

I κ BL: I κ B 家族的成员之一? *

王 涛 李志伟 **

(吉林大学药学院, 组合化学与创新药物研究中心, 长春 130021)

摘要 I κ B 家族是一组能够与转录因子 NF- κ B 直接结合并调节 NF- κ B 活力的蛋白. I κ B 蛋白结构上的普遍特点是拥有负责与 NF- κ B 结合的多个锚蛋白(ankyrin)重复序列. I κ BL 包含 ankyrin 的重复序列并且能够抑制 LPS 诱导的 NF- κ B 激活. 然而, I κ BL 与 NF- κ B 能否直接结合仍不确定. 本文综述了 I κ B 家族成员结构和功能上的特点, 并分析了 I κ BL 是否应被视为 I κ B 家族成员之一.

关键词 I κ BL, I κ Bs, NF- κ B

学科分类号 Q26, Q71

DOI: 10.16476/j.pibb.2015.0157

NF- κ B 调节细胞存活、增殖并参与众多炎症反应, NF- κ B 信号通路也是慢性炎症导致癌症的途径之一^[1]. 因此, NF- κ B 在人的病理生理过程中起着重要的作用. 哺乳动物细胞中 NF- κ B 家族包括 5 个成员: RelA/P65、RelB、c-Rel、P50 和 P52^[2]. 它们的 N 端均包含一个 Rel 的同源结构域 (rel homology domain, RHD). RHD 包含约 300 个氨基酸, 并负责多种关键功能, 包括亚基间相互作用以形成活性二聚体、NF- κ B 的核定位、DNA 的结合及与 I κ Bs 的相互作用^[3]. 细胞外刺激信号通过 IKK-I κ B-NF- κ B 信号通路, 传递至 NF- κ B 并激活, 进而调节数以百计的基因转录. 通过调节这些包括多种受体、细胞因子、黏附分子、生长因子、凋亡调节分子、抗原提呈分子和其他转录因子的基因表达^[4], NF- κ B 信号通路影响细胞和组织的多种关键功能, 包括细胞生存、细胞增殖、细胞应激反应、固有免疫和炎症反应. NF- κ B 的调节紊乱与多种人类或动物的疾病相关, 尤其是慢性炎症、免疫缺陷和癌症^[5]. 所以对 NF- κ B 的调控要求 NF- κ B 对于细胞周围环境的变化产生快速且适量的应答, 这对细胞维持其生理状态的稳定至关重要. 而 NF- κ B 这种精确的应答方式与其调控分子 I κ Bs 的功能密不可分.

1 I κ B 家族

细胞对 NF- κ B 活性的调控主要通过 I κ Bs 来完成. I κ Bs 是含有多个锚蛋白重复区域 (ankyrin repeat domain, ARD) 且与 NF- κ B 直接结合并调节 NF- κ B 功能的一类分子. 已确定的 I κ Bs 家族成员包括 I κ B α 、I κ B β 、I κ B ϵ 、I κ B ζ 、Bcl-3、I κ Bns (I κ B δ)、p100 和 p105 八个成员(图 1). I κ Bs 广泛表达在多种细胞中. 多种 I κ Bs 分子在不同组织、不同阶段、不同程度上调节 NF- κ B 的活性. I κ Bs 家族成员可分为三种类型. 第一类是典型的 I κ Bs, 包括 I κ B α 、I κ B ϵ 和定位于胞浆中的 I κ B β . 这三种 I κ Bs 与胞浆中的 NF- κ B 结合而封闭 NF- κ B 的活性. 在细胞受到相应刺激后, I κ Bs 可被 IKK 复合物磷酸化. 磷酸化的 I κ Bs 通过泛素化标记之后, 被 26S 蛋白酶体识别并降解, 从而允许自由的 NF- κ B 进入核内启动下游基因转录. 基因敲除实验表明, 这三种 I κ Bs 有着不同的生理功能. I κ B α 敲

* 国家自然科学基金(81071743), 吉林大学唐敖庆教授启动资金和吉林省人才开发基金(802110000432)资助项目.

** 通讯联系人.

Tel: 0431-85619260, E-mail: zhiweili@jlu.edu.cn

收稿日期: 2015-05-25, 接受日期: 2015-06-30

除鼠展现出严重的发育不全、皮肤疾病和粒细胞增生, 并且在出生后 7~8 天死亡^[6-7], 而 $I\kappa B\beta$ 或 $I\kappa B\epsilon$ 敲除鼠则正常发育并且没有表现出明显的表型缺陷^[8-9]. 这表明 $I\kappa B\alpha$ 的关键功能不可替代. 然而, 用 $I\kappa B\beta$ 替换掉 $I\kappa B\alpha$ 的基因敲入鼠可正常发育并无明显异常^[10]. 这表明 $I\kappa B\alpha$ 和 $I\kappa B\beta$ 的生物化学活性可能差别不大, 它们相异的表达方式才是它们不同功能的来源. 随着越来越多的 $I\kappa Bs$ 成员被鉴定, 人们认识到 $I\kappa Bs$ 家族成员可形成更繁杂的网络. 尤其是第二类 $I\kappa Bs$, 即非典型的 $I\kappa Bs$, 包括定位于核内的 $I\kappa B\beta$ 、 $I\kappa B\zeta$ 、 $Bcl-3$ 和 $I\kappa Bns$, 它们以各自独特的方式在核内与 $NF-\kappa B$ 结合, 抑

