

文章编号: 1001-098X(2001)02-0082-05

## AT的信号传导

李雨, 潘真, 蔡建明  
(第二军医大学放射医学教研室, 上海 200433)

**摘要:** 基因缺陷所致共济失调-毛细血管扩张症(AT)表现为免疫缺陷、进行性共济失调、性腺发育异常、辐射敏感和易患癌症等。本文综述了AT的信号传导,包括AT基因突变和临床症状、电离辐射诱导的信号传导通路中的一些转录因子、细胞周期检控点异常、持续的氧应激和细胞凋亡等。

**关键词:** 共济失调 毛细血管扩张症; 电离辐射; 信号传导

中图分类号: R811.5 文献标识码: A

共济失调毛细血管扩张症(Ataxia-Telangiectasia, AT)是常染色体改变而引起的累及多器官、多系统、进行性发展的全身性疾病,患者免疫系统发病率高,性腺发育异常,对电离辐射敏感,容易患癌症和糖尿病等,因此受到多学科的关注。随着AT突变(AT mutated, ATM)基因结构与功能研究的不断进展,一些作用机制被提了出来<sup>[1]</sup>。为何单一基因缺陷会产生如此复杂的表现?人们设想,ATM可能作为细胞内信号传递早期过程的感受器(sensor)部分,接受胞内DNA等大分子物质生活生氧或其它氧化产物的信息,然后或同时,ATM又通过多种途径反馈信号,如使细胞周期“检控点”机制改变,以及对氧化损伤的修复产生“急性期应激反应”等,并因此限制一些生理修复机制,从而使一些敏感细胞(如神经元和淋巴细胞)出现凋亡。

### 1 AT基因与临床<sup>[2-5]</sup>

ATM蛋白由3056个氨基酸组成,普遍存在于各种组织,对于小鼠来说,胚胎期以神经系统、肺和胸腺,成年期以肠道、脾脏和胸腺含量为高,这种蛋白主要存在于细胞质中,在染色体中亦有发现,与磷脂酰肌醇-3激酶(PI-3K)同源。值得注意的是,已发现有的ATM蛋白具有丝/苏蛋白激酶的活性。

利用基因工程技术培育出来的AT基因缺陷小

鼠可表现人类该病的大部分临床症状:生长迟缓、营养不良对辐射敏感、T淋巴细胞表型异常和T淋巴瘤的发生,但并不发生共济失调,仅表现较轻的神经系统受损症状。体外观察这种小鼠的成纤维细胞,可见到生长不良、染色体不稳定、对辐射敏感、辐射诱发的细胞周期“检控点”异常等。另外,在细胞有丝分裂染色体的联会轴上,发现存在AT蛋白。

国际辐射防护委员会在第79号出版物<sup>[5]</sup>中分析了癌症的基因遗传易感性,5%的实体肿瘤有基因因素,其中包括AT。用于正常人的辐射防护标准,对AT病人不适用。另外,放疗会对AT患者造成伤害,甚至X射线对乳癌的普查也会诱发患癌。

### 2 AT辐射诱导信号传导<sup>[6-21]</sup>

正常真核细胞受电离辐射后,会产生诸如细胞周期停滞、DNA损伤修复加强、细胞凋亡变化等效应。尽管细胞信号传导的详细步骤还远未搞清楚,但其过程中一些转录因子被激活,进而引起一些特异基因的表达,已是不争的事实,而AT细胞对电离辐射的反应,又有许多与正常细胞的反应不同。

目前,人们对p53在辐射诱导的细胞周期G<sub>1</sub>期中的变化已有所认识,在受DNA损伤作用的正常细胞中,p53蛋白逐渐积聚,而AT细胞受电离辐射作用后,p53蛋白这种变化明显延迟(受紫外线照射或拓扑异构酶受抑制后,p53不发生变化)。同样,信号传导通路中p53的一些下游基因(如WAF1/gadd45、mdm2和p21等),也降低表达水平或延迟出现。与p21<sup>WAF1</sup>的延迟相应,电离辐射对细胞周期素E/cdk2的抑制作用和低磷酸化Rb(retinoblastoma)蛋白的累积作用在AT细胞均表现不明显。p53和ATM的直接交互作用发生在ATM上的两个区,一个在氨基端,另一个在羧基

