

DOI: 10.13376/j.cbls/2014100

文章编号: 1004-0374(2014)07-0717-08

Stat3的功能多样性

季巾君¹, 潘洁莉², 谢冠群², 徐莉^{1*}

(1 浙江中医药大学分析测试中心, 杭州 310053; 2 浙江中医药大学基础医学院, 杭州 310053)

摘要: Stat3 为信号转导与转录激活因子 (signal transducers and activators of transcription, STAT) 蛋白家族的成员, 在维持胚胎干细胞的全能性及调节免疫中发挥重要作用。Stat3 基因敲除的小鼠可引起胚胎致死, 其异常表达与多种疾病密切相关。精确的认识 Stat3 在不同组织和细胞中的功能有助于我们了解 Stat3 在疾病发生中的作用。汇总了近年来对 Stat3 不同位点氨基酸的功能和修饰研究, 以及不同组织中 Stat3 条件型敲除小鼠中的研究进展, 并从这两个方面阐明 Stat3 的功能多样性。

关键词: Stat3; 功能多样性; Stat3 敲除; 蛋白修饰

中图分类号: Q71 **文献标志码:** A

Functional diversity of Stat3

Ji Jin-Jun¹, Pan Jie-Li², Xie Guan-Qun², Xu Li^{1*}

(1 Center of Forecasting and Analysis, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China;
2 College of Basic Medicine, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)

Abstract: Stat3 is a member of the Stat protein family, it plays an important role in maintaining the pluripotency of embryonic stem cells and regulation of the immune responses. Unlike all other members of the Stat gene family, ablation of Stat3 leads to embryonic lethality. Abnormal expression of Stat3 was founded in a variety of diseases. Accurate understanding of the functions of Stat3 in different tissues and cells can help us find Stat3's function in process of disease. This review mainly describes modification of different amino acids sites of Stat3 and the research work of Stat3 conditional knockout mice in different tissues, then clarify the functional diversity of Stat3 from these two aspects.

Key words: Stat3; functional diversity; Stat3 gene knockout; protein modification

信号转导与转录激活因子 (signal transducers and activators of transcription, STAT) 蛋白家族是一组可以被不同的细胞因子激活的转录因子, 并在细胞因子和受体相互作用的过程中充当载体, 保持信号在细胞内的传递。Stat 家族的不同成员各有其特殊的功能, 如 Stat4 和 Stat1 诱导 Th1 细胞分化; Stat6 介导 Th2 细胞分化。Stat3 作为 Stat 家族最古老的成员, 最早被定义为急性响应期蛋白参与各种生理或病理过程中^[1], 它在机体内被广泛地表达并可以被很多类型的细胞因子或各种应激因素激活。Stat3 执行生理功能具有多样性特点: (1) 维持胚胎干细胞的自我更新; (2) 刺激 T 细胞增殖, 诱导 Th17 细胞生成; (3) 保持外周神经细胞存活; (4) 参与上皮组织中胸腺细胞的发育及乳腺细胞的退

化; (5) 介导肝细胞的急性期损伤修复等。由于 Stat3 执行功能的多样性, 在多种肿瘤及免疫性疾病中均发现 Stat3 的异常表达。

1 Stat3结构及修饰

1.1 Stat3的结构

Stat3 在细胞内有两种异构体 Stat3 α 和 Stat3 β 。Stat3 α 蛋白全长 770 个氨基酸, 由 6 个功能区组成^[2]

收稿日期: 2013-11-05; 修回日期: 2013-12-25

基金项目: 国家自然科学基金项目(81072764, 8120-2628); 浙江省创新团队(2011R09042-05); 浙江中医药大学校级科研基金(2009zy08)

*通信作者: E-mail: xulihb@163.com; Tel: 0571-86613587, 13003691133

(图1): (1) N端的氨基酸保守序列(1~137); (2) 螺旋区(coil-coil domain 137~320, CCD); (3) DNA结合域(DNA binding domain 320~494, DBD); (4) 连接区(linker domain 495~583); (5) SH2结构域(SH2 domain 584~688); (6) C端的转录激活区(transactivation domain 689~770, TAD)。

Stat3 β 全长722个氨基酸,与Stat3 α 相比,它在C末端截掉55个氨基酸并添加了7个新的氨基酸^[3]。Stat3 β 与Stat3 α 相比,它少了C-端的转录激活域,不能与经典的Stat3核酸结合序列SIE(TTCNNGAA)结合,执行激活基因转录的功能,因此,普遍认为Stat3 β 为Stat3 α 的负调控因子;但是Yoo等^[4]和Maritano等^[5]的研究显示,在Stat3完全缺失的小鼠中,仅仅表达Stat3 α 对于小鼠的内毒性休克响应呈缺陷状态,而单独表达Stat3 β 可以扭转Stat3敲除造成的胚胎致死现象。这说明Stat3除了执行转录激活功能外,它在细胞中的信号转导功能同样重要。

