

# JAK-STAT 信号通路研究进展

宋舟,张立艳,董海兵,白换力,陈伟,吴帅成,伊鹏霏,付本懂,申海清,韦旭斌

(吉林大学畜牧兽医学院,吉林长春 130062)

**摘要:**信号通路 JAK-STAT 参与机体多种调节反应,在细胞因子等与其相应受体结合后激活 JAK 激酶,进一步活化其下游信号蛋白分子 STAT,导致 STAT 同源或异源二聚体化,随后二聚体蛋白移位核内,与相应的靶基因启动子结合,控制目的蛋白的表达,对机体的调控起着重要作用。

**关键词:**信号通路;JAK-STAT;转导

**中图分类号:**Q81

**文献标识码:**A

**文章编号:**1671-7236(2012)06-0128-04

JAK (Janus kinase) 属于蛋白酪氨酸激酶 (PTK) 中的一种,可以介导细胞因子与其受体结合后的信号蛋白分子级联活化反应。细胞因子、生长因子等与其相应受体结合后激活 JAK,进而激活信号转导子和转录激活子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) (Li, 2008; Saha 等, 2006; Proia 等, 2011)。研究结果发现, JAK-STAT 途径是机体内普遍存在的信号通路之一,参与机体细胞的增殖、分化、存活、凋亡,介导机体免疫失调和肿瘤生成等过程。

## 1 JAK 家族

JAK 家族分子结构可分为两大部分:位于 C 端的两个紧密连接的酪氨酸激酶活性结构域,最接近 C 端的一个是 JAK 激酶的催化活性中心,位于 N 端的另一个激酶样结构域,不具有酪氨酸激酶活性,可能参与 JAK 激酶与其他信号蛋白分子的结合。JAK 家族有 7 个高度保守的结构域 (JAK homology domain, JH),无跨膜结构域, JH1、JH2 具有催化功能。JAK 蛋白酪氨酸激酶家族包括 4 个成员: JAK1、JAK2、JAK3 和 Tyk2,分子质量在 120~140 ku, JAK1 和 JAK2 分别位于人 1p31.3 染色体和 9p24 染色体,分别位于鼠的 4 和 19 染色体, Tyk2 位于人类染色体 19p13.2,与位于 19p13.1 染色体的 JAK3 相互协调。JAK1、JAK2、Tyk2 广泛分布于人和小鼠中, JAK3 见于肿瘤细胞、造血细胞等,分别位于人染色体 1 号上,同源性的 40%~70% (Quaiser 等, 2011; Hornakova 等, 2011)。研究结果显示,细胞因子与 JAK 激酶之间并不存在一一对

应关系,即一种细胞因子可以激活多种胞内 JAK 激酶,或多种细胞因子同时激活相同 JAK 激酶发挥生物学效应 (Ghorechi 等, 2009)。

## 2 STAT 家族

STAT 是一种能够结合于 DNA 的独特蛋白家族。目前已发现 STAT 家族存在 7 个成员,即 STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b、STAT6 (Mitchell 等, 2005)。STAT1 主要参与 INFs 的应答反应, STAT1 不足可致病毒感染敏感性增加和胞内病原感染调控失调; STAT2 仅被 IFN- $\alpha/\beta$  和 IFN- $\lambda$ s 活化; STAT3 能够被多种细胞因子 (IL-6、IL-10、IFN- $\alpha/\beta$ ) 激活,在胚胎鼠的发育过程中起着重要作用, STAT3 与肿瘤密切相关; IL-12、IL-23、IFN- $\alpha$  激活 STAT4,并且通过与 STAT2 相互作用活化 IFN 受体;生长激素、催乳激素、表皮生长因子、血小板源生长因子、造血细胞因子 IL-13、巨噬细胞迁移刺激因子、IL-15、红细胞生成素、IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15 都可激活 STAT5; IL-4、IL-13、B 细胞中 IFN- $\alpha$  可以激活 STAT6,其靶基因包括免疫球蛋白  $\epsilon$  链、CD23、MHC class II、GATA-3 和 c-maf,沉默 STAT6 基因导致 Th2 免疫反应减弱,抑制 Th2 细胞分化,较少 IgE 蛋白生成 (Ivashkiv 等, 2004)。STATs 蛋白可以在多种类型细胞中表达,参与正常情况下细胞的生理过程,同时,在人恶性肿瘤中,其表达异常 (Sahu 等, 2009)。

