

细胞因子信号抑制因子 3 与神经系统及相关疾病文献综述

A Review of the Literature on Cytokine Signal Suppressor 3 and Nervous System and Related Diseases

吴楠¹ 李高源²

Nan Wu¹ Gaoyuan Li²

山东大学 中国 · 山东 济南 250000

Shandong University, Jinan, Shandong, 250000, China

摘要: 细胞因子信号抑制因子 3 (SOCS3) 是一种由 SOCS3 基因编码的蛋白。该蛋白表达及功能的异常同自身免疫病、代谢失调、肿瘤等多种疾病的发生发展相关。该基因编码了 STAT 诱导的 STAT 抑制剂 (SSI) 家族成员, 即细胞因子信号抑制因子 (SOCS)。SSI 家族成员是细胞因子诱导的细胞因子信号负调控因子。SOCS3 与中枢神经系统及相关疾病有密切关系, 论文主要围绕 SOCS3 的结构功能及与中枢神经系统的关系展开。

Abstract: Cytokine signaling inhibitor 3 (SOCS3) is a protein encoded by SOCS3 gene. The abnormal expression and function of this protein are related to the occurrence and development of autoimmune diseases, metabolic disorders, tumors and other diseases. This gene encodes members of the STAT-induced STAT inhibitor (SSI) family, known as cytokine signaling inhibitors (SOCS). SSI family members are negative regulators of cytokine signaling induced by cytokines. SOCS3 is closely related to the central nervous system and related diseases. This paper mainly focuses on the structure and function of SOCS3 and its relationship with the central nervous system.

关键词: SOCS3; STAT3; CNS

Keywords: SOCS3; STAT3; CNS

DOI: 10.12346/pmr.v3i5.4490

1 引言

SOCS3 基因的表达受 IL6、IL10 和 IFN- γ 等多种细胞因子的诱导。在 IL-6、Epo、GCSF 和 Leptin 信号转导中, SOCS3 与相应的细胞因子受体的结合对 SOCS3 的抑制作用至关重要。SOCS3 的过表达抑制脂肪组织和肝脏的胰岛素信号, 但不抑制肌肉中的信号^[1]。

小鼠骨骼肌中 SOCS3 的缺失可以抑制肥胖相关的胰岛素抵抗。SOCS3 通过增加神经酰胺的合成达到瘦素抵抗和胰岛素抵抗的效果^[2]。研究表明, 敲除 SOCS3 基因可以预防肥胖患者的胰岛素抵抗。对小鼠该基因的研究表明, 该基因在胎儿肝脏造血和胎盘发育的负调控中发挥作用^[3]。SOCS3 蛋白可与 JAK2 激酶结合, 抑制 JAK2 激酶的活性。

2 SOCS 的结构

SOCS3 蛋白分子由靠近 C 末端的 SOCS 盒(SOCS box)、接近中心区域的 Src 同源结构域 (SH2 domain), 以及靠近 N 末端的蛋白激酶抑制区域 (KIR) 3 个主要结构域构成。

SOCS3 的结构: N 端可变区、激酶抑制区 (KIR)、扩展 SH2 子域 (ESS)、经典 SH2 域和 C 端 SOCS box (见图 1)。

2.1 SOCS3 box

SOCS 盒是赋予 SOCS3 泛素化功能的结构域, 由 4 个氨基酸残基构成, 包含一段 elonginB/C 同源二聚体, 和一段结合 Cullin5 蛋白的基序。Babon 等通过纯化 SOCS3elonginB/C、Cullin5 蛋白复合物, 并结合位点突变, 亲和力测定等手段发现, 只有 SOCS3 与 elonginB/C 同源二聚体形成蛋白

