

## · 综述 ·

## 辐射防护相关信号通路研究现状

王 静<sup>1</sup>, 章越凡<sup>2</sup>, 李铁军<sup>1,2</sup> (1. 安徽中医药大学药学院, 安徽 合肥 230012; 2. 第二军医大学药学院药理教研室, 上海 200433)

**[摘要]** 人们在生活中接触到各种辐射, 长期或者大剂量的辐射能够导致组织损伤, 其机制通常与细胞凋亡、坏死、炎症等相关。目前关于辐射防护的研究越来越多, 其中涉及多条通路, 代表性的通路有: NF $\kappa$ B 通路、MAPK 通路、PI3K/Akt 通路、p53 通路以及 STAT3 通路。笔者综述了上述通路在辐射防护领域的作用与研究现状。

**[关键词]** 电离辐射; 辐射防护; 信号通路

**[中图分类号]** R81 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2017)01-0008-04

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.01.003

## Signaling pathways involved in radioprotection

WANG Jing<sup>1</sup>, ZHANG Yuefan<sup>2</sup>, LI Tiejun<sup>1,2</sup> (1. College of Pharmacology, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China; 2. Department of Pharmacology, College of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**[Abstract]** People do have some risks of exposing to the radiation during their daily life. Longtime or megadose ionizing radiation can induce tissue damage, which is related to cell apoptosis, necrosis and inflammation, etc. Currently, more and more radio protective agents were developed and several signaling pathways were involved. NF $\kappa$ B, MAPK, PI3K/Akt, p53 and STAT3 signaling pathways were reviewed in this article.

**[Key words]** ionizing radiation; radioprotection; signaling pathway

## 1 辐射与辐射防护

辐射是指具有能量的粒子(如 $\alpha$ 粒子、 $\beta$ 粒子或质子)或波(如X射线、 $\gamma$ 射线)通过媒介在空间传导的过程,按照分类方法不同分为:自然产生的辐射和人为产生的辐射或电离辐射和非电离辐射。自然辐射通常来自于光、空气、水以及土壤中的放射性元素。人为产生的辐射最主要的来源是辐射在医学诊断治疗中的应用,如X射线、核医学以及放射性疗法,人为产生辐射的其他来源包括核事故以及恐怖袭击等。一般人们常说的辐射是指电离辐射,不管哪种来源的辐射,长期或者大剂量的辐射均会造成人体损伤<sup>[1]</sup>。其中电离辐射会对人体代谢、造血、免疫系统造成显著的影响,当人们短时间内接触到大量剂量的离子辐射会出现一系列的急性症状,诱发

急性放射性综合征。造血综合征、胃肠综合征以及神经血管综合征是三大典型的急性放射性综合征<sup>[2]</sup>。加强辐射防护,预防或减轻放射病已成为当今医药卫生领域亟待解决的重要课题。为了提高放射性治疗对癌症患者的治疗效果,减轻辐射的副作用,目前包括抗氧化类、细胞因子类、中草药类等在内的多种辐射防护剂被发现与研究<sup>[2,3]</sup>。辐射防护剂会激活众多的信号通路,启动机体的防护机制,来抵消辐射产生的毒性作用,本文总结近期的文献报道,对参与辐射防护的生物信号通路研究现状进行综述。

## 2 辐射防护相关信号通路研究现状

目前,与辐射防护相关的生物信号通路主要有: NF $\kappa$ B 通路、Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) 通路、PI3K/Akt 通路、p53 通路以及 STAT3 通路。

**2.1 NF $\kappa$ B 信号通路** 1986年, NF $\kappa$ B 作为 B 细胞上的转录因子首次被发现。NF $\kappa$ B 基本存在于所有的细胞上,并且与细胞的增殖、分化、免疫与炎症反应有关。在哺乳动物细胞中, NF $\kappa$ B 作为一个转录

