

doi:10.3969/j.issn.1000-9760.2012.06.018

白细胞介素-1 家族受体 信号转导及与疾病的关系

韩莉莉 综述 刘传新 审校

(新乡医学院精神病与精神卫生专业,河南 新乡;济宁医学院精神卫生学院,山东 济宁 272067)

摘 要 白细胞介素(interleukin, IL)1 是细胞因子网络中的一种重要因子,在固有免疫和获得性免疫反应中发挥着重要作用。IL-1 存在于体内各组织中,具有广泛的生物学活性。目前研究 IL-1 的家族成员有 11 种,尽管有些成员的作用机制还不是很清楚,但它们在生物调节和临床疾病等方面所发挥的作用越来越受到重视。国内外对它们的研究主要包括它们的受体、信号转导通路、功能以及与临床疾病的关系等。本文就国内外对 IL-1 家族的研究做一综述。

关键词 IL-1;受体;生物学活性;疾病

中图分类号:R34 **文献标志码**:A **文章编号**:1000-9760(2012)12-434-04

1 IL-1 的一般特性

外周的 IL-1 是由活化的单核细胞/巨噬细胞、淋巴细胞、成纤维细胞、内皮细胞、平滑肌细胞、肾上腺嗜铬细胞以及其他细胞合成的,存在于血浆与组织液中;脑源性 IL-1 在嗅球、海马、齿状回、下丘脑腹内侧核等均可产生合成。IL-1 的分泌特点:1)多细胞来源的特点;2)短暂的自限性分泌的特点;3)自分泌与旁分泌的特点。IL-1 能够增强 NK 细胞的活性,对中性粒细胞、巨噬细胞以及淋巴细胞有趋化和增强的作用;IL-1 能够刺激 T 细胞,促使其增殖并分泌 IL-2,也可以促进 B 细胞的增殖和抗体的产生;能够促进造血干细胞的成熟、花生四烯酸的代谢、前列腺素的合成以及蛋白酶、胶原酶的分泌,主要在免疫调节以及介导炎症反应方面起作用。同时,IL-1 还是一种致热原,能够升高体温,另外,IL-1 在睡眠调节、运动、摄食调节、脑的生长发育等方面起作用。目前研究人类 IL-1 家族有 11 种成员组成,即 IL-1F(1-11),除了人类的 IL-18 定位于 11 号染色体和 IL-33 定位于 9 号染色体以外,家族中的其它成员都定位于人类的 2 号染色体上,它们都有着相似的空间结构和信号转导通路。IL-1 的生物学效应主要由核因子- κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B)和活化蛋白(activator protein, AP)-1 来调控。活化的 NF- κ B 转位于胞核中与相应 DNA 序列结合,来上调相关基因的表达。这些成员通过调节各种细胞因子、化学趋化因子、NO 合酶、基质金属蛋白酶(Matrix Metalloproteinases, MMPs)等效应蛋白的表达在炎症和

免疫调节和炎症进展中发挥着重要作用^[1]。

2 IL-1 的受体及信号转导

2.1 IL-1 的受体

IL-1 受体(IL-1 Receptor, IL-1R)具有跨膜区域,其细胞外区域为 1 个或 3 个免疫球蛋白区,细胞内侧区域包含 TIR 区域,与 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)在结构、功能、介导信号通路有一致性,把 TLR 和 IL-1R 归入同一类受体家族,统称为 Toll/IL-1R 家族。该家族成员的共同特点是具有高度保留的细胞质区域,由于这段序列与果蝇 Toll 以及脊椎动物的 IL-1RI 均相似,故称为 TIR 区域。TIR 区域的序列特征为 3 个一致性的区域,按氨基酸数目的不同分为 BOX(1~3),BOX1 被认为是 IL-1R/TLR 超家族的序列特征,BOX2 及 BOX3 则认为与信号传递有关,不同受体 BOX2、BOX3 的不同会造成不同的信号传递。IL-1RI、IL-1RII 是由不同的基因转录和翻译的,但编码两种受体的基因都位于人类第 2 号染色体上,两者均有膜蛋白型和分泌型。IL-1RI 是具有生物学活性的受体,分别与 IL-1 α 和 IL-1 β 结合,结合后受体活化,激活信号转导通路,引起细胞内反应。第 3 个特殊的配体白介素-1 受体拮抗剂(Interleukin Receptor Antagonist, IL-1Ra),作为一种竞争性受体拮抗剂,能够相似地紧密地结合 IL-1RI,结合后不激活受体和引起下游信号转导,通过拮抗 IL-1 的作用来发挥相应的生物学效应。IL-1RII 和 IL-1 α 及 IL-1 β 结合后,不能够转导胞内信号,被称为假受体,通过抑制过高的 IL-1 浓度