目前 STATs 蛋白主要包括 6 个功能区: N 端的保守区、DNA 结合区、Src 同源区、具有高度保守性的 Src 同源区 2 (SH2)、酪氨酸磷酸化位点、C 端转录活性功能区 (Schindler 等, 2008; Ivashkiv 等, 2004)。细胞因子 IL-6、IL-11、睫状神经营养因子 (CNTF)、白血病抑制因子 (LIF)、抑瘤素 M

收稿日期: 2011-12-12

作者简介: 宋舟 (1987—), 男, 四川人, 硕士生, 主要从事兽医临床中药学研究。

基金项目: “十一五”国家科技支撑计划 (2008BADB4B04-4)。

(OSM)、瘦素(leptin)等;生长因子、表皮生长因子(EGF)、血小板源生长因子(PDGF)等;G蛋白,包括促甲状腺素(TSH)、巨噬细胞炎症蛋白21(MIP21)等;癌基因,如*v-Abl*、*v-ros*、*v-src*等与细胞表面相应受体结合后,受体亚单位发生同源或异源寡聚化,激活与受体偶联的JAKs,并使受体胞浆段的酪氨酸磷酸化为含SH2的蛋白的停泊位点,为JAKs招募并激活下游信号蛋白分子(Makki等,2010;Isomoto等,2007;Sehgal,2008)。同时通过JAKs触发STAT蛋白C末端酪氨酸残基(Tyr705)丝氨酸残基(Ser727)磷酸化,激活STATs蛋白,形成同源或异源STATs蛋白二聚体,进而移位到细胞核内,与相应靶基因的启动子结合,转录目的基因(Wang等,2010)。研究结果显示,活化的JAK2可以激活胰岛素受体底物(insulin receptor substrate,IRS),进而激活磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase,PI3K)—蛋白激酶B(protein kinase B,PKB)—哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)信号通路。活化的STAT3可以促进B细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2,bcl-2)和生存素(survivin)基因表达,使凋亡蛋白酶-3(caspase-3)活性降低,进而抑制细胞凋亡(Guerriero等,2009;Schindler等,2008)。

### 3 JAK-STAT信号通路的调控

蛋白酪氨酸磷酸酶(PTP)、细胞因子信号通路抑制因子(SOCS)、活化STAT的转录活性抑制蛋白(PIAS)是JAK-STAT信号通路主要的负调控因子(Clevenger,2004)。PTP包括胞质PTP-SHP1/2、细胞膜PTP-CD45、核内PTP、PTP1B、T细胞PTP(TC-PTP)、PTPRT、PTPBL(Kim等,2010)。SHP-1主要表达于造血细胞,通过与细胞因子受体、c-Kit、JAKs等底物偶联进行脱磷酸化而起负调控作用,属于胞质PTP,含有两个SH2结构域。SHP1通过其SH2区与酪氨酸磷酸化的EPOR结合,SHP1与EPOR结合后,通过其酪氨酸磷酸酶活性使JAK2去磷酸化失活,从而终止信号通路;CD45高表达于造血细胞中,可以抑制JAKs激酶使之去磷酸化,且能特异性使JAK1的Tyr去磷酸化;核内PTP可能参与STAT的去磷酸化作用,在STAT1的失活和核输出中有重要作用;PTP1B和TC-PTP是两种紧密联系的蛋白酪氨酸磷酸酶,PTP1B广泛分布于各种组织,TC-PTP主要分布造血细胞,PTP1B在瘦素(leptin)和IFN- $\gamma$ 作用后结合到JAK1磷酸化位点,下调JAK2、