制或促进 $NF-\kappa B$ 的转录功能. 各种非典型 $I\kappa Bs$ 调节 $NF-\kappa B$ 的方式将在下文对 $I\kappa BL$ 的分析中介绍. 第三类 $I\kappa Bs$ 是 $p52$ 和 $p50$ 的前体蛋白 $p100$ 和 $p105$, 这两种 $I\kappa B$ 分子可以在细胞质中与 $NF-\kappa B$ 结合并抑制 $NF-\kappa B$ 向核内的转移. $I\kappa B\alpha^{-/-}I\kappa B\beta^{KO}I\kappa B\epsilon^{KO}$ 细胞中 $NF-\kappa B$ 仍旧主要分布于细胞质中^[11], 这可能即是第三类 $I\kappa Bs$ 在发挥其相应的功能. 因此, 这两种 $I\kappa Bs$ 更类似于第一类 $I\kappa Bs$. 然而, 它们是以前体蛋白而不是成熟蛋白的形式表达的. 此外, $p105$ 的 C 端可以以成熟蛋白的形式独立表达, 称为 $I\kappa B\gamma$ ^[12-13].

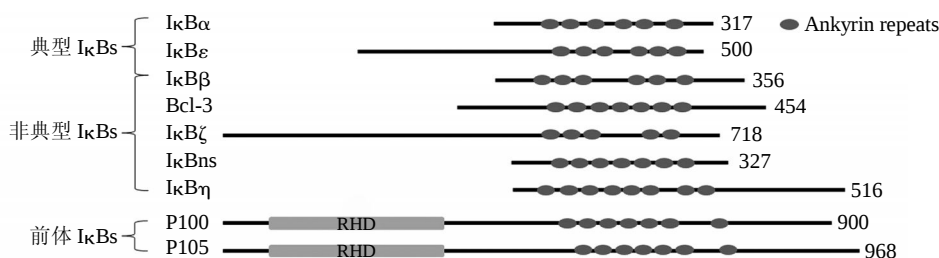


Fig. 1 Human $I\kappa B$ family, which consists of eight well known $I\kappa Bs$ and one new identified member, $I\kappa B\eta$ ^[14-15]

图 1 人 $I\kappa B$ 家族 8 种确定的 $I\kappa Bs$ 和新鉴定的 $I\kappa B\eta$ ^[14-15]

除了以上 8 个 $I\kappa B$ 家族成员, 还有 3 个可能的 $I\kappa B$ 类的分子被鉴定, 包括 $I\kappa BL$ ^[16]、 $I\kappa BR$ ^[17] 和 $I\kappa B\eta$ ^[15]. 其中最后被鉴定的 $I\kappa B$ 类分子 $I\kappa B\eta$ 能够与 $p50$ 结合并增加多种 $NF-\kappa B$ 介导的炎症因子的表达^[15]. 因此已经建议 $I\kappa B\eta$ 为 $I\kappa B$ 的家族成员^[15], 虽然其增强 $NF-\kappa B$ 活力的机制仍不明确. 另一个可能的 $I\kappa B$ 分子, 虽然名为 $I\kappa B$ -Related($I\kappa BR$), 但随后的分析发现其编码序列与已知的 $I\kappa B$ 成员有较大差别^[18], 而且也未有明确证据证明其直接调控 $NF-\kappa B$ 而被认定并非是 $I\kappa B$ 家族成员^[19-22]. $I\kappa BL$ 鉴别至今时间最久, 人们已发现 $I\kappa BL$ 与类风湿性关节炎^[23-27]、I 型糖尿病^[28]、丙型肝炎病毒相关的扩张性心肌病^[29]、肺结核^[30]、全身性红斑狼疮^[31]、修格兰氏症候群^[31]、溃疡性结肠炎^[32]、大动脉炎^[33]等疾病, 尤其是自身免疫性疾病相关, 但对于 $I\kappa BL$ 分子水平的机制研究仍旧较少, 目前仍不能确定 $I\kappa BL$ 是否应该被归类为 $I\kappa B$ 家族成员.

2 $I\kappa BL$ 拥有锚蛋白重复序列

已鉴定的 $I\kappa B$ 家族成员共同的结构特性是它们

均包含 ARD. $I\kappa B$ 蛋白通过 ARD 与 $NF-\kappa B$ 二聚体的 RHD 相结合, 从而发挥不同 $I\kappa Bs$ 的相应功能. $I\kappa BL$ 在氨基酸序列上与已确定的 $I\kappa B$ 蛋白有较高的相似性, 所以在鉴定时被命名为 I Kappa B-Like Protein($I\kappa BL$)^[16].