**[基金项目]** “重大新药创制”科技重大专项: 军队特需药品发现技术平台(2011ZXJ09201-012)

**[作者简介]** 王 静, 硕士研究生. Tel: 18202158661; E-mail: wangjing93w@126.com

**[通讯作者]** 李铁军, 博士, 副教授. 研究方向: 心脑血管药理. Tel: (021)81870236; E-mail: ltj204@163.com

因子蛋白家族,包括5个亚单位:Rel(cRel)、p65(RelA, NF $\kappa$ B3)、RelB、p50(NF $\kappa$ B1)和p52(NF $\kappa$ B2)。NF $\kappa$ B在静息状态时位于细胞浆内并与NF $\kappa$ B抑制蛋白(inhibitory protein of  $\kappa$ B, I $\kappa$ B)结合,形成无活性的复合物。I $\kappa$ B有多种亚型,包括I $\kappa$ B $\alpha$ 、I $\kappa$ B $\beta$ 、I $\kappa$ B $\gamma$ 、I $\kappa$ B $\delta$ 、I $\kappa$ B $\epsilon$ 、p100、p105和Bcl-3,其中I $\kappa$ B $\alpha$ 尤为关键,它在核内对NF $\kappa$ B的抑制作用最强,且被降解后恢复最快。不同的I $\kappa$ B亚型会优先抑制不同的NF $\kappa$ B二聚体,从而导致NF $\kappa$ B基因调节功能的多样性<sup>[4]</sup>。

当细胞受到外界刺激后,NF $\kappa$ B会启动多种基因表达,进而对细胞增殖和凋亡进行调节,如CyclinD1基因能够被NF $\kappa$ B通路所诱导,参与调节细胞增殖和G1/S期转移<sup>[5]</sup>。除此之外,有文献报道,辐射情况下NF $\kappa$ B信号通路会通过活化TNF $\alpha$ 和ERBB通路,来发挥直接或间接的辐射保护作用<sup>[6,7]</sup>。NF $\kappa$ B是抗凋亡基因,如c-IAP-1和c-IAP-2的转录激活因子,c-FLIP也是由NF $\kappa$ B信号通路控制的抗凋亡蛋白。NF $\kappa$ B可以通过影响Bcl-2家族基因的转录进而影响线粒体凋亡途径。除了调节细胞凋亡和增殖,NF $\kappa$ B信号通路会诱导各种具有辐射保护特性的炎症因子表达<sup>[8]</sup>。2004年,Wang等<sup>[9]</sup>报道体内活化NF $\kappa$ B可以保护电离辐射所引起的小肠损伤。研究发现辐射会引起小肠上皮细胞NF $\kappa$ B的活化,并且存在辐射剂量和时间依赖关系,活化NF $\kappa$ B可以选择性地保护辐射后的小肠隐窝,靶向干扰p50基因会增加小鼠全身辐射引起的致死率。Burdelya等<sup>[10]</sup>报道,来自沙门氏菌鞭毛蛋白的一种多肽药物CBLB502,可以通过结合TLR5,在鼠类和灵长类动物模型上,活化NF $\kappa$ B通路来发挥辐射防护作用。Pal等<sup>[11]</sup>研究发现,非瑟酮通过活化NF $\kappa$ B信号通路抑制UVB辐射引起的SKH-1无毛鼠皮肤炎症和DNA损伤。

**2.2 MAPK 信号通路** MAPK通路可以被多种因素激活,通路的激活都是靠对下一层激酶的丝氨酸/苏氨酸磷酸化实现的,从而活化各种转录因子。MAPK通路分为3种,分别为:①胞外信号调控激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)通路;②JNK/SAPK通路,即c-Jun氨基末端激酶(c-Jun NH<sub>2</sub>-terminal kinase, JNK)通路,又被称为应激活化蛋白激酶(stress-activated protein kinase, SAPK)通路;③p38 MAPK通路。这些蛋白激酶进化保守并且调节一些细胞进程,如细胞增殖、细胞分化以及细胞死亡<sup>[12]</sup>。辐射可以激活MAPK介导的多种信号转导途径,ERK信号通路可以被一些与有

