

NF- κ B 和 I κ B 在不同动物类群中的结构及功能研究进展

苏鹏^{1,3}, 冯少姝^{2,3}, 李庆伟^{2,3}

1. 辽宁师范大学实验中心, 大连 116021;
2. 辽宁师范大学生命科学学院, 大连 116081;
3. 辽宁师范大学七鳃鳗研究中心, 大连 116081

摘要: 哺乳动物核转录因子 NF- κ B(Nuclear factor of kappa B)家族蛋白在免疫系统中扮演着重要的角色, 通过调节与淋巴细胞发育以及生存相关基因的表达参与免疫应答、肿瘤生成和细胞凋亡等生物学进程。I κ B(Inhibitor of kappa B)是 NF- κ B 的一种抑制剂, 在静息状态下保持 NF- κ B 非活化的状态。当细胞受到外源信号触发时, 经过一系列信号传递, I κ B 发生磷酸化, 失去对 NF- κ B 的抑制作用, 从而使其入核调控基因表达。作为重要的功能蛋白, NF- κ B 和 I κ B 在低等到高等动物中均有表达, 并且在功能上也相对保守。本文选取了从无脊椎动物到脊椎动物中几种具有代表性动物的 NF- κ B 和 I κ B 的相关研究进行综述, 以期对相关领域的研究工作提供参考。

关键词: NF- κ B; I κ B; 免疫; 进化; 脊椎动物; 无脊椎动物

Research progress of the structures and functions of NF- κ B and I κ B in different animal groups

Peng Su^{1,3}, Shaoshu Feng^{2,3}, Qingwei Li^{2,3}

1. Experiment Center, Liaoning Normal University, Dalian 116021, China;
2. College of Life Science, Liaoning Normal University, Dalian 116081, China;
3. Lamprey Research Center, Liaoning Normal University, Dalian 116081, China

Abstract: The mammalian nuclear transcription factors NF- κ B (Nuclear factor of kappa B) family plays a central role in the immune system, and participates in immune responses, tumorigenesis and apoptosis by regulating the genes involved in the development and survival of lymphocytes. Inhibitor of kappa B (I κ B) is an inhibitor of NF- κ B, which keeps NF- κ B inactive. When cells are stimulated by external signals, activated I κ B is phosphorylated, releasing the NF- κ B heterodimers, which migrate into the nucleus and regulate gene expression. NF- κ B and I κ B are conserved in both higher and lower animals. Herein we review the investigations about NF- κ B and I κ B from several model organisms, in order to provide a

收稿日期: 2015-12-26; 修回日期: 2016-03-06

基金项目: 国家重点基础研究发展计划项目(973 计划)(编号: 2013CB835304), 全国海洋公益项目(编号: 201305016), 国家自然科学基金项目(编号: 31170353, 31271323)和辽宁省自然科学基金项目(编号: 2014029203)资助[Supported by the National Basic Research Development Program of China (973 Program) (No.2013CB835304), Marine Public Welfare Project of State Oceanic Administration (No.201305016), the National Natural Science Foundation of China (Nos. 31170353, 31271323) and the Natural Science Foundation of Liaoning Province (No.2014029203)]

作者简介: 苏鹏, 博士, 实验师, 研究方向: 细胞生物学。E-mail: sp4046@163.com

通讯作者: 李庆伟, 博士, 教授, 研究方向: 细胞生物学。E-mail: liqw@263.net

DOI: 10.16288/j.yczs.15-509

网络出版时间: 2016/5/26 9:42:55

URI: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20160526.0942.002.html>

more comprehensive reference for future research.

Keywords: NF- κ B; I κ B; immunity; evolution; vertebrate; invertebrate

核因子- κ B 蛋白(Nuclear factor of kappa B, NF- κ B)是一种经典的转录因子。NF- κ B 对细胞因子具有重要的调控作用。它调控的基因在很多方面扮演着重要角色,如固有免疫应答、肿瘤生成和细胞凋亡等。I κ B 是 NF- κ B 的一种抑制剂,在静息状态下保持 NF- κ B 非活化的状态,当细胞受到外源信号触发时,I κ B 释放 NF- κ B 从而使其能够活化。近年来研究表明,除去无颌类脊椎动物,人们对各物种中 NF- κ B 和 I κ B 的功能了解得越来越深入,尤其是在哺乳动物中的研究也逐渐清楚和透彻,针对人类 NF- κ B 和 I κ B 已开展了多种基础和临床的研究,并且取得了显著成就。本文选取从无脊椎动物到脊椎动物中几种具有代表性的动物,综述了 NF- κ B 和 I κ B 的相关研究进展。

1 哺乳动物细胞中 NF- κ B 和 I κ B 的结构及功能

NF- κ B 属于 Rel 蛋白家族,在哺乳动物细胞中该蛋白家族包括 NF- κ B1(p105/p50)、NF- κ B2 (p100/p52)、RelA(p65)、RelB 和 c-Rel 5 个家族成员^[1,2](图 1)。该家族蛋白含有高度保守的 Rel 同源结构域(Rel ho-

mology domain, RHD) ,肽链长约 300 个氨基酸残基。在这个结构域中存在多种活性基序,如结合 DNA 基序、形成二聚体的基序^[3],除此之外还存在与 I κ B 结合的基序以及核定位序列(Nuclear localization sequence, NLS)。在哺乳动物细胞中,NF- κ B1(p105/p50)和 NF- κ B2(p100/p52)这两个成员中的 p105 和 p100 可以被蛋白酶水解,在亮氨酸富集区(Glycine-rich region, GRR)处分解,分别形成成熟的 p50 和 p52,此外它们能够与 RelA、RelB 和 c-Rel 组合成二聚体。RelA、RelB 和 c-Rel 不具备前体,除了 RHD 外还有一个或多个转录活性基序(Transactivation domain, TAD)。RelB 在氨基末端含有一个亮氨酸拉链(Leucine zipper, LZ)基序,该结构域对于 RelB 的转录具有重要的调节作用^[4]。NF- κ B 家族蛋白成员之间可以通过相互作用组成不同种类的二聚体,即有异源二聚体也有同源二聚体。异源二聚体主要包括 p50/RelA、p50/c-Rel、RelA/c-Rel 等,同源二聚体主要有 RelA/RelA、p50/p50、p52/p52 等。这些 NF- κ B 家族蛋白二聚体在信号传导途径上以及调节功能基因表达上都存在着差异^[5]。

