

网织红细胞铁摄取机制的研究进展*

钱忠明 蒲咏梅 邓柏礼

(香港理工大学应用生物和化学系, 九龙 香港)

摘要 从细胞及分子水平重点讨论了有关网织红细胞铁代谢的两个问题. a. 网织红细胞如何摄取载铁蛋白结合铁? 分七个主要步骤总结了这一摄取过程的研究新进展. b. 在内吞小体内, 铁从载铁蛋白释放后如何穿越内吞小体膜进入细胞质? 论述了有关的机制, 包括铁通道假说, 铁载体, H^+ -ATP 酶介导的铁转位, 自由基和过氧化物的作用. 结语部分概述了目前这一领域中需要进一步研究的一些问题.

关键词 网织红细胞, 内吞小体, 膜铁载体, 载铁蛋白结合铁, 非转铁蛋白结合铁, H^+ -ATP 酶, 自由基

铁是所有哺乳动物细胞的必需元素. 许多重要的生命过程, 例如氧运输, 电子传递, 氧化还原反应, 细胞分化和生长均有铁参与. 在脊椎动物和人, 铁在血液和细胞外液的运输主要依靠载铁蛋白 (transferrin). 载铁蛋白携带铁到需要铁的细胞, 尤其那些正在分裂和生长的细胞. 网织红细胞需要大量铁用于合成血红蛋白, 表现出很活跃的铁摄取. 细胞摄铁机制是铁代谢研究中的一个中心问题. 在过去的 40 年里, 科学家们已在这方面作出了相当的努力, 积累了许多研究成果. 根据目前的认识, 本文主要讨论了二个问题: a. 网织红细胞如何摄取载铁蛋白结合铁? b. 在内吞小体 (endosome or visicle) 中, 铁从载铁蛋白释放后如何穿越内吞小体膜进入细胞质?

1 网织红细胞摄取载铁蛋白结合铁

1963 年, Jandl 第一次报告了载铁蛋白和细胞膜载铁蛋白受体的相互作用. 其后, 根据载铁蛋白摄取过程的动力学及代谢抑制剂对这一过程影响的研究, 发现载铁蛋白可以进入细胞内. 大约 10 年后, Morgan 首次提出了载铁蛋白受体介导的内吞的概念. 近 20 年来, 不同实验室的研究已提供了相当多的关于内吞过程和细胞摄铁机制的信息. 根据目前的知识,

网织红细胞摄取载铁蛋白结合铁的过程可以分为七个步骤^[1]: a. 结合 (binding); b. 内吞或内化 (endocytosis or internalization); c. 酸化 (acidification); d. 解离和还原 (dissociation and reduction); e. 移位 (translocation); f. 细胞质内转运 (cytosolic transport); g. 脱铁载铁蛋白 (apo-transferrin) 返回细胞膜.

1.1 结合

网织红细胞摄取载铁蛋白结合铁 (transferrin-bound iron) 始于载铁蛋白与受体的细胞外部分结合. 这是个简单的物理化学过程, 受体的两个亚基能分别结合一个载铁蛋白分子. 在 4℃ 时, 结合反应是可逆的, 因为内吞和载铁蛋白的摄入在这一温度下几乎不可能发生. 但在 37℃ 时, 载铁蛋白-铁受体复合物却能很快地被细胞内吞. 在生理 pH (7.4) 值下, 受体对载铁蛋白的亲合力依赖于载铁蛋白结合铁的程度. 就兔网织红细胞而言, 受体与双铁载铁蛋白 (diferric transferrin) 的亲合常数 (K_a) 大约为 1.1×10^8 L/mol, 而与脱铁载铁蛋白的亲合常数则为 4.6×10^6 L/mol. 因此, 通常只有含铁的载铁蛋白分子才会被受体

* 香港理工大学研究基金资助 (A/C 350/314, A/C 340/831).

收稿日期: 1996-02-26, 修回日期: 1996-05-25

结合,但在缺铁时,载铁蛋白的饱和度降低,情况可能有所改变.