来发挥调节作用。IL-1 受体辅助蛋白(IL-1 receptor accessory protein, IL-1RAcP)是 IL-1RI 的同源物,作为 IL-1/IL-1RI 复合物信号转导所必需的辅助受体,这个辅助受体同样是白介素 1 家族其他成员活化 IL-1RI 所必需的。这两种受体均可与 IL-1RAcP 结合,IL-1RII 与 1RAcP 结合后形成受体复合物,通过减少 IL-1RI 与 1RAcP 结合,来调节信号传递。

2.2 IL-1 的信号传导通路

IL-1 信号传导通路现在达成共识的是 IL-1 受体相关激酶(interleukin-1 receptor-associated kinase, IRAK)途径。信号转导中初始的一步是配体诱导 IL-1RI 细胞外区域的构象的改变,促进招募 IL-1RACP,通过 TIR 区域,三聚体复合物快速地聚集两个胞内信号蛋白,髓样分化因子(myeloid differentiation primary response gene 88, MYD88)和 IL-1R 活化蛋白激酶 4(interleukin-1 receptor-activated protein kinase4, IRAK4)^[2-3], IL-1、IL-1RI、MYD88、IL-RACP、IRAK4 形成牢固的 IL-1 介导的第一信号模块^[2],同时 IRAK4 自身磷酸化,随后 IRAK1 和 IRAK2 磷酸化,接着招募和寡聚化肿瘤坏死因子受体相关因子(tumor necrosis factor receptor-associated factor, TRAF6), IRAK1 和 IRAK2 都作为转接器和蛋白激酶的功能来传输下游信号,IRAK1、IRAK2 和 TRAF6 的复合物从初始受体复合物中分离,细胞缺少这些蛋白质就不能活化转录因子 NF- κ B 和激活蛋白 AP-1。IRAK1 也可被转运到细胞核内,TRAF6 随后释放,作为泛素 E3 结合酶和由泛素结合酶 2 N(ubiquitin-conjugating enzyme 2 N, UBE 2N)和泛素结合酶 E2 变体 1 亚型 A(ubiquitin-conjugating enzyme E2 variant 1, UEV1A)组成的泛素 E2 结合酶复合物,连接 k63 联合的多聚泛肽链和几个 IL-1 信号传导的中间物上,这个中间物包括 IRAK1、转化生长因子 β 活化蛋白激酶结合蛋白 2 和 3(transforming growth factor- β -activated protein kinase-binding protein 2 and 3, TAB2 和 3)以及转化生长因子 β 活化蛋白激酶(TGF- β -activated protein kinase, TAK-1), TAK1209 位赖氨酸的泛素化(k209)促进了它和 TRAF6、有丝分裂原活化蛋白激酶激酶激酶(mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase kinase kinase 3, MEKK3),丝裂原活化蛋白质激酶激酶激酶(mitogen-activated protein kinase kinase