STAT3、STAT5的磷酸化水平;TC-PTP可调控JAK1、JAK3、STAT1、STAT3、STAT5磷酸化,过表达PTPRT减弱STAT3活性,使STAT3 Tyr705位点脱磷酸化;在CD4阳性T细胞中,PTPBL缺乏导致STAT4和STAT6持续活化,加强Th1和Th2细胞分化(Pouliot等,2009;Xu等,2008)。SOCS生理状态下通常不表达或低表达,多种细胞因子通过JAK-STAT信号途径诱导SOCS合成。SOCS家族有CIS、SOCS1~7共8个成员,SOCS可通过其SH2结构域与磷酸化酪氨酸结合抑制JAKs激酶活性及STATs的激活;SOCS还可通过其保守的SOCS框与蛋白酶体途径E long inB、E long inC蛋白复合物结合促进JAKs降解(Muller等,2008;Morales等,2010)。PIAS家族主要包括4个家族成员,即PIAS1、PIAS3、PIASx、PIASy,PIAS1、PIAS3、PIASx分别与STAT1、STAT3、STAT4相互作用,PIAS1、PIAS3通过与STATs分子偶联而抑制STATs与靶基因启动子结合,具有E3小分子泛素样修饰体(SUMO)连接酶样作用的PIAS可通过修饰STAT的磷酸化位点,而抑制STATs的转录活性(Ivashkiv等,2004)。研究结果显示,可以通过多种途径阻断JAK-STAT信号通路,主要包括酪氨酸激酶抑制剂、显性负性蛋白、RNAi基因干扰技术、反义寡核苷酸、诱饵寡核苷酸、SH2功能区结合磷酸化多肽、细胞因子信号传导抑制子、活化STAT蛋白抑制子、p53等。

尽管对JAK-STAT信号传导途径主要集中于负调控,但细胞因子级联在JAK-STAT调控中起正向调节作用。报道显示,低阈值水平的I型IFNs(IFN- $\alpha/\beta$ )正向调节IFN- $\gamma$ 信号级联,其主要通过低阈值浓度的IFN- $\alpha/\beta$ 级联,导致IFN- $\alpha$ R1和IFN- $\gamma$ R2的相互作用加强,并且增加STAT1蛋白的酪氨酸磷酸化。IFN- $\gamma$ 及IFN基因诱导(ISG15)都能够加强JAK-STAT通路的信号转导(Takaoka等,2000)。

### 4 JAK-STAT介导的生理过程

报道显示,大脑皮质缺血后,星形胶质细胞内JAK1活化,并可诱导STAT3核移位,诱发胶质细胞在缺血后的各种反应性变化。JAK1在视网膜节细胞轴突、双极神经元及无长突细胞、发育脑的嗅球、下丘脑内表达,JAK2在发育脑的纹状体、海马、小脑、基底前脑高度表达(Kacimi等,2011)。研究结果发现,在血管紧张素II(angiotension II,Ang II)介导的糖尿病肾脏组织过度增生中,Ang II可活

化 JAK 级联反应,导致 JAK2, STAT1 和 STAT3 酪氨酸磷酸化及 STAT1 和 STAT3 核内移位。用 JAK 抑制剂或用阻断 STAT 抗体可以阻断 Ang II 介导的血管平滑肌细胞增殖和 DNA 合成(Berthier 等,2009)。

Souza-Neto 等(2009)研究结果发现,登革病毒(dengue virus)通过激活 JAK-STAT 信号通路感染埃及伊蚊(*Aedes aegypti*),用 RNAi 沉默 JAK 激酶后和 PIAS 后,蚊子对登革病毒的抵抗力升高。用 RNAi 沉默巴西疟疾带菌昆虫疟蚊 STAT 和 PIAS 可以增加中肠的卵巢数目,表示 JAK-STAT 可能参与中间宿主对病原的抗感染作用(Bahia 等,2011)。研究结果显示,JAK-STAT 通路异常持续激活与遗传学异常及病毒感染引起的白血病细胞的增殖异常、凋亡受阻及分化障碍密切相关,在白血病的病理机制中起着重要作用(Takemoto 等,1997)。