1.2 Stat3不同区域功能及其氨基酸修饰

1.2.1 N端

1~137位是N端的氨基酸保守序列,参与DNA的结合^[6],其中第31位的精氨酸在整个Stat家族中高度保守。

1.2.2 螺旋区

137~320位螺旋区功能尚不清楚,Liu等^[7]研究发现,150~163位的氨基酸缺失导致Stat3完全不能入核。Yang等^[8]报道,Stat3的140位的赖氨酸能够被甲基化修饰,该140位赖氨酸可以被组蛋白甲基转移酶(histone methyl transferase, SET9)甲基化和被组蛋白的去甲基化酶(lysine specific

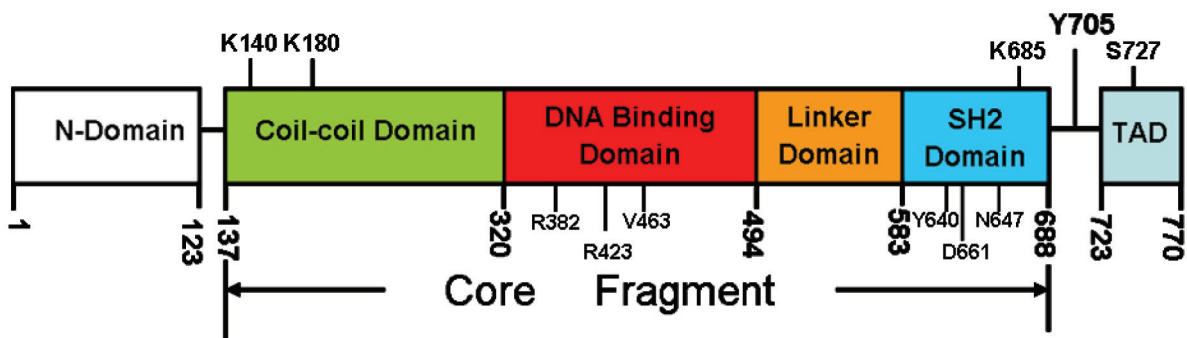
demethylase 1, LSD1)去甲基化,Stat3的K140的甲基化修饰协同参与IL-6介导的Stat3转录激活功能。Kim等^[9]报道,Stat3的180位赖氨酸可以被组蛋白甲基转移酶2(enhancer of zeste homolog 2)甲基化修饰,并可以增强Stat3酪氨酸磷酸化修饰的能力。目前已报道多种蛋白质N端的乙酰化修饰参与蛋白质复合体的形成^[10],我们推测Stat3在该区域还有未被研究的赖氨酸乙酰化修饰。

1.2.3 DNA结合区

320~494位的氨基酸为DNA结合区,Stat3与自身形成同源二聚体或者与Stat1形成异源二聚体后,然后利用DNA结合区与SIE序列结合。Becker等^[2]对Stat3晶体分析表明,H332、K340、Q344、R417、N466、Q469及S465位的氨基酸参与DNA结合。Holland等^[11]和Minegishi等^[12]发现,Stat3的R382Q、R382W、R423Q和V463的缺失突变导致Stat3与DNA结合受损,会引发高IgE综合症(hyper-IgE syndrome, HIES),这表明Stat3除了执行转录激活功能外在细胞内还执行别的功能。

1.2.4 Src同源区

位于第584~688位氨基酸属于Src同源区2(SH2)功能区,与细胞表面受体招募和Stat3蛋白自身的二聚化相关。Koskela等^[13]发现大颗粒淋巴细胞白血病的Stat3发生Y640F、D661V、D661Y和N647I的高频突变。Yuan等^[14]发现Stat3第685位的赖氨酸可以被CBP(CREB-binding protein)乙酰化修饰,参与调控基因转录。随后Nie等^[15]发现Stat3赖氨酸685、707、709均可被乙酰化修饰并被脱乙酰基转移酶(Sirt1)脱乙酰化,在糖质新生中执



注: Stat3蛋白结构包含6部分: N-端(白色)、螺旋-环-螺旋区(绿色)、DNA结合区(红色)、连接区(橘红色)、SH2区(蓝色)和C-端转录激活区(浅蓝色)。K140和K180位点甲基化修饰、K685乙酰化修饰、Y705磷酸化修饰和S727磷酸化修饰。高IgE血症中发现R382Q、R382W、R423Q和V463缺失的突变;大颗粒淋巴细胞白血病中发现Y640F、D661V、D661Y和N647I的高频突变。

图1 Stat3 α 蛋白结构图

行功能。Stat3-C 端 685、707、709 位赖氨酸的乙酰化同样在 Stat3 形成二聚体的过程中起重要作用。

1.2.5 C端的转录激活区

C 端 689~770 位的转录激活区和转录激活有关。Stat3 激活形成二聚体入核激活靶基因的转录的经典修饰是 Stat3 的 705 位酪氨酸磷酸化, 705 位酪氨酸的磷酸化修饰在多种肿瘤中被发现^[16], 并报道可被各种酪氨酸激酶激活, 包括非受体型的胞质酪氨酸激酶 JAK1、JAK2、JAK3 和 Src^[17] 以及受体酪氨酸激酶 EGFR (epidermal growth factor receptor)、VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor)、FGFR (fibroblast growth factor receptor)、GCSFR (granulocyte colony-stimulating factor receptor)、CNTFR (ciliary neurotrophic factor receptor) 等。Stat3 的 727 位丝氨酸也可以被磷酸化, 被细胞外信号调节蛋白激酶 (extracellular signal regulated protein kinase 1/2, ERK1/2)、p38、C-Jun 蛋白氨基末端激酶 (C-Jun N-terminal kinase, JNK) 等丝氨酸激酶激活^[18]。Stat3 的 727 位丝氨酸磷酸化后可与 Ras 蛋白互作促进 Stat3 进入线粒体执行功能, 参与呼吸链及肿瘤的发生发展^[19-20], 并且 727 位的丝氨酸过度磷酸化参与慢性淋巴细胞白血病的发生^[21]。

