulating cellular redox status in different cell types. There were many documents indicating that signal pathway of ROS associate with some well-known regulating molecules as following protein tyrosine kinase (PTK), protein kinase C (PKC), mitogen activated protein kinase (MAPK), nuclear factor NF- $\kappa$ B, AP-1 and Ca<sup>2+</sup>, cGMP. Although great advances of signal transduction of reactive oxygen species has been taken in recent years, there are many important questions remained to be answer in future.

**Key words** ROS, signal transduction, nuclear factors, Ca<sup>2+</sup>, cGMP

\* Corresponding author. Tel: 86-931-8912563, 8911136, E-mail: Zhengrl@lzu.edu.cn

Received: May 22, 2000 Accepted: July 7, 2000