【作者简介】吴楠 (2000-), 男, 中国山东青岛人, 本科, 从事基础医学 (免疫微环境与重大慢病) 研究。

复合物时才能共同结合在 Cullin5 的 N 端。Cullin5 的 C 端是与 Rbx2 蛋白的 RING 结构域相互作用的区域。Rbx2 能够招募参与泛素化降解的其他因子,如 E2 泛素结合酶。Cullin5 的这种桥梁作用,使 SOCS3 能够介导泛素化降解。但 SOCS3 的 Cullin5 结合域中的 SOCS3 家族蛋白保守序列 LPLP 被 LPGP 替代,所以 SOCS3 与 E3 连接酶结合活性比其他 SOCS 成员弱。

在内质网胁迫状态下,细胞倾向于表达 N-SOCS3, N-SOCS3 不再含有 SOCS 盒中的泛素化修饰位点 Lys6,表现更高的稳定性。

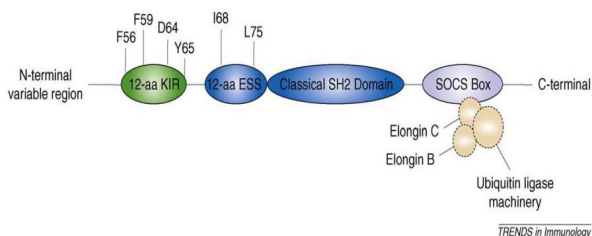


图 1 SOCS3 的结构

2.2 SOCS3 的 SH2 结构域

SOCS3 的 SH2 结构域既能同 JAK/STAT 信号通路的磷酸化膜受体结合,也能与自磷酸化的 JAK2 相互作用。研究发现,SOCS3 的 SH2 结构域同膜受体中磷酸化酪氨酸的结合能力要远强于同自磷酸化的 JAK2 的结合能力 (Nicholson et al., 2000)。位于 SH2 结构域上游的 12 个氨基酸残基及位于该结构域下游的 40 个氨基酸残基对 SH2 同膜受体磷酸化酪氨酸的结合也十分重要。因此,这两个紧邻 SH2 结构域的氨基酸序列也分别被称为 N-ESS 和 C-ESS。

2.3 SOCS3 的 KIR

蛋白激酶往往包含能够被自磷酸化的活化环结构,活化环的磷酸化也是蛋白激酶获得激酶活性的必要条件。而作为蛋白激酶的 JAKs 也是如此。SOCS3 的蛋白激酶抑制区域 (KIR) 由位于 N-ESS 上游的约 12 个氨基酸残基构成。SOCS3 的 KIR 同 JAK1、JAK2、TYK2 的活化环具有类似序列,所以 SOCS3 能够成为这些蛋白激酶的假磷酸化底物,从而使得 SOCS3 能够阻止 JAKs 的自磷酸化。而 SOCS3 的 KIR 区域前八位氨基酸残基(第 22 位到第 29 位残基)的缺失、第 25 位苯丙氨酸和第 71 位精氨酸的突变都会对 SOCS3 的抑制功能产生影响。

3 SOCS3 功能

第一,SOCS3 对信号通路的调控。

第二,SOCS3 介导泛素化降解。

SOCS3 主要依赖 SOCS 盒介导互作蛋白的泛素化降解。SOCS3 通过与 elongin B、elongin C 及 Cullin5 形成复合物来发挥 E3 泛素连接酶的功能。

Boyle 等发现,在小鼠的 ES 细胞中,敲除 SOCS3 的

SOCS 盒,细胞会积累磷酸化的 JAK1, JAK1 是 SOCS3 泛素化底物之一。SOCS3 的另一个泛素化底物是酪氨酸激酶 FAK1,是一类与肿瘤发生转移有关的蛋白。在神经胶质瘤和肝癌中,SOCS3 启动子区域高甲基化导致 STAT3 和 FAK1 激活,促进肿瘤的转移。SOCS3 可以通过 SH2 结构域和 KIR 共同介导 FAK1 的泛素化降解:自磷酸化的 FAK1 与 SOCS3 的 SH2 结构域结合后,FAK1 第 48 位赖氨酸带上泛素化标记,驱使蛋白酶体降解。