由上可见 Stat3 的不同区域各有其特定的功能并有多种修饰方式, 除了酪氨酸磷酸化修饰之外, Stat3 还可以被丝氨酸磷酸化、赖氨酸乙酰化、赖氨酸甲基化修饰。Stat3 氨基酸修饰的多样性与 Stat3 在细胞内执行多种功能相一致, 目前 Stat3 被报道还参与 DNA 甲基化修饰、激活黏着斑的黏附能力以及调节线粒体呼吸链等功能^[20,22-23]。此外, Stat3 可以进入线粒体调节 ATP 的合成, 或者和微管结合蛋白互作调节细胞的运动等^[19,24]。入核的 Stat3 除了结合 Stat3 结合元件激活转录外, Stat3 还可以和核转录因子 kappa B (nuclear transcription factor κ B, NF- κ B) 或者 CD44 蛋白结合进入细胞核结合 NF- κ B 结合元件 (NF- κ B DNA binding element, IKE) 或者 ISRE 元件激活相关基因的表达^[25-26]。近年, 抑制 Stat3 的 705 磷酸化的小分子化合物陆续有报道^[16], 未来随着 Stat3 氨基酸乙酰化或者甲基化修饰与疾病发生的相关性被详细研究后, 关于 Stat3 乙酰化或者甲基化的抑制剂必将会得到重视和研究。

2 Stat3被多种信号通路激活

Stat3 的修饰和去修饰是一个动态调节的过程, 在感受到细胞外信号后, Stat3 发生修饰变化并和其

他蛋白质形成蛋白质复合体或者自身形成二聚体, 向细胞内传递信号或者激活转录。目前研究表明, Stat3 可以被多种信号激活, 如细胞因子 (IL-2、IL-6、IL-10、IL-11、IL-23、IL-21、LIF)^[27-33]、生长因子 (EGF、VEGF、HGF、CNTF)^[34]、粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, GCSF)^[35]、感染因素^[36] 或者应激刺激肾上腺素受体等均可使 Stat3 激活, 使得 Stat3 产生磷酸化、乙酰化、甲基化, 甚至泛素化等修饰 (图 2)。

Stat3 被多种细胞因子激活与其在各种组织细胞内的广泛表达密切相关, Stat3 在不同组织细胞内的定位决定了它对细胞因子的敏感性不一样。在胚胎干细胞中, LIF 激活 Stat3, 参与胚胎干细胞的自我更新生长^[37]。在神经组织和脑组织中, CNTF 和瘦素显著激活 Stat3, 维持外周神经细胞的存活^[38]。IL-6 在炎症诱导的肝脏急性期响应中激活 Stat3 诱导基因表达^[39]。IL-10 是重要的抗炎症反应的因子, 它在骨髓系统中通过激活 Stat3 抑制 TNF- α 的合成^[40]。目前细胞因子激活 Stat3 的研究多集中在细胞学水平, 精确地研究不同组织部位 Stat3 对细胞因子的响应报道仍然不多, 因此, 条件型 Stat3 敲除小鼠有助于更好地理解激活 Stat3 的在不同组织中的功能特异性。