$I\kappa BL$ 包含 2 个完全及 1 个部分的锚蛋白 (ankyrin)^[16, 34], 尤其是前 2 个 ankyrin 与 $p100$ 第二、三 2 个 ankyrin 相似性很高(图 2). 删除了 ankyrin 的 $I\kappa BL$ 失去了抑制 $NF-\kappa B$ 的能力^[35], 这表明 $I\kappa BL$ 的 ankyrin 在抑制 $NF-\kappa B$ 的过程中起着关键作用. 因此, $I\kappa BL$ 具有 $I\kappa B$ 家族分子的氨基酸序列上的特点, 也拥有与 $NF-\kappa B$ 成员结合的结构基础.

3 $I\kappa BL$ 的定位: 细胞内的分布模式

各种 $I\kappa B$ 通过多种不同的方式调节 $NF-\kappa B$, 与调节方式对应的是各种 $I\kappa B$ 在细胞内不同的分布模式. 在静息状态的细胞中, $I\kappa B\alpha$ 或 $I\kappa B\epsilon$ 封闭 $NF-\kappa B$ 二聚体的一个核定位信号区域(nuclear localization signal, NLS), $NF-\kappa B$ 的另一个暴露的 NLS 和 $I\kappa B\alpha$ 或 $I\kappa B\epsilon$ 的核输出信号(nuclear export

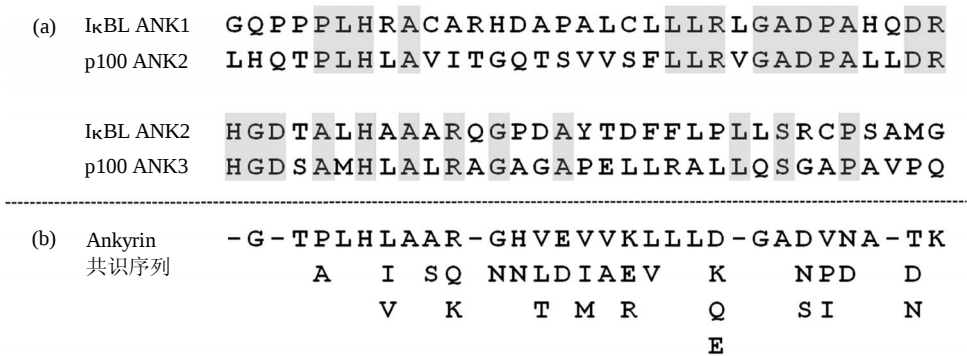


Fig. 2 Amino acid sequence alignment of ankyrin repeats from I κ BL and p100
图 2 Ankyrin repeats 氨基酸序列对比

(a) I κ BL 的第一和第二个 ankyrin 与 P100 的第二和第三个 ankyrin 氨基酸序列对比.灰色阴影标出 I κ BL 与 p100 相同的氨基酸. (b) 不同 ankyrin repeat 的共识序列^[36].从上向下显示氨基酸出现频率依次降低, “-”指示此位置氨基酸不保守.

signal, NES)导致 I κ B: NF- κ B 复合物在细胞质和细胞核之间持续穿梭往复运动^[37-39]. 在平衡状态下 I κ B: NF- κ B 复合物几乎均保持在细胞质中^[11, 39]. I κ B ζ 、Bcl3、I κ Bns 三者分布于细胞核内, 它们大多通过与结合在 DNA 上的 P50 或 P52 作用而调节基因转录^[40]. 比较特殊的是 I κ B β , I κ B β 在细胞质和细胞核内均有分布^[41]. 在核内 I κ B β 促进基因转录^[9, 42]. 在细胞质中它则行使与 I κ B α 或 I κ B ϵ 类似的功能, 封闭 NF- κ B 使其不能进核^[41, 43], 从而抑制了下游基因的转录. 与 I κ B α 或 I κ B ϵ 不同的是 I κ B β 没有 NES^[44-45], 所以不具有类似于 I κ B α 从细胞核向细胞质中输出 NF- κ B 的能力. 因此, 定位在细胞质内的 I κ B 分子通过相似的方式, 即阻止 NF- κ B 进核来抑制 NF- κ B 活力, 而定位在细胞核内的 I κ B 分子通过各自特殊的途径调节 NF- κ B 活力.

虽然 I κ BL 在细胞质中的表达已有报道^[26], 已有的文章大多报道 I κ BL 分布于细胞核内^[35, 46-47]. 删除了 NLS 的 I κ BL 不再能够抑制 NF- κ B 活性. 这暗示 I κ BL 可能与 I κ B ζ 、Bcl3、I κ Bns 等类似, 参与的是细胞核内的 NF- κ B 调控^[35]. 同时 I κ BL 也展现出核斑的定位模式^[26, 46-47], 核斑中富含 pre-mRNA 剪接因子, 是发生剪接的主要场所^[48]. 因而, I κ BL 核斑的定位模式可能与 I κ BL 参与外显子排斥的选择性剪接相关^[47].

