

文章编号:1007-2985(2024)01-0077-07

核转录因子 Relish 的结构与功能研究进展*

张 红,刘青珍

(武汉大学生命科学学院,湖北 武汉 430072)



摘 要:核转录因子 Relish 是 NF- κ Bs 超家族中的一员,是重要的免疫信号传导效应物。Relish 的 N 端有保守的 Rel 同源结构域, C 端有锚蛋白重复结构域。受到外界各种刺激时由 Imd 通路传导信号,诱导 Relish 发生磷酸化、切割和其他翻译后修饰。活化的 Relish 进入细胞核与 DNA 结合调控靶基因表达,帮助生物体适应各种生理环境和刺激,抵御外来病原体入侵和感染。本文对 Relish 的结构与功能作了简要综述。Relish 的结构主要包括 Rel 同源结构域、锚蛋白重复结构域、核定位序列、caspase 靶位点、富含丝氨酸区域、富含脯氨酸-谷氨酸-丝氨酸结构域;Relish 的功能主要有参与先天免疫、调节神经发育和寿命、调控肠道稳态和形态、参与压力调节及调节其他生理活动。

关键词:Relish;NF- κ B;先天免疫;Imd 通路

中图分类号:Q74

文献标志码:A

DOI:10.13438/j.cnki.jdzk.2024.01.013

1 核转录因子 Relish 简介

Relish 是核转录因子(Nuclear Transcription Factors Kappa B,NF- κ Bs)超家族成员,在进化中十分保守。最初 NF- κ B 被鉴定为 B 细胞中 κ B 轻链表达的调控因子,可以结合免疫球蛋白轻链增强子中的 κ B 位点,调控免疫球蛋白的转录^[1]。随着越来越多 NF- κ Bs 超家族成员被鉴定,对于 NF- κ Bs 功能研究也有了新的发现。NF- κ Bs 超家族成员作为细胞内信号转导的中间枢纽,它们在各种生理环境中通过调控多种基因的表达来参与细胞发育、细胞增殖、细胞死亡等生理进程^[2-7]。NF- κ Bs 最主要的 2 个生物学功能是调节细胞凋亡和炎症反应。NF- κ Bs 广泛参与细胞凋亡的信号传导过程,具有抗凋亡和促凋亡作用^[8]。NF- κ Bs 是炎症的中心介质,在放大炎症中发挥着核心作用^[9]。但是,NF- κ Bs 也可以通过直接抑制促炎基因的表达,调节抗炎细胞因子的活化来发挥抗炎作用^[10]。NF- κ Bs 对细胞凋亡或炎症反应的双向调节作用取决于具体的细胞类型和生理环境。

迄今为止,研究人员在哺乳动物中总共发现 5 个 NF- κ Bs 超家族成员,分别是 p50,p52,p65(RelA),c-Rel 和 RelB,分别由 NF- κ B1,NF- κ B2,RELA,REL 和 RELB 编码,p50 和 p52 是通过它们各自的前体 p105 和 p100 蛋白水解加工产生的^[3]。根据结构域差异又可将 5 种 NF- κ Bs 分为 2 类:一类是 C 末端含反式激活结构域的 Rel 亚家族成员(p65,c-Rel 和 RelB),通常它们的序列在跨物种水平上并不保守,可以在多个物种中激活基因转录;另一类是 C 末端缺乏反式激活结构域的 NF- κ Bs 亚家族成员(p50 和 p52),它们不能独立激活基因转录,只能通过与 Rel 亚家族成员相互作用或者募集转录共激活因子来激活基因表达^[4-5]。NF- κ Bs 超家庭成员相互结合形成同源或异源二聚体,不同二聚体之间的转录激活特性和对基因调

* 收稿日期:2023-03-16

作者简介:张 红(1997—),女,湖南株洲人,武汉大学生命科学学院硕士研究生,主要从事先天免疫研究

通信作者:刘青珍(1965—),女,湖北武汉人,武汉大学生命科学学院教授,博士,主要从事虫媒病毒研究。E-mail: qzhliu@whu.edu.cn.

节的特异性有所不同,在大多数细胞中,p50/p65 二聚体是 NF- κ Bs 活性形式的主要成分^[2,6].果蝇编码 3 种 NF- κ Bs 同源物:Dorsal,Dif 和 Relish.Dorsal 和 Dif 在结构上与哺乳动物的 p65 最相似,都属于 Rel 亚家族成员,Relish 的结构与哺乳动物前体 p105 和 p100 的结构相似,都是 NF- κ Bs 亚家族成员^[11].Relish,又称 p110,大约有 900 个氨基酸残基,是 1 种二聚体蛋白,主要由 N 端的 Rel 同源域(Rel Homology Domain,RHD)和 C 端的锚蛋白(Ankyrin,ANK)重复结构域组成^[12].