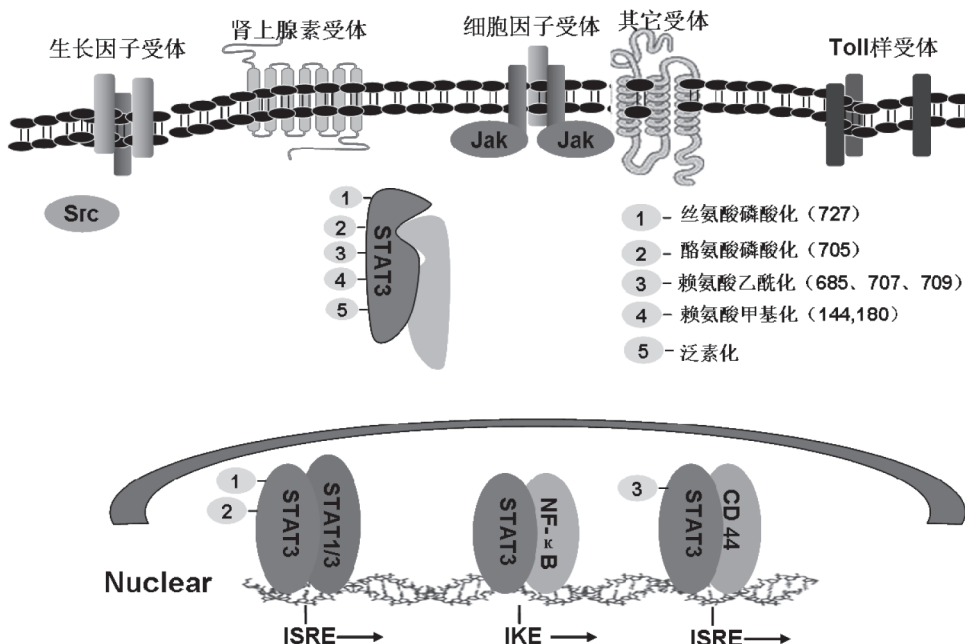
3 条件型敲除小鼠揭示Stat3功能与组织特异性相关

由于 Stat3 敲除的小鼠会引起胚胎致死, 不同组织部位的 Stat3 条件型敲除小鼠被用于研究 Stat3 的功能, 条件型 Stat3 基因敲除小鼠揭示 Stat3 的不同功能与其所在的组织部位密切相关。

3.1 Stat3维持胚胎干细胞的自我更新

不同于 Stat 家族的其他基因, Stat 家族其他成员敲除后小鼠都可以存活, 只是一部分的表型发生缺陷, Stat3 基因敲除的小鼠是胚胎致死的, Stat3 敲除的胚胎发育到 6.5~7.5 d 就开始迅速退化^[41]。体内研究发现, Stat3 的 705 位酪氨酸磷酸化修饰在胚胎的 4.5 d 就可以在滋养层检测到, 推测 Stat3 可能在囊胚植入的过程中提供营养。

同 Stat3 一样, Stat3 上游信号通路的蛋白质也参与胚胎的生成, 如 IL-6 受体 β 亚基 (GP130) 和白血病抑制因子受体 (leukemia inhibitory factor receptor β , LIFR β) 缺失会导致胚胎致死。另一个与 GP130 结合的细胞因子心肌营养素 1 (cardiotrophin-1) 可以刺激胚胎向神经细胞分化^[42-43], 但是 Stat3 上游信



注：细胞因子、生长因子或者其他的因素激活细胞膜上相应受体后，引起Stat3在细胞浆中发生磷酸化、乙酰化、甲基化等的修饰，Stat3二聚化后入核结合到相应的DNA上，激活基因转录。非经典途径：CD44形成二聚体与诱导的Stat3响应元件结合或者和NF- κ B形成二聚体与NF- κ B响应元件结合激活基因转录。

图2 Stat3信号通路

号的缺失仍然不能揭示 Stat3 胚胎致死的原因，因为 GP130、LIFR、CNTFR、EGFR 等引起的胚胎死亡时间比 Stat3 引起的胚胎死亡时间要晚很多。早期的实验研究显示，在不需要 LIF 添加的情况下，持续激活 Stat3 就可以维持胚胎干细胞的全能性^[44]。Stat3 激活如何维持胚胎干细胞全能性的机理我们仍然不是很清楚，由于 Stat3 敲除的胚胎不能存活，很多实验的验证相对就比较困难。

3.2 Stat3在T细胞中的多重作用

1998年，Takeda等^[45]报道了正常小鼠白细胞介素6 (interleukin-6, IL-6) 不会改变 T 细胞的细胞周期进程，但是会抑制 T 细胞的凋亡，而在 T 细胞 Stat3 失活的小鼠中，IL-6 不能抑制 T 细胞的凋亡，这说明 T 细胞中 IL-6 激活 Stat3 可以延长 T 细胞的存活时间。Akaishi等^[46]报道了在 T 细胞 Stat3 失活的小鼠中，IL-2 诱导的 IL-2 受体 α 表达被显著抑制，此结果与小鼠 T 细胞中 Stat5 α 失活表现出相似的表型，IL-2 是 T 细胞生长因子，能使 T 细胞在试管内长期存活，刺激 T 细胞进入细胞分裂周期，我们推测 IL-2 激活 Stat3 后，Stat3 可能与 Stat5 α 协同执行转录激活功能刺激 T 细胞的增殖。这两篇文章阐明了 Stat3 在 T 细胞中不同的功能，IL-6 激活

Stat3 可以抑制 T 细胞的凋亡，IL-2 激活 Stat3 可以刺激 T 细胞的增殖，这提示 IL-2 和 IL-6 调节的 Stat3 活性可能是通过不同的信号通路起作用的。2006年，Bettelli等^[47]报道了转化生长因子- β (transforming growth factor β , TGF- β) 和 IL-6 可诱导大量的孤儿核受体 γ (orphan nuclear receptor γ , ROR γ) 表达促进 Th17 细胞的分化。Yang等^[48]通过 T 细胞中 Stat3 失活的小鼠发现，TGF- β 和 IL-6 可共同诱导孤儿核受体 α (orphan nuclear receptor α , ROR α) 的表达过程依赖于 Stat3，因为 T 细胞中 Stat3 缺失后导致 Th17 细胞的生成显著减少。以上的现象揭示 Stat3 的功能多样性可能和 T 细胞种类以及对不同细胞因子响应的多样性有关，不同的细胞因子刺激 Stat3，使得 Stat3 在相应的细胞中形成不同的蛋白质复合体进而执行相关的功能。Stat3 在 T 细胞中的多种功能提示 Stat3 的多种修饰，Shen等^[49]制备了 Stat3 的 727 位丝氨酸敲除的小鼠，小鼠表型为胸腺细胞易发生凋亡并且细胞数减少，但是不损害肝组织的急性期损伤修复。