4 SOCS3 与中枢神经系统

SOCS 蛋白由免疫细胞和中枢神经系统(CNS)细胞表达,具有影响中枢神经系统免疫过程的能力,如参与产生炎症细胞因子和趋化因子,活化小胶质细胞、巨噬细胞和星形胶质细胞,免疫细胞浸润和自身免疫。

SOCS 家族由 8 个成员组成:细胞因子诱导的 SH2 域蛋白 (CIS) 和 SOCS1 至 SOCS7^[4,5]。SOCS 蛋白通过中心 SH2 区域与 Janus 激酶 (JAKs) 和细胞因子受体亚单位上磷酸化的 Tyr 结合来发挥其功能。C 端 SOCS 盒与泛素连接酶组分相互作用,介导相关蛋白的蛋白酶体降解^[6]。此外,SOCS3 的 N 端,特别是那些含有激酶抑制双保守区 (KIR),抑制 JAK 激酶活性^[4]。通过上述相互作用,SOCS 蛋白可以抑制对细胞因子和生长因子的反应。目前对 SOCS 家族成员的研究已经确定 SOCS1 和 SOCS3 在调节先天性免疫反应和适应性免疫反应方面最为重要,其他 SOCS 家族成员在中枢神经系统免疫中所起作用尚不清晰,有待研究。

4.1 SOCS 调控 JAK/STAT 信号通路

JAK/STAT 信号通路是中枢神经系统炎症和免疫反应的重要介导途径^[7]。JAK / STAT 通路的激活是通过细胞因子结合相关的细胞表面受体,从而导致一系列磷酸化,最终转录因子 STAT 磷酸化。活化的 STATs 通过与靶基因启动子结合,激活转录,从而促进免疫分子的表达。尽管 SOCS 的表达可以通过 MAPK 和 NF- κ B 等其他通路调控,主要还是由 STAT 的激活来调控。SOCS 的半衰期较短(1~2h),其稳定性可通过自身磷酸化或与其他蛋白结合来调控^[8-12]。其他调控机制可能存在,但尚未被确定。由于 SOCS 蛋白的诱导快速,在中枢神经系统的各种疾病状态下,SOCS 蛋白都表现较强的调节细胞因子信号通路的能力(见图 2)。

细胞因子通过受体复合物发出信号,激活 JAK/STAT 通路。STAT 转录因子的激活,尤其是 STAT1 和 STAT3,诱导 SOCS1 和 SOCS3 基因表达。SOCS1 和 SOCS3 均通过 KIR 抑制 JAK 活性。(SOCS1 主要通过其 SH2 结构域与磷酸化的受体相关的 JAK 蛋白结合,而 SOCS3 的 SH2 结构域则与受体胞质结构域内磷酸化的酪氨酸残基结合)在某些情况下 SOCS3 可以直接与 JAKs 相互作用。上述相互作用都会终止 STAT 的激活并抑制下游基因的表达。

SOCS3 的表达是细胞型和刺激特异性的。在星形胶质

细胞、小胶质细胞、少突胶质细胞和神经元等中枢神经细胞中，SOCS3 的表达是由 IL-4、IL-6、IL-10、IFN-β、LPS 以及树突细胞、T 细胞和巨噬细胞等免疫细胞诱导的。SOCS3 对免疫反应和神经系统的影响因神经炎症环境而异，这些不同都是 SOCS3 抑制 JAK/STAT 通路的结果。