4 I κ BL 的功能: 细胞核内选择性抑制下游基因的表达

典型的 I κ Bs 对 NF- κ B 有相似且直接的调节方

式, 而核内 I κ Bs 调节 NF- κ B 的方式显得更加复杂 (图 3). 核内非典型的 I κ Bs 选择性地调节下游基因的转录. 最典型的例子是第一个被发现的非典型 I κ B 成员——Bcl-3. Bcl-3 可以通过与 p50 或 p52 同源二聚体结合而促进下游基因转录. 这可通过两种已证实的机制来实现: a. 磷酸化的 Bcl-3 移除与 DNA 结合的无转录增强功能的 p50 或 p52 同源二聚体, 从而允许含有转录激活结构域(transactivation domain, TAD)的 NF- κ B 与 DNA 结合并促进转录^[49-50]; b. Bcl-3 自身的 TAD 允许它在与 p50 或 p52 同源二聚体结合时直接促进转录^[51-52]. 有趣的是, Bcl-3 也可以通过与 P50 同源二聚体结合抑制下游基因转录, 这是因为 Bcl-3 可抑制与其结合的 P50 同源二聚体的泛素化, 使结合于 DNA 上无转录增强功能的 p50 二聚体趋于稳定^[53]. Bcl-3 和 p50 同源二聚体结合于 DNA 时促进或抑制转录的决定因素仍不清楚. 近期又有文章报道, Bcl-3 在核内与 P52 二聚体形成的三元复合物对 NF- κ B 结合位点的中心碱基十分敏感(图 3). 当结合于中心位置碱基为 C/G 的 NF- κ B 结合位点时, 三元复合物可促进下游基因转录, 如 IL-10、MIP-1 α 、MIP-1 β ; 当结合于中心位置碱基为 A/T 的 NF- κ B 结合位点时, 则抑制下游基因转录, 如 IL15 等^[54]. P52:Bcl-3 复合物结合在中心碱基不同的 NF- κ B 结合位点时有着不同的动力学稳定性和 / 或构象, 并且募集相应的辅助激活因子或辅助抑制因子, 这可能是 p52:Bcl-3 复合物这种选择性调控机制的原因^[54]. 其他的非典型 I κ Bs 也以它们各自的方式调

节 NF- κ B. I κ B ζ 在核内与 P50 二聚体结合, 促进 NF- κ B 下游基因 IL-6 的转录^[55-56], 但 I κ B ζ 也可抑制 TNF α 等的表达^[56]. I κ B η 稳定 P50 二聚体与 DNA 的结合, 选择性地抑制 LPS 诱导的 IL-6、

IL-12 P40 的表达, 但并不影响 TNF α 表达^[57-58]. 低磷酸化的 I κ B β 则能够在细胞核内稳定 P65/c-Rel 与 DNA 的结合, 从而促进特定的下游基因转录^[9, 42].

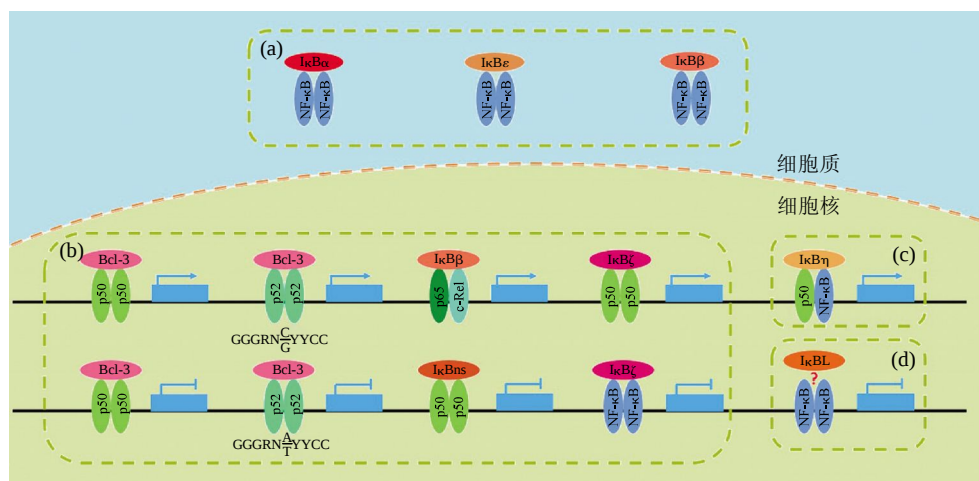


Fig. 3 Typical and atypical I κ Bs bind to NF- κ B and regulate downstream gene transcription

图 3 典型和非典型 I κ Bs 与 NF- κ B 结合并调节下游基因转录

(a) 细胞质中典型的 I κ Bs 阻止 NF- κ B 进核. (b) 细胞核内非典型的 I κ Bs 与特定的 NF- κ B 结合并调节相应下游基因转录. (c) I κ B 家族新鉴定的成员 I κ B η 在核内与 p50 相互作用并促进部分 NF- κ B 下游基因表达. (d) I κ BL 在核内抑制部分 NF- κ B 下游基因转录.