I κ B 蛋白可以使 NF- κ B 以非激活的状态存在,其中经典的蛋白有 3 种:I κ B α 、I κ B β 和 I κ B ϵ ^[6,7](图 2)。

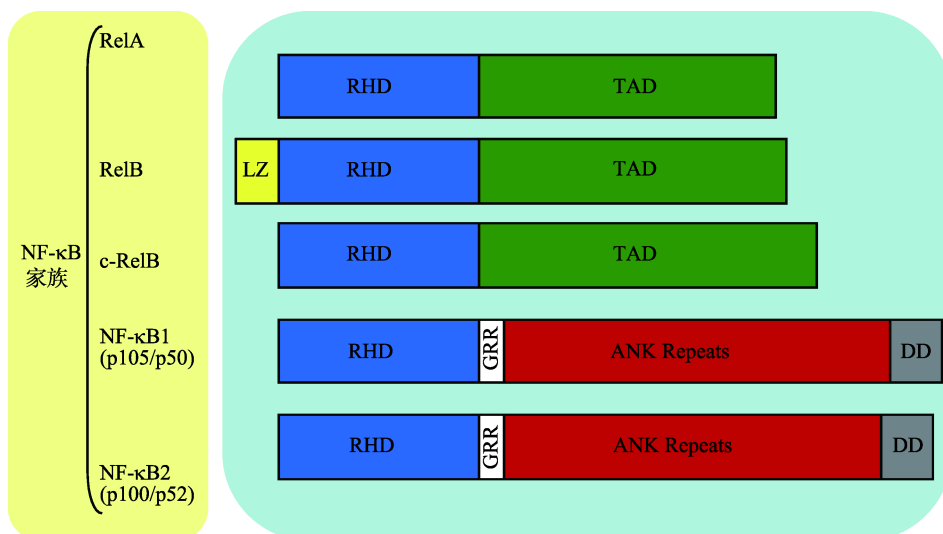
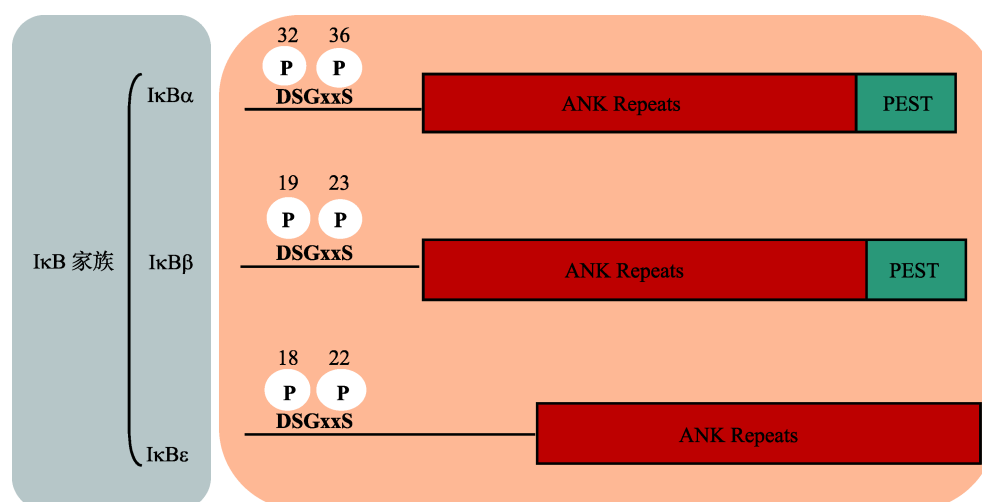


图 1 NF- κ B 家族蛋白成员和结构

Fig. 1 Members and structures of the NF- κ B protein family

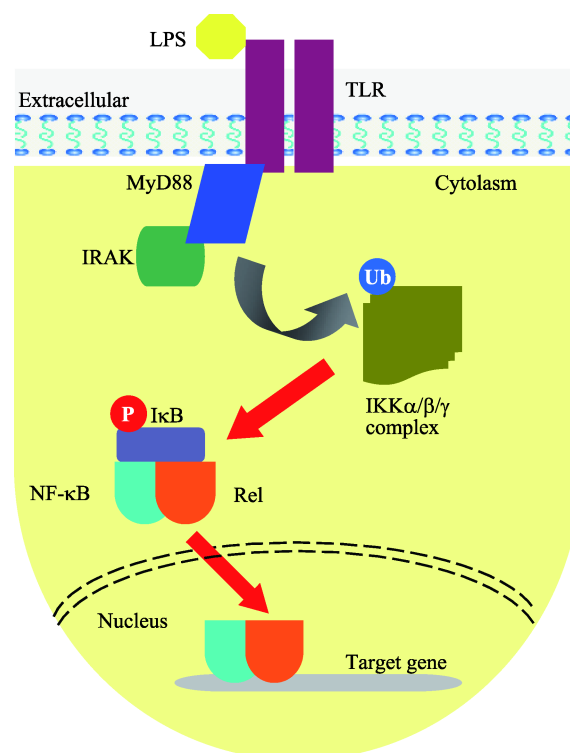
图 2 I κ B 家族蛋白成员和结构Fig. 2 Members and structures of the I κ B protein family