2 Relish 的结构特征

Relish 蛋白结构从 N 端至 C 端依次为富含丝氨酸区域 SSR-1(Serine-Rich Region,SSR),RHD,核定位序列(Nuclear Localization Signals,NLS),富含丝氨酸区域 SSR-2,caspase 靶位点,ANK 重复结构域,PEST 结构域(Proline-Glutamate-Serine-Threonine-Rich Domain,PEST).

RHD 是所有 NF- κ Bs 超家族成员共有的结构,进化保守^[13].RHD 大约由 300 个氨基酸残基组成,有 2 个免疫球蛋白样结构域:一个是 C 端的二聚化结构域(Dimerization Domain,DimD),负责 NF- κ Bs 同源或异源二聚化;另一个是 N 端的 DNA 结合结构域(N-Terminal Domain,NTD).DimD 可以和抑制蛋白 I κ B(Inhibitory kappa B)相互作用,负调控 NF- κ Bs 的激活.NTD 可以与细胞核内靶基因 κ B 位点特异性结合,调控基因的转录,从而获得特定的生物学结果^[2].这 2 个结构域通过 1 个长度约为 10 个氨基酸残基的短柔性接头连接^[14].其中,DimD 大约有 100 个氨基酸残基,其结构域折叠和二聚化界面在所有 NF- κ Bs 超家族成员中都高度保守,这有利于形成 NF- κ Bs 二聚体^[2].在不同细胞类型和细胞背景下,各种 NF- κ Bs 二聚体的形成受到严格调控,包括 NF- κ Bs 蛋白相对表达水平,以及 NF- κ Bs 单体组装成活性二聚体的偏好性和稳定性等.NF- κ Bs 形成二聚体后可以包围靶基因,并通过 1 个完整的转角与双链 DNA 的大沟紧密接触,NTD 介导的 NF- κ Bs 二聚体与 DNA 序列相互作用,在特异性调控靶基因转录方面发挥着重要作用^[2].与 DNA 结合的特异性主要是由 NF- κ Bs 二聚体与 κ B 位点之间一对一结合亲和力差异所致^[3,5].此外,RHD 上 NTD 和 DimD 双模块亚区域可以自由移动,通过改变 NF- κ Bs 二聚体的构象来有效地与无数的 κ B 位点相互作用,因此不同的 NF- κ Bs 二聚体也可以通过类似的亲和力结合到相同的 κ B 位点^[2].果蝇 Relish 上的 ANK 重复结构域可抑制 NF- κ Bs 二聚体的 DNA 结合活性,阻止 NF- κ Bs 二聚体的激活,另外 ANK 重复结构域也负责调控 Relish 的亚细胞定位和活性^[2-3].ANK 重复结构域通常与 N 端的 RHD 保持封闭构象,将 Relish 隔离在细胞质中.当 Relish 前体被内切蛋白水解时,ANK 重复结构域与 RHD 分离,Relish 的 C 端保留在细胞质中,而 N 端 RHD 进入细胞核并与 DNA 结合^[12,15].