SOCS3 的主要功能是抑制 IL-6 等细胞因子的信号传导^[5]。SOCS3 通过其 SH2 结构域与该家族的共同受体亚基 gp130 相互作用，通过其 KIR 抑制受体相关的 JAK 活性，并通过 SOCS box 靶向 JAK 降解^[13-15]。这些作用共同阻止了 JAK 介导的 STAT3 的激活。SOCS3 通过抑制 LPS、I 型和 II 型 IFNs、IL-2 和 IL-12 等的信号传导^[16-18]。此外，SOCS3 抑制 NF-κB 通路^[19]，拮抗 cAMP 介导的信号传导^[20]，通过 MAPK 通路增强信号传导。鉴于上述功能，敲除 SOCS3 小鼠，胚胎表现为 IL-6 家族 LIF 信号通路失调，胚胎死亡。

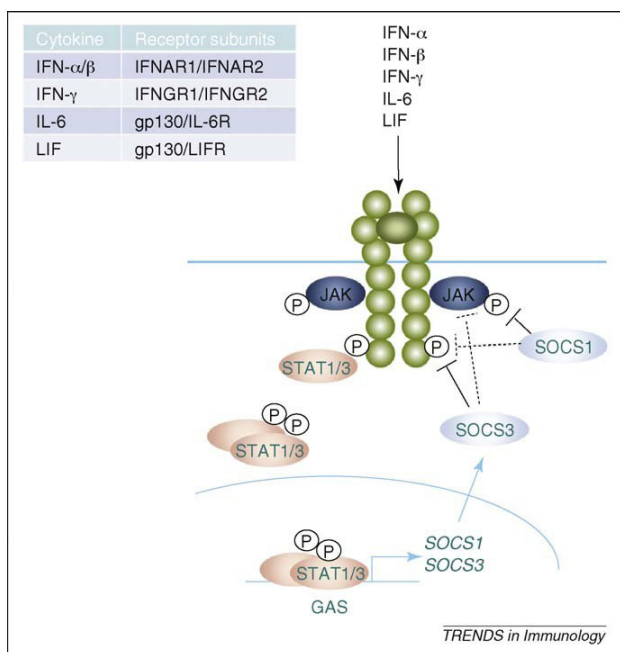


图 2 SOCS 调控 JAK/STAT 信号通路

4.2 中枢神经系统细胞中的 SOCS3 的作用

SOCS3 可以对中枢神经系统和免疫细胞发挥多种作用。IFN-β 以 STAT3 依赖的方式诱导星形胶质细胞中 SOCS3 的表达。SOCS3 表达的中断促进趋化因子的产生，促进小胶质细胞和 T 细胞的迁移。因此，SOCS3 的表达能够抑制星形胶质细胞趋化因子的产生，阻碍免疫细胞在中枢神经系统中的迁移。

在神经元中，SOCS3 表达的作用却是不同的。例如，在人类神经母细胞瘤细胞中，SOCS3 的过表达逆转了胰岛素样生长因子 (IGF-1) STAT3 介导的对 TNF-α 诱导的细胞死亡的保护作用。在 DRG 神经元的培养中，SOCS3 的慢病毒表达抑制 STAT3 介导的神经元突起的生长，而显性失活 SOCS3 结构的慢病毒表达增加了神经元突起的中位长度。同样，在大鼠坐骨神经横断后，神经元的 SOCS3 的表达阻

碍了 STAT3 在神经元中的活化作用。

在巨噬细胞和小胶质细胞中，SOCS3 介导 IL-10 的抗炎作用。LPS 和 IL-10 协同诱导 SOCS3，而 SOCS3 过表达抑制 LPS 诱导的 CD40 表达。

4.3 SOCS3 与中枢神经系统疾病的关系

中枢神经系统病原体诱导 SOCS3 逃避免疫防御。单核细胞增殖性李司忒氏菌持续感染巨噬细胞，导致 SOCS3 的高表达。SOCS3 通过直接诱导和间接诱导两种方式，这种表达与 IFN-γ 刺激后 STAT1 酪氨酸磷酸化、STAT1 二聚和 STAT1 介导的转录活性降低有关，能够影响抗病毒宿主的应答。