在 I κ B 家族蛋白中 N 端含有一个非常经典和保守的 DSGxxS 基序, 这是该家族的一个重要特征, 上面两个丝氨酸的磷酸化对 I κ B 家族蛋白具有重要的调节作用。而且在序列 C 末端通常含有 5~6 个 ANK 基序, 这个序列能够介导该家族蛋白对 Rel 家族蛋白的抑制^[8]。虽然 I κ B α 、I κ B β 和 I κ B ϵ 在结构及功能上比较相似, 但是它们也有不同之处。I κ B α 和 I κ B β 的 C 末端携带着一个 PEST 序列, 该序列能够促进 I κ B α 和 I κ B β 的降解, 从而激活 NF- κ B^[9]。然而, I κ B ϵ 却不含有该序列, 研究人员猜测由于这个原因才导致了 I κ B ϵ 的降解速度要慢于 I κ B α 和 I κ B β ^[10]。有研究证实, I κ B ϵ 在行使某些方面的功能时, 有着与 I κ B α 较为类似的调节机制^[11]。

在细胞静息的状态下 NF- κ B 以一种非激活的状态存在, 当细胞受到外来抗原, 如细菌、病毒和炎症因子等刺激的时候, 细胞表面受体 TLR 家族蛋白和 TNFR 等能够被触发, 从而导致 IKK 复合体的泛素化, 被激活的 IKK 复合体发生变构, 从而使 I κ B 的丝氨酸发生磷酸化^[12]。I κ B 被细胞中的蛋白酶酶解, 并且使 NF- κ B 的 NLS 序列活化, 从而导致 NF- κ B 二聚体转移至细胞核中并调控多种 mRNA 转录(图 3)。除此之外, p105 和 p100 也能够调控 NF- κ B, 如果利用炎症因子刺激细胞, p105 会非常快地发生磷酸化^[13], 细胞中的蛋白酶会使磷酸化的 p105 酶解, 从而激活 NF- κ B 二聚体^[14]; p100 与 p105 有着相似的激活 NF- κ B 二聚体的机制, 不同的是 p100 激活 NF- κ B

利用的激酶是 NIK 而不是 IKK^[15]。

研究表明, NF- κ B 通过调节凋亡相关蛋白, 如 IAPs、c-IAP1 和 c-IAP2 等来调节细胞的凋亡^[16]; 还可以调控细胞周期, 从而使细胞能够存活更长的时间^[17]。NF- κ B 在人体的免疫系统中扮演着关键的角色。

图 3 TLR 介导的 NF- κ B 信号通路Fig. 3 Ligand binding by TLR induces activation of NF- κ B

色,能够调控 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞分化以及成熟。有实验证明,NF- κ B1 缺陷型鼠不能够正常分泌抗体,而在 NF- κ B2 缺陷型鼠中则表现为免疫细胞的活性被降低^[18]。由此可见,在哺乳动物的免疫反应通路中,NF- κ B 扮演了关键的角色。

2 两栖类和鱼类 NF- κ B 和 I κ B 的结构及功能

非洲爪蟾(*Xenopus laevis*)是两栖类中具有代表性的一员。在非洲爪蟾中,NF- κ B 具有和哺乳动物相类似的家族成员和结构。其家庭成员主要包括 XrelA/relA、XrelB、Xrel3 和 Xp100。XrelA 基因最早由 Richardson 等^[19]鉴定出来,是与 RelA 基因同源的一段序列。早期科学家们认为 XrelA 在非洲爪蟾胚胎的头部和尾部发育中起到一定的作用,后来研究表明其对胚胎背部的发育也至关重要^[20]。非洲爪蟾 XrelB 与人 RelB 同源,并有着较为保守的结构域。XrelB 和 XrelA 都含有 RHD 结构域,但不同的是 XrelA 在非洲爪蟾胚胎发育的各个时期都有表达,而 XrelB 在神经胚时期不表达,表明它们在行使功能时也会有所不同^[21]。Xrel3 和 XrelA 主要富集在爪蟾胚胎的动物极^[22],如果在胚胎发育早期使 Xrel3 过表达则会抑制中胚层的发育^[23]。Xp100 和 NF- κ B2 同源性较高,Xp100 的表达贯穿于爪蟾胚胎发育的整个过程,与其他 Rel 蛋白家族成员所不同的是,在原肠胚时期表达下调而在神经胚时期又被重新合成。科研人员经过研究发现,Xp100 在非洲爪蟾胚胎后期发育中扮演着关键的角色^[24]。前期研究都只是证明了非洲爪蟾 NF- κ B 家族蛋白都是在胚胎发育过程中发挥着十分重要的作用,随着研究的深入,科学家也发现它们在抵御病原微生物方面也有一定的作用^[25]。有研究表明,在非洲爪蟾内已经鉴定出 4 个 I κ B 基因的同系物,然而具体的分类以及相应的功能研究目前还没有详细的报道。

斑马鱼(*Danio rerio*)是研究免疫进化和胚胎发育的重要模式动物。到目前为止,已经从斑马鱼中鉴别出 RelA、RelB、c-Rel、p52 和 p50 5 个同源蛋白。斑马鱼 NF- κ B 蛋白序列分析表明,它们与哺乳动物具有高度同源性,这也体现了 NF- κ B 家族在进化上的保守性。Correa 等^[26]于 2004 年从斑马鱼中发

现了 RelA、c-Rel 和 p52 蛋白,研究发现,斑马鱼 NF- κ B 不仅在序列上比较一致,而且功能上也比较保守。当斑马鱼细胞受到 LPS 刺激时,NF- κ B 的会明显被激活,这说明斑马鱼 NF- κ B 和哺乳动物一样,在机体的免疫应答方面发挥着重要作用。为了进一步验证这一观点,他们利用免疫共沉淀(Co-immunoprecipitation, Co-IP)技术检测斑马鱼 NF- κ B 和哺乳动物 I κ B α 的相互作用情况,结果发现哺乳动物 I κ B α 和斑马鱼的 c-Rel 相互作用比较显著,这也从机理上说明了斑马鱼 NF- κ B 和哺乳动物的一致性。此外他们还证实,当缺失 NF- κ B 后脊索的发育被抑制,这一点与两栖类的 NF- κ B 有着相类似的特点。同时,该项研究也表明斑马鱼的 I κ B 蛋白具有类似于哺乳动物中 I κ B α 的功能,在利用 TNF- α 诱导 MEF 细胞时,斑马鱼 I κ B 会随着时间的推移逐渐降解,并且在敲除掉该基因时,使得斑马鱼 NF- κ B 得以活化。