收稿日期: 2000-01-20

作者简介: ①李雨(1956-),男,河南开封人,上海第二军医大学放射医学教研室副教授,博士,主要从事DNA辐射损伤和修复的研究。

②潘真(1948-),男,江苏溧阳人,上海第二军医大学放射医学教研室教授,博士后,主要从事放射生物医学的研究。

③蔡建明(1958-),男,上海南汇人,上海第二军医大学放射医学教研室教授,博士,主要从事放射生物医学的研究。

端,它们响应来自 PI-3K区的信号。AT细胞 ATM 的异常表达,会恢复电离辐射诱发的 p53的磷酸化<sup>[9]</sup>,从而使调节作用变弱和延迟

除了在细胞 G<sub>1</sub>期阻滞中起作用, p53还在电离辐射等 DNA损伤剂所导致的细胞凋亡中起中心作用, G<sub>1</sub>期变化或发生凋亡的程度取决于细胞种类和受损伤程度。最近研究表明<sup>[10]</sup>, ATM基因缺陷小鼠淋巴细胞的辐射诱导凋亡现象减弱,是由于 p53蛋白缺乏或活性未能恢复所致。AT病人外周血淋巴细胞和前体细胞的辐射诱导凋亡现象减轻。还有实验<sup>[11]</sup>表明,一定剂量辐照后,猿病毒 40(SV-40)转染的鼠类成纤维细胞和 AT细胞均表现出细胞凋亡的增强,但程度不一样,结果 SV-40转染的正常成纤维细胞存活, SV-40转染的 AT细胞死亡。这些现象使人们对这种 AT细胞模型的生物学意义产生疑问, ATM缺陷细胞的辐射敏感性,恐怕不能简单地归结为由辐射诱导的细胞凋亡所引起

电离辐射等 DNA损伤剂改变细胞周期中另外两个检控点的活动:在 S期检控点,使 S期进程变得缓慢,降低 DNA合成率,这样,可减少受损 DNA的复制,增加其修复概率;在 G<sub>2</sub>期检控点,使细胞周期较久地停滞于有丝分裂之前,这样,可防止受损细胞同源染色体等位基因分离。p53可能不是构成这两个检控点的基本成分,却可能影响其活动。另外, p53可以抑制受损伤 DNA的合成,直接涉及 DNA的修复过程

S期检控点中值得一提的是复制蛋白 A (replication A, RPA),它是一个结合于单链 DNA的二聚蛋白复合物,参与 DNA的复制和修复。在受照射细胞的 S期和 RPA的 p34亚基发生磷酸化,使其与单链 DNA的结合量减少, RPA在 S期停滞时的磷酸化作用以及与其它一些蛋白因子如 p53等的相互作用,涉及 DNA合成与修复,揭示了 DNA代谢与细胞周期变化的内部原因。

AT细胞 S期对辐射反应的一个明显特点是所谓“抗辐射 DNA合成 (radioresistant DNA synthesis, RDS),与正常对照细胞相反,电离辐射作用后, AT细胞 RPA的 p34亚基磷酸化延迟,且水平降低(紫外线照射时, AT细胞无这种变化)。AT淋巴细胞在 S期受辐照,不能抑制细胞周期素 A/cdk2的活性,可能是与之相关的 p21<sup>WAF1</sup>产率不足所致。还有报告<sup>[14]</sup>, S期检控点可能是通过一条与 p53无关的钙调蛋白途径进行的,而 AT细胞此途