IFN- $\gamma$  通过激活 STAT1 诱导 A431 和 Hela 细胞表达 Caspase1 而出现凋亡(Jae-Ho 等,2011; Isozaki 等,2008)。通过 Real-time RT-PCR 和 Western blotting 检测,上皮细胞、巨噬细胞样 THP-1 细胞、新分离的人外周单个核细胞,在 IFN- $\gamma$  作用以后,FcRn 表达明显降低。FcRn 的这种表达降低并不是由细胞凋亡或 FcRn mRNA 水平不稳定性引起的。染色质免疫沉淀和凝胶泳动变位试验显示,IFN- $\gamma$  的这种下调作用主要是通过 STAT-1 结合到 FcRn 启动子区域的一种 IFN- $\gamma$  活化位点、降低 STAT-1 抑制剂 PIAS1 的表达和调控 STAT-1 负调控磷酸化位点 Tyr-701 和 Ser-727 残基活性实现。结果显示,JAK-STAT 信号通路参与 IFN- $\gamma$  下调 FcRn 基因表达过程(Liu 等,2008)。成熟神经原细胞,JAK-STAT 信号通路参与 IFN- $\gamma$  介导的对 SINV 病毒的清除(Burdeinich-Kerr 等,2009)。

STAT-3 与肿瘤的炎症、细胞性转化、存活、增殖、侵袭、血管生成、新陈代谢等密切相关。各种致癌物质、辐射、病毒、生长因子、致癌基因、炎性细胞因子可激活 STAT-3。在肿瘤细胞中 STAT-3 结构性活化,但在正常细胞中很少表达。Tyr705 位的磷酸化导致 STAT-3 二聚体化、核移位、DNA 结合以及基因转录。STAT-3 的 Ser727 位点磷酸化可能参与其负向或正向调控。STAT-3 主要参与调控存活基因(survivin、bcl-xl、mcl-1、cellular FLICE-like inhibitory protein),增殖基因(c-fos、c-myc、cyclin

D1),侵袭基因(matrix metalloproteinase-2),血管生成因子(VEGF),并且通过与 NF- $\kappa$ B、hypoxia-inducible factor-1、peroxisome proliferator activated receptor- $\gamma$  等途径相互控制肿瘤的发生发展(Aggarwal 等,2009)。研究结果显示,STAT3 在癌组织中表达水平升高,阻断 STAT3 的磷酸化作用,可下调 VEGF 蛋白表达,导致下游靶基因 *Bcl-2*、*Bcl-xL*、*Mcl-1* 过度表达,发挥抗凋亡作用,而抑制肿瘤细胞凋亡(Marodi 等,2001)。STAT3 参与胚胎期脑细胞的分裂、分化过程,STAT3 基因敲除会引起鼠胚胎死亡(Liu 等,2010;Toth 等,2011)。沉默成鼠 STAT3 基因,并用 95%高氧处理,能够快速引起肺泡毛细血管泄漏和急性呼吸窘迫,导致肺损伤,加强肺泡上皮细胞损伤和炎症反应,但是这种沉默对胚胎期和婴儿期小鼠肺形态和肺功能并没有影响(Hokuto 等,2004)。

## 5 结语

JAK-STAT 通路作为一种快速的信号转导途径,参与介导机体各种生理病理反应,是机体的一种重要的调节机制。研究结果显示,JAK-STAT 通路可以参与雄性生殖细胞的增殖分化过程(Wawersik 等,2005),维持生殖系细胞生存微环境(Issigonis 等,2009);促进肠干细胞(ISCs)增殖分化(Jiang 等,2009),维持内脏内稳态,减少消化和毒素对肠道微生态区的损害;通过下调其下游靶基因 *Bcl-xL* 表达,促进霍金淋巴瘤凋亡等(Tania Diaz 等,2011)。通过对 JAK-STAT 信号途径调节位点的一系列分析研究,能够达到对疾病控制的具体化、明确化、简便化,为新药物的开发提供作用靶点。