3 无颌类脊椎动物 NF- κ B 和 I κ B 的研究现状

七鳃鳗(*Lampetra*)作为圆口纲的代表生物,在进化上位于脊椎动物的最底端,是最古老的一类脊椎动物^[27],由于其独特的进化位置,七鳃鳗越来越引起科学家们的关注。Cooper 团队于 2002 年建立了七鳃鳗类淋巴细胞 cDNA 文库,发现了大量的保守基因序列,为七鳃鳗的研究提供了新的线索^[28,29]。2004 年 Pancer 等^[30]在七鳃鳗中发现了与高等哺乳动物不同的免疫分子——可变淋巴细胞受体 VLR(Variable lymphocyte receptor, VLR)。2009 年,冷泉港实验室的一项研究认为七鳃鳗是一种重要而且独特的模式生物^[31]。2013 年,李伟明教授联合全球 50 多位科学家对七鳃鳗进行了全基因组测序,这一工作给适应性免疫的起源研究建立了更为丰富的遗传基础^[32]。然而到目前为止,科研人员尚未在七鳃鳗中发现 NF- κ B 的同源基因,这与其在整个物种中进化的保守性不相符。值得庆幸的是,本课题组之前的研究表明在七鳃鳗中存在与 NF- κ B 密切相互作用的类 I κ B 蛋白,在七鳃鳗的免疫系统中发挥着一定的作用^[33],这为七鳃鳗 NF- κ B 的功能研究打下了良好的基础。随着研究的不断深入,相信在不久的将来对于无颌类脊椎动物 NF- κ B 的研究会有所突破。

4 头索动物和棘皮动物 NF- κ B 和 I κ B 的研究现状

文昌鱼(*Branchiostoma lanceolatum*)大约起源于5亿年前,被视为是第一个从无脊椎动物开始进化的生命,是头索动物的代表。文昌鱼在遗传学研究领域扮演着关键性的角色,是研究脊椎动物起源的模式生物。2013年以前,有关文昌鱼 NF- κ B 信号通路的研究多集中于上游信号分子^[34,35],然而却没有真正的发现 NF- κ B 和 I κ B 蛋白的同源蛋白。直到2013年,科研人员在文昌鱼中发现了 NF- κ B 蛋白和 I κ B,并鉴定出了 bbtRel、bbtp105 和 bbtI κ B 3种蛋白,它们分别与哺乳动物的 Rel 蛋白、p105 蛋白和 I κ B 蛋白有较高的同源性。研究还发现,对文昌鱼进行外界的刺激会导致 bbtI κ B 的降解,同时 bbtRel 也会被激活并转运至细胞核中行使其调节基因表达的功能。研究还发现,bbtp105 可以被 caspase 8 剪切,从而形成成熟的 p58 蛋白,其和 bbtRel 能够形成复合体,参与文昌鱼的固有免疫应答^[36]。此外,有研究表明在文昌鱼中含有超过70种的 TLR 蛋白,以及其下游信号通路的一些相关蛋白,例如36种 TRAFs、40余种 caspases 和500多种含有死亡结构域的蛋白^[37]。这一系列免疫信号分子的存在表明了文昌鱼具有强大的结合并抵御外界病原微生物入侵的能力。

棘皮动物在进化树上较头索动物低等,其代表动物有海胆(*Echinoidea*)、海星(*Asteroidea*)和海参(*Holothuroidea*)等,其中对海胆的研究较为深入。由于海胆的精子与卵子比较容易获得,因此胚胎学家将海胆作为理想的研究材料,并且在发育生物学等方面取得了许多重要的研究成果^[38,39]。随着海胆基因组的破译,有关海胆分子水平方面的研究也越来越多^[40]。基于此,人们在海胆的免疫启动细胞中将 NF- κ B 和 Rel 家族的同源蛋白相继鉴定出来^[41,42],并有研究表明这些蛋白与海胆抗菌肽的分泌有着密切的联系^[43]。除此之外,研究人员还在海胆中发现了超过200多种的 TLR 家族蛋白^[44],这远远超出了包括人类在内许多高等脊椎动物中 TLR 的种类。

5 节肢动物 NF- κ B 和 I κ B 的结构及功能

作为节肢动物的代表,黑腹果蝇(*Drosophila*

melanogaster)是重要的模式生物,在遗传学和免疫学研究领域都具有重要的地位。目前,在果蝇中已发现3种 NF- κ B 转录因子,分别是 Relish、Dorsal 和 Dif 蛋白。Relish 非常类似于哺乳动物中的 NF- κ B 蛋白,N端带有一个 RHD 结构域,而且在C端含有 ANK 结构域。当 ANK 结构域被移除之后,该蛋白才得以被活化。Dorsal 和 Dif 则类似于 Rel 家族蛋白,它们在C末端都含有转录激活结构域。此外,果蝇还存在着 I κ B 类似物 Cactus。这些蛋白在果蝇的免疫防御以及胚胎发育是不可或缺的。

5.1 NF- κ B 和 I κ B 在果蝇胚胎发育中的作用

关于果蝇胚胎发育的研究已经较为透彻,果蝇在受精卵发育的开始阶段会沿着前后轴开始发育,然后是背腹轴发育。前后轴系统对幼虫体长的发育起作用,而腹背系统则负责幼虫组织分化。Dorsal 蛋白在果蝇的胚胎发育中的作用相较于哺乳动物中的 NF- κ B 来说更为多样,它即可以激活同时也能抑制与胚胎发育相关基因。有研究表明,Dorsal 蛋白可直接调节60~70种与果蝇胚胎发育相关的基因^[45,46]。其中最早鉴定出来被 Dorsal 活化的基因是 *twist* 和 *snail*,这两个基因和果蝇的中胚层的发育相关^[47]。而 Dorsal 可以通过和 DSP1 的相互作用,来抑制 *zen* 和 *decapentaplegic* 在胚胎腹轴的表达,使得它们只能在胚胎的背轴进行表达,从而参与背轴的发育^[48,49]。当 *cactus* 在胚胎细胞中缺失时,会导致 Dorsal 在胚胎发育的各个时期全程表达进而影响胚胎的正常发育。