丝分裂有关的刺激激活,如生长因子、细胞因子等,在调节细胞增殖、存活以及分化方面都具有重要的作用。相反,JNK和p38 MAPK通路对生长因子的反应很微弱,但对刺激信号的应答强烈,如TNF、IL-1、电离辐射、紫外线辐射等。MAPK信号通路会因为辐射剂量、细胞类型以及培养条件而激活<sup>[13]</sup>。

当前,关于辐射引起ERK信号通路活化的具体分子机制仍有许多未明之处。有报道称辐射可以活化表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR),然后再激活ERK信号通路<sup>[1]</sup>。Leach等<sup>[13]</sup>研究发现电离辐射产生的ROS/NO在ERK信号通路活化EGFR家族这一过程中发挥了重要的作用。肿瘤细胞系在辐射后,转化生长因子 $\alpha$ (transforming growth factor-alpha, TGF- $\alpha$ )会激活EGFR以及下游的ERK和JNK等信号通路<sup>[14]</sup>。肿瘤抑制因子BRCA1也与辐射引起的ERK活化有关。辐射后,激活ERK信号通路,继而通过cAMP反应成分结合蛋白CREB和C/EBP- $\beta$ 的活化来调节抗凋亡基因,如BclxL、Mcl1以及cFLIPs的表达。除此之外,ERK信号通路可以抑制许多促凋亡蛋白的表达,如Bad、Bim和caspase9的表达<sup>[1]</sup>。辐射会引起DNA损伤,ERK信号通路可以通过上调DNA修复基因,如XRCC1和ERCC1,在DNA修复中起到关键作用<sup>[15]</sup>,也可以调节DNA-PKcs来介导DNA双链断裂的修复,而且在同源重组DNA双链断裂修复中作为ATM的一个正向调节因素<sup>[16]</sup>。

JNK是有别于ERK和p38 MAPK的有丝分裂原活化蛋白激酶家族成员之一。由于JNK信号传导途径在细胞应激反应中起重要作用,并被多种细胞外应激信号激活,因而JNK也被称为应激活化蛋白激酶(stress activated protein kinase, SAPK)。它会被各种DNA损伤因素活化,如电离辐射、细胞毒药物和ROS。电离辐射会通过神经酰胺活化JNK信号通路<sup>[17]</sup>;也有研究表明,辐射引起的JNK活化是被ATM和c-ABL蛋白调节的<sup>[18]</sup>。Potapova等<sup>[19]</sup>研究报道,SAPK/JNK由基因毒刺激活化,是DNA修复和细胞生存所必须的。许多研究显示,在面临各种形式基因毒损伤的时候,JNK信号通路是通过c-Jun调节DNA修复/细胞生存来发挥功能作用的<sup>[20]</sup>。MacLaren等<sup>[21]</sup>报道,c-JUN本身与细胞核聚集点有关,如辐射后的 $\gamma$ H2AX和ATM,这显示c-Jun在DNA修复进程中具有潜在的作用。

p38 MAPK 信号通路会对广泛的细胞外刺激产生应答,包括紫外线、放射线、热休克、促炎因子等。p38 MAPK 调节细胞生存、增殖以及细胞凋亡、死亡。目前也存在一些关于电离辐射调节 p38 MAPK 活性能力的不同报道。因此,想要清楚地知道 p38 MAPK 信号通路与其在电离辐射中的作用,还有许多的工作要做。Wang 等<sup>[22]</sup>报道,p38 $\gamma$ 亚型与辐射引起的 G2/M 期细胞周期阻滞有关。