径缺陷

正常细胞当电离辐射等对 DNA造成损伤后,多(ADP核糖)聚合酶 [poly(ADP-ribose) polymerase, PARP]会被激活<sup>[15]</sup>,这种酶结合于 DNA链损伤处,合成一些短寿命的多聚物,催化或修整染色体结合蛋白在 DNA的损伤修复中起作用。而 AT细胞 PARP的这种辐射反应缺如,其原因不是该酶的缺失,因为用核酸内切酶造成 DNA损伤,可以使 AT细胞的该酶活性增强

正常细胞受照后,细胞 G<sub>2</sub>/M期检控点作用是由 p34<sup>cdc2</sup>的酪氨酸残基的磷酸化增加,进而迅速抑制细胞周期素 B/cdc2蛋白激酶的活性而实现的,这种起催化作用的蛋白被称为“有丝分裂促进因子 (mitosis promoting factor, MPF)”,它促进正常增殖细胞从 G<sub>2</sub>转向有丝分裂。但 AT细胞受照后,未见这种 G<sub>2</sub>/M期检控点反应,无 G<sub>2</sub>/M期的停滞(更早期受照,可发生该停滞,推测是更严重的 DNA损伤未被修复所致),电离辐射诱导的细胞周期素 B/cdc2激酶活性和 p34<sup>cdc2</sup>分子的变化均不明显

正常细胞对电离辐射的反应还可通过一系列特殊激酶使一些转录因子如 AP-1 $\kappa$ 基因结合核因子(NF $\kappa$ B)发生变化,进而有选择地使一些基因迅速转录而引起。AP-1是由 jun和 fos构成的复合体,对细胞间的各种刺激发生反应,这一过程的详细机制现已了解: Jun蛋白 N末端的磷酸化是 AP-1激活的原因,该磷酸化是由“应激化蛋白激酶 (stress-activated protein kinase, SAPK)”来促始的,该酶又称为“c-jun N末端激酶”(c-jun N-terminal kinase, JNK),可被诸如致炎症细胞因子前体、蛋白合成抑制剂以及一些环境因子(如热、紫外线、电离辐射等)所激活;而 AT细胞的 SAPK对电离辐射的反应缺如(而对紫外线和某些蛋白质抑制因子的反应却正常),提示 AT电离辐射敏感的原因可能与之有关

正常细胞 c-Ab1酪氨酸激酶可以被电离辐射或其它 DNA致伤剂所激活,抑制该酶可使 SAPK的应激反应(包括电离辐射)水平降低,提示它位于这一反应途径的上游位置。近来观察到<sup>[19,20]</sup>, AT成纤维细胞中辐射激活 c-Ab1水平明显下降, AT基因缺陷小鼠的淋巴细胞和成纤维细胞亦有同样现象。更令人感兴趣的是, ATM蛋白通过其羟脯氨酸富集区与 c-Ab1的 SH3区发生的结合,并不因电离辐射作用或其它 DNA损伤作用而改变。另有实

验<sup>[19]</sup>表明,将 PI-3K样片段导入 ATM 蛋白,能表现出受照射后 AT细胞对 c-Ab1的磷酸化作用。

c-Ab1蛋白与另一种蛋白 PRb有关,在 G<sub>1</sub>/S期,PRb的磷酸化致使 c-Ab1激活。c-Ab1还与 p53联系,激活 p53的转录,电离辐射诱导这一现象。c-Ab1对细胞增殖的抑制需要 PRb和 p53两种蛋白参与。然而,用 p53缺陷小鼠和 c-Ab1缺陷小鼠实验<sup>[20,21]</sup>显示,电离辐射致 G<sub>1</sub> 检控点反应是由 p53决定,而非 c-Ab1决定。SAPK途径可能没有直接涉及细胞周期的调控,而是通过对 p53蛋白的磷酸化,对各种应激刺激和 DNA损伤起反应。