1.2 内吞

铁-载铁蛋白-载铁蛋白受体复合物成簇地聚集在细胞表面笼形蛋白包被的小窝处,小窝凹陷并从膜上脱落形成有被小泡,称为内吞小体(endosome)或受体小体(receptosome).研究表明,网织红细胞中细胞内吞作用的速率与摄铁速率紧密相关.已经知道,许多试剂能改变载铁蛋白内吞和摄铁的速率,孵育液中pH值和离子强度的改变也能引起两者相同程度的变化.这些证据有力地证明载铁蛋白的内吞是铁摄取的前提,因为内吞作用形成的内吞小体为铁-载铁蛋白的解离提供了一个必要的酸性微环境.

1.3 酸化

典型的真核细胞内,多数膜器均属细胞外排和内吞途径中的基本成分,统称为囊泡系统,其共同点是都有能产生酸性环境的 H^+ -ATP酶,即ATP依赖的质子转移泵(H^+ -pump).在载铁蛋白-铁的摄取过程中,细胞内吞所形成的内吞小体即属于囊泡系统中的一部分.在质子泵的作用下,内吞小体中的pH值降低到5~6,致使铁与载铁蛋白的结合力削弱,从而释出铁.此外,最近的研究证明^[2],从兔网织红细胞中分离的内吞小体具有ATP依赖的内源性 Ca^{2+} 泵活性.内吞小体的酸化与钙泵的活性呈负相关,其酸化作用能被外源性的 Ca^{2+} 和钙调素抑制,也能被钼酸盐和EGTA(Ca^{2+} 螯合剂)激活.提示内源性 Ca^{2+} 能参与网织红细胞中内吞小体酸化的形成.

1.4 解离和还原

一般认为,内吞小体的酸化促使载铁蛋白释放铁.兔网织红细胞中含载铁蛋白的内吞小体的pH为5.4~5.5.用弱碱,氢离子通道的代谢抑制剂处理细胞能引起内吞小体内pH升高,并抑制铁释放.这种碱性环境不影响载铁蛋白的内吞,铁摄取的抑制程度直接与内吞小体内pH的升高有关.在用铁螯合剂2,2'-2,2'-双吡啶(bipyridine)和1,10-phenan-

throdine抑制载铁蛋白介导的铁摄取的研究中,发现铁-螯合剂复合物位于细胞的内吞小体部分,并通过细胞外排作用释出细胞外,同时释放脱铁载铁蛋白,证明内吞小体是铁从载铁蛋白释出的位置.

然而,pH的降低不是载铁蛋白释铁的唯一因素,因为在内吞小体的pH水平下,载铁蛋白的其中一个铁结合位点释铁速度很慢,而铁在载铁蛋白离开细胞之前就已从两个位点上脱离下来了,所以还有其他机制参与载铁蛋白的释铁.这些机制可能包括铁的还原作用,以及载铁蛋白与受体及ATP或其他细胞代谢物的相互作用而产生的构象改变.有人报告^[3]在内吞小体的低pH环境下,载铁蛋白受体具有促进铁从载铁蛋白上释出的功能,其作用机制还不清楚,可能载铁蛋白受体能促使载铁蛋白分子转变成开放构型,从而促使铁释放.

根据铁(II)螯合剂比色法实验结果,推测铁是以 $Fe(II)$ 的形式从载铁蛋白上释放的.然而,这些螯合剂本身有使铁还原的作用^[4],因此对这些实验结果应加以小心分析.其他的研究还发现在不加任何螯合剂时,溶血素(hemolysates),血红蛋白和ATP均可使载铁蛋白释出铁.值得注意的是由ATP介导的载铁蛋白释铁是一个pH依赖过程,在网织红细胞内吞小体的pH和胞质ATP浓度下,载铁蛋白释铁速度之快足以解释细胞对载铁蛋白结合铁的高速摄取.然而目前还不清楚内吞的载铁蛋白是否与细胞中的ATP和/或血红蛋白(或其他还原剂,胞质或膜结合的)直接接触.

1.5 跨内吞小体膜移位

跨膜移位是铁从血清载铁蛋白转移到网织红细胞胞质内这一过程中至关重要的一步.铁从载铁蛋白-受体复合物上释出后,穿过内吞小体膜进入细胞质,然后被用于有关铁复合物的合成,例如血红素,铁蛋白(ferritin)等.铁如何通过内吞小体膜进入胞质目前还不清楚.有关铁的跨囊泡膜移位有几种假说,包括“铁离子通道”假说,载体介导的铁摄取, H^+ -ATP酶介导的铁摄取以及脂质过氧化作用

介导的铁摄取等, 将在第二部分讨论.