**2.3 PI3K/Akt 信号通路** Akt 又称蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB),是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,会被生长因子受体通路激活,影响细胞周期进程、细胞凋亡、葡萄糖吸收和新陈代谢。电离辐射可以通过酪氨酸激酶调节 PI3K,激活 Akt 信号通路<sup>[23]</sup>,随后 PI3K 的催化亚基激活磷酸肌醇依赖的激酶 1 (phosphoinositide - dependent kinase 1, PDK 1),活化的 PDK 1 会在苏氨酸 308 位磷酸化 Akt,导致 Akt 的充分活化。除此之外,在应答辐射刺激时,K-Ras 的突变也会活化 PI3K/Akt 信号通路<sup>[24]</sup>。作为一个促生存的信号通路,Akt 会抑制各种各样的促凋亡蛋白,如 Bax、Bad、Bim 和 Noxa,另外,Akt 还会与 NF $\kappa$ B 信号通路一起促进抗凋亡基因转录,如 BelxL 和 Bel-2。除此之外,促生存蛋白 XIAP2 也可以被 Akt 信号通路活化;Akt 可以通过活化 mTOR 信号通路,激活抗凋亡基因 Mcl1。辐射后,通过激活糖原合成酶激酶,Akt 信号通路可以抑制低氧诱导的凋亡;另外,Akt 也可以正向调节辐射后 DNA-PKcs,引起非同源末端连接调节的 DNA 双链修复进而提高细胞生存率。最近 Bonnaud 等<sup>[25]</sup>报道,神经酰胺拮抗剂鞘氨醇磷酸酯 (sphingosine-1-phosphate, S1P),可以通过活化 Akt 信号通路,减少辐射引起的小肠内皮凋亡。

**2.4 p53 信号通路** 在人体正常细胞的活动过程中,p53 基因通过参与诱导细胞周期阻滞,促进细胞凋亡和 DNA 的修复等,发挥着避免受损 DNA 堆积,维持基因组的稳定及调节细胞的周期、分化与衰老凋亡等活动。有报道指出,辐射后会激活 p53 依赖性通路,进而导致辐射诱导的死亡<sup>[8]</sup>。D 类细胞周期蛋白,特别是与 CDK4/6 有关的细胞周期蛋白 1,可以调节 G1/S 期过渡,并且它的活化主要是由 p53 信号通路调节。ATM 和 ATR 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,DNA 损伤会启动它们的活化,导致细胞周期阻滞、DNA 修复或者凋亡,辐射后,ATM 和 ATR 会被迅速地活化,然后通过直接的磷酸化作用或者间接激活其他的激酶来活化 p53。Wang 等<sup>[26]</sup>报道,大黄素可以通过抑制辐射后 p53 基因的表

达,减少辐射引起的肠道损伤。p53 在体内抗辐射中,发挥着双重作用,在辐射后小鼠上,p53 一方面会引起造血损伤,但是另一方面会保护胃肠道<sup>[27]</sup>。

**2.5 STAT3 信号通路** 信号转导和转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 是一类既具有信号转导功能又具有转录活化功能的转录因子。STAT3 是 STAT 家族的重要成员,大量研究表明,在应激刺激状态下,它会被各种生长因子、细胞因子激活,一旦被激活,STAT3 会形成二聚体,转移到细胞核,激活各种与细胞存活、凋亡有关的基因转录<sup>[28]</sup>。研究发现,STAT3 通过单独发挥作用或者与 NF $\kappa$ B 信号通路协同来发挥辐射保护作用,Burdelya 等<sup>[10]</sup>报道 CBLB502 就是通过激活 STAT3 和 NF $\kappa$ B 信号通路来发挥辐射防护作用的。另外研究发现活化 STAT3 信号通路可以保护辐射引起的内耳毛细胞死亡<sup>[29]</sup>。姜黄素通过活化 STAT3 信号通路发挥化疗保护和辐射防护作用<sup>[30]</sup>。