在报告基因分析中, 过表达 I κ BL 抑制了由 LPS 诱导的 NF- κ B 的活力^[35, 46], 而删除了 ankyrin 区域的 I κ BL 则丧失这种抑制功能^[35], 这表明在功能上 I κ BL 拥有与 I κ B 家族部分成员类似的抑制 NF- κ B 的功能. 因为 I κ B 通过 ankyrin 与 NF- κ B 相互作用, 所以这在一定程度上暗示 I κ BL 与 NF- κ B 能够直接地相互作用. 当受到 LPS 刺激时, 稳转 I κ BL 的细胞较对照组降低了 TNF α 、IL-6、IRF3 和 IRF7 的表达^[27, 35, 46], 这再次验证了 I κ BL 具有抑制 NF- κ B 的功能; 但稳转 I κ BL 对 IL-1 β 和 IL-12 P70 的表达无影响^[27, 35]. I κ BL 这种选择性的抑制方式在多种非典型 I κ B 成员上都有所展现, 因此 I κ BL 被建议是核内非典型的 I κ B.

另一个值得一提的现象是 I κ BL 抑制功能似乎对于不同的刺激信号也具有选择性. 通过对 NF- κ B 活性调节的报告基因分析, I κ BL 抑制 LPS 诱导的 NF- κ B 活性^[27, 35, 46], 但对 IL-1 和 TRAF6 诱导 NF- κ B 活性无作用^[26]. 然而, I κ BL 只对 LPS 诱导的 NF- κ B 活性起到抑制作用的分子机制仍旧不清楚.

5 总 结

I κ BL 在结构和功能上均展现出 I κ B 家族成员

的特点, 因此 I κ BL 有很大可能为 I κ Bs 家族成员之一. I κ BL 的核内定位方式及其对 NF- κ B 下游基因的选择性调节, 暗示它参与的是非典型的 NF- κ B 调节方式.

尽管 I κ BL 展现出如上所述类似于 I κ B 的特点, 但能否断定 I κ BL 为 I κ B 家族成员之一仍存在以下疑问. a. 目前关于 I κ BL 调控 NF- κ B 的报道大多通过报告基因分析或 NF- κ B 靶基因表达水平分析, 仍旧缺少 I κ BL 与 NF- κ B 家族成员直接结合的证据, 这也是尚不能确定 I κ BL 是否为 I κ B 家族成员的关键问题. 目前唯一的一篇有关 I κ BL 结合蛋白的报道证明 I κ BL 不能与 P65 或 P50 结合^[26], 而 I κ BL 是否能与 NF- κ B 的其他成员相互作用仍旧未知. 因此, 为准确确定 I κ BL 是否为 I κ B 家族成员, 使用 Co-IP 等方法确证 I κ BL 与 NF- κ B 各成员是否直接结合将更具有说服力. b. 虽然 I κ BL 拥有 2.5 个 ankyrin, 但已证实的 I κ B 成员均包含 5~7 个 ankyrin 重复序列. I κ BL 的 2.5 个 ankyrin 的功能是否足以匹配其他 I κ Bs 所含至少 5 个 ankyrin 的功能仍然未知. c. 定位于核斑的 I κ BL 是否通过影响部分基因的剪接或行使其他未知功能来实现其抑制部分基因表达的功能犹未可知. d. I κ BL 是否受

IKK 调控也是一个未知数. 总之, 确认 I κ BL 是否是 I κ B 家族成员之一仍需更多、更直接的实验证据.