kinase, MAPKKK) 的联系。Pellino homolog1-3 是额外的泛素 E3 结合酶,结合 IRAK1 和 IRAK4,并被其磷酸化,寡聚化的 TRAF6 和随后形成的至少两个由 TAK-1 和 MEKK3 组成的转导信号复合物激活 NF- κ B, c-Jun 氨基末端激酶(c-jun N-terminal kinase, JNK)和 p38 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通道。连接泛素化依赖的相关的 IRAF6, PEL1-3. TAK1 和 MEKK3 到下游信号这个反应的精确顺序还没有发现。TAK1 和 MEKK3 是连接 TIR 固有免疫受体到基因活化的核心的成分。TAK1 的活化一方面可以刺激 NF- κ B 诱导激酶(nuclear factor kappaB-inducing kinase, NIK),活化的 NIK 激活 NF- κ B 抑制蛋白 I κ B 激酶(I κ B kinase, IKK)复合物,随后磷酸化 I κ B(NF- κ B 的抑制因子),I κ B 降解,释放 NF- κ B 进入细胞核,调节相关基因的表达,并发挥相应的生物学活性。另一方面,TAK-1 可以刺激 MAP2K 活化,活化的 MAP2K 能够激活 JNK 和 p38 MAPK,实现对 AP-1 活化的调控。IL-1 的信号传导通路还有:磷脂酰肌醇 3(phosphatidylinositol, PI3)-激酶途径,细胞受到 IL-1 的刺激后 PI3 激酶和 IL-1/IL-1RI/IL-1RAcP 形成复合物,继而通过一定信号机制激活 NF- κ B 和 AP-1,具体的信号机制还不是很明确;JAK-STAT (Janus kinase-signal transducer and activator of transcription)信号通路,几乎所有细胞因子都能激活这条信号转导通路。但是,目前只发现 IL-1 激活的胰岛 B 细胞中存在 JAK-STAT 通路,该信号转导途径是否存在于其它类型的细胞有待验证。

3 IL-1 与疾病的关系

3.1 IL-1 与心血管疾病

冠状动脉性心脏病(Coronary Heart Disease, CHD)简称冠心病,临床上冠心病绝大多数是由冠状动脉粥样硬化引起的。动脉粥样硬化病理形成过程涉及损伤、炎症、渗出、变性和血栓形成。冠状动脉内不稳定斑块破裂和继发血栓形成是冠心病的主要病因。有研究表明炎症反应是引起斑块不稳定的主要因素^[4]。IL-1 β 在动脉粥样硬化斑块形成的过程中发挥着重要作用,IL-1 β 一方面可诱导动脉壁内皮细胞表达多种黏附分子及趋化因子,增加血管的通透性以及产生有细胞毒性的脂质过氧化物;另一方面可以刺激血管内皮细胞和平滑肌细胞增生、提高凝血酶原活性、促进中性粒细

胞对血管壁的黏附;同时外周血中的单核细胞被激活分化为巨噬细胞,摄取脂质形成泡沫细胞,从而促进动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)的发生和发展^[5]。IL-18也参与动脉粥样硬化的形成及粥样硬化斑块内的炎症反应,降低斑块的稳定性,是动脉粥样硬化斑块形成、发展乃至破裂的独立危险因素。研究表明,血浆IL-18的水平与CHD患者病变的严重程度呈正相关,在一定程度上可反映CHD患者的病情严重程度^[6]。在急性心衰病人中IL-33的血清水平和心衰的严重程度有相关性。许多研究发现:脑梗死均伴有炎症反应,此反应是由多种细胞因子介导的一种链锁过程,脑脊液中IL-1 β 的表达水平与临床上脑损伤的程度具有一定相关性。国内外研究发现IL-1 α 和AD的发生有相关性,在对AD患者做研究时发现患者脑组织和脑脊液中IL-1 α 含量都会升高。

3.2 IL-1与精神、神经性疾病

3.2.1 IL-1与抑郁症 抑郁症(depression)是由各种原因引起的以抑郁为主要症状的一组心境障碍或情感性障碍,它的病因及发病机制是不明确的,近几年来,研究热点逐渐转向对细胞因子的关注。研究趋向于认为抑郁症的发生可能与免疫激活导致细胞因子分泌增多有关。提出了抑郁症的“细胞因子假说”。脑内生化物质的紊乱是抑郁症发病的重要因素,抑郁症患者5-HT、多巴胺、乙酰胆碱、去甲肾上腺素含量的减少,IL-1对脑内许多神经递质,如乙酰胆碱、去甲肾上腺素、多巴胺、5-HT、 γ -氨基丁酸、谷氨酸等的代谢活性及作用均有不同的调节作用,侧脑室注射IL-1可使海马脑区乙酰胆碱转移酶(ChAT)的活性急剧下降,直接影响了乙酰胆碱的合成和胆碱能系统的功能以及5-HT减少;IL-1也可直接或间接增加谷氨酸的神经兴奋作用,IL-1 β 可明显减弱星形胶质细胞摄取谷氨酸,抑制星形胶质细胞谷氨酰胺合成酶的活性,使细胞外谷氨酸浓度升高,此外,IL-1 β 也可能直接或促进谷氨酸激活N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA受体)的功能,而兴奋性氨基酸受体激活后又可促进IL-1 mRNA的表达。这些神经递质也直接或间接参与了抑郁症发病过程。