### 3 讨论与展望

辐射防护剂可以激活多种信号传导通路,如 PI3K/Akt、MAPK、NF $\kappa$ B、STAT3 等,来保护机体免受辐射损伤。活化 NF $\kappa$ B 和 STAT3 可以激活多种细胞存活与增殖相关的基因转录;PI3K/Akt 信号通路可以抑制细胞凋亡;MAPK 信号通路通过激活 DNA 修复进程提供辐射防护作用;Gadd45a/b 通过活化 NF $\kappa$ B 和 p38 MAPK 通路,协同保护造血细胞抵抗辐射引起的基因毒刺激;另外 p53 调节的凋亡信号通路会被辐射防护剂抑制。众所周知,每一种细胞信号通路都不是单独存在的,它们是多种通路交叉形成网络,因此这些信号通路在发挥辐射防护作用时都会发生协同/制约交叉现象。

近年来,通过广泛的研究,旨在改善临床效果的辐射防护剂越来越多地被发现。我们相信充分使用跨学科领域知识,合理的药物设计以及选择高通量药物筛选方法可以帮助我们以更高的效率找到辐射防护剂候选药物;除此之外,如果我们希望改善新的辐射防护剂的治疗指数,增加对生物信号传导通路和代谢网络与药物之间联系的认识和研究,将显得至关重要。

### 【参考文献】

- [1] Kamran MZ, Ranjan A, Kaur N, et al. Radioprotective agents: strategies and translational advances [J]. Med Res