除了基本的 RHD 和 ANK 重复结构域,Relish 中还有一些重要的氨基酸基序参与了自身的加工和调控.位于 RHD 和 ANK 重复结构域之间的 NLS 和 caspase 靶位点对于活化 Relish 必不可少.NLS 是一段富含赖氨酸、精氨酸等碱性残基的信号肽,可以被核转运蛋白特异性识别,指导细胞质中的 RHD 进入细胞核^[12].Relish 通常包含 1 个及以上的 NLS,对 Relish 进行磷酸化和构象变化等翻译后修饰可以暴露或隐藏 NLS 基序,从而促进或阻碍 Relish 蛋白在细胞中的核定位^[11-12].Relish 氨基酸序列在位置 542~546 的区域中包含 1 个潜在的 caspase 靶位点 LQHDG,对于 Relish 被内切蛋白识别和切割是至关重要的^[16].此外,果蝇 Relish 上还有 2 个富含丝氨酸区域,分别是 SSR-1 和 SSR-2.SSR-1 位于 RHD 的 N 末端,氨基酸位置是 S29~S45;SSR-2 在 RHD 的 C 末端,氨基酸位置是 G459~S475^[13].SSR-2 对应哺乳动物 p100 和 p105 蛋白中一段富含甘氨酸的区域,称为“停止信号”,蛋白酶体从 C 末端识别并开始向 N 端方向降解氨基酸,直至识别到该区域才停止进一步降解,SSR-2 可用于防止前体被蛋白酶体完全降解,这对于 p52 和 p50 的组成型加工十分重要.但在果蝇 Relish 中,SSR-1 和 SSR-2 的缺失对 Relish 的切割没有影响,说明信号诱导的 Relish 激活与 p100 和 p105 的蛋白酶体依赖性加工之间存在差异^[16-17].Relish 的 C 末端有 1 个 PEST 结构域,Relish 前体通过 SSR-1 区域和 PEST 结构域之间的相互作用保持封闭构象,隐藏 NLS 和 caspase 靶位点,防止 Relish 前体进入细胞核^[13].当受到刺激后,Relish 被磷酸化导致构象开放,NLS 和 caspase 靶位点暴露并被相关信号蛋白接近和识别,促进 Relish 的加工和激活^[16].

3 Relish 的可变剪接

在无脊椎动物的 NF- κ Bs 鉴定研究中,研究人员经常报道 Relish 的选择性剪接转录物.可变剪接诱导了 Relish 基因的序列多样性,改变 Relish 结构域组成可获得不同形式的亚型,Relish 亚型之间可以通过相互协作或拮抗来调节蛋白活性及功能,这是宿主免疫系统促进分子多样性的重要机制,可帮助机体应对复杂的生存威胁.果蝇 Relish 基因编码 4 个转录本,它们来自不同的起始位点,编码的蛋白质在 N 端被不同程度地截短,在果蝇发育和病原体感染期间以不同水平表达,暗示它们在各种生物过程中发挥着不同的作用.埃及伊蚊 Relish 有 3 个交替剪接的转录本,分别编码结构显著不同的 Relish 型、Rel 型和 I κ B 型蛋白,细菌诱导后,Relish 型对应的转录物表达水平明显增加,可能在微生物免疫中起作用^[18].在冈比亚按蚊中 Relish2 可变剪接形成 2 种蛋白亚型,分别是全长的 REL2-F 和缺乏 ANK 重复结构域的 REL2-S,REL2-F 参与防御革兰氏阳性细菌金黄色葡萄球菌,而 REL2-S 参与防御革兰氏阴性细菌大肠杆菌^[19].家蚕中鉴定出 2 种 BmRelish,分别是 BmRelish1 和 BmRelish2,BmRelish1 与果蝇 Relish 相似,BmRelish2 只有 RHD 结构域,BmRelish2 可以抑制 BmRelish1 的激活^[20].烟草天蛾中的 2 种短同工型 MsRel2A 和 MsRel2B 都只包含 1 个 RHD,缺乏 ANK 重复结构域,可形成同源二聚体激活抗菌肽(Antimicrobial Peptides, AMP)基因,MsRel2A 或 MsRel2B 也可能与 MsDorsal 形成异二聚体,负调控 AMP 基因表达防止过度激活^[21].

4 Relish 的功能

Relish 作为动态转录因子在细胞信号通路上游起作用,可以诱导细胞因子表达并对压力、细菌和病毒抗原作出反应,协调复杂的生物过程,在很多生理和病理情况下发挥着重要作用.

4.1 参与先天免疫

Relish 最重要的功能是参与先天免疫反应,进而抵御微生物感染. Relish 在免疫缺陷(Immune deficiency, Imd)信号通路中起作用,响应革兰氏阴性菌感染,参与 AMP 基因的转录调控,不仅可以在脂肪体和血细胞中引发系统性免疫反应,还能在许多上皮细胞中诱导局部免疫反应,调节生物体的体液免疫反应^[22-23].