5.2 NF- κ B 和 I κ B 果蝇免疫防御中的作用

果蝇的免疫应答是通过体内一种特殊的称作脂肪小体的免疫器官分泌抗菌肽来实现的,而 NF- κ B 对这些抗菌肽基因具有重要的调节作用。果蝇通过两种不同的 NF- κ B 调节机制来调节自身免疫应答:其一是 Toll 受体介导的免疫应答,该免疫应答被革兰氏阳性菌或者真菌触发,然后由类 Rel 蛋白家族蛋白——Dorsal 和 Dif 进行调节^[50,51];另一个是免疫缺陷(Immune defense, IMD)信号通路,最开始是由革兰氏阴性菌激活,然后由类 NF- κ B 蛋白家族的 Relish 来调节^[52]。这两条通路不是完全孤立的,它们也可以协同作用来完成果蝇体内的免疫应答。

果蝇中的 Toll 受体免疫应答与高等脊椎动物中

的类似,但也不完全一致,最大的不同就在于,哺乳动物的 Toll 受体可以直接接受外来的刺激信号从而激活下游的信号通路,而果蝇是通过间接的反应才能触发其相应的免疫应答。革兰氏阳性菌细胞壁中的赖氨酸型肽聚糖或者真菌细胞壁中的 β -(1,3)葡聚糖能够被果蝇体内的肽聚糖识别蛋白(PGRP)所识别,形成 PGRP 配体复合物。这种复合物可以被丝氨酸蛋白酶剪切修饰,最终形成成熟的配体,然后经过一系列级联反应将信号传递到 *cactus* 使其发生磷酸化,从而使 Dorsal 或者 Dif 入核,完成相应基因转录的调节。值得注意的是,在果蝇的幼体时期 Dorsal 和 Dif 的免疫应答作用往往是互相重叠的,而到了成体时期主要是 Dif 在扮演着调节免疫反应的角色^[53,54]。

IMD 型应答是通过革兰氏阴性菌中的蛋白聚糖和果蝇的跨膜受体(PGRP-LC)或者胞质受体(PGRP-LE)结合,导致携带死亡结构域蛋白 Imd 的招募类 caspase-8 蛋白 Dredd。Dredd 可以剪切 Imd 使其被泛素化,这样得以招募和活化激酶复合物 Tab2/Tak1,接下来 IKK β 被活化。Ird5 被活化之后,可以使 Relish 磷酸化随之入核诱导抗菌基因上调。除此之外,Dredd 也可以直接剪切掉 Relish C 端的 ANK 结构域,并使其激活^[55,56]。

6 展 望

纵观 NF- κ B 和 I κ B 从低等的节肢动物再到高等哺乳动物的研究现状,人们可以全面了解 NF- κ B 和 I κ B 基因的进化历程。随着进化从低等到高等的不断推进,NF- κ B 和 I κ B 的家族成员逐渐增多,分工越发明晰,相互之间的联系也越来越复杂,同时各成员或多或少又有其独特的一面。虽然,不同物种中的 NF- κ B 家族和 I κ B 家族蛋白在成员组成以及行使功能的机制上会有所不同,但是它们在结构域以及功能上是非常保守的,这说明 NF- κ B 和 I κ B 在这些物种的免疫应答或者胚胎发育中都扮演了极其重要且稳定的角色^[57]。

但令人遗憾的是,尚未在七鳃鳗这一现存最古老的无颌类脊椎动物中发现 NF- κ B 家族蛋白,也未见对其功能方面的研究。因为七鳃鳗独特的进化地位,对于七鳃鳗 NF- κ B 和 I κ B 蛋白的研究,将有助

于阐明在无颌类到有颌类的进化过程中 NF- κ B 和 I κ B 活性以及作用机制的变化,同时也进一步为固有免疫系统的进化研究提供更多的思路与参考。然而要解决这一问题,还需要更为深入的研究,主要有以下 3 个方面:第一,七鳃鳗中是否存在 NF- κ B 同源蛋白,若存在,其家族成员应该有几种?第二,七鳃鳗 NF- κ B 家族成员的功能分别是什么,又是如何发挥功能的?第三,七鳃鳗的 NF- κ B 和 I κ B 互相之间是否有协同或者抑制作用,它们是通过怎样的协调,参与七鳃鳗固有免疫应答的?以上 3 个方面的研究对于我们深入探究固有免疫应答的起源和进化,具有很好的启示作用。相信在不久的将来,随着人们对 NF- κ B 和 I κ B 家族蛋白认识的不断加深以及研究手段的更新换代,围绕在七鳃鳗身上的种种谜团将会被不断的解开,对于关于固有免疫的进化机制问题也会有新的认识。

参考文献(References):

- [1] Hayden MS, Ghosh S. Regulation of NF- κ B by TNF family cytokines. *Semin Immunol*, 2014, 26(3): 253–266. [DOI]
- [2] Xia YF, Shen S, Verma IM. NF- κ B, an active player in human cancers. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(9): 823–830. [DOI]
- [3] O'Dea E, Hoffmann A. The regulatory logic of the NF- κ B signaling system. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2010, 2(1): a000216. [DOI]
- [4] Hayden MS, Ghosh S. Shared principles in NF- κ B signaling. *Cell*, 2008, 132(3): 344–362. [DOI]
- [5] Smale ST. Dimer-specific regulatory mechanisms within the NF- κ B family of transcription factors. *Immunol Rev*, 2012, 246(1): 193–204. [DOI]
- [6] Maruyama T. The nuclear I κ B family of proteins controls gene regulation and immune homeostasis. *Int Immunopharmacol*, 2015, 28(2): 836–840. [DOI]
- [7] Heilker R, Freuler F, Pulfer R, Di Padova F, Eder J. All three I κ B isoforms and most Rel family members are stably associated with the I κ B kinase 1/2 complex. *Eur J Biochem*, 1999, 259(1–2): 253–261. [DOI]
- [8] Herbert MH, Squire CJ, Mercer AA. Poxviral ankyrin proteins. *Viruses*, 2015, 7(2): 709–738. [DOI]
- [9] Weil R, Whiteside ST, Israël A. Control of NF- κ B activity by the I κ B β inhibitor. *Immunobiology*, 1997, 198(1–3): 14–23. [DOI]