## 参 考 文 献

- 1 Aggarwal B B, Kunnumakkara A B, Harikumar K B, et al. Signal transducer and activator of transcription-3, inflammation, and cancer: how intimate is the relationship[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1171: 59~76.
- 2 Bahia A C, Kubota M S, Tempone A J, et al. The JAK-STAT pathway controls plasmodium vivax load in early stages of anophelous aquasalis infection[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2011, 5(11): e1317.
- 3 Berthier C C, Zhang H Y, Schin M L, et al. Enhanced expression of Janus kinase-signal transducer and activator of transcription pathway members in human diabetic nephropathy[J]. *Diabetes*, 2009, 58(2): 469~477.
- 4 Burdeinich-Kerr R, Govindarajan D, Griffin D E. Noncytolytic clearance of sindbis virus infection from neurons by gamma interferon is dependent on JAK/STAT signaling[J]. *J Virol*, 2009, 83(8): 3429~3435.

- 5 Clevenger C V. Roles and regulation of STAT family transcription factors in human breast cancer[J]. *Am J Pathol*, 2004, 165(5):1449~1460.
- 6 Diaz T, Navarro A, Ferrer G, et al. Lestaurtinib inhibition of the JAK/STAT signaling pathway in hodgkin lymphoma inhibits proliferation and induces apoptosis[J]. *PLoS One*, 2011, 6(4): e18856.
- 7 Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea J J. Janus Kinases in immune cell signaling[J]. *Immunol Rev*, 2009, 228(1):273~287.
- 8 Guerriero M L, Dudka A, Underhill-Day N, et al. Narrative-based computational modeling of the Gp130/JAK/STAT signaling pathway[J]. *BMC Syst Biol*, 2009, 3:40.
- 9 Hokuto I, Ikegami M, Yoshida M, et al. STAT-3 required for pulmonary homeostasis during hyperoxia[J]. *J Clin Invest*, 2004, 113(1):28~37.
- 10 Hornakova T, Springuel L, Devreux J, et al. Oncogenic JAK1 and JAK2-activating mutations resistant to ATP-competitive inhibitors[J]. *Haematologica*, 2011, 96(6):845~853.
- 11 Isomoto H, Mott J L, Kobayashi S, et al. Sustained IL-6/STAT-3 signaling in cholangiocarcinoma cells due to SOCS-3 epigenetic silencing[J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(1):384~396.
- 12 Iozaki T, Kasama T, Takahashi R, et al. Synergistic induction of CX3CL by TNF alpha and IFN gamma in osteoblasts from rheumatoid arthritis: involvement of NF-kappa B and STAT-1 signaling pathways[J]. *J Inflamm Res*, 2008, 1:19~28.
- 13 Issigonis M, Tulina N, de Cuevas M, et al. JAK-STAT signal inhibition regulates competition in the *Drosophila* testis stem cell Niche[J]. *Science*, 2009, 326(5949):153~156.
- 14 Ivashkiv L B, Hu X Y. Signaling by STATs[J]. *Arthritis Res Ther*, 2004, 6(4):159~168.
- 15 Jae-Ho C, Hong S Y, Zheng Y J, et al. Eupatilin inhibits gastric cancer cell growth by blocking STAT3-mediated VEGF expression[J]. *J Gastric Cancer*, 2011, 11(1):16~22.
- 16 Jiang H, Patel P H, Kohlmaier A, et al. Cytokine/Jak/Stat signaling mediates regeneration and homeostasis in the *Drosophila* midgut[J]. *Cell*, 2009, 137(7):1343~1355.
- 17 Kacimi R, Giffard R G, Yenari M A. Endotoxin-activated microglia injure brain derived endothelial cells via NF- $\kappa$ B, JAK-STAT and JNK stress kinase pathways[J]. *J Inflamm*, 2011, 8:7.
- 18 Kim D J, Tremblay M L, Giovanni J D. Protein tyrosine phosphatases, TC-PTP, SHP1, and SHP2, cooperate in rapid Dephosphorylation of Stat3 in keratinocytes following UVB irradiation[J]. *PLoS One*, 2010, 5(4):e10290.
- 19 Li W X. Canonical and non-canonical JAK-STAT signaling[J]. *Trends Cell Biol*, 2008, 18(11):545~551.