1.6 细胞质内的铁转移

在网织红细胞基质中, 已被证实的结合铁的主要配体是 ATP, 也发现有相当数量的 AMP-铁复合物^[5]. 可以设想, 从内吞小体释放的铁与胞质中的 ATP 结合, 而后被运送到线粒体受体上, 在那里铁被整合到血红素中. 线粒体膜上可能有两种铁受体: 一种只接受从 ATP 来的铁, 另一种只接受从 AMP 来的铁, 前者效率大大高于后者. 胞质内铁合成血红素的主要途径可能是通过细胞质里的 ATP-铁水解成 AMP-铁完成的^[5].

已经证实胞质中还存在另外一些铁的配体, 包括氨基酸, 多肽, 蛋白质以及一些未确定的生长因子. 但是他们对于铁在胞质内运输中的作用尚不清楚.

1.7 载铁蛋白受体复合物的细胞内途径

当内吞小体内 pH 值降低到 5~6 时, 载铁蛋白与铁的相互作用削弱, 而与受体的相互作用增强. 在铁脱离载铁蛋白穿过内吞小体膜进入细胞质后, 含受体-载铁蛋白复合物的内吞小体返回细胞膜, 并与之融合. 内化的载铁蛋白也与内吞小体一起回到质膜表面. 微管功能阻滞剂能够阻断被内吞的载铁蛋白转移到细胞中心, 但并不影响载铁蛋白返回质膜表面^[6]. 此刻未结合铁的脱铁载铁蛋白暴露于胞外的 pH (7.4), 因而与载铁蛋白受体的亲和力降低, 被来自细胞外液的含铁载铁蛋白分子取代, 摄取过程又重复进行. 从受体上解离下来的脱铁载铁蛋白返回到血浆或周围的其他溶液中.

在人和大鼠的血清中发现有可溶性的载铁蛋白受体存在^[7]. 这种血清受体是组织受体的一种, 由一条多肽单链构成, 分子质量为 10 000, 小于完整细胞结合受体单体的分子质量. 人血清中载铁蛋白受体的浓度为 6 mg/L, 而载铁蛋白的浓度却高达 3 000 mg/L, 所以可能只有 1% 的载铁蛋白与可溶性受体结合. 尽管载铁蛋白与血清受体的结合可能会影响铁到细胞内的运输, 但载铁蛋白以这种形式结合

的比例很低, 不至于显著地破坏铁的运输和摄取.

2 铁如何穿过内吞小体膜进入细胞质

在网织红细胞摄取载铁蛋白结合铁的过程中, 铁最终是以非载铁蛋白结合铁的形式穿过内吞小体膜, 这一点已有较一致的认识. 在内吞小体内, 铁从载铁蛋白释出后是否从三价铁转变成二价铁仍然有争议. 大多数研究认为, 三价铁的还原过程是存在的. 关于铁穿过内吞小体膜的机制目前仍不清楚. 近 10 年来, 这一问题已得到相当重视, 根据非载铁蛋白结合铁的研究结果, 相继提出一些假说, 现逐一论述如下.

2.1 “铁离子通道”假说

铁通过载铁蛋白-受体系统的跨内吞小体膜运输与细菌周质运输的模型在结构和功能上十分相似. 按此假说, 从载铁蛋白及载铁蛋白受体复合物上释放的铁并不进入内吞小体腔, 而是直接穿过膜上由载铁蛋白-受体四聚体形成的通道, 随后分布到不同的细胞区间上去, 如铁蛋白和血红蛋白. 单个载铁蛋白分子有四个同源但并不相同的微区 (domain), 每一个微区可以结合一个载铁蛋白受体亚基的细胞外片段, 产生一个由两个二硫键连接起来的二聚体形成的四聚体复合物, 以假四叠对称轴垂直于细胞膜. 在内吞小体的酸性 pH 下, 载铁蛋白-受体复合物变构, 受体四聚体的四个疏水跨膜螺旋可能会形成一个跨膜的通道 (亲水或部分亲水), 供铁离子转移. 网织红细胞膜上是否存在铁离子通道, 目前还没有直接的证据.