参 考 文 献

- [1] Karin M. Nuclear factor-kappaB in cancer development and progression. *Nature*, 2006, **441**(7092): 431-436
- [2] Hayden M S, Ghosh S. Shared principles in NF- κ B signaling. *Cell*, 2008, **132**(3): 344-362
- [3] Li Z-W, Rickert R C, Karin M. Genetic dissection of antigen receptor induced-NF- κ B activation. *Molecular Immunology*, 2004, **41**(6-7): 701-714
- [4] Ghosh S, Hayden M S. Celebrating 25 years of NF- κ B research. *Immunological Reviews*, 2012, **246**(1): 5-13
- [5] Courtois G, Gilmore T D. Mutations in the NF- κ B signaling pathway: implications for human disease. *Oncogene*, 2006, **25**(51): 6831-6843
- [6] Beg A A, Sha W C, Bronson R T, *et al.* Constitutive NF- κ B activation, enhanced granulopoiesis, and neonatal lethality in I κ B α -deficient mice. *Genes & Development*, 1995, **9**(22): 2736-2746
- [7] Klement J F, Rice N R, Car B D, *et al.* I κ B α deficiency results in a sustained NF- κ B response and severe widespread dermatitis in mice. *Molecular and Cellular Biology*, 1996, **16**(5): 2341-2349
- [8] Mémet S, Laouini D, Epinat J-C, *et al.* I κ B ϵ -deficient mice: reduction of one T cell precursor subspecies and enhanced Ig isotype switching and cytokine synthesis. *The Journal of Immunology*, 1999, **163**(11): 5994-6005
- [9] Rao P, Hayden M S, Long M, *et al.* I κ B β acts to inhibit and activate gene expression during the inflammatory response. *Nature*, 2010, **466**(7310): 1115-1119
- [10] Cheng J D, Ryseck R-P, Attar R M, *et al.* Functional redundancy of the nuclear factor κ B inhibitors I κ B α and I κ B β . *The Journal of Experimental Medicine*, 1998, **188**(6): 1055-1062
- [11] Tergaonkar V, Correa R G, Ikawa M, *et al.* Distinct roles of I κ B proteins in regulating constitutive NF- κ B activity. *Nat Cell Biol*, 2005, **7**(9): 921-923
- [12] Inoue J-I, Kerr L D, Kakizuka A, *et al.* I κ B γ , a 70 kd protein identical to the C-terminal half of p110 NF- κ B: a new member of the I κ B family. *Cell*, 1992, **68**(6): 1109-1120
- [13] Gerondakis S, Morrice N, Richardson I, *et al.* The activity of a 70 kilodalton I kappa B molecule identical to the carboxyl terminus of the p105 NF-kappa B precursor is modulated by protein kinase A. *Cell Growth Differ*, 1993, **4**(8): 617-627
- [14] Ghosh G, Wang V Y-F, Huang D-B, *et al.* NF- κ B regulation: lessons from structures. *Immunological Reviews*, 2012, **246**(1): 36-58
- [15] Yamauchi S, Ito H, Miyajima A. I κ B η , a nuclear I κ B protein, positively regulates the NF- κ B-mediated expression of proinflammatory cytokines. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, **107**(26): 11924-11929
- [16] Albertella M R, Duncan Campbe R. Characterization of a novel gene in the human major histocompatibility complex that encodes a potential new member of the I kappa B family of proteins. *Human Molecular Genetics*, 1994, **3**(5): 793-799
- [17] Ray P, Zhang D-H, Elias J A, *et al.* Cloning of a differentially expressed I κ B-related protein. *Journal of Biological Chemistry*, 1995, **270**(18): 10680-10685
- [18] Norman D A M, Barton P J R. Isolation, sequence, and chromosomal localisation of the human I κ BR gene (NFKBIL2). *Annals of Human Genetics*, 2000, **64**(1): 15-23
- [19] Duro E, Lundin C, Ask K, *et al.* Identification of the MMS22L-TONSL complex that promotes homologous recombination. *Molecular Cell*, 2010, **40**(4): 632-644
- [20] O'connell B C, Adamson B, Lydeard J R, *et al.* A genome-wide camptothecin sensitivity screen identifies a mammalian MMS22L-NFKBIL2 complex required for genomic stability. *Molecular Cell*, 2010, **40**(4): 645-657
- [21] O'donnell L, Panier S, Wildenhain J, *et al.* The MMS22L-TONSL complex mediates recovery from replication stress and homologous recombination. *Molecular Cell*, 2010, **40**(4): 619-631
- [22] Piwko W, Olma M H, Held M, *et al.* RNAi-based screening identifies the Mms22L-Nfkbil2 complex as a novel regulator of DNA replication in human cells. *The EMBO Journal*, 2010, **29**(24): 4210-4222
- [23] Ota M, Katsuyama Y, Kimura A, *et al.* A second susceptibility gene for developing rheumatoid arthritis in the human MHC is localized within a 70-kb interval telomeric of the TNF genes in the HLA class III region. *Genomics*, 2001, **71**(3): 263-270
- [24] Okamoto K, Makino S, Yoshikawa Y, *et al.* Identification of I κ BL as the second major histocompatibility complex-linked susceptibility locus for rheumatoid arthritis. *The American Journal of Human Genetics*, 2003, **72**(2): 303-312
- [25] Lin C H, Cho C L, Tsai W C, *et al.* Inhibitors of κ B-like gene polymorphisms in rheumatoid arthritis. *Immunology Letters*, 2006, **105**(2): 193-197
- [26] Greetham D, Ellis C D, Mewar D, *et al.* Functional characterization of NF- κ B inhibitor-like protein 1 (NF κ BIL1), a candidate susceptibility gene for rheumatoid arthritis. *Human Molecular Genetics*, 2007, **16**(24): 3027-3036
- [27] Chiba T, Matsuzaka Y, Warita T, *et al.* NFKBIL1 confers resistance to experimental autoimmune arthritis through the regulation of dendritic cell functions. *Scandinavian Journal of Immunology*, 2011, **73**(5): 478-485
- [28] Yamashita T, Hamaguchi K, Kusuda Y, *et al.* IKBL promoter polymorphism is strongly associated with resistance to type 1 diabetes in Japanese. *Tissue Antigens*, 2004, **63**(3): 223-230
- [29] Shichi D, Kikkawa E F, Ota M, *et al.* The haplotype block, NFKBIL1-ATP6V1G2-BAT1-MICB-MICA, within the class III-class I boundary region of the human major histocompatibility complex may control susceptibility to hepatitis C virus-associated dilated cardiomyopathy. *Tissue Antigens*, 2005, **66**(3): 200-208
- [30] Gomez L M, Camargo J F, Castiblanco J, *et al.* Analysis of IL1B, TAP1, TAP2 and IKBL polymorphisms on susceptibility to