Imd 信号通路类似于哺乳动物肿瘤坏死因子受体 TNFR1(Tumor Necrosis Factor Receptor 1)信号通路^[23-25]. 肽聚糖识别蛋白(Peptidoglycan Recognition Protein, PGRP)特异性识别肽聚糖(Peptidoglycan, PGN),受体结合 PGN 后迅速发生多聚化,导致 Imd、衔接蛋白 Fadd(Fas associated via death domain)和哺乳动物 caspase-8 同源物 Dredd(Death related ced-3/Nedd2-like caspase)的募集. Dredd 被 E3 泛素结合酶 Diap2(Death-related inhibitor of apoptosis 2)泛素化激活后水解切割 Imd,这促进了 Imd 的 K63 多泛素化. K63 多泛素链为募集激酶 TAK1(TGF-beta Activated Kinase 1)和接头蛋白 TAB2(TAK1-Associated Binding Protein 2)创建了瞬时信号平台, TAK1/TAB2 负责 I κ B 激酶(I-kappaB Kinase, IKK)复合物的磷酸化和激活^[23].接着 Relish 被 IKK 复合物磷酸化并被 Dredd 切割,结果产生 2 个稳定的片段,分别是 REL-68 和 REL-49^[4]. REL-49 包含 C 末端 ANK 重复结构域,保留在细胞质中;REL-68 包含 N 末端的 RHD,转移到细胞核后可以激活 AMP 基因的转录,如 Cecropin, Diptericin, Attacin, Defensin 和 Metchnikowin^[12]. IKK 复合物介导的磷酸化和 Dredd 介导的蛋白水解是激活 Relish、诱导 AMP 基因表达所必需的^[14]. Relish 是 IKK 复合物的底物,靶向 IKK 复合物任一亚基的 RNAi(RNA interference)可阻止 PGN 诱导的 S2 细胞中 Relish 的切割^[15].在 REL-68 中有多个磷酸化靶位点,其中 528 和 529 位置上的丝氨酸残基可以被 IKK 复合物直接磷酸化,这对于 RNA 聚合酶 II 的募集和 AMP 基因的诱导至关重要^[14]. Dredd 通过与 Relish 直接作用,对 Relish 中的 caspase 靶位点 LQHD₅₄₅G 进行切割,在 Dredd 缺失突变的果蝇中,Relish 切割被抑制,导致果蝇对革兰氏阴性菌感染高度敏感^[25]. Relish 的磷酸化和切割并不足以将 Relish 易位至细胞核,但这些修饰可能会促进 Relish 募集必需的转录共激活因子或共抑制因子,从而影响 Relish 依赖性基因的表达^[15].

当遇到病原体刺激时,Imd 通路信号传导反应迅速,Relish 信号依赖性激活所需要的切割、磷酸化等

各种翻译后修饰在几分钟内发生,并且 Relish 诱导细胞核内靶基因的转录在数小时内达到峰值^[4,26].在果蝇中,DAP-PGN 型的革兰氏阴性菌和少数革兰氏阳性菌触发 Imd 通路后会激活 Relish,从而诱导 AMP 表达以应对细菌的威胁.但是在中华绒螯蟹中发现,Lys-PGN 的金黄色葡萄球菌也能引起 Relish 的易位并引发抗菌反应,推测存在另一种 Imd 信号依赖激活机制^[27].在按蚊、伊蚊中,Relish 可以调节免疫效应因子的表达,参与抵抗革兰氏阴性细菌、革兰氏阳性细菌及疟原虫的感染^[19].Relish 也可以参与抗病毒反应,诱导 2 种具有抗病毒活性 AMP(Diptericin-B 和 Attacin-C)的表达,或者通过 dSTING-IKK β -Relish 途径抵抗果蝇 C 病毒和蟋蟀麻痹病毒感染^[28].Relish 抗病毒感染和抗细菌感染作用方式存在显著差异,抗细菌感染需要 Relish 诱导 AMP 的表达,而在抗病毒感染中 AMP 的表达不是必需的,并且 Imd 通路信号识别受体的缺失对病毒复制没有影响^[23,26].因此,对于病毒如何触发 Imd 信号传导,以及 Imd 信号通路激活如何转化为对病毒病原体抵抗力的提高等具体作用机制仍有待进一步研究.