- [10] Whiteside ST, Epinat JC, Rice NR, Israël A. I kappa B epsilon, a novel member of the I κ B family, controls RelA and cRel NF- κ B activity. *EMBO J*, 1997, 16(6): 1413–1426. [DOI]
- [11] Lee SH, Hannink M. Characterization of the nuclear import and export functions of κ B. *J Biol Chem*, 2002, 277(26): 23358–23366. [DOI]
- [12] Hinz M, Scheidereit C. The I κ B kinase complex in NF- κ B regulation and beyond. *EMBO Rep*, 2014, 15(1): 46–61. [DOI]
- [13] Crawley CD, Kang SJ, Bernal GM, Wahlstrom JS, Voce DJ, Cahill KE, Garofalo A, Raleigh DR, Weichselbaum RR, Yamini B. S-phase-dependent p50/NF- κ B1 phosphorylation in response to ATR and replication stress acts to maintain genomic stability. *Cell Cycle*, 2015, 14(4): 566–576. [DOI]
- [14] Raeburn CD, Calkins CM, Zimmerman MA, Song Y, Ao LH, Banerjee A, Harken AH, Meng XZ. ICAM-1 and VCAM-1 mediate endotoxemic myocardial dysfunction independent of neutrophil accumulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2002, 283(2): R477–R486. [DOI]
- [15] Bonizzi G, Karin M. The two NF- κ B activation pathways and their role in innate and adaptive immunity. *Trends Immunol*, 2004, 25(6): 280–288. [DOI]
- [16] Silke J, Vucic D. IAP family of cell death and signaling regulators. *Methods Enzymol*, 2014, 545: 35–65. [DOI]
- [17] Mistry P, Deacon K, Mistry S, Blank J, Patel R. NF- κ B promotes survival during mitotic cell cycle arrest. *J Biol Chem*, 2004, 279(2): 1482–1489. [DOI]
- [18] Low JT, Hughes P, Lin A, Siebenlist U, Jain R, Yaprianto K, Gray DHD, Gerondakis S, Strasser A, O'Reilly LA. Impact of loss of NF- κ B1, NF- κ B2 or c-REL on SLE-like autoimmune disease and lymphadenopathy in *Fas^{lpr/lpr}* mutant mice. *Immunol Cell Biol*, 2016, 94(1): 66–78. [DOI]
- [19] Richardson JC, Garcia Estrabot AM, Woodland HR. XrelA, a *Xenopus* maternal and zygotic homologue of the p65 subunit of NF- κ B. Characterisation of transcriptional properties in the developing embryo and identification of a negative interference mutant. *Mech Dev*, 1994, 45(2): 173–189. [DOI]
- [20] Kao KR, Lockwood A. Negative regulation of dorsal patterning in early embryos by overexpression of XrelA, a *Xenopus* homologue of NF- κ B. *Mech Dev*, 1996, 58(1–2): 129–139. [DOI]
- [21] Suzuki K, Yamamoto T, Inoue J. Molecular cloning of cDNA encoding the *Xenopus* homolog of mammalian RelB. *Nucleic Acids Res*, 1995, 23(22): 4664–4669. [DOI]
- [22] Kennedy MW, Kao KR. Xrel3/XrelA attenuates β -catenin-mediated transcription during mesoderm formation in *Xenopus* embryos. *Biochem J*, 2011, 435(1): 247–257. [DOI]
- [23] Yang SS, Lockwood A, Hollett P, Ford R, Kao K. Overexpression of a novel *Xenopus* rel mRNA gene induces tumors in early embryos. *J Biol Chem*, 1998, 273(22): 13746–13752. [DOI]
- [24] Suzuki K, Tsuchida J, Yamamoto T, Inoue J. Identification and expression of the *Xenopus* homolog of mammalian p100-NF κ B2. *Gene*, 1998, 206(1): 1–9. [DOI]
- [25] Miele R, Björklund G, Barra D, Simmaco M, Engström Y. Involvement of Rel factors in the expression of antimicrobial peptide genes in amphibia. *Eur J Biochem*, 2001, 268(2): 443–449. [DOI]
- [26] Correa RG, Tergaonkar V, Ng JK, Dubova I, Izpisua-Belmonte JC, Verma IM. Characterization of NF- κ B/I κ B proteins in zebra fish and their involvement in notochord development. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(12): 5257–5268. [DOI]
- [27] Takezaki N, Figueroa F, Zaleska-Rutczynska Z, Klein J. Molecular phylogeny of early vertebrates: monophyly of the agnathans as revealed by sequences of 35 genes. *Mol Biol Evol*, 2003, 20(2): 287–292. [DOI]
- [28] Mayer WE, Uinuk-ool T, Tichy H, Gartland LA, Klein J, Cooper MD. Isolation and characterization of lymphocyte-like cells from a lamprey. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(22): 14350–14355. [DOI]
- [29] Uinuk-ool T, Mayer WE, Sato A, Dongak R, Cooper MD, Klein J. Lamprey lymphocyte-like cells express homologs of genes involved in immunologically relevant activities of mammalian lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(22): 14356–14361. [DOI]
- [30] Pancer Z, Amemiya CT, Ehrhardt GRA, Ceitlin J, Larry Gartland G, Cooper Max D. Somatic diversification of variable lymphocyte receptors in the agnathan sea lamprey. *Nature*, 2004, 430(6996): 174–180. [DOI]
- [31] Nikitina N, Bronner-Fraser M, Sauka-Spengler T. The sea lamprey *Petromyzon marinus*: A model for evolutionary and developmental biology. *Cold Spring Harb Protoc*, 2009, (1): pdb.emo113. doi: 10.1101/pdb.emo113. [DOI]
- [32] Smith JJ, Kuraku S, Holt C, Sauka-Spengler T, Jiang N, Campbell MS, Yandell MD, Manousaki T, Meyer A, Bloom OE, Morgan JR, Buxbaum JD, Sachidanandam R, Sims C, Garruss AS, Cook M, Krumlauf R, Wiedemann LM, Sower SA, Decatur WA, Hall JA, Amemiya CT, Saha