- 20 Liu X D, Ye L L, Bai Y, et al. Activation of the JAK/STAT-1 signaling pathway by IFN- $\gamma$  can down-regulate functional expression of the MHC class I-related neonatal Fc receptor for IgG[J]. *J Immunol*, 2008, 181(1):449~463.
- 21 Liu Y, Li P K, Li C L, et al. Inhibition of STAT3 signaling blocks the anti-apoptotic activity of IL-6 in human liver cancer cells[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(35):27429~27439.
- 22 Makki R, Meister M, Pennetier D, et al. A short receptor downregulates JAK/STAT signalling to control the *Drosophila* cellular immune response[J]. *PLoS Biol*, 2010, 8(8):e1000441.
- 23 Marodi L, Goda K, Palicz A, et al. Cytokine receptor signaling in neonatal macrophages: defective STAT-1 phosphorylation in response to stimulation with IFN- $\gamma$ [J]. *Clin Exp Immunol*, 2001, 126(3):456~460.
- 24 Mitchell T J, John S. Signal transducer and activator of transcription(STAT) signaling and T-cell lymphomas[J]. *Immunology*, 2005, 114(3):301~312.
- 25 Morales J K, Falanga Y T, Depczynski A, et al. Mast cell homeostasis and the JAK-STAT pathway [J]. *Genes Immun*, 2010, 11(8):599~608.
- 26 Muller P, Boutros M, Zeidler M P. Identification of JAK/STAT pathway regulators-insights from RNAi screens[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2008, 19(4~2):360~369.
- 27 Pouliot P, Bergeron S, Marette A, et al. The role of protein tyrosine phosphatases in the regulation of allergic asthma: implication of TC-PTP and PTP-1B in the modulation of disease development[J]. *Immunology*, 2009, 128(4):534~542.
- 28 Proia D A, Foley K P, Korb T, et al. Multifaceted intervention by the Hsp90 inhibitor ganetespib (STA-9090) in cancer cells with activated JAK/STAT signaling[J]. *PLoS One*, 2011, 6(4):e18552.
- 29 Quaiser T, Dittrich A, Schaper F, et al. A simple work flow for biologically inspired model reduction-application to early JAK-STAT signaling[J]. *BMC Syst Biol*, 2011, 5:30.
- 30 Saha R N, Pahan K. Regulation of inducible nitric oxide synthase gene in glial cells[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2006, 8(5):929~947.
- 31 Sahu R P, Srivastava S K. The role of STAT-3 in the induction of apoptosis in pancreatic cancer cells by benzyl isothiocyanate [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101(3):176~193.
- 32 Schindler C, Plumlee C. Interferons pen the JAK-STAT pathway [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2008, 19(4):311~318.
- 33 Sehgal P. Paradigm shifts in the cell biology of STAT signaling [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2008, 19(4):329~340.
- 34 Souza-Neto J A, Sim S, Dimopoulos G. An evolutionary conserved function of the JAK-STAT pathway in anti-dengue defense[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(42):17841~17846.
- 35 Takaoka A, Mitani Y, Suemori H, et al. Cross talk between interferon- $\gamma$  and  $\alpha/\beta$  signaling components in caveolar membrane domains[J]. *Science*, 2000, 288:2357~2360.
- 36 Takemoto S, Mulloy J C, Cereseto A, et al. Proliferation of adult T cell leukemia/lymphoma cells is associated with the constitutive activation of JAK/STAT proteins[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, 94(25):13897~13902.
- 37 Toth K G, McKay B R, de Lisio M, et al. IL-6 induced STAT3 signalling is associated with the proliferation of human muscle satellite cells following acute muscle damage[J]. *PLoS One*, 2011, 6(3):e17392.
- 38 Wang Y H, Huang M L. Organogenesis and tumorigenesis: Insight from the JAK/STAT pathway in the *Drosophila* eye[J]. *Dev Dyn*, 2010, 239(10):2522~2533.