2.2 载体介导的铁摄取

1988 年, Morgan 和 Egyed 的研究证实兔和网织红细胞膜上存在一个高亲和力的载体介导的 Fe (II) 或 Fe (II) 和 Fe (III) 的运输系统. 虽然在此之前, Ponka 等将缺乏载铁蛋白的网织红细胞与 ⁵⁹Fe-PIH 孵育, 发现细胞表现出与时间、温度、浓度依赖的 ⁵⁹Fe 结合. 其他的实验也证实缺乏载铁蛋白的红细胞

能利用多种亚铁复合物 (如 DL-青霉胺, 柠檬酸盐和 6 种不同的芳酰基腺) 合成血红蛋白, 而不需要载铁蛋白及其受体的参与. 但实验中所用的铁螯合剂本身就有铁载体的作用, 因此, 这些研究结果不能用于说明正常生理状态下的铁跨膜运输过程.

Morgan 的实验系统避免了上述问题. 他将兔网织红细胞与含 ^{59}Fe 的 0.27 mol/L 蔗糖溶液孵育, 发现细胞能将非载铁蛋白结合铁摄入细胞质, 并整合到血红素中. 这个膜运输的过程可以分成两部分: 可饱和的或特异的摄取和非可饱和的或非特异的摄取. 这两种类型的运输具有不同的特征. 可饱和性摄取表现出饱和和动力学, K_m 值约为 $0.2 \mu\text{mol/L}$, 能被其他二价过渡金属离子如 Co^{2+} , Mn^{2+} , Ni^{2+} 和 Zn^{2+} 竞争性抑制, 并且是 pH (最适 pH 为 6.5) 和温度敏感的. 而非可饱和的摄取与铁离子浓度呈线性增长关系^[6]. 当网织红细胞成熟为红细胞后, 可饱和性摄取就停止了, 并且铁摄取的速度与网织红细胞的数量呈显著的相关性. $\text{Fe}(\text{II})$ 和 $\text{Fe}(\text{III})$ 都能进入细胞质用于血红素的合成. Morgan 的实验体系中除了用蔗糖作为铁稳定剂外, 没有运载或还原性试剂的参与. 蔗糖不能进入网织红细胞, 只是作为一个弱的铁螯合剂将铁保留在溶液中以利于细胞吸收. 从这些实验结果可见: 非载铁蛋白结合铁的摄入是部分地通过载体介导的方式完成的. 以后的研究^[8-12]支持了这一结论. 载体介导的铁转运在小肠粘膜细胞, 肝细胞和培养的转化细胞中均有报道. 可见, 在不同的细胞中载体介导的运输可能是一个共同的铁摄取机制. 内吞小体膜是细胞膜的一部分, 推测内吞小体膜上也可能有非载铁蛋白结合铁的载体. 所以从载铁蛋白上释放的铁很可能以离子状态通过载体运输的方式转移到内吞小体膜外的细胞质中.

2.3 H^+ -ATP 酶介导的铁摄取

最近的研究发现^[13, 14], 内吞小体膜上的 H^+ -ATP 酶在细胞摄铁的过程中, 除了为内吞小体制造酸性微环境促使铁从载铁蛋白上释放

外, 还参与铁从内吞小体移位到细胞质的过程. 人为制造网织红细胞内吞小体酸性微环境后, 并将内吞小体与 H^+ -ATP 酶的抑制剂 (DCCD) 孵育, 发现 $\text{Fe}(\text{II})$ 的移位被抑制, 说明 H^+ -ATP 酶在内吞小体膜上不仅仅起质子泵的作用. 从 H^+ -ATP 酶结构的研究中发现该酶至少有两个铁结合位点: 第一级结合位点在质子孔道复合物上, 第二级在水解核苷酸的区域. 推测: 前者可能与铁的跨膜运输通路有关, 后者与内吞小体内酸化作用的调节有关. 将提取的 H^+ -ATP 酶重组到人工脂质膜上, 发现自由 $\text{Fe}(\text{II})$ (非载铁蛋白结合铁) 能通过脂膜, 并且铁的这一跨膜转运只与 H^+ -ATP 酶的性质有关. 这种 H^+ -ATP 酶和前面提及的载体之间的关系仍不清楚.