4.2 调节神经发育和寿命

转录因子是神经元树突发育的关键调节因子,Relish 可能通过 1 个未确定的转录靶点间接促进 mRNA 的快速转换,从而促进神经元转录物 scute, asense 和 senseless 的快速更新,此过程有助于保持神经上皮细胞不断地为神经发生做好准备^[29].Relish 在果蝇衰老和神经退行性疾病中充当重要的调节因子,影响寿命.在肌萎缩侧索硬化、共济失调毛细血管扩张和光依赖性视网膜变性 3 种果蝇模型中,Relish 被验证是激活先天免疫和改变神经退行性变所必需的调节因子^[23].有研究发现,典型的 Imd 信号通路有助于大脑的健康老化,但非典型的 Relish 激活会导致病理条件下的神经退行性变,因此敲除神经胶质细胞中的 Relish,减弱 Imd 信号通路,可显著延长果蝇的活动寿命^[23].Relish 可以通过 2 种方式调节果蝇寿命:低水平 Relish 减少免疫系统与神经内分泌系统间的关联,抑制神经退行性变,延长寿命;高水平 Relish 增加 AMP 表达,诱导细胞凋亡,引起线粒体去极化,导致神经退行性变,从而缩短寿命^[30].值得注意的是,Imd 信号通路的上游识别/转导模块的缺失并不会影响与年龄相关的 AMP 表达,这与感染启动 AMP 表达的信号传导途径截然不同^[30].

4.3 调控肠道稳态和形态

肠道是动物与微生物相互作用的主要器官,Relish 可以介导肠道中清除病原菌的免疫反应,以保持肠道菌群的健康稳态.在肠道中,Relish/AMP 和活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)组成“双效应”系统,限制非共生细菌的定植和肠道内寄生微生物的增殖,帮助维持肠道稳态.Relish 依赖性的免疫反应可以调节肠道中的细菌负荷和组成.在肠道感染 ROS 抗性病原体期间,Relish 的 AMP 抗菌免疫与 ROS 的依赖性肠道免疫互补,充当了必不可少的“故障安全”系统,从而确保宿主存活^[31].果蝇肠道中的肠上皮细胞脱落进入肠腔是果蝇宿主防御反应的一个组成部分,这个过程依赖经典的 PGRP-LE/Imd/Dredd/Relish 通路,主要通过促进 AMP 表达来对抗入侵的病原微生物,从而将免疫与肠上皮更新联系起来^[32].此外,果蝇肠道形态很大程度上也受到 Relish 的影响,Relish 负责调控肠道干细胞的增殖,当 Relish 突变或下调时,肠细胞和祖细胞中的干细胞分裂增加^[33].

4.4 参与压力调节

Relish 可以调节生命体对压力的耐受度,当生命体在面临缺氧、饥饿、辐射等压力时,Relish 在维持生命体生存方面发挥着重要作用.Relish 是耐缺氧介质转录因子 FOXO(Forkhead Box O)发挥作用所必需的调节因子,Relish 突变体成年果蝇在常氧环境中的存活率不受影响,但在缺氧暴露后活力显著下降^[34].在肠道中,FOXO 可以通过诱导 Relish 来控制肠道稳态,但在成虫的脂肪体中,Relish 和 FOXO 具有拮抗关系,说明 FOXO 和 Relish 之间的联系可能具有组织特异性.Relish 是连接营养-免疫-代谢相互作用的信号节点.当营养缺乏时,Relish 参与调控代谢反应,使成年果蝇的循环糖减少^[35].当饮食失衡时,Relish 可参与调节肠道微生物群组成^[36].果蝇幼虫脂肪体中,Relish 可以通过控制全身胰岛素信号传导来应对辐射损伤^[37].果蝇成虫肌肉中,Relish 可响应线粒体应激,通过控制生长因子 TGF β (Transforming Growth Factor beta)配体激活素的表达以调节脂肪体脂质代谢^[38].

4.5 调节其他生理活动

Relish 通过调节自噬途径核心成分自噬蛋白 Atg1 (Autophagy related gene) 的表达来促进自噬^[39]. 在果蝇翼盘细胞竞争模型中, Relish 可通过诱导凋亡基因 *hid* 的表达从而促进受损细胞的清除, 以维持组织健康^[40]. 在细胞竞争期间不会发生 AMP 诱导, Imd, TAK1 和 IKK 复合体等 Imd 通路组分均没有促进细胞凋亡的作用, 推测细胞清除和 AMP 免疫激活由不同的 Relish 依赖性转录途径调节^[32].

5 总结与展望

目前, 在果蝇、蚊子、家蚕、虾、蟹等物种研究中都已有关于 Relish 的初步鉴定和表征, 主要围绕 Relish 的结构和生理功能进行分析.

第一, 关于结构研究, 已经确定保守的 RHD 结构域是 Relish 发挥功能的最关键部分, 但其他结构域或氨基酸残基也与自身的加工激活和调控密切相关, 这可能是通过改变构象或与其他蛋白相互作用加以实现^[11-16]. 在多个物种中发现 Relish 有可变剪接, 不同结构组成的 Relish 蛋白亚型, 其生理功能更加复杂多样, 可见结构对功能具有重要影响^[18-21]. 关于 Relish 的结构是如何影响其功能和活性的具体机制还有待于深入研究.