- tuberculosis. *Tissue Antigens*, 2006, **67**(4): 290–296
- [31] Castiblanco J, Anaya J-M. The $\text{I}\kappa\text{BL}$ gene polymorphism influences risk of acquiring systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *Human Immunology*, 2008, **69**(1): 45–51
- [32] De La Concha E G, Fernandez-Arquero M, Lopez-Nava G, *et al.* Susceptibility to severe ulcerative colitis is associated with polymorphism in the central MHC gene IKBL . *Gastroenterology*, 2000, **119**(6): 1491–1495
- [33] Shibata H, Yasunami M, Obuchi N, *et al.* Direct determination of single nucleotide polymorphism haplotype of $\text{NF}\kappa\text{BIL1}$ promoter polymorphism by DNA conformation analysis and its application to association study of chronic inflammatory diseases. *Human Immunology*, 2006, **67**(4–5): 363–373
- [34] Handel-Fernandez M E, Vincek V. Sequence analysis and expression of a mouse homolog of human $\text{I}\kappa\text{BL}$ gene. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Structure and Expression*, 1999, **1444**(2): 306–310
- [35] Chiba T, Miyashita K, Sugoh T, *et al.* $\text{I}\kappa\text{BL}$, a novel member of the nuclear $\text{I}\kappa\text{B}$ family, inhibits inflammatory cytokine expression. *FEBS Letters*, 2011, **585**(22): 3577–3581
- [36] Michaely P, Bennett V. The ANK repeat: a ubiquitous motif involved in macromolecular recognition. *Trends in Cell Biology*, 1992, **2**(5): 127–129
- [37] Johnson C, Van Antwerp D, Hope T J. An N-terminal nuclear export signal is required for the nucleocytoplasmic shuttling of $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$. *The EMBO Journal*, 1999, **18**(23): 6682–6693
- [38] Lee S-H, Hannink M. Identification of nuclear import and export functions of $\text{I}\kappa\text{B}\epsilon$. *Journal of Biological Chemistry*, 2002, **277**(26): 23358–23366
- [39] Arenzana-Seisdedos F, Turpin P, Rodriguez M, *et al.* Nuclear localization of $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ promotes active transport of $\text{NF-}\kappa\text{B}$ from the nucleus to the cytoplasm. *Journal of Cell Science*, 1997, **110**(3): 369–378
- [40] Hinz M, Arslan S, Scheidereit C. It takes two to tango: $\text{I}\kappa\text{Bs}$, the multifunctional partners of $\text{NF-}\kappa\text{B}$. *Immunological Reviews*, 2012, **246**(1): 59–76
- [41] Phillips R J, Ghosh S. Regulation of $\text{I}\kappa\text{B}\beta$ in WEHI 231 mature B cells. *Molecular and Cellular Biology*, 1997, **17**(8): 4390–4396
- [42] Suyang H, Phillips R, Douglas I, *et al.* Role of unphosphorylated, newly synthesized $\text{I}\kappa\text{B}\beta$ in persistent activation of $\text{NF-}\kappa\text{B}$. *Molecular and Cellular Biology*, 1996, **16**(10): 5444–5449
- [43] Thompson J E, Phillips R J, Erdjument-Bromage H, *et al.* $\text{I}\kappa\text{B-}\beta$ regulates the persistent response in a biphasic activation of $\text{NF-}\kappa\text{B}$. *Cell*, 1995, **80**(4): 573–582
- [44] Huang T T, Miyamoto S. Postrepression activation of $\text{NF-}\kappa\text{B}$ requires the amino-terminal nuclear export signal specific to $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$. *Molecular and Cellular Biology*, 2001, **21**(14): 4737–4747
- [45] Tam W F, Lee L H, Davis L, *et al.* Cytoplasmic sequestration of Rel proteins by $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ requires CRM1-dependent nuclear export. *Molecular and Cellular Biology*, 2000, **20**(6): 2269–2284
- [46] Atzei P, Gargan S, Curran N, *et al.* Cactin targets the MHC class III protein $\text{I}\kappa\text{B}$ -like ($\text{I}\kappa\text{BL}$) and inhibits $\text{NF-}\kappa\text{B}$ and interferon-regulatory factor signaling pathways. *Journal of Biological Chemistry*, 2010, **285**(47): 36804–36817
