

综述与专论

白细胞介素-15 研究进展

蔡铀庆

(军事医学科学院基础医学研究所, 北京 100850)

摘要 白细胞介素-15 是一种最近被正式承认的新细胞因子, 该因子 cDNA 结构和功能及分子结构已阐明, 其生物学活性和空间构象与 IL-2 非常相似但又有差异, IL-15 受体至少包括 IL-2 受体 β 和 γ 链亚单位, 是否尚有其他未知成分参与 IL-15 受体的组成和其详细的信号传递途径以及其他未知生物学活性如何尚有待深入研究.

关键词 IL-15, 基因结构功能, 分子结构, 受体, 信号传导

Grabstein 等在测试来自猴肾表皮细胞系 CV-1/EBNA 上清细胞因子活性的过程中发现一种 14~15 ku 可溶性因子能支持白细胞介素-2 依赖细胞系 CTLL 的增殖, 并从由 CV-1/EBNA 细胞 mRNA 制备的 cDNA 文库克隆到该因子 cDNA, 此 cDNA 编码的氨基酸序列与 GenBank 或 EMBL 数据库中的任何蛋白质无类似性, 与 IL-2 序列相比也无相似性, 因此该因子正式被命名为白细胞介素-15 (interleukin-15, IL-15)^[1,2].

1 IL-15 的三维结构及其 cDNA

人 IL-15 cDNA 是以猴 IL-15 cDNA 为探针筛选 IMTLH cDNA 文库而获得, 两者阅读框的核苷酸序列 97% 一致. 人 IL-15 cDNA 全长 1202 bp, 由 5' 端的 316 bp 非编码区、3' 端 400 bp 非编码区和 486 bp 的开放阅读框组成, 编码 162 个氨基酸 (aa) 残基组成的 IL-15 前体.

人 IL-15 成熟体由其前体切除 N 端 48 个 aa 残基形成. 猴 IL-15 的二级结构由 4 个螺旋和 3 个连接它们的环组成, 4 个螺旋和 3 个连接环形成上、上、下、下 (up, up, down, down) 的三维空间构象, 与其他具有细胞生长

因子活性的细胞因子如 IL-2、IL-4、IL-7 等的构象相似, 这种特征性构象的相似性便构成它们具有相似的促进细胞生长活性的结构基础.

2 IL-15 细胞来源及生物学功能

RNA 印迹分析表明, 人体多种组织和细胞表达 IL-15 mRNA, 包括心、肺、肝、肾, 尤以胎盘和骨骼肌最为丰富. IL-15 mRNA 细胞最佳来源为粘附的外周血单核细胞富集的单个核细胞和诸如 CV-1/EBNA 和 IMTLH 的表皮和纤维母细胞系^[3].

酵母重组的猴 IL-15 像 IL-2 一样刺激 CTLL 细胞和 PHA 活化的外周血 T 细胞 (包括 CD4⁺ 和 CD8⁺ 亚群) 的增殖. IL-15 同样有刺激鼠抗原特异的 T 细胞克隆 (包括辅助性和细胞毒性 T 细胞) 增殖的作用. 此外, IL-15 还能在体外诱导细胞毒性效应细胞 CTL 和 LAK 细胞的产生^[3].