3.3 Stat3在肠道炎症或肠道肿瘤发生中的跷跷板作用

1999年，Takeda等^[50]制备了在巨噬细胞和中

性粒细胞中 Stat3 活力缺失的小鼠, 结果发现巨噬细胞和中性粒细胞异常激活, IL-10 介导的抗炎反应严重受损, 同时显示这些小鼠易发生慢性小肠结肠炎以及 Th1 细胞的活力增强, 表型和 IL-10 缺陷的小鼠表现相似, 这些结果提示 Stat3 在骨髓细胞中的活力对 IL-10 介导的抗炎反应非常必要。2003 年, Welte 等^[51] 制备了骨髓造血系统 Stat3 活性缺失的小鼠, 小鼠在出生后 4~6 周死亡, 病理解剖显示为类似克罗恩病的病理学特征, 在大小肠内出现炎性细胞浸润、肠壁增厚以及肠内的肉芽肿瘤, 并引起显著的骨髓内细胞增殖。以上结果提示 Stat3 的活力增强可以抑制肠道炎症反应的发生。

2009 年, Bollrath 等^[52] 和 Grivennikov 等^[53] 培养出一种肠上皮 Stat3 基因缺失的小鼠, 该小鼠的肠上皮细胞 (intestinal epithelial cell, IEC) 特异性地缺失 Stat3 的表达。在葡聚糖硫酸钠 (dextran sodium sulphate, DSS) 诱导的肠炎相关的癌症 (colitis-associated cancer, CAC) 模型中, Stat3 IEC 敲除小鼠比充分表达 Stat3 的小鼠发生肿瘤的数量和肿瘤体积都要小。然而, 经 DSS 处理后由于缺乏有效的肠上皮损伤修复而发生更加严重的肠部炎症, Stat3 IEC 敲除小鼠的 IEC 细胞的高凋亡和低增殖恰恰与其相关。这就说明 Stat3 介导的 IEC 增殖是一种正常的伤口愈合反应, 并可能导致了异常的细胞增殖, 而且如果 Stat3 过度活化则有可能导致肿瘤的发生。Bollrath 等^[52] 利用一种可以在 IL-6 或 IL-11 诱导下持续活化 Stat3 的小鼠模型确认了 Stat3 与肿瘤发生的关系。这些小鼠不易发生 DSS 诱导的肠炎 (与 IEC 过度增殖相关), 但是更易发生 CAC 肿瘤, 而且肿瘤尺寸更大。Grivennikov 等^[53] 发现 IL-6 缺失的小鼠在 IEC 细胞中 Stat3 活化减少, 而肠损伤更严重, 但是发生肿瘤的数量和尺寸都较小。Stat3 在细胞内执行强大而广泛的信号转导功能, Stat3 的大量表达会引起细胞的过度增殖导致肿瘤的发生, 但是 Stat3 不表达或者低活性则会引起肠道组织的损伤不能及时修复, 从而发生更严重的肠道炎症, 因此, Stat3 精细的平衡调节对正常的细胞反应非常重要, 当 Stat3 的平衡发生改变, 根据其平衡偏移的不同会产生肠道炎症或肿瘤两种不同的方向。

3.4 Stat3在组织上皮细胞中的功能

1999 年, Sano 等^[54] 制备了表皮和毛囊角质细胞 Stat3 活性缺失的小鼠, 实验发现毛发和表皮的生成不受影响, 但是毛发的再生长及创伤表皮的修复显著受损, 随着年龄的增长表现为毛发稀少及易

发生表皮溃疡, 这与相同部位 EGFR 缺失小鼠的表型明显不同, 提示可能有另外一个配体, 如肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 参与作用。2001 年, Sano 等^[55] 制备了胸腺上皮细胞 Stat3 失活的小鼠, 成年小鼠表现为严重的胸腺发育不全, 解剖学显示胸腺上皮细胞形态结构发生改变以及胸腺细胞显著减少。同时胸腺对诱导凋亡的因素, 如 γ 射线表现敏感。有意思的是, 虽然是胸腺上皮细胞缺失 Stat3, 但是机体却表现出胸腺细胞退化, 这说明 Stat3 可以通过胸腺上皮细胞调节胸腺微环境中 T 细胞的存活。

Stat3 的激活对上皮细胞的增殖以及刺激相邻细胞的存活抑制凋亡等都表现出正相关效应; 但是在乳腺细胞的退化过程中, Stat3 也被特异性的激活, 在乳腺退化的过程中, Stat3 激活显著刺激乳腺上皮细胞的凋亡。Chapman 等^[56] 制备了乳腺上皮组织 Stat3 缺失的小鼠, 结果表明, 断奶后乳腺细胞凋亡大量减少以及乳腺细胞退化的显著延迟, 蛋白水平检测发现 Stat5、Bcl-xL (B-cell lymphoma-extra large) 或者 Bax (BCL2-associated X protein) 等的表达水平不受影响, 但是 Stat1 的活力被代偿性的优先激活, 同时 P53 和 P21 的表达水平升高。目前的研究发现, Stat3 主要是抑制细胞凋亡和刺激细胞增殖, 但它在乳腺细胞中诱导其退化说明了它功能的复杂性和多样性。