- [47] An J, Nakajima T, Shibata H, *et al.* A novel link of HLA locus to the regulation of immunity and infection: $\text{NF}\kappa\text{BIL1}$ regulates alternative splicing of human immune-related genes and influenza virus M gene. *Journal of Autoimmunity*, 2013, **47**(0): 25–33
- [48] Lamond A I, Spector D L. Nuclear speckles: a model for nuclear organelles. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2003, **4**(8): 605–612
- [49] Franzoso G, Bours V, Azarenko V, *et al.* The oncoprotein Bcl-3 can facilitate $\text{NF-}\kappa\text{B}$ -mediated transactivation by removing inhibiting p50 homodimers from select kappa B sites. *The EMBO Journal*, 1993, **12**(10): 3893–3901
- [50] Nolan G P, Fujita T, Bhatia K, *et al.* The bcl-3 proto-oncogene encodes a nuclear $\text{I}\kappa\text{B}$ -like molecule that preferentially interacts with $\text{NF-}\kappa\text{B}$ p50 and p52 in a phosphorylation-dependent manner. *Molecular and Cellular Biology*, 1993, **13**(6): 3557–3566
- [51] Fujita T, Nolan G P, Liou H C, *et al.* The candidate proto-oncogene bcl-3 encodes a transcriptional coactivator that activates through $\text{NF-}\kappa\text{B}$ p50 homodimers. *Genes & Development*, 1993, **7**(7b): 1354–1363
- [52] Bours V, Franzoso G, Azarenko V, *et al.* The oncoprotein Bcl-3 directly transactivates through κB motifs *via* association with DNA-binding p50B homodimers. *Cell*, 1993, **72**(5): 729–739
- [53] Carmody R J, Ruan Q, Palmer S, *et al.* Negative regulation of toll-like receptor signaling by $\text{NF-}\kappa\text{B}$ p50 ubiquitination blockade. *Science*, 2007, **317**(5838): 675–678
- [54] Vivien ya-Fan, Huang W, Asagiri M, *et al.* The transcriptional specificity of $\text{NF-}\kappa\text{B}$ dimers is coded within the κB DNA response elements. *Cell Reports*, 2012, **2**(4): 824–839
- [55] Yamamoto M, Yamazaki S, Uematsu S, *et al.* Regulation of Toll/IL-1-receptor-mediated gene expression by the inducible nuclear protein $\text{I}\kappa\text{B}\zeta$. *Nature*, 2004, **430**(6996): 218–222
- [56] Motoyama M, Yamazaki S, Eto-Kimura A, *et al.* Positive and negative regulation of nuclear factor- κB -mediated transcription by $\text{I}\kappa\text{B}\zeta$, an inducible nuclear protein. *The Journal of Biological Chemistry*, 2005, **280**(9): 7444–7451
- [57] Fiorini E, Schmitz I, Marissen W E, *et al.* Peptide-induced negative selection of thymocytes activates transcription of an $\text{NF-}\kappa\text{B}$ inhibitor. *Molecular Cell*, 2002, **9**(3): 637–648
- [58] Kuwata H, Matsumoto M, Atarashi K, *et al.* $\text{I}\kappa\text{BNS}$ inhibits induction of a subset of toll-like receptor-dependent genes and limits inflammation. *Immunity*, 2006, **24**(1): 41–51

I κ BL: a Member of I κ B Family? *

WANG Tao, LI Zhi-Wei**

(The Center for Combinatorial Chemistry and Drug Discovery, School of Pharmaceutical Science, Jilin University, Changchun 130021, China)

Abstract I κ B family consists of a group of proteins that regulate the activity of transcription factor NF- κ B by directly binding to NF- κ B. The common structural feature of I κ Bs is the ankyrin repeats that are involved in NF- κ B binding. I κ BL contains ankyrin repeats and regulates LPS stimulated NF- κ B activation. However, it is still unclear whether I κ BL can bind to NF- κ B directly. Here we reviewed structures and functions of I κ B family proteins, and analyzed whether I κ BL should be considered as a member of I κ B family.

Key words I κ BL, I κ Bs, NF- κ B

DOI: 10.16476/j.pibb.2015.0157

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China(81071743), The Tang Aoqing Professorship Research Grant from Jilin University, China and Jilin Province Talent Development Program, China (802110000432).

**Corresponding author.

Tel: 86-431-85619260, E-mail: zhiweili@jlu.edu.cn

Received: May 25, 2015 Accepted: June 30, 2015