3 IL-15 受体

IL-15 和 IL-2 类似的生物学特性表明, IL-15 可能通过诱导 IL-2 产生或利用相同的受体而产生作用. IL-2 中和性抗体不能抑制 IL-15

诱导 LAK 细胞的产生,表明 IL-15 并不通过诱导 IL-2 产生而产生作用. Scatchard 分析表明, IL-15 与 IL-2 显示类似的受体高亲和力,前者解离常数 $K_d = 2.5 \times 10^{-11}$ mol/L, 后者 K_d (高) = 1.48×10^{-11} mol/L; 每个细胞 IL-15 受体 (IL-15 receptor, IL-15R) 数与高亲和力 IL-2R 数非常相似 (前者每个细胞 573 个 R 位点, 后者 426 个 R 位点)^[2]. 封阻性单抗实验也证明 IL-2R 亚单位参与 IL-15 的作用过程, 抗 IL-2R α 链单抗并不抑制 IL-15 诱导的 T 细胞增殖, 而抗 IL-2R β 链单抗抑制 IL-15 的所有活性, 表明 IL-15 的刺激作用需要 IL-15 与 IL-2R 的成分 (包括 IL-2R β 链和可能的 γ 链而不是 α 链) 的相互作用^[2]. Giri 等^[4]则直接用 IL-2R 亚单位 cDNA 转染细胞实验证明不仅 IL-2R β 和 γ 链参与 IL-15R 的形成, 且 γ 链涉及 IL-15 的信号传导; 在有 γ 链表达或缺乏其表达的稳定表达人 IL-2R α 链和 β 链的鼠 L929 纤维母细胞中, 比较 IL-15 和 IL-2 诱导原癌基因表达, 仅在共表达 γ 链的 L929 细胞中检测到对 IL-15 应答的 c-myc 和 c-fos mRNA 水平的增加, 与以前报道的在相同实验体系中的 IL-2 结果一致, 表明 IL-2R γ 链参与 IL-15 的信号传递. 另有实验证明^[3,5,6], 用 IL-2 刺激能诱导 Janus 家族酪氨酸激酶 Jak1 和 Jak3 的酪氨酸磷酸化和活化, Jak1 和 Jak3 分别与 IL-2R β 链丝氨酸富集区和 IL-2R γ 链 C 端选择性相联系, Jak1 和 Jak3 的活化在 IL-2 信号传递过程中可能为关键性事件, Jak3 突变可导致人类 X 染色体连锁严重联合免疫缺陷病 (X-linked severe combined immunodeficiency, XSCID) 样表型, 在抗原存在下通过 IL-2、IL-4、IL-7、IL-9 和 IL-15 受体的共同 γ 链进行信号传导足以防止 T 细胞的抗原特异性无反应状态的诱导, 表明 Janus 家族酪氨酸激酶 Jak 在 IL-15 受体信号传递中起着某种重要的作用.

尽管 IL-15 与 IL-2 一些活性相同, 但两者的生物学效应也有差异^[2,4]. 如 IL-3 依赖细胞系 32D 表达完整的 IL-2R 且对 IL-2 增殖反应强烈, 但对 IL-15 却反应弱甚至无反应, 表明

IL-15 可能利用 IL-2R 不享有、32D 细胞不表达的另一受体成分. 因此, IL-15 可能具有 IL-2 所不具有的生物学活性. 另一种可能就是受体后的信号传递途径存在某些差异.

IL-2R γ 链不但参与 IL-2 和 IL-15R 功能性复合物形成, 而且做为细胞因子受体超家族的成员参与 IL-4、IL-7、IL-9 受体功能性复合物的组成^[7~12]. IL-2R γ 链的突变导致 XSCID 发生^[13,14], T 淋巴细胞和 NK 细胞发育、分化、成熟障碍以及 B 淋巴细胞缺乏对有丝分裂原和抗原刺激的增殖反应, 不能产生特异性抗体. 因此, IL-15 可能在淋巴细胞的发育、分化、增殖和成熟过程中起着某种作用.

对共同利用 IL-2R γ 链作为其受体复合物一部分的 IL-2、IL-4、IL-7、IL-9 和 IL-15 的信号传递过程目前尚认识不足, 其后续信号传递过程如何、又是如何启动相关靶基因、这些靶基因具体又如何、是否有其他未知成分参与 IL-15R 形成以及 IL-15 是否有其他未知生物学活性等等一系列问题有待深入研究.

致谢 本文承蒙朱锡华教授审阅, 在此表示谢意!