3.5 Stat3调节肝脏急性期响应蛋白的表达

炎症诱导的肝脏组织的急性期响应是 IL-6 的一个经典功能^[57]。肝组织中的急性期反应蛋白根据它们的启动子区结构和诱导时间的不同而变化, 其中多数已被鉴定出来。在肝组织 Stat3 缺失的情况下, 多数急性期反应蛋白不能再被 IL-6 诱导表达, 而其他的, 如 C/EBP 家族和 NF- κ B 家族调控的基因受到的影响就很小。这些实验结果明确阐明了 Stat3 在细胞因子介导的肝组织急性期响应中的重要作用^[58]。从文中可以看出, IL-6 在多种组织中激活 Stat3, IL-6 激活 STAT3 既可以使 705 位酪氨酸发生磷酸化修饰, 也可以使 685 位赖氨酸发生乙酰化修饰, 精确地认识不同组织中 IL-6 激活的 Stat3 修饰变化可以更好地理解 IL-6 的功能。

3.6 Stat3在神经系统中的功能

Stat3 在脑细胞中可以被睫状神经营养因子 (CNTF) 和瘦素激活。脑组织 Stat3 缺陷的小鼠表现为围产期死亡, 进一步研究发现, 神经细胞中 Stat3 缺陷时, 睫状神经营养因子 (ciliary neurotrophic factor

receptor, CNTF) 不能诱导蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt 亦称 PKB) 磷酸化, 说明 Stat3 对 Akt 的激活有直接作用^[38]。Gao 等^[59]发现神经系统中 Stat3 敲除的小鼠在新生儿期容易死亡, 存活下来的小鼠表现出贪食、肥胖、糖尿病以及不孕等症状, 小鼠机体表现为瘦素抵抗的特点。

由上可见, 在多数情况下 Stat3 可以刺激细胞增殖、存活, 但在特定的情况下也可以诱导细胞程序性死亡, 如乳腺细胞退化。Stat3 所执行的具体功能和 Stat3 所在的组织及细胞种类密切相关。

4 总结

虽然 Stat3 在各种组织细胞内广泛的表达, 但是 Stat3 的功能执行却受限于细胞的种类及其所在的内环境, 不同种类的细胞对外界微环境及细胞因子的响应决定了 Stat3 的活化形式及其所执行的功能的特异性。在细胞内蛋白质多以复合体的方式执行功能, Stat3 接受细胞外不同信号刺激后, 会产生磷酸化、乙酰化、甲基化等修饰和结构的变形, 形成不同的蛋白质复合体, 从而执行相应的功能。精确地认识不同组织、不同疾病中 Stat3 的修饰及 Stat3 蛋白复合体的差异将有助于进一步帮助我们认识 Stat3 在疾病发生中的作用, 为从 Stat3 信号通路开发小分子药物提供帮助。

目前关于 Stat3 的 705 位酪氨酸磷酸化抑制剂相继有报道, 但是 Stat3 的 705 位酪氨酸磷酸化修饰仅参与一部分生物学功能调控, Stat3 的甲基化、乙酰化, 甚至泛素化修饰近年相继有报道。随着 Stat3 的乙酰化或者甲基化修饰的深入研究, 其抑制剂开发将会为相关疾病的精确治疗提供参考。Stat3 对各种细胞因子的响应与不同的组织密切相关, 进一步研究并阐明不同疾病中激活 Stat3 的信号通路特异性, 将会为开发相关疾病中信号通路的阻断剂提供重要的理论基础。

[参 考 文 献]