- NR, Buckley KM, Rast JP, Das S, Hirano M, McCurley N, Guo P, Rohner N, Tabin CJ, Piccinelli P, Elgar G, Ruffier M, Aken BL, Searle SMJ, Muffato M, Pignatelli M, Herrero J, Jones M, Brown CT, Chung-Davidson YW, Nanlohy KG, Libants SV, Yeh CY, McCauley DW, Langeland JA, Pancer Z, Fritsch B, de Jong PJ, Zhu BL, Fulton LL, Theising B, Flicek P, Bronner ME, Warren WC, Clifton SW, Wilson RK, Li WM. Sequencing of the sea lamprey (*Petromyzon marinus*) genome provides insights into vertebrate evolution. *Nat Genet*, 2013, 45(4): 415–421. [DOI]
- [33] Su P, Liu X, Han YL, Zheng Z, Liu G, Li J, Li QW. Identification and characterization of a novel *IkB-ε-like* gene from Lamprey (*Lampetra japonica*) with a role in immune response. *Fish Shellfish Immunol*, 2013, 35(4): 1146–1154. [DOI]
- [34] Yuan SC, Huang SF, Zhang W, Wu T, Dong ML, Yu YH, Liu T, Wu K, Liu HL, Yang MY, Zhang HW, Xu AL. An amphioxus TLR with dynamic embryonic expression pattern responses to pathogens and activates NF-κB pathway via MyD88. *Mol Immunol*, 2009, 46(11–12): 2348–2356. [DOI]
- [35] Yang MY, Yuan SC, Huang SF, Li J, Xu LQ, Huang HQ, Tao X, Peng J, Xu AL. Characterization of bbtTICAM from amphioxus suggests the emergence of a MyD88-independent pathway in basal chordates. *Cell Res*, 2011, 21(10): 1410–1423. [DOI]
- [36] Yuan SC, Zhang J, Zhang LL, Huang L, Peng J, Huang SF, Chen SW, Xu AL. The archaic roles of the amphioxus NF-κB/IkB complex in innate immune responses. *J Immunol*, 2013, 191(3): 1220–1230. [DOI]
- [37] Huang SF, Yuan SC, Guo L, Yu YH, Li J, Wu T, Liu T, Yang MY, Wu K, Liu HL, Ge J, Yu YC, Huang HQ, Dong ML, Yu CL, Chen SW, Xu AL. Genomic analysis of the immune gene repertoire of amphioxus reveals extraordinary innate complexity and diversity. *Genome Res*, 2008, 18(7): 1112–1126. [DOI]
- [38] Gökirmak T, Shipp L E, Campanale J P, Nicklisch S C T, Hamdoun A. Transport in technicolor: Mapping ATP-binding cassette transporters in sea urchin embryos. *Mol Reprod Dev*, 2014, 81(9): 778–793. [DOI]
- [39] Chen HL, VanBuren V. A provisional gene regulatory atlas for mouse heart development. *PLoS One*, 2014, 9(1): e83364. [DOI]
- [40] Poustka AJ, Groth D, Hennig S, Thamm S, Cameron A, Beck A, Reinhardt R, Herwig R, Panopoulou G, Lehrach H. Generation, annotation, evolutionary analysis, and database integration of 20,000 unique sea urchin EST clusters. *Genome Res*, 2003, 13(12): 2736–2746. [DOI]
- [41] Pancer Z, Rast JP, Davidson EH. Origins of immunity: transcription factors and homologues of effector genes of the vertebrate immune system expressed in sea urchin coelomocytes. *Immunogenetics*, 1999, 49(9): 773–786. [DOI]
- [42] Buchmann K. Evolution of innate immunity: clues from invertebrates via fish to mammals. *Front Immunol*, 2014, 5: 459. [DOI]
- [43] Li C, Haug T, Moe MK, Styrvold OB, Stensvåg K. Centrocins: isolation and characterization of novel dimeric antimicrobial peptides from the green sea urchin, *Strongylocentrotus droebachiensis*. *Dev Comp Immunol*, 2010, 34(9): 959–968. [DOI]
- [44] Sodergren E, Weinstock GM, Davidson EH, Cameron RA, Gibbs RA, Angerer RC, Angerer LM, Arnone MI, Burgess DR, Burke RD, Coffman JA, Dean M, Elphick MR, Ettensohn CA, Foltz KR, Hamdoun A, Hynes RO, Klein WH, Marzluff W, McClay DR, Morris RL, Mushegian A, Rast JP, Smith LC, Thorndyke MC, Vacquier VD, Wessel GM, Wray G, Zhang L, Elisk CG, Ermolaeva O, Hlavina W, Hofmann G, Kitts P, Landrum MJ, Mackey AJ, Maglott D, Panopoulou G, Poustka AJ, Pruitt K, Sapozhnikov V, Song XZ, Souvorov A, Solovyev V, Wei Z, Whittaker CA, Worley K, Durbin KJ, Shen YF, Fedrigo O, Garfield D, Haygood R, Primus A, Satija R, Severson T, Gonzalez-Garay ML, Jackson AR, Milosavljevic A, Tong M, Killian CE, Livingston BT, Wilt FH, Adams N, Bellé R, Carbonneau S, Cheung R, Cormier P, Cosson B, Croce J, Fernandez-Guerra A, Genevière A-M, Goel M, Kelkar H, Morales J, Mulner-Lorillon O, Robertson AJ, Goldstone JV, Cole B, Epel D, Gold B, Hahn ME, Howard-Ashby M, Scally M, Stegeman JJ, Allgood EL, Cool J, Judkins KM, McCafferty SS, Musante AM, Obar RA, Rawson AP, Rossetti BJ, Gibbons IR, Hoffman MP, Leone A, Istrail S, Materna SC, Samanta MP, Stolic V, Tongprasit W, Tu Q, Bergeron KF, Brandhorst BP, Whittle J, Berney K, Bottjer DJ, Calestani C, Peterson K, Chow E, Yuan QA, Elhaik E, Graur D, Reese JT, Bosdet I, Heesun S, Marra MA, Schein J, Anderson MK, Brockton V, Buckley KM, Cohen AH, Fugmann SD, Hibino T, Loza-Coll M, Majeske AJ, Messier C, Nair SV, Pancer Z, Terwilliger DP, Agca C, Arboleda E, Chen NS, Churcher AM, Hallböök F, Humphrey GW, Idris MM, Kiyama T, Liang SG, Mellott D, Mu XQ, Murray G, Olinski RP, Raible F, Rowe M, Taylor JS, Tessmar-Raible K, Wang D, Wilson KH, Yaguchi S,