- Rev, 2016, 36(3):461-493.
- [2] 王 恺,刘 超,刘永学.辐射防护剂的研究进展[J]. 癌变·畸变·突变, 2014, 26(2):157-160.
- [3] 王坤平,徐 勇,李长燕.抗辐射药物研发进展[J]. 军事医学, 2015, 39(6): 464-467.
- [4] 舒 彬,刘 真,贾赤宇.急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征与NF- $\kappa$ B信号转导关系的研究进展[J]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2016, 11(2):147-150.
- [5] Joyce D, Albanese C, Steer J, *et al.* NF- $\kappa$ B and cell-cycle regulation: the cyclin connection[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2001, 12(1): 73-90.
- [6] Jung M, Dritschilo A. NF- $\kappa$ B signaling pathway as a target for human tumor radiosensitization[J]. Semin Radiat Oncol, 2001, 11(4): 346-351.
- [7] Russell JS, Raju U, Gumin GJ, *et al.* Inhibition of radiation-induced nuclear factor- $\kappa$ B activation by an anti-Ras single-chain antibody fragment: lack of involvement in radiosensitization[J]. Cancer Res, 2002, 62(8): 2318-2326.
- [8] Gudkov AV, Komarova EA. Radioprotection: smart games with death[J]. J Clin Invest, 2010, 120(7): 2270-2273.
- [9] Wang Y, Meng A, Lang H, *et al.* Activation of nuclear factor  $\kappa$ B in vivo selectively protects the murine small intestine against ionizing radiation-induced damage[J]. Cancer Res, 2004, 64(17): 6240-6246.
- [10] Burdelya LG, Krivokrysenko VI, Tallant TC, *et al.* An agonist of toll-like receptor 5 has radioprotective activity in mouse and primate models[J]. Science, 2008, 320(5873): 226-230.
- [11] Pal HC, Athar M, Elmetts CA, *et al.* Fisetin inhibits UVB-induced cutaneous inflammation and activation of PI3K/AKT/NF  $\kappa$ B signaling pathways in SKH-1 hairless mice[J]. Photochem Photobiol, 2015, 91(1): 225-234.
- [12] Morrison DK. MAP kinase pathways[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2012, 4(11):1-5.
- [13] Leach JK, Van Tuyle G, Lin PS, *et al.* Ionizing radiation-induced mitochondria-dependent generation of reactive oxygen/nitrogen[J]. Cancer Res, 2001, 61(10): 3894-3901.
- [14] Hagan MP, Wang L, Hanley JR, *et al.* Ionizing radiation-induced mitogen-activated protein (MAP) kinase activation in DU145 prostate carcinoma cells: MAP kinase inhibition enhances radiation-induced cell killing and G2/M-phase arrest[J]. Radiat Res, 2000, 153(4): 371-383.
- [15] Yacoub A, McKinstry R, Hinman D, *et al.* Epidermal growth factor and ionizing radiation up-regulate the DNA repair genes XRCC1 and ERCC1 in DU145 and LNCaP prostate carcinoma through MAPK signaling[J]. Radiat Res, 2003, 159(4): 439-452.
- [16] Golding SE, Rosenberg E, Neill S, *et al.* Extracellular signal-related kinase positively regulates ataxia telangiectasia mutated, homologous recombination repair, and the DNA damage response[J]. Cancer Res, 2007, 67(3): 1046-1053.
- [17] Rosette C, Karin M. Ultraviolet light and osmotic stress: activation of the JNK cascade through multiple growth factor and cytokine receptors[J]. Science, 1996, 274(5290): 1194-1197.
- [18] Bar-Shira A, Rashi-Elkeles S, Zlochover L, *et al.* ATM-dependent activation of the gene encoding MAP kinase phosphatase 5 by radiomimetic DNA damage[J]. Oncogene, 2002, 21(5): 849-855.
- [19] Potapova O, Haghighi A, Bost F, *et al.* The Jun kinase/stress-activated protein kinase pathway functions to regulate DNA repair and inhibition of the pathway sensitizes tumor cells to cisplatin[J]. J Biol Chem, 1997, 272(22): 14041-14044.
- [20] Hayakawa J, Depatie C, Ohmichi M, *et al.* The activation of c-Jun NH2-terminal kinase (JNK) by DNA-damaging agents serves to promote drug resistance via activating transcription factor 2 (ATF2)-dependent enhanced DNA repair[J]. J Biol Chem, 2003, 278(23): 20582-20592.
- [21] MacLaren A, Black EJ, Clark W, *et al.* c-Jun-deficient cells undergo premature senescence as a result of spontaneous DNA damage accumulation[J]. Mol Cell Biol, 2004, 24(20): 9006-9018.
- [22] Wang XF, McGowan CH, Zhao M, *et al.* Involvement of the MKK6-p38 $\gamma$  cascade in gamma-radiation-induced cell cycle arrest[J]. Mol Cell Biol, 2000, 20(13): 4543-4552.
- [23] Toulany M, Baumann M, Rodemann HP. Stimulated PI3K-AKT signaling mediated through ligand or radiation-induced EGFR depends indirectly, but not directly, on constitutive K-Ras activity[J]. Mol Cancer Res, 2007, 5(8): 863-872.
- [24] McKenna WG, Muschel RJ, Gupta AK, *et al.* The RAS signal transduction pathway and its role in radiation sensitivity[J]. Oncogene, 2003, 22(37): 5866-5875.
- [25] Bonnaud S, Niaudet C, Legoux F, *et al.* Sphingosine-1-phosphate activates the AKT pathway to protect small intestines from radiation-induced endothelial apoptosis[J]. Cancer Res, 2010, 70(23): 9905-9915.
- [26] Wang J, Zhang Y, Zhu Q, *et al.* Emodin protects mice against radiation-induced mortality and intestinal injury via inhibition of apoptosis and modulation of p53[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2016, 46: 311-318.
- [27] Komarova EA, Kondratov RV, Wang K, *et al.* Dual effect of p53 on radiation sensitivity in vivo: p53 promotes hematopoietic injury, but protects from gastro-intestinal syndrome in mice[J]. Oncogene, 2004, 23(19): 3265-3271.
- [28] 陈晓艳, 张江虹, 邵春林. STAT3与辐射敏感相关性的研究进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2016, 40(3): 191-195.
- [29] Tan PX, Du SS, Ren C, *et al.* Radiation-induced Cochlea hair cell death: mechanisms and protection[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(10): 5631-5635.
- [30] Goel A, Aggarwal BB. Curcumin, the golden spice from Indian saffron, is a chemosensitizer and radiosensitizer for tumors and chemoprotector and radioprotector for normal organs[J]. Nutr Cancer, 2010, 62(7): 919-930.