第二, 关于参与的信号通路研究, Relish 已经被鉴定为先天免疫 Imd 信号通路中核心组分, 主要负责调控细胞核内靶基因表达这一环节. 同时, Relish 也会受到 Imd 信号通路中其他组分的调节, 比如 Dredd 和 IKK 复合物^[12,14,25-26]. 通过筛选与 Relish 相互作用或影响 Relish 表达的蛋白, 可辅助鉴定 Imd 信号通路组分或相关调控因子, 进一步完善 Imd 信号通路的调控机制. 另外, Relish 除了参与 Imd 信号通路的免疫反应之外, 还可以调节细胞自噬、细胞凋亡等其他重要生理活动^[39-40]. 后续研究应重点关注 Relish 的调控过程, 关注是否独立于 Imd 信号通路作用, 与 Imd 信号通路之间是否存在串扰, 与 AMP 免疫刺激 Relish 依赖性途径有何区别, 这些研究将有助于学者更全面详细地了解 Relish 和 Imd 信号通路.

第三, 关于参与的先天免疫反应研究, Relish 被证实可参与先天免疫反应, 且反应迅速, 能够及时抵抗外来病原体^[4]. 但较长时间后 Relish 是否还保持高水平、高活性, 免疫反应后期是否还与 Relish 相关尚未得知, 后续研究需进一步加强长时间的实证分析, 这对于研究 Relish 的反馈调节具有重要意义.

参考文献:

- [1] HAYDEN MATTHEW S, GHOSH SANKAR. Shared Principles in NF- κ B Signaling[J]. Cell, 2008, 132(3): 344 - 362.
- [2] HOFFMANN A, NATOLI G, GHOSH G. Transcriptional Regulation via the NF- κ B Signaling Module[J]. Oncogene, 2006, 25(51): 6706 - 6716.
- [3] GÓMEZ-CHÁVEZ FERNANDO, CORREA DOLOREA, NAVARRETE-MENESES PILAR, et al. NF- κ B and Its Regulators During Pregnancy[J]. Frontiers in Immunology, 2021, 12: 1 - 12.
- [4] HULTMARK DAN. *Drosophila* Immunity: Paths and Patterns[J]. Current Opinion in Immunology, 2003, 15(1): 12 - 19.
- [5] OECKINGHAUS ANDREA, GHOSH SANKER. The NF- κ B Family of Transcription Factors and Its Regulation[J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 2009, 1(4): 1 - 14.
- [6] SMALE STEPHEN T. Dimer-Specific Regulatory Mechanisms Within the NF- κ B Family of Transcription Factors[J]. Immunological Reviews, 2012, 246(1): 193 - 204.
- [7] 吴亚楠, 赵鹏翔, 马雪梅. NF- κ B 研究进展及其与炎症的关系[J]. 安徽农业科学, 2012, 40(34): 16533 - 16535; 16601.
- [8] 张静雯, 李培杰. 肾缺血-再灌注损伤中核因子- κ B 的研究进展[J]. 中国急救医学, 2022, 42(4): 364 - 369.
- [9] GU Lijuan, TAO Yu, CHEN Cheng, et al. Initiation of the Inflammatory Response After Renal Ischemia/Reperfusion Injury During Renal Transplantation[J]. International Urology and Nephrology, 2018, 50(11): 2027 - 2035.
- [10] LIU Danhui, ZHONG Zhenyu, KARIN MICHAEL. NF- κ B: A Double-Edged Sword Controlling Inflammation[J]. Bio-medicines, 2022, 10(6): 1 - 13.
- [11] ERTÜRK-HASDEMİR DENİZ, BROEMER MEIKE, LEULIER FRANCOIS, et al. Two Roles for the *Drosophila* IKK Complex in the Activation of Relish and the Induction of Antimicrobial Peptide Genes[J]. Proceedings of the National