转录因子 NF-κB对电离辐射等致伤剂有反应,在未受刺激的细胞, NF-κB存留于细胞质中,结合有 NF-κB抑制蛋白(κBα),因此不发生转录;受刺激细胞的 κBα因磷酸化而降解,失去对 NF-κB的抑制作用, NF-κB进入核中,从而启动相应基因转录。这些基因活动与急性应激反应、免疫功能以及炎症反应有关。体外实验显示 ATM基因产物对 κBα有磷酸化作用,因此,在非受照 AT细胞,已有持续的 NF-κB活性表现,受辐照后变化就更明显。鉴于已有几种蛋白激酶被发现对 κBα 磷酸化作用, ATM 蛋白作用的意义有待进一步证明。

综上所述, AT细胞对电离辐射等损伤剂的信号反应途径可能不止一种,这些途径均表现异常。令人感兴趣的是,这些使 AT反应异常的致损伤因素都与“氧应激”(oxidative stress)有关,逻辑推理是, AT存在某种缺陷,使其不能感受电离辐射所造成的损伤或应激,也就不能将该信号通过各种途径传递。ATM可能在感受外界信号的早期某环节起作用,而该环节是电离辐射导致细胞周期变化和基因表达改变的一个共同通路。p53相关信号途径可以激活 G<sub>1</sub> 检控点或者细胞凋亡,ATM对 p53可能有直接促进作用。ATM还可通过 PARP来影响 DNA的修复功能。ATM参与辐射引起的 c-Ab1/SAPK通路活动,可能通过直接对 c-Ab1磷酸化,进而激活 SAPK而产生急性期反应,这一途径似乎也参与了电离辐射引起的转录因子 NF-κB的活动,从而介导一些基因表达早期信号。电离辐射等产生自由基和“氧应激”而损伤组织和细胞, ATM可能是这个信号系统上游的“调控器”,对氧成分造成的生物大分子的损伤起反馈调节作用。ATM对 c-Ab1和 p53的作用, ATM含量及分布在照射后细胞中无变化的现象,均提示 AT仅是一个上游的“传感器”

(sensor)而不是下游的“效应器”(effector)。

SAP和 NF-κB的活动由胞膜事件诱发,不是胞核<sup>[18]</sup>;而 ATM存在于细胞核中和染色体中,不是细胞质中。由此看来, ATM有可能对两个来源的信号——细胞膜和细胞核都起作用。

### 3 AT处于持续氧应激状态的细胞<sup>[22-25]</sup>

电离辐射等可使细胞内产生各种氧自由基及其相关代谢产物,被统称为活性氧产物(reactive oxygen species, ROS) 较低水平的 ROS存在于细胞线粒体、过氧化物酶体和细胞质中,包括超氧阴离子自由基、羟自由基和过氧化氢(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 其中, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 具有较低的氧化效应,作为第二信使在信号传递中的作用已被许多实验证实。然而,辐射急性或慢性炎症等刺激时, ROS被急剧诱导生成,当它们在体内相对浓度过高时,会对细胞产生毒性作用。ROS对细胞内大多数生物分子有损伤作用,可形成脂质过氧化物,使蛋白质的一些氨基酸残基或 DNA的碱基发生氧化破坏。正常细胞的调节机制可降低氧应激造成的危害,而 AT细胞可能在该两环节发生异常,不能降低危害。

较高级的真核生物细胞中,转录因子 NF-κB在基因调控中至关重要,它的活动直接反映细胞的氧化还原状况。未应激时, NF-κB上调其抑制亚基 κBα的表达,以维持自身在细胞质中的静止状态。AT细胞中,持续活动的 NF-κB水平反映持续存在的氧应激。AT细胞还可见异常的干扰素 B(IFN-β)及其诱导基因的升高,而 NF-κB可以激活 IFN-β的表达。