2.4 脂质过氧化作用介导的铁摄取

包括兔网织红细胞膜在内的生物膜, 具有丰富的不饱和脂肪酸, 所以对过氧化作用很敏感. 铁本身与自由基反应和脂质过氧化作用有密切关系. 人们从自由基清除剂对兔小肠微绒毛囊泡上铁摄取的抑制作用, 推测铁可以通过脂质过氧化作用启动自身的跨膜运输^[15]. 从载铁蛋白上解离下来的铁便是一个诱发脂质过氧化作用的潜在因素. 内吞小体中的这一非载铁蛋白结合铁是否能通过脂质过氧化作用来完成从内包体到细胞质的跨膜运输呢? 有关脂质过氧化作用对兔网织红细胞中非载铁蛋白结合铁摄取影响的研究结果表明^[15], 当孵育液中 $\text{Fe}(\text{II})$ 浓度升高 ($< 10 \mu\text{mol/L}$) 且孵育时间延长时, 自由基反应和脂质过氧化作用增强, 但并未改变 $\text{Fe}(\text{II})$ 的摄取. 加入自由基清除剂和诱发剂均对 $\text{Fe}(\text{II})$ 的摄取无影响或影响很小, 说明自由基反应和脂质过氧化作用在兔网织红细胞的铁摄取过程中并无作用或作用甚微. 也可能脂质过氧化作用对不同组织来源的细胞摄取铁的作用不同. 有关这方面的机制还需作进一步研究.

根据目前认识, 虽然我们已能描述网织红细胞摄取铁的整个过程, 但是仍然有相当多的基本问题需要进一步研究^[3, 16, 17]. 铁穿越内吞

小体膜的机制仍未有肯定的答案, 非载铁蛋白结合铁摄取的温度依赖性, 金属离子选择性和摄取的可饱和性较支持载体介导机制的理论, 但这种载体的性质尚不清楚, 载体分离的工作尚未完成, 这种膜载体和 H^+ -ATP 酶或载铁蛋白受体之间结构和功能的关系也不清楚. 最近, Conrad 等^[18, 19]证实 K-562 细胞象小肠细胞一样, 也具有负责载铁蛋白铁转运的 MIP (mobilferrin-integrin pathway). 网织红细胞是否同样有 MIP? MIP 和铁载体系统有何关系? 以上这些问题均需进一步探讨. 此外, 在摄铁过程的其他几步还有一些根本问题没有解决, 例如: 内包体的酸化只能解释一个铁离子从载铁蛋白分子上解离, 另一个铁离子的解离机制仍不清楚; 铁在胞质内的运输形式和具体过程也是一个有待进一步探讨的方面.