- Gaasterland T, Galindo BE, Gunaratne HJ, Juliano C, Kinukawa M, Moy GW, Neill AT, Nomura M, Raisch M, Reade A, Roux MM, Song JL, Su YH, Townley IK, Voronina E, Wong JL, Amore G, Branno M, Brown ER, Cavalieri V, Duboc V, Duloquin L, Flytzanis C, Gache C, Lapraz F, Lepage T, Locascio A, Martinez P, Matassi G, Matrangola V, Range R, Rizzo F, Röttinger E, Beane W, Bradham C, Byrum C, Glenn T, Hussain S, Manning G, Miranda E, Thomason R, Walton K, Wikramanayake A, Wu SY, Xu RH, Brown CT, Chen LL, Gray RF, Lee PY, Nam J, Oliveri P, Smith J, Muzny D, Bell S, Chacko J, Cree A, Curry S, Davis C, Dinh H, Dugan-Rocha S, Fowler J, Gill R, Hamilton C, Hernandez J, Hines S, Hume J, Jackson L, Jolivet A, Kovar C, Lee S, Lewis L, Miner G, Morgan M, Nazareth LV, Okwuonu G, Parker D, Pu LL, Thorn R, Wright R. The genome of the sea urchin *Strongylocentrotus purpuratus*. *Science*, 2006, 314(5801): 941–952. [DOI]
- [45] Garcia M, Nahmad M, Reeves GT, Stathopoulos A. Size-dependent regulation of dorsal-ventral patterning in the early *Drosophila* embryo. *Dev Biol*, 2013, 381(1): 286–299. [DOI]
- [46] Stathopoulos A, Van Drenth M, Erives A, Markstein M, Levine M. Whole-genome analysis of dorsal-ventral patterning in the *Drosophila* embryo. *Cell*, 2002, 111(5): 687–701. [DOI]
- [47] Zeitlinger J, Zinzen RP, Stark A, Kellis M, Zhang HL, Young RA, Levine M. Whole-genome ChIP-chip analysis of Dorsal, Twist, and Snail suggests integration of diverse patterning processes in the *Drosophila* embryo. *Genes Dev*, 2007, 21(4): 385–390. [DOI]
- [48] Gavin-Smyth J, Ferguson EL. *Zen* and the art of phenotypic maintenance: canalization of embryonic dorsal-ventral patterning in *Drosophila*. *Fly*, 2014, 8(3): 170–175. [DOI]
- [49] Ducuing A, Keeley C, Mollereau B, Vincent S. A DPP-mediated feed-forward loop canalizes morphogenesis during *Drosophila* dorsal closure. *J Cell Biol*, 2015, 208(2): 239–248. [DOI]
- [50] Ganesan S, Aggarwal K, Paquette N, Silverman N. NF- κ B/Rel proteins and the humoral immune responses of *Drosophila melanogaster*. In: Karin M, ed. *NF- κ B in Health and Disease*. Berlin Heidelberg: Springer, 2011, 349: 25–60. [DOI]
- [51] Valanne S, Wang JH, Rämetsä M. The *Drosophila* Toll signaling pathway. *J Immunol*, 2011, 186(2): 649–656. [DOI]
- [52] Zehavi Y, Kuznetsov O, Ovadia-Shochat A, Juven-Gershon T. Core promoter functions in the regulation of gene expression of *Drosophila* dorsal target genes. *J Biol Chem*, 2014, 289(17): 11993–2004. [DOI]
- [53] Ip YT, Reach M, Engstrom Y, Kadalayil L, Cai HN, González-Crespo S, Tatei K, Levine M. *Dif*, a dorsal-related gene that mediates an immune response in *Drosophila*. *Cell*, 1993, 75(4): 753–763. [DOI]
- [54] Manfrulli P, Reichhart JM, Steward R, Hoffmann JA, Lemaitre B. A mosaic analysis in *Drosophila* fat body cells of the control of antimicrobial peptide genes by the Rel proteins Dorsal and DIF. *EMBO J*, 1999, 18(12): 3380–3391. [DOI]
- [55] Kleino A, Silverman N. The *Drosophila* IMD pathway in the activation of the humoral immune response. *Dev Comp Immunol*, 2014, 42(1): 25–35. [DOI]
- [56] Kim CH, Paik D, Rus F, Silverman N. The caspase-8 homolog Dredd cleaves Imd and Relish but is not inhibited by p35. *J Biol Chem*, 2014, 289(29): 20092–20101. [DOI]
- [57] Gilmore TD, Wolenski FS. NF- κ B: where did it come from and why? *Immunol Rev*, 2012, 246(1): 14–35. [DOI]

(责任编辑: 于黎)