3.2.2 IL-1与癫痫 癫痫是一种常见的神经系统慢性发作性疾病,主要是因为是大脑神经元突发性异常放电,导致短暂的大脑功能障碍。癫痫的发病机制非常复杂,包括离子通道、神经递质、神经胶

质细胞的改变及多条信号转导通路参与。近年来有学者提出免疫-神经-内分泌网络学说,通过对癫痫的免疫学机制不断深入研究,发现细胞因子IL-1 β 发挥着重要的作用。研究发现,IL-1 β 可诱导IL-8的表达,使IL-8的含量增加,引起免疫细胞浸润、积聚和释放多种生物活性物质,造成局部组织的炎症反应,其参与癫痫发作可能与以下机制有关:抑制胶质细胞内谷氨酰胺合成酶的活性,使谷氨酸活性增强,谷氨酸导致癫痫发作可能是由于其早期胞内合成增加、后期胞外大量释放的结果;对海马CA3锥体细胞产生兴奋性影响,并减弱抑制性突触后电位致异常痫样放电等^[7-9]。国内有研究结果显示癫痫患者血清IL-1 β 含量显著高于正常人群对照组患者^[10]。另有研究发现,抗癫痫药物可显著降低癫痫患者及癫痫动物模型血清中IL-1 β 含量水平。

3.3 IL-1与其他疾病

蒋常文等^[11]的实验结果表明外源性IL-18基因表达可降低C6胶质瘤细胞侵袭力和克隆形成。IL-18发生可通过多种机制抑制肿瘤血管生成,增强Fas-FasL介导的细胞毒作用;还可诱导肿瘤细胞凋亡,直接杀伤肿瘤细胞。有研究显示血清IL-1 β 水平在胃癌患者显著增高。提示IL-1 β 对肿瘤生长具有一定促进作用。具体机制还未阐明,可能是IL-1 β 抑酸作用增加胃萎缩及胃癌发生的危险性;IL-1 β 也可能通过调节Fas抗原表达而使细胞增殖与凋亡平衡失调,从而促进胃癌的发生^[12-13]。在自身免疫性疾病的研究中,也发现IL-1和自身免疫性疾病的发病具有一定相关性。Damo Xu等^[14]研究表明IL-33能加剧自身抗体介导的关节炎。IL-33在Th2细胞介导的免疫应答中发挥重要作用,例如通过分化诱导Th2细胞、肥大细胞、嗜碱性粒细胞和嗜酸性粒细胞产生IL-5和IL-13参与宿主防御线虫类和过敏性疾病。

4 展望

IL-1是一种多效性细胞因子,其生物学作用非常广泛,是体内调节免疫和炎症反应的中心介质,在自身免疫病、变态反应、感染性疾病、心肺脑等人类疾病的发生发展中都有一定的作用,而且它也作为神经递质或生长因子参与了机体多个系统的病理生理活动,随着对神经系统、免疫系统和内分泌系统之间相互作用研究的日益深入,IL-1在各系统中的作用与机制也得到了(下转第439页)

层次读者的需求。国际交换方式:国内高校图书馆可以与和本校有友好合作关系的国外大学的图书馆取得联系,购买对方需要的图书资料和他们进行定期的图书交换,可以和国外的图书馆建立长期的图书交换关系,互通有无。

6 结语

图书的出版是个动态的过程,读者对图书的需求也是个动态的过程。图书馆采访部门应关注出版市场信息和读者的需求变化,并采取相应的采访对策,有针对性、快速准确地选购图书,并在提高馆藏文献质量的基础上提高服务水平,是新形势下图书馆采访部门的应对之策。

参考文献:

- [1] 阎晓宏. 我国图书出版现状及展望[J]. 出版发行研究, 1999,(6): 5-7.