AT基因缺陷小鼠的成纤维细胞中, p21<sup>WAF1</sup>呈持续高水平; AT淋巴细胞中, p21<sup>WAF1</sup>的基础水平也升高; p53诱导的其他基因产物,如 gadd45也增加。DNA损伤的信号,通过 p53调节 WAF1的转录机制,可使 WAF1增加数倍, p21<sup>WAF1</sup>也升高数倍。另外,非氧应激状态时, p21<sup>WAF1</sup>也可被 p53诱导产生。因为 p21<sup>WAF1</sup>是多种细胞周期相关激酶的抑制剂,它的异常涉及细胞周期的异常。此外, p21<sup>WAF1</sup>通过与 DNA复制因子 RNA的联系,可影响细胞 DNA合成和修复。由此看来, AT基因缺陷细胞内慢性升高的 p21<sup>WAF1</sup>水平可能源自于细胞内持续存在的轻微的氧应激状态。这种假设还有另外一些支持证据<sup>[24]</sup>。正常细胞在受照后,细胞中才有磷酸化的 Rb蛋白,而 AT细胞未受辐照,细胞中就含有大

量磷酸化的 Rb 蛋白;正常成纤维细胞受辐照后,细胞中才可见 p34<sup>cdc2</sup>的磷酸化,而 AT 细胞未受辐照,细胞中就有类似的 p34<sup>cdc2</sup>的磷酸化;另外,正常细胞受照射后,才有一种 DNA 结合蛋白成分,从细胞质转移至细胞核中,完成信号从细胞内向核内的转移,而 AT 细胞未受辐照,细胞核中就有该种 DNA 结合蛋白成分。

总之,目前人们所了解的正常细胞内辐射所激活的几个信号通路,似乎在未受照 AT 细胞内都已经处于被激活状态,也就是说,AT 细胞表现出正常细胞受辐照后的某些特征,揭示了 AT 细胞内存在持续的氧应激状态。

#### 4 AT 轻微的氧应激及凋亡<sup>[26-28]</sup>

电离辐射及一些氧化产物可产生较强的自由基,AT 细胞因处理这些自由基有障碍,导致了相应信号传递异常,因而 AT 细胞内氧应激状态增强,而持续的轻微的氧应激状况又可能是 AT 病人和 AT 基因缺陷小鼠复杂表型的基本原因。

在发育过程中,AT 病人小脑的 Purkinie 细胞,颗粒细胞,以及胸腺细胞会逐渐消失。在正常细胞发育进程中,胸腺细胞借助于 T 细胞受体信号传导调控自身凋亡,在整体动物实验中,表现为胸腺细胞总数减少,成熟外周淋巴细胞减少,AT 病人外周淋巴细胞及淋巴前体细胞亦有这种表现<sup>[26]</sup>。发育中的小脑和胸腺信号活动频繁,会导致 ROS 水平升高,防御 ROS 致伤的机制在 AT 患者可能缺陷,从而产生对累积损伤因素的高敏感性,发生异常凋亡。值得注意的是,在胚胎小鼠的神经系统和胸腺中,ATM 的 mRNA 水平已经升高。

继活性氧之后,活性氮是生物自由基的新的研究前沿<sup>[27]</sup>,一氧化氮(nitric oxide, NO)被认为是重要的细胞信使分子,调节神经系统和免疫功能以及心血管功能。NO 及其氧化产物在细胞内维持一种精细平衡,一旦后者失衡而增加,就会产生严重的毒性效果。也就是说,ATM 缺陷的 Purkinie 细胞内,ROS 的升高可导致细胞对 NO 过氧产物介导的毒性产物更敏感。这种由于氧应激而导致的凋亡,似乎是一些遗传性神经系统疾病的共同病理特征,它们都有逐渐丧失某种神经细胞的倾向,NO 在其中的作用由此而被关注。

AT 病人免疫异常的 NF- $\kappa$ B 信号传导途径可揭示某些免疫缺陷,因为 NF- $\kappa$ B 在免疫系统的发生

及功能方面具有重要作用,B 淋巴细胞、胸腺细胞以及某些神经元,都有持续激活的 NF- $\kappa$ B 表现,在控制这些细胞的氧化还原反应中起至关重要的作用,可能涉及免疫缺陷和神经系统异常的病理过程。