4.3.1 SOCS3 与创伤性脑损伤和脊髓损伤

急性脊髓损伤 SCI 可导致神经元、少突胶质细胞和星形胶质细胞死亡，并可阻断上行和下行的传导束。炎症在脊髓内进一步发展，除了产生的促炎分子的作用，还包括中性粒细胞，小胶质细胞，巨噬细胞和 T 细胞浸润，从而导致组织进一步损伤。SCI 后最初几天，STAT3 通路在星形胶质细胞、神经元和其他细胞类型中被激活。STAT3 的激活有助于星形胶质细胞的迁移和胶质瘢痕的形成，而胶质瘢痕的形成抑制了炎症细胞的浸润以及随后神经元和少突胶质细胞的死亡。

相比之下，在 SCI 模型中，中枢神经系统 STAT3 缺失延迟了胶质瘢痕的形成，增强了炎症细胞的浸润，阻碍了功能恢复。同样的，与野生型小鼠相比，星形胶质细胞中缺少 STAT3 的小鼠的胶质纤维酸性蛋白 (GFAP) 和波形蛋白表达降低，其胶质瘢痕形成和组织恢复也受到抑制。因此，脊髓损伤后 SOCS3 的表达可能是有害的，因为 STAT3 的活化对抑制少突胶质细胞和神经元的死亡、促进功能恢复具有重要意义。

SOCS3 表达的改变也在其他神经损伤模型中被发现。SOCS3 在皮质撞击损伤后的大鼠大脑皮层和锂皮罗卡松诱发癫痫后的海马区的表达均有增加，但在这些模型中 SOCS3 表达的功能尚不清晰。此外，大鼠大脑中动脉阻塞 (MCAO) 后 SOCS3 表达上调。与对照组相比，在 MCAO 前将反义 SOCS3 注入脑室会增加病变体积，并恶化结果，这表明在该模型中，SOCS3 的上调具有神经保护作用。

综上所述，SOCS3 对神经元恢复的调节功能是复杂的，并且根据神经损伤的类型而有所不同。

4.3.2 SOCS3 与脱髓鞘疾病

IL-6 家族成员 LIF 是少突胶质细胞的内源性生存因子。在脱髓鞘的 EAE 模型中，LIF 可减少少突胶质细胞凋亡，起保护作用。同样，在脱髓鞘的 cuprizone 模型中，LIF 在脑胼胝体区域表达，与野生小鼠相比，cuprizone 在 LIF-/- 小鼠中诱导更多的少突胶质细胞丢失。LIF 反过来又诱导少突胶质细胞中 SOCS3 的表达，从而抑制其保护作用。因此，在 cuprizone 模型中，SOCS3 在少突胶质细胞中的表达抑制

了LIF对少突胶质细胞的保护作用,在脱髓鞘的情况下,抑制SOCS3可能会使LIF介导的保护作用更强。CNTF、IGF-1和NT-3是少突胶质细胞的营养因子,SOCS3作为这些细胞因子信号传导的抑制剂,在脱髓鞘的情况下可能也会限制它们的保护作用。

SOCS3在脱髓鞘疾病中的作用并不单一,它也具有保护作用。与对照组相比,SOCS3过表达树突状细胞的脾细胞中IFN-g和IL-17的表达量减少,但IL-4的表达量增加。因此,SOCS3在DC中的表达能够抑制T细胞分化为Th1和Th17细胞,促进Th2分化,在EAE中起到保护作用。同样,在EAE条件下,CD4⁺T细胞中STAT3的缺失增加了对中枢神经系统炎症的抵抗力。STAT3是Th17细胞产生IL-17和T细胞进入中枢神经系统所必需的。由于SOCS3能够抑制STAT3活化,所以SOCS3在T细胞中的表达可能与STAT3在T细胞中的缺失具有相同的表型结果。

5 展望

目前我们只有少量SOCS3泛素化底物报道,还有许多泛素化底物值得我们去研究。SOCS3在中枢神经系统与其他疾病之间是否有联系,另外,除了SOCS1和SOCS3以外,SOCS家族成员在中枢神经系统免疫中的作用也有待研究。