(上接第 436 页)相应的证实,并为一些临床疾病的诊治提供了有力依据。

参考文献:

- [1] Barksby HE, Lea SR, Preshaw PM, et al. The expanding family of interleukin-1 cytokines and their role in destructive inflammatory disorders[J]. Clin Exp Immunol, 2007, 149(2): 217-225.
- [2] Brikos C, Wait R, Begum S, et al. Mass spectrometric analysis of the endogenous type I interleukin-1 (IL-1) receptor signaling complex formed after IL-1 binding identifies IL-1RAcP, MyD88, and IRAK-4 as the stable components[J]. Mol Cell Proteomics, 2007, 6(9):1551-1559.
- [3] Li S, Strelow A, Fontana EJ, et al. IRAK-4: A novel member of the IRAK family with the properties of an IRAK-kinase[J]. Proc Natl Acad Sci, USA, 2002, 99(8):5567-5572.
- [4] Wan JB, Lee SM, Wang JD, et al. Panax notoginseng reduces atherosclerotic lesions in ApoE-deficient mice and inhibits TNF-alpha-induced endothelial adhesion molecule expression and monocyte adhesion[J]. Agric Food Chem, 2009, 57(15): 6692-6697.
- [5] Moyer CF, Sajuthi D, Tulli H, et al. Synthesis of IL-1 α and IL-1 β by arterial cell in atherosclerosis[J]. Am J Pathol, 1991, 138(4):951-960.
- [6] 王荣凯, 刘树琴. 冠心病患者血浆白细胞介素 10、18 和 C 反应蛋白的变化及其意义[J]. 心血管康复医学杂志, 2010, 19(4):388-391.

- [2] 中华人民共和国新闻出版总署. 2008 年全国新闻出版业基本情况[EB/OL]. [2009-06-15][2011-03-01]. <http://www.bkpcn.com/Web/ArticleShow.aspx?artid=084918&cateid=A02>.
- [3] 刘宁, 耿波. 用文献计量学方法确定医学类图书核心出版社[J]. 图书馆杂志, 2010,(6):25-27.
- [4] 钟建法. “核心出版社”采购的理论和方法[J]. 图书馆建设, 2003,(4):43-44;55.
- [5] 胡郑辉, 王雪凤. 走出英文原版图书管理与利用的误区[J]. 大学图书馆学报, 2003,(5):49-52.
- [6] 秦建辉. 电子商务模式下的图书采访[J]. 电子商务, 2006,(467):149.
- [7] 中国教育报. 专家指点: 如何走出报考小语种的六大误区[EB/OL]. [2008-05-26]. <http://edu.people.com/a/20071227/000049.htm>.
- [8] 郑燕平. 高校图书馆小语种图书采访策略探讨[J]. 信息资源建设, 2009,(3):54-57;99.

(收稿日期 2012-07-10)

- [7] Chou IC, Lin WD, Wang CH, et al. Interleukin(IL)-1 β , IL-1 receptor antagonist, IL-6, IL-8, IL-10, and tumor necrosis factor alpha gene polymorphisms in patients with febrile seizures[J]. Clin Lab Anal, 2010, 24(3):154-159.
- [8] Asano T, Ichiki K, Koizumi S, et al. IL-8 in cerebrospinal fluid from children with acute encephalopathy is higher than in that from children with febrile seizure[J]. Scand J Immunol, 2010, 71(6):447-451.
- [9] Medhi B, Prakash A, Avti PK, et al. Intestinal inflammation and seizure susceptibility: understanding the role of tumour necrosis factor-alpha in a rat model[J]. Pharm Pharmacol, 2009, 61(10):1359-1364.
- [10] 江明庆. 癫痫患者血清中 IL-1 β 、TNF- α 含量变化研究[J]. 当代医学杂志, 2011, 17(33):8-9.
- [11] 蒋常文, 夏春波, 李鸿文, 等. 外源性 IL-18 基因表达对 C6 胶质瘤细胞侵袭力和克隆形成的影响[J]. 中华临床医师杂志, 2010, 4(10):2001-2003.
- [12] Lazaro CA, Croager EJ, Mitchell C, et al. Establishment, characterization and long-term maintenance of cultures of human fetal hepatocytes[J]. Hepatology, 2003, 38(5):1095-1106.
- [13] 马涛, 孙威. 胃癌患者血清 IL-1 β 和 HGF 的表达及相关性研究[J]. 山东医药, 2009, 49(44):57-58.
- [14] Xu D, Jiang HR, Li Y, et al. IL-33 exacerbates autoantibody-Induced arthritis[J]. Immunol, 2010, 184(5):2620-2626.

(收稿日期 2012-11-03)