正常生物体随年龄增长,蛋白质氧化产物及未修复 DNA 会相应增加,被认为是细胞内小分子物质受氧化损伤的结果,是衰老的内在机制之一<sup>[28]</sup>。

AT 病人的早衰表现以及体外培养 AT 细胞的“衰老”现象,可能都源自“氧应激”机制:随着细胞的衰老,端粒体的长度也随着变短,AT 细胞的端粒体长度比衰老的正常细胞的端粒体长度更短。

AT 细胞周期检控点异常与其辐射敏感性和癌症易发性有关,但不是惟一的致病因素,下列现象就难以用检控点学说和 DNA 修复障碍学说来解释:

a. 受辐照后,在细胞周期 DNA 未复制的时相,AT 细胞的死亡也增加;

b. 潜在致死损伤修复在体外培养的 AT 细胞中缺如,甚至在无增殖状态的 AT 细胞仍是如此;

c. 使正常细胞丢失 p53 决定的 G<sub>1</sub> 细胞检控点功能,并不能使细胞的辐射敏感性发生变化;

d. 正常细胞 S 期对电离辐射等的反应也会有 ROS 现象,由于细胞种类及损伤方式各异,在不同报告中也不尽一致,难以与 AT 的 ROS 特点进行准确比较。

细胞外的理化因素使细胞内发生氧应激或氧化损伤,同时又激活了体内的信号系统,调动各种防御机制对抗之。ATM 可能是这一调控网络系统上游位置的一个“传感器”成分,在正常生理以及在电离辐射等损伤条件下调节细胞内 ROS 水平。AT 细胞中 ATM 基因功能的缺失,使氧应激处理系统发生变化,不能将细胞内氧代谢产物及时清除,导致细胞内持续的高氧状态,影响多系统功能,产生相应的临床症状,如免疫缺陷、神经变性和早衰等。这种假说为 ATM 的突变导致不同系统各种各样的缺陷提供了一种解释。当然,这种假说尚待进一步证明。

参考文献:

- [1] Lavin MF. ATM: the product of the gene mutated in ataxia-telangiectasia [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 1999, 31(7): 735-740.
- [2] Gang C, Eva Y, Lee HP. The product of the ATM Gene is a 370kda Nuclear Phosphoprotein [J]. *J Biol Chem*, 1996, 271: 33693-33697.
- [3] Crawford TO. Ataxia telangiectasia [J]. *Semin Pediatr Neurol*, 1998, 5(4): 287-294.