- [1] Akira S, Nishio Y, Inoue M, et al. Molecular cloning of APRF, a novel IFN-stimulated gene factor 3 p91-related transcription factor involved in the gp130-mediated signaling pathway. *Cell*, 1994, 77: 63-71
- [2] Becker S, Groner B, Muller CW. Three-dimensional structure of the Stat3 β homodimer bound to DNA. *Nature*, 1998, 394: 145-51
- [3] Schaefer TS, Sanders LK, Nathans D. Cooperative transcriptional activity of Jun and Stat3 β , a short form of Stat3. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92: 9097-101
- [4] Yoo JY, Huso DL, Nathans D, et al. Specific ablation of Stat3 β distorts the pattern of Stat3-responsive gene expression and impairs recovery from endotoxic shock. *Cell*, 2002, 108: 331-44
- [5] Maritano D, Sugrue ML, Tininini S, et al. The STAT3 isoforms α and β have unique and specific functions. *Nat Immunol*, 2004, 5: 401-9
- [6] Xu X, Sun YL, Hoey T. Cooperative DNA binding and sequence-selective recognition conferred by the STAT amino-terminal domain. *Science*, 1996, 273: 794-7
- [7] Liu L, McBride KM, Reich NC. STAT3 nuclear import is independent of tyrosine phosphorylation and mediated by importin- α 3. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 8150-5
- [8] Yang J, Huang J, Dasgupta M, et al. Reversible methylation of promoter-bound STAT3 by histone-modifying enzymes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 21499-504
- [9] Kim E, Kim M, Woo DH, et al. Phosphorylation of EZH2 activates STAT3 signaling via STAT3 methylation and promotes tumorigenicity of glioblastoma stem-like cells. *Cancer Cell*, 2013, 23: 839-52
- [10] Scott DC, Monda JK, Bennett EJ, et al. N-terminal acetylation acts as an avidity enhancer within an interconnected multiprotein complex. *Science*, 2011, 334: 674-8
- [11] Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ, et al. STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *N Engl J Med*, 2007, 357: 1608-19
- [12] Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, et al. Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature*, 2007, 448: 1058-62
- [13] Koskela HL, Eldfors S, Ellonen P, et al. Somatic STAT3 mutations in large granular lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*, 2012, 366: 1905-13
- [14] Yuan ZL, Guan YJ, Chatterjee D, et al. Stat3 dimerization regulated by reversible acetylation of a single lysine residue. *Science*, 2005, 307: 269-73
- [15] Nie Y, Erion DM, Yuan Z, et al. STAT3 inhibition of gluconeogenesis is downregulated by SirT1. *Nat Cell Biol*, 2009, 11: 492-500
- [16] Lin L, Deangelis S, Foust E, et al. A novel small molecule inhibits STAT3 phosphorylation and DNA binding activity and exhibits potent growth suppressive activity in human cancer cells. *Mol Cancer*, 2010, 9: 217
- [17] Levy DE, Darnell JE Jr. Stats: transcriptional control and biological impact. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2002, 3: 651-62
- [18] Decker T, Kovarik P. Serine phosphorylation of STATs. *Oncogene*, 2000, 19: 2628-37
- [19] Wegrzyn J, Potla R, Chwae YJ, et al. Function of mitochondrial Stat3 in cellular respiration. *Science*, 2009, 323: 793-7
- [20] Gough DJ, Corlett A, Schlessinger K, et al. Mitochondrial STAT3 supports Ras-dependent oncogenic transformation. *Science*, 2009, 324: 1713-6
- [21] Hazan-Halevy I, Harris D, Liu Z, et al. STAT3 is constitutively phosphorylated on serine 727 residues, binds DNA, and activates transcription in CLL cells. *Blood*, 2010, 115: 2852-63