参 考 文 献

- 1 Gillis S, Smith K A. *Nature*, 1977; **268**: 154
- 2 Grabstein K H, Eisenman J, Shannebeck K *et al.* *Science*, 1994; **264**: 965
- 3 蔡铀庆. 国外医学分子生物学分册, 1994; **16** (4): 192
- 4 Giri J G, Ahdieh M, Eisenman J *et al.* *EMBO J*, 1994; **13** (12): 2822
- 5 Miyazaki T, Kawahara A, Fujii H *et al.* *Science*, 1994; **266**: 1045
- 6 Boussiotis V A, Barber D L, Nakarai T *et al.* *Science*, 1994; **266**: 1039
- 7 Kondo M, Takeshita T, Ishii N *et al.* *Science*, 1993; **262**: 1874
- 8 Russell S M, Keegan A D, Harada N *et al.* *Science*, 1993; **262**: 1880
- 9 Noguchi M, Nakamura Y, Russell S M *et al.* *Science*, 1993; **262**: 1877
- 10 Russell S M, Johnston J A, Noguchi M *et al.* *Science*, 1994; **266**: 1042

- 11 Kondo M, Takeshita T, Higuchi M *et al.* Science, 1994; **266**: 1453
- 12 Zurawski G, Vries J E D. Immunology Today, 1994; **15** (1): 19
- 13 Noguchi M, Yi H, Rosenblatt H M *et al.* Cell, 1993; **73**: 147
- 14 Disanto J P, Varsat A D, Certein S *et al.* Eur J Immunol, 1994; **24**: 475

Recent Advances in Interleukin-15 Research.

Cai Youqing (*Institute of Basic Medical Sciences, Beijing 100850, China*).

Abstract Interleukin-15 is a kind of formally recognized new cytokine, its cDNA sequence,

function and molecular structure have been elucidated. IL-15 is similar to IL-2 in biological properties and three-dimensional configuration and its receptor utilizes the β and γ chains of IL-2 receptor. Further investigation should be done on whether other unknown components participate in IL-15 receptor complexes, its detailed signaling pathway and other unknown biological activities etc.

Key words interleukin-15, structure and function of gene, molecular structure, receptor, signal transduction

生长因子及细胞因子的两条重要信号转导通路

刘永学 贺福初 吴祖泽

(军事医学科学院放射医学研究所, 北京 100850)

摘要 业已发现的大部分生长因子受体具有酪氨酸激酶活性, 其信号传递以 Ras 通路为主; 而多数细胞因子受体本身缺乏酪氨酸激酶活性, 其信号传递过程通过 JAKs 及 STATs 两个重要的蛋白质家族的介导得以实现. 信号转导通路的研究, 对于认识各种生长因子及细胞因子的作用机制具有重要意义.

关键词 生长因子, 细胞因子, 受体, 信号转导

细胞间通讯及细胞内信息的传递是机体实现自我调节及多种生命过程的重要方式. 细胞产生的各种信号蛋白分子 (包括激素、生长因子、细胞因子等) 通过作用于各自靶细胞的相应受体, 引发一系列级联反应, 最终产生生物效应. 信号蛋白分子的多样化决定了信号传递过程的复杂性, 弄清各种信号传递机制对于深入认识生命过程具有重要意义. 因此, 对信号转导过程的研究已成为当今及将来生命科学研究中一个广泛而重要的课题. 随着诸多生长因子及细胞因子的发现及对它们结构、功能的进一步认识, 学者们对它们激活受体后引发最终生物效应的中间环节进行了大量的实验研究, 并取得了较一致的认识. 本文拟对生长因子及细胞因子中的两条主要信号转导通路予以总结.

1 Ras 通路

很多生长因子激活受体酪氨酸激酶后, 通过中介分子活化了由癌基因 ras 编码的蛋白, 即 Ras 蛋白, 后者又进一步催化其底物, 逐步实现其功能. 由于 Ras 蛋白为多种生长因子信号传递过程所共有, 因此, 称之为 Ras 通路.

1.1 受体酪氨酸激酶及蛋白质磷酸化

绝大多数生长因子及部分细胞因子受体本身具有酪氨酸激酶活性, 构成所谓的酪氨酸激酶受体家族^[1]. 该类受体被激活后, 受体蛋白本身的酪氨酸残基发生磷酸化, 同时便具有了催化其他蛋白质磷酸化的性质. 酪氨酸激酶受体