- [4] Keegan KS, Holtzman DA, Plug AW, et al. The Atr and Atm protein kinases associate with different sites along meiotically pairing chromosomes [J]. *Genes Dev*, 1996, 10(19): 2423-2437.
- [5] International Commission on Radiological Protection. Genetic susceptibility to cancer [J]. *Ann ICRP*, 1998; 28(1-2): 1-157.
- [6] Karin M and Hunter T. Transcriptional control by protein phosphorylation—signal transmission from the cell surface to the nucleus [J]. *Curr Biol*, 1995, 5(7): 747-757.
- [7] Canman CE, Wolff AC, Chen CY, et al. The p53-dependent G<sub>1</sub> cell cycle checkpoint pathway and ataxia-telangiectasia [J]. *Cancer Res*, 1994, 54(19): 5054-5058.
- [8] Khanna KK, Beamish H, Yan J, et al. Nature of G<sub>1</sub>/S cell cycle checkpoint defect in ataxia-telangiectasia [J]. *Oncogene*, 1995, 11(4): 609-618.
- [9] Khanna KK, Keating KE, Kozlov S, et al. ATM associates with and phosphorylates p53—mapping the region of interaction [J]. *Nat Genet*, 1998, 20(4): 398-400.
- [10] Barlow C, Brown KD, Deng CX, et al. Atm selectively regulates distinct p53-dependent cell-cycle checkpoint and apoptotic pathways [J]. *Nat Genet*, 1997, 17(4): 453-456.
- [11] Kohli M, Jørgensen TJ. The influence of SV40 immortalization of human fibroblasts on p53-dependent radiation responses [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 257(1): 168-176.
- [12] Beamish H, Williams R, Chen P, et al. Defect in multiple cell cycle checkpoints in ataxia-telangiectasia postirradiation [J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(34): 20486-20493.
- [13] Painter RB, Young BR. Radiosensitivity in ataxia-telangiectasia: a new explanation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1980, 77(12): 7315-7317.
- [14] Zhang N, Chen P, Gatei M, et al. An anti-sense construct of full-length ATM cDNA imposes a radiosensitive phenotype on normal cells [J]. *Oncogene*, 1998, 17(7): 811-818.
- [15] de Murcia G, Menissier de Murcia J. Poly(ADP-ribose) polymerase—a molecular nick-sensor [J]. *Trends Biochem Sci*, 1994, 19(4): 172-176.
- [16] Paules RS, Levedakou EN, Wilson-SJ, et al. Defective G<sub>2</sub> checkpoint function in cells from individuals with familial cancer syndromes [J]. *Cancer Res*, 1995, 55(8): 1763-1773.
- [17] Kyriakis JM, Avruch J. Sounding the alarm—protein kinase cascades activated by stress and inflammation [J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(40): 24313-24316.
- [18] Kharbanda S, Ren R, Pandey P, et al. Activation of the c-Ab1 tyrosine kinase in the stress response to DNA-damaging agents [J]. *Nature*, 1995, 376(6543): 785-788.
- [19] Shafman T, Khanna KK, Kedar P, et al. Interaction between ATM protein and c-Ab1 in response to DNA damage [J]. *Nature*, 1997, 387(6632): 520-523.
- [20] Baskaran R, Wood LD, Whitaker LL, et al. Ataxia telangiectasia mutant protein activates c-Ab1 tyrosine kinase in response to ionizing radiation [J]. *Nature*, 1997, 387(6632): 516-519.
- [21] Pendergast AM. Nuclear tyrosine kinases—from Ab1 to WEE<sub>1</sub> [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 1996, 174-181.
- [22] Sen CK, Packer L. Antioxidant and redox regulation of gene transcription [J]. *J FASEB*, 1996, 10(7): 709-720.
- [23] Baldwin AS Jr. The NF- $\kappa$ B and I  $\kappa$ B proteins—new discoveries and insights [J]. *Annu Rev Immunol*, 1996, 14: 649-683.
- [24] Kaltschmidt B, Baeuerle PA, Kaltschmidt C. Potential involvement of the transcription factor NF- $\kappa$ B in neurological disorders [J]. *Mol Aspects Med*, 1993, 14(3): 171-190.
- [25] Harper JW, Elledge SJ. Cdk inhibitors in development and cancer [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 1996, 6(1): 56-64.
- [26] Xu Y, Ashley T, Brainerd EE, et al. Targeted disruption of ATM leads to growth retardation, chromosomal fragmentation during meiosis, immune defects, and thymic lymphoma [J]. *Genes Dev*, 1996, 10(19): 2411-2422.
- [27] Jaffrey SR, Snyder SH. Nitric oxide—a neural messenger [J]. *Ann Rev Cell Dev Biol*, 1995, 11: 417-440.
- [28] Stadtman ER. Protein oxidation and aging [J]. *Science*, 1992, 257(5074): 1220-1224.

## Signal transduction of ataxia-telangiectasia

LI Yu, PAN Zhen, CAI Jian-ming

(Department of Radiation Medicine, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**Abstract** The genetic disorder ataxia-telangiectasia (AT) is characterized by immunodeficiency, progressive cerebellar ataxia, gonadal abnormalities, radiosensitivity, and cancer predisposition. In this paper, the signal transduction of AT are reviewed, including ATM (AT mutated) gene and clinical symptoms, some transcription factors in the signaling pathway induced by ionizing radiation, cell cycle checkpoint defects, durative oxidative stress and cell apoptosis.

**Key words** ataxia telangiectasia; ionizing radiation; signal transduction