# 新生 Wistar 大鼠海马神经细胞的体外培养与鉴定

陈克研,王承利,张贺,安洋,苏朋,孙倩,王洋

(沈阳军区总医院实验动物科,辽宁沈阳 110840)

**摘要:**为探讨原代 Wistar 大鼠海马神经细胞的体外培养方法,本研究取新生 24 h 内的 Wistar 大鼠海马组织,无菌剪碎后采用胰酶消化法分离细胞,用含 20% 胎牛血清的 DMEM/F12 培养基培养,逐日在倒置相差显微镜下观察。结果发现,从海马组织中分离出的神经细胞具有增殖能力,细胞对数生长期为 2~8 d,最长培养 30 d;细胞经免疫荧光鉴定 Nestin 表达呈阳性;免疫组织化学结果显示,在传代培养细胞的胞体和突起均有 NF 阳性标记物,GFAP 抗体和 CD68 抗体显色均为阴性。由此可见,分离培养的细胞是具有自我更新增殖和分化潜能的神元细胞。

**关键词:**大鼠;海马;神经细胞;分离培养

中图分类号:R332

文献标识码:A

文章编号:1671-7236(2012)06-0132-05

神经系统是人体最复杂的系统之一,许多疾病的发生发展都伴随神经症状且与神经元异常有关(Zhao 等,2000)。神经元(neuron),又名神经细胞(nerve cell,NC)是构成神经系统的基本结构与功能单位,具有接收信息、整合信息、调节活动、系统的协调及维持生命活动的正常进行等功能(Cereb 等,1995)。20 世纪初期,在前人培养细胞的基础上,以 Harrison 和 Carrel 两人为首的科学家在无菌条件

下,用淋巴液作为培养基培养蛙胚神经组织时,观察到了神经细胞突起的生长,这标志着神经组织体外培养的开始,也标志着神经突起是由神经细胞长出的这一重大理论的诞生(章静波,2002)。此类细胞如能被定向诱导分化为某种神经细胞以替代损伤的神经细胞,无疑将为中枢神经系统细胞移植和基因治疗带来新的希望(王廷化等,2005)。随着神经系统疾病在基础医学及临床医学研究的逐渐深入,细胞水平的研究逐渐得到重视,原代培养的神经细胞不仅能够保持神经元的结构和功能,还可排除血液及体液因素的干扰(Figallo 等,2007),从而为体外进行神经系统疾病致病机制、预防及治疗效果等方面的研究提供一个有效而稳定的研究对象,在医学领域有着广阔的应用前景。本研究以新生 24 h 内的 Wistar 大鼠海马作为神经细胞培养组织来源的

修回日期:2012-05-16

作者简介:陈克研(1983—),男,内蒙古人,博士,主要从事分子病理及实验动物学研究。

通信作者:王洋(1970—),男,主管技师,主要从事实验动物学研究。

Tel:024-28856270;E-mail:wangyang\_Q418@sina.com

基金项目:辽宁省科技计划项目(2011408004)。

39 Wawersik M, Milutinovich A, Casper A L, et al. Somatic control of germline sexual development is mediated by the JAK/STAT pathway[J]. *Nature*, 2005, 436(7050): 563~567.

40 Xu D, Qu C K. Protein tyrosine phosphatases in the JAK/STAT pathway[J]. *Front Biosci*, 2008, 13: 4925~4932.

## Advances in JAK-STAT Signaling Pathway

SONG Zhou, ZHANG Li-yan, DONG Hai-bing, BAI Huan-li, CHEN Wei, WU Shuai-cheng,

YI Peng-fei, FU Ben-dong, SHEN Hai-qing, WEI Xu-bin

(College of Animal Husbandry and Veterinary Medicine, Jilin University, Changchun 130062, China)

**Abstract:** JAK-STAT signaling pathway involved in various of physiological and pathological responses. JAK kinases were activated after the binding of cytokines to their corresponding receptors, further phosphorylation of STATs were produced which result in homologous or heterologous dimerization, the dimeric protein then translocated into the nucleus and binding the promoters of relevant target genes for the controlling of expression of objective proteins. Consequently, the pathway plays an momentous role in the regulation of organisms.

**Key words:** signaling pathway; JAK-STAT; transduce