参考文献

- [1] Jorgensen SB, O'Neill HM, Sylow L, et al. Deletion of skeletal muscle SOCS3 prevents insulin resistance in obesity[J]. *Diabetes*, 2001,62(1):56-64.
- [2] Yang G, Badeanlou L, Bielawski J, et al. Central role of ceramide biosynthesis in body weight regulation, energy metabolism, and the metabolic syndrome[J]. *American Journal of Physiology*, 2009(1):52.
- [3] Entrez Gene: SOCS3 suppressor of cytokine signaling 3[Z].
- [4] Croker, B.A. SOCS regulation of the JAK/STAT signalling pathway[J]. *Semin Cell Dev. Biol*, 2008(19):414-422.
- [5] Shuai, K Liu, B. Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system[J]. *Nat. Rev Immunol*, 2008(3):900-911.
- [6] Babon, J J. The SOCS box domain of SOCS3: structure and interaction with the elonginBC-cullin5 ubiquitin ligase[J]. *Mol. Biol*, 2008(381):928-940.
- [7] Campbell, I L. Cytokine-mediated inflammation, tumorigenesis, and disease-associated JAK/STAT/SOCS signaling circuits in the CNS[J]. *Brain Res*, 2005(48):166-177.
- [8] Haan, S. Tyrosine phosphorylation disrupts elongin interaction and accelerates SOCS3 degradation[J]. *Biol. Chem*, 2002(278):31972-31979.
- [9] Siewert, E. Different protein turnover of interleukin-6-type cytokine signalling components Eur[J]. *Biochem*, 1999(265): 251-257.
- [10] Sasaki, A. The N-terminal truncated isoform of SOCS3 translated from an alternative initiation AUG codon under stress conditions is stable due to the lack of a major ubiquitination site[J]. *Chem*, 2003(278):2432-2436.
- [11] Chen, X P. Pim serine/threonine kinases regulate the stability of Socs-1 protein[J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*, 2002(99):2175-2180.
- [12] Peltola, K J. Pim-1 kinase inhibits STAT5-dependent transcription via its interactions with SOCS1 and SOCS3[J]. *Blood*, 2003(103):3744-3750.
- [13] Lang, R. SOCS3 regulates the plasticity of gp130 signaling[J]. *Nat. Immunol*, 2003(4):546-550.
- [14] Lehmann, U. SHP2 and SOCS3 contribute to Tyr-759- dependent attenuation of interleukin-6 signaling through gp130[J]. *Chem*, 2003(278):661-671.
- [15] Boyle, K. Deletion of the SOCS box of suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) in embryonic stem cells reveals SOCS box-dependent regulation of JAK but not STAT phosphorylation[J]. *Cell Signal*, 2009(21):394-404.
- [16] Qin, H. IL-10 inhibits lipopolysaccharide-induced CD40 gene expression through induction of suppressor of cytokine signaling[J]. *Immunol*, 2006(177):7761-7771.
- [17] Pauli, E K. Influenza A virus inhibits type I IFN signaling via NF-kappaB-dependent induction of SOCS-3 expression[J]. *PLoS Pathog*, 2008(4):196.
- [18] Cohneney, S J. SOCS-3 is tyrosine phosphorylated in response to interleukin-2 and suppresses STAT5 phosphorylation and lymphocyte proliferation[J]. *Mol. Cell*, 1999(19):4980-4988.
- [19] Baetz, A. Suppressor of cytokine signaling (SOCS) proteins indirectly regulate toll-like receptor signaling in innate immune cells[J]. *Chem*, 2004(279):54708-54715.
- [20] Bellezza, I. Suppressor of cytokine signaling-3 antagonizes cAMP effects on proliferation and apoptosis and is expressed in human prostate cancer. *Am[J]. Pathol*, 2006(169):2199-2208.