- Academy of Sciences, 2009, 106(24): 9779 – 9784.
- [12] HEDENGREN MARIKA, ÅSLING BENGT, DUSHAY MITCHELL S, et al. Relish, a Central Factor in the Control of Humoral but Not Cellular Immunity in *Drosophila* [J]. Molecular Cell, 1999, 4(5): 827 – 837.
- [13] BULMER MARK S, CROZIER ROSS H. Variation in Positive Selection in Termite GNBPs and Relish [J]. Molecular Biology and Evolution, 2006, 23(2): 317 – 326.
- [14] HUXFORD TOM, GHOSH GOURISANKAR. A Structural Guide to Proteins of the NF- κ B Signaling Module [J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 2009, 1(3): 1 – 16.
- [15] SILVERMAN NEAL, ZHOU Rui, STÖVEN SVENJA, et al. A *Drosophila* I κ B Kinase Complex Required for Relish Cleavage and Antibacterial Immunity [J]. Genes & Development, 2000, 14(19): 2461 – 2471.
- [16] STÖVEN SVENJA, SILVERMAN NEAL, JUNELL ANNA, et al. Caspase-Mediated Processing of the *Drosophila* NF- κ B Factor Relish [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2003, 100(10): 5991 – 5996.
- [17] DUSHAY MITCHELL S, ÅSLING BENGT, HULTMARK DAN. Origins of Immunity: *Relish*, a Compound Rel-like Gene in the Antibacterial Defense of *Drosophila* [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1996, 93(19): 10343 – 10347.
- [18] SHIN SANG WOON, KOKOZA VLADIMIR, AHMED ABDUELAZIZ, et al. Characterization of Three Alternatively Spliced Isoforms of the Rel/NF- κ B Transcription Factor Relish from the Mosquito *Aedes Aegypti* [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2002, 99(15): 9978 – 9983.
- [19] MEISTER STEPHAN, KANZOK STEFAN M, ZHENG Xueli, et al. Immune Signaling Pathways Regulating Bacterial and Malaria Parasite Infection of the Mosquito *Anopheles Gambiae* [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2005, 102(32): 11420 – 11425.
- [20] TANAKA HIROMITSU, MATSUKI HIROYUKI, FURUKAWA SEIICHI, et al. Identification and Functional Analysis of Relish Homologs in the Silkworm, *Bombyx Mori* [J]. Biochimica et Biophysica Acta, 2007, 1769(9/10): 559 – 568.
- [21] ZHONG Xue, RAO Xiangjun, YI Huiyu, et al. Co-Expression of Dorsal and Rel2 Negatively Regulates Antimicrobial Peptide Expression in the Tobacco Hornworm *Manduca Sexta* [J]. Scientific Reports, 2016, 6(1): 1 – 12.
- [22] COSTA ALEXANDRE, JAN ERIC, SARNOW PETER, et al. The Imd Pathway is Involved in Antiviral Immune Responses in *Drosophila* [J]. PLoS One, 2009, 4(10): 1 – 9.
- [23] MYLLYMÄKI HENNA, VALANNE SUSANNA, RÄMET MIKA. The *Drosophila* Imd Signaling Pathway [J]. The Journal of Immunology, 2014, 192(8): 3455 – 3462.
- [24] VALANNE SUSANNA, WANG Jinghuan, RÄMET MIKA. The *Drosophila* Toll Signaling Pathway [J]. The Journal of Immunology, 2011, 186(2): 649 – 656.
- [25] PAQUETTE NICHOLAS, BROEMER MEIKE, AGGARWAL KAMNA, et al. Caspase Mediated Cleavage, IAP Binding, and Ubiquitination: Linking Three Mechanisms Crucial for *Drosophila* NF- κ B Signaling [J]. Molecular Cell, 2010, 37(2): 1 – 22.
- [26] KLEINO ANNI, SILVERMAN NEAL. The *Drosophila* IMD Pathway in the Activation of the Humoral Immune Response [J]. Developmental and Comparative Immunology, 2014, 42(1): 1 – 25.
- [27] BAI Longwei, ZHOU Kaimin, LI Hao, et al. Bacteria-Induced IMD-Relish-AMPs Pathway Activation in Chinese Mitten Crab [J]. Fish & Shellfish Immunology, 2020, 106: 866 – 875.
- [28] CAI Hua, HOLLEUFER ANDREAS, SIMONSEN BINE, et al. 2'3'-cGAMP Triggers a STING- and NF- κ B-Dependent Broad Antiviral Response in *Drosophila* [J]. Science Signaling, 2020, 13(660): 1 – 11.
- [29] AYYAR SAVITA, PISTILLO DANIELA, CALLEJA MANUEL, et al. NF- κ B/Rel-Mediated Regulation of the Neural Fate in *Drosophila* [J]. PLoS One, 2007, 2(11): 1 – 13.
- [30] KOUNATIDIS LLIAS, CHARBANOVA STANISLAVA, CAO Yang, et al. NF- κ B Immunity in the Brain Determines Fly Lifespan in Healthy Aging and Age-Related Neurodegeneration [J]. Cell Reports, 2017, 19(4): 836 – 848.
- [31] RYU JI-HWAN, HA EUN-MI, OH CHUN-TAEK, et al. An Essential Complementary Role of NF- κ B Pathway to Microbicidal Oxidants in *Drosophila* Gut Immunity [J]. The EMBO Journal, 2006, 25(15): 3693 – 3701.
- [32] ZHAI Zongzhao, HUANG Xiaoshan, YIN Yulong. Beyond Immunity: The Imd Pathway as a Coordinator of Host Defense, Organismal Physiology and Behavior [J]. Developmental and Comparative Immunology, 2018, 83: 51 – 59.
- [33] WANG Zhipeng, HANG Saiyu, PURDY ALEXANDRA E, et al. Mutations in the IMD Pathway and Mustard Counter