参 考 文 献

- 1 Qian Z M, Tang P L. Mechanisms of iron uptake by mammalian cells. *Biochim Biophys Acta*, 1995, **1269**: 205~ 214
- 2 Nunez M T, Gaete V, Escobar A. Endocytic vesicles contain a calmodulinoactivated Ca^{2+} pump that mediates the inhibition of acidification by calcium. *Biochim Biophys Acta*, 1990, **1028**: 21~ 29
- 3 Bali P K, Zak O, Aisen P. A new role for the transferrin receptor in the release of iron from transferrin. *Biochemistry*, 1991, **30**: 324~ 328
- 4 Thorstensen K, Aisen P. Release of iron from diferric transferrin in the presence of rat liver plasma membranes: no evidence of a plasma membrane diferric transferrin reductase. *Biochim Biophys Acta*, 1990, **1052**: 29~ 35
- 5 Weaver J, Pollack S. Low-Mr iron isolated from guinea pig reticulocytes as AMP-Fe and ATP-Fe complexes. *Biochem J*, 1989, **261**: 787~ 792
- 6 Sakai T, Yamashina S, Ohnishi S. Microtubule-disrupting drugs blocked delivery of endocytosed transferrin to the cytosol, but did not affect return of transferrin to plasma membrane. *J Biochem*, 1991, **109**: 528~ 533
- 7 Huebers H A, Begnin Y, Pootrakul P *et al.* Intact transferrin receptors in human plasma and their relation to erythropoiesis. *Blood*, 1990, **75**: 102~ 107
- 8 Qian Z M, Morgan E H. Effect of lead on the transport of transferrin free and transferrin bound iron into rabbit reticulocytes. *Biochem Pharmacol*, 1990, **40**: 1049~ 1054
- 9 Qian Z M, Morgan E H. Effect of metabolic inhibitors on uptake of non-transferrin-bound iron by reticulocytes. *Biochim Biophys Acta*, 1991, **1073**: 456~ 462
- 10 Qian Z M, Morgan E H. Changes in the uptake of transferrin free and transferrin bound iron during reticulocytes maturation *in vivo* and *in vitro*. *Biochim Biophys Acta*, 1992, **1135**: 35~ 43
- 11 Quail E A, Morgan E H. Role of membrane surface potential and other factors in the uptake of non-transferrin bound iron by reticulocytes. *J Cell Physiol*, 1994, **159**: 238~ 244
- 12 Hodgson L L, Quail E A, Morgan E H. Iron transport mechanism in reticulocytes and mature erythrocytes. *J Cell Physiol*, 1995, **162**: 181~ 190
- 13 Li C Y, Watkins J A, Hamazaki S *et al.* Iron binding, a new function for the reticulocyte endosome H^+ -ATPase. *Biochemistry*, 1995, **34**: 5130~ 5136
- 14 Li C Y, Watkins J A, Glass J. The H^+ -ATPase from reticulocyte endosome reconstituted into liposomes acts as an iron transporter. *J Bio Chem*, 1994, **269**: 10242~ 10246
- 15 Qian Z M, Tang P L, Morgan E H. Effect of lipid peroxidation on transferrin free bound iron uptake by rabbit reticulocytes. *Biochim Biophys Acta*, 1996, **1310**: 293~ 302
- 16 Goldenberg N, Scheiber B. Biochemical aspects of iron metabolism, transport and regulation. *Wien Klin Wochenschr*, 1995, **107**: 669~ 676
- 17 de Silva D M D, Askwith C, Kaplan J. Molecular mechanisms of iron uptake in eukaryotes. *Physiol Rev*, 1996, **76**: 31~ 47
- 18 Conrad M E, Umbreit J N, Moore E G *et al.* Alternate iron transport pathway. Mobilferrin and integrin in K562 cells. *J Biol Chem*, 1994, **269**: 7169~ 7173
- 19 Conrad M E, Umbreit J N. A concise review: iron absorption: the mucin mobilferrin integrin pathway. A competitive pathway for metal absorption. *Am J Hemato*, 1993, **42**: 67 ~ 73

Recent Advances in Mechanism of Transferrin-bound Iron Uptake by Reticulocyte. QIAN Zhongming, PU Yongmei, TANG Paklai (*Department of Applied Biology and Chemical Technology, The Hong Kong Polytechnic University Kowloon, Hong Kong*).

Abstract Two questions on iron metabolism in reticulocyte are deliberated. Firstly, how does reticulocyte acquire transferrin-bound iron? The current knowledge on transferrin-bound iron uptake by reticulocyte, a seven stepwise process, is summarized. Secondly, how does iron cross the endosome membrane in reticulocyte after it is

released from transferrin? Some relevant hypotheses including membrane iron channel, iron carrier-mediated transport, the involvement of H⁺-ATPase, MIP system and function of free radical reactions in the process are discussed.

Finally, some important aspects for further investigation are suggested.

Key words reticulocyte, endosome, membrane iron carrier, transferrin-bound iron, non-transferrin-bound iron, H⁺-ATPase, free radical

白介素 6 的信号转导及其相关疾病的治疗策略

段聚宝 王嘉玺

(军事医学科学院基础医学研究所, 北京 100850)

摘要 IL-6 是一种多功能的细胞因子, 同时 IL-6 的过度表达与一些疾病的发生和发展有密切关系. IL-6 通过一个双链受体系统作用于靶细胞. 实验结果表明, IL-6 与 80 ku 的配基结合链 IL-6R 和信号转导子 gp130 构成一个相互作用的