

# 肿瘤坏死因子

## 一应对紧急情况的排头兵



细胞因子（cytokines）是一类由炎性白细胞及其它类型细胞分泌的非抗体类蛋白质，主要功能是作为细胞间的调节因子。细胞因子与典型激素的不同之处在于它们不是由某种特定腺体所分泌，而是由若干不同组织和细胞所分泌的。且细胞因子主要以旁分泌或自分泌的方式而非以内分泌方式作用于局部组织。而肿瘤坏死因子（TNF）是细胞因子中非常重要的一个成员。肿瘤坏死因子受体TNFR1和TNFR2在对自发性恶性肿瘤进行监测及产生免疫反应这一生理过程中很有可能扮演着不可或缺的角色。这引起了研究人员的注意，希望能够将TNF拮抗剂应用于癌症或自身免疫性疾病的患者治疗中。

原文检索：<http://www.signaling-gateway.org/update/updates/200712/nri2223.html>

在《临床检查杂志》（The Journal of Clinical Investigation）中一项新近发表

的报道中指出，促炎性反应细胞因子——肿瘤坏死因子（TNF）及其受体TNFR1和TNFR2，在强烈炎症反应中并非是必需因素；但在有限度的免疫调节反应中——例如肿瘤监视中，则具有非常关键的作用。

TNF拮抗剂治疗已广泛应用于炎性疾病及自身免疫性疾病，比如肺结核的治疗。已有研究结果表明，在肺结核患者体内的TNF是处于失调或过度分泌状态的。然而，也有研究证据显示，TNF特异性治疗有可能导致肺结核患者罹患恶性肿瘤。因此，阻断TNF作用会带来怎样的后果，便显得十分重要——而要就这一点得出结论却又十分棘手，因为有关TNF在T细胞免疫调节中的作用，目前所得到的研究结果是相悖的。

为了解决这个难题，Calzascia等设计了试验，试图去探寻在免疫反应中出现的TNF是否与抗原的免疫刺激性质有关。他们使用淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒（LCMV）糖蛋白作为LCMV感染（这种病毒感染可以诱发强烈的炎症反应）或肿瘤模型（在肿瘤模型中，表达糖蛋白的自发性肿瘤可以诱发限制性免疫刺激反应）中的模型抗原。

TNF缺失或不足的小鼠不会使小鼠的抗病毒免疫反应受损，该反应会导致强烈免疫反应；但TNF在针对肿瘤相关抗原所产生的免疫反应中的作用却必不可少。抗原呈递细胞中的TNF-TNFR1介导信号及T细胞中的TNF-TNFR2介导信号在肿瘤特异性T细胞的有效启动、增殖及聚集中是不可或缺的因素。在TNF缺失小鼠体内，肿瘤引流淋巴结中的T细胞的启动，增大等功能都受到损害，因此不再具有肿瘤免疫功能。

LCMV感染中某些与TNF协同作用的免疫刺激因素（比如Toll样受体--TLR的启动，CD4+T的协同，系统细胞因子的分泌等）是否可以缺失呢？一要知道，这些因子在荷瘤动物中是不存在的。研究人员发现，将CD40激动剂单独导入TNF缺失的荷瘤小鼠，或同时刺激TLR2，可以使TNF缺失T细胞的增殖能力复苏。该实验结果表明，在上述协同因素不存在的情况下，TNF在该肿瘤模型中对肿瘤反应性T细胞的活化是必需条件。

该研究报告提示，TNF信号传导只有在产生有限度的免疫刺激反应时才是必需因子，比如在肿瘤监视中。该研究结果在肿瘤进展方面可能具有重要意义，同时对于接受TNF拮抗剂治疗的癌症及自身免疫性疾病患者而言，也是一项重大发现。

筱玥 编译

**相** 对于日常琐事而言，人们更容易记住一些的特殊经历，因为情感能加强记忆巩固。人们已经发现去甲肾上腺素能调节记忆，但具体的分子机制还未探索清楚。现在，胡和他的同事们发现去甲肾上腺素能调节GluR1的磷酸化。GluR1是 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-恶唑丙酸（AMPA）受体的一个亚单位，其磷酸化能促进受体结合至突触后位点。

首先，研究者们在海马的切片中证实了去甲肾上腺素使GluR1磷酸化后产生的效应。他们发现去甲肾上腺素能使GluR1的两个位点磷酸化，Ser845和Ser831，这条信号通路是在 $\beta$ -肾上腺素能受体（beta-AR）激活后启动的。将肾上腺素或者孤尿（可诱发先天性恐惧症）刺激小鼠海马，能够得到类似的结果。

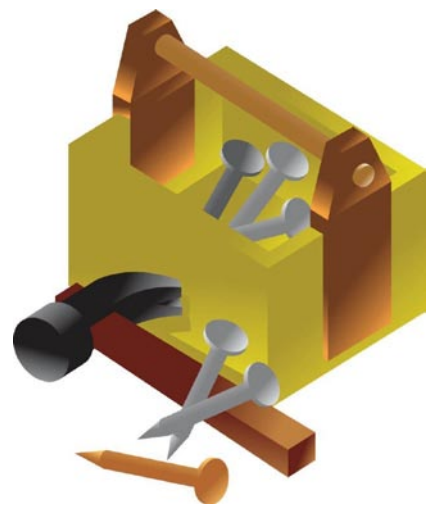
## 学习与记忆：一个重要的发现

人们认为突触后膜的AMPA受体数量的增加是长时程记忆增强的一个基础机制。因此，研究者们探讨了去甲肾上腺素使GluR1磷酸化后是否能促进GluR1结合至突触后位点。将GluR1用绿色荧光蛋白标记，结合电生理学方法，在低频率电刺激（不能自发促进GluR1结合至突触后位点）下，去甲肾上腺素能促进GluR1结合至突触后位点。将神经元转染GluR1DD突变体，这种突变体的Ser845和Ser831位点永久磷酸化，仅给与神经元低频率电刺激，仍然能诱导GluR1结合至突触后位点。为了确证这两个位点磷酸化后所产生的效应，研究者们使用表达GluR1AA（干扰Ser845和Ser831位点磷酸化）的细胞，在低频率电刺激下，去甲肾上腺素不能诱导GluR1结合至突触后位点。这些结果提示Ser845和Ser831位点磷酸化是含GluR1的AMPA受体结合至突触后位点的必要条件。

最后，研究者们应用了一个情景恐惧记忆程序--动物在厌恶刺激下进入新情景的模型--验证由GluR1磷酸化介导的去甲肾上腺素增强记忆力的效应。他们发现注射肾上腺素（诱导脑部的去甲肾上腺素增多），野生型的小鼠对环境的记忆增强了。相反，转GluR1AA基因小鼠在给与同样肾上腺素注射后并没有显示这一效应。这些实验表明GluR1的Ser845和Ser831位点磷酸化是去甲肾上腺素增强情景记忆的必要条件。

总之，这些结果指出了情绪促进记忆形成的一个由去甲肾上腺素磷酸化GluR1介导的分子机制。许多其他的因素也能调节GluR1磷酸化，因此，这些发现可以用来阐明可卡因和百忧解之类的药物影响记忆的机制。

通过去甲肾上腺素调节GluR1磷酸化可加强记忆的形成。GluR1是 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-恶唑丙酸（AMPA）受体的一个亚单位，其磷酸化能促进受体结合至突触后位点。



原文检索：

<http://www.signaling-gateway.org/update/updates/200711/nrn2261.html>