Vibrio cholerae Suppression of Intestinal Stem Cell Division in *Drosophila* [J]. *mBio*,2013,4(3):1-9.

[34] BARRETTO ELIZABETH C,POLAN DANIELLE M,BEEVOR-POTTS AMY N,et al. Tolerance to Hypoxia is Promoted by FOXO Regulation of the Innate Immunity Transcription Factor NF-κB/Relish in *Drosophila* [J]. *Genetics*, 2020,215(4):1013-1025.

[35] DAVOODI SAEIDEH,GALENZA ANTHONY,PANTELUK ANDREW,et al. The Immune Deficiency Pathway Regulates Metabolic Homeostasis in *Drosophila* [J]. *The Journal of Immunology*,2019,202(9):2747-2759.

[36] VANDEHOEF CRISSIE,MOLAEI MARAL,KARPAC JASON. Dietary Adaptation of Microbiota in *Drosophila* Requires NF-κB-Dependent Control of the Translational Regulator 4E-BP [J]. *Cell Reports (Cambridge)*,2020,31(10):1-38.

[37] KARPAC JASON,YOUNGER ANDREW,JASPER HEINRICH. Dynamic Coordination of Innate Immune Signaling and Insulin Signaling Regulates Systemic Responses to Localized DNA Damage [J]. *Developmental Cell*,2011,20(6):841-854.

[38] SONG Wei,OWUSU-ANSAH EDWARD,HU Yanhui,et al. Activin Signaling Mediates Muscle-to-Adipose Communication in a Mitochondria Dysfunction-Associated Obesity Model [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2017,114(32):8596-8601.

[39] NANDY ANUBHAB,LIN Lin,VELENTZAS PANAGIOTIS D,et al. The NF-κB Factor *Relish* Regulates Atg1 Expression and Controls Autophagy [J]. *Cell Reports (Cambridge)*,2018,25(8):2110-2120.

[40] MEYER S N,AMOYEL M,BERGANTINOS C,et al. An Ancient Defense System Eliminates Unfit Cells from Developing Tissues During Cell Competition [J]. *Science*,2014,346(6214):1-21.

Research Progress of Structure and Function of
Nuclear Transcription Factor Relish

ZHANG Hong,LIU Qingzhen

(College of Life Sciences,Wuhan University,Wuhan 430072,China)

Abstract: The nuclear transcription factor Relish is a member of the NF-κBs superfamily functioning as an important immune signaling effector. Relish contains a conserved Rel homologue domain at the N-terminal and an ankyrin repeat domain at the C-terminal. Relish is activated in response to certain external stimulations transmitted by the Imd pathway, via phosphorylation, cleavage and other posttranslational modification of Relish. Activated Relish then translocates to nuclear and binds to DNA to regulate the expression of target genes, helping organisms to adapt to various physiological environments and stimuli, resisting the invasion and infection of foreign pathogens. The paper provides an brief review of the structure and function of Relish. The structural features of Relish include Rel homology domain, ankyrin repeats domain, nuclear localization sequence, caspase target site, serine-rich regions, and proline-glutamate-serine-rich domain. Functions of Relish mainly involve participating in innate immunity, regulating neural development and lifespan, regulating intestinal homeostasis and morphology, participating in stress regulation and other physiological activities.

Key words: Relish; NF-κB; innate immunity; Imd pathway

(责任编辑 王 璐)