- [22] Silver DL, Naora H, Liu J, et al. Activated signal transducer and activator of transcription (STAT) 3: localization in focal adhesions and function in ovarian cancer cell motility. *Cancer Res*, 2004, 64: 3550-8
- [23] Yang J, Chatterjee-Kishore M, Staugaitis SM, et al. Novel roles of unphosphorylated STAT3 in oncogenesis and transcriptional regulation. *Cancer Res*, 2005, 65: 939-47
- [24] Walker SR, Chaudhury M, Nelson EA, et al. Microtubule-targeted chemotherapeutic agents inhibit signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) signaling. *Mol Pharmacol*, 2010, 78: 903-8
- [25] Lee JL, Wang MJ, Chen JY. Acetylation and activation of STAT3 mediated by nuclear translocation of CD44. *J Cell Biol*, 2009, 185: 949-57
- [26] He G, Karin M. NF- κ B and STAT3 - key players in liver inflammation and cancer. *Cell Res*, 2011, 21: 159-68
- [27] Heinrich PC, Behrmann I, Muller-Newen G, et al. Interleukin-6-type cytokine signalling through the gp130/Jak/STAT pathway. *Biochem J*, 1998, 334 (Pt 2): 297-314
- [28] Chen Z, O'Shea JJ. Th17 cells: a new fate for differentiating helper T cells. *Immunol Res*, 2008, 41: 87-102
- [29] Caprioli F, Sarra M, Caruso R, et al. Autocrine regulation of IL-21 production in human T lymphocytes. *J Immunol*, 2008, 180: 1800-7
- [30] Donnelly RP, Dickensheets H, Finbloom DS. The interleukin-10 signal transduction pathway and regulation of gene expression in mononuclear phagocytes. *J Interferon Cytokine Res*, 1999, 19: 563-73
- [31] Lamprecht B, Kreher S, Anagnostopoulos I, et al. Aberrant expression of the Th2 cytokine IL-21 in Hodgkin lymphoma cells regulates STAT3 signaling and attracts Treg cells via regulation of MIP-3 α . *Blood*, 2008, 112: 3339-47
- [32] Langowski JL, Zhang X, Wu L, et al. IL-23 promotes tumour incidence and growth. *Nature*, 2006, 442: 461-5
- [33] Zorn E, Nelson EA, Mohseni M, et al. IL-2 regulates FOXP3 expression in human CD4+CD25+ regulatory T cells through a STAT-dependent mechanism and induces the expansion of these cells *in vivo*. *Blood*, 2006, 108: 1571-9
- [34] Yu H, Kortylewski M, Pardoll D. Crosstalk between cancer and immune cells: role of STAT3 in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7: 41-51
- [35] McLemore ML, Grewal S, Liu F, et al. STAT-3 activation is required for normal G-CSF-dependent proliferation and granulocytic differentiation. *Immunity*, 2001, 14: 193-204
- [36] Kortylewski M, Kujawski M, Herrmann A, et al. Toll-like receptor 9 activation of signal transducer and activator of transcription 3 constrains its agonist-based immunotherapy. *Cancer Res*, 2009, 69: 2497-505
- [37] Cartwright P, McLean C, Sheppard A, et al. LIF/STAT3 controls ES cell self-renewal and pluripotency by a Myc-dependent mechanism. *Development*, 2005, 132: 885-96
- [38] Alonzi T, Middleton G, Wyatt S, et al. Role of STAT3 and PI 3-kinase/Akt in mediating the survival actions of cytokines on sensory neurons. *Mol Cell Neurosci*, 2001, 18: 270-82
- [39] Zhong Z, Wen Z, Darnell JE Jr. Stat3: a STAT family member activated by tyrosine phosphorylation in response to epidermal growth factor and interleukin-6. *Science*, 1994, 264: 95-8
- [40] Riley JK, Takeda K, Akira S, et al. Interleukin-10 receptor signaling through the JAK-STAT pathway. Requirement for two distinct receptor-derived signals for anti-inflammatory action. *J Biol Chem*, 1999, 274: 16513-21
- [41] Takeda K, Noguchi K, Shi W, et al. Targeted disruption of the mouse Stat3 gene leads to early embryonic lethality. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94: 3801-4
- [42] Yoshida K, Taga T, Saito M, et al. Targeted disruption of gp130, a common signal transducer for the interleukin 6 family of cytokines, leads to myocardial and hematological disorders. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93: 407-11
- [43] Oppenheim RW, Wiese S, Prevette D, et al. Cardiotrophin-1, a muscle-derived cytokine, is required for the survival of subpopulations of developing motoneurons. *J Neurosci*, 2001, 21: 1283-91
- [44] Matsuda T, Nakamura T, Nakao K, et al. STAT3 activation is sufficient to maintain an undifferentiated state of mouse embryonic stem cells. *EMBO J*, 1999, 18: 4261-9
- [45] Takeda K, Kaisho T, Yoshida N, et al. Stat3 activation is responsible for IL-6-dependent T cell proliferation through preventing apoptosis: generation and characterization of T cell-specific Stat3-deficient mice. *J Immunol*, 1998, 161: 4652-60
- [46] Akaishi H, Takeda K, Kaisho T, et al. Defective IL-2-mediated IL-2 receptor α chain expression in Stat3-deficient T lymphocytes. *Int Immunol*, 1998, 10: 1747-51
- [47] Bettelli E, Carrier Y, Gao W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature*, 2006, 441: 235-8
- [48] Yang XP, Ghoreschi K, Steward-Tharp SM, et al. Opposing regulation of the locus encoding IL-17 through direct, reciprocal actions of STAT3 and STAT5. *Nat Immunol*, 2011, 12: 247-54
- [49] Shen Y, Schlessinger K, Zhu X, et al. Essential role of STAT3 in postnatal survival and growth revealed by mice lacking STAT3 serine 727 phosphorylation. *Mol Cell Biol*, 2004, 24: 407-19
- [50] Takeda K, Clausen BE, Kaisho T, et al. Enhanced Th1 activity and development of chronic enterocolitis in mice devoid of Stat3 in macrophages and neutrophils. *Immunity*, 1999, 10: 39-49
- [51] Welte T, Zhang SS, Wang T, et al. STAT3 deletion during hematopoiesis causes Crohn's disease-like pathogenesis and lethality: a critical role of STAT3 in innate immunity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 1879-84
- [52] Bollrath J, Phesse TJ, von Burstin VA, et al. gp130-mediated Stat3 activation in enterocytes regulates cell survival and cell-cycle progression during colitis-associated tumorigenesis. *Cancer Cell*, 2009, 15: 91-102
- [53] Grivennikov S, Karin E, Terzic J, et al. IL-6 and Stat3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer. *Cancer Cell*, 2009, 15: 103-13

- [54] Sano S, Itami S, Takeda K, et al. Keratinocyte-specific ablation of Stat3 exhibits impaired skin remodeling, but does not affect skin morphogenesis. *EMBO J*, 1999, 18: 4657-68
- [55] Sano S, Takahama Y, Sugawara T, et al. Stat3 in thymic epithelial cells is essential for postnatal maintenance of thymic architecture and thymocyte survival. *Immunity*, 2001, 15: 261-73
- [56] Chapman RS, Lourenco PC, Tonner E, et al. Suppression of epithelial apoptosis and delayed mammary gland involution in mice with a conditional knockout of Stat3. *Genes Dev*, 1999, 13: 2604-16
- [57] Luttkicken C, Wegenka UM, Yuan J, et al. Association of transcription factor APRF and protein kinase Jak1 with the interleukin-6 signal transducer gp130. *Science*, 1994, 263: 89-92
- [58] Alonzi T, Maritano D, Gorgoni B, et al. Essential role of STAT3 in the control of the acute-phase response as revealed by inducible gene inactivation [correction of activation] in the liver. *Mol Cell Biol*, 2001, 21: 1621-32
- [59] Gao Q, Wolfgang MJ, Neschen S, et al. Disruption of neural signal transducer and activator of transcription 3 causes obesity, diabetes, infertility, and thermal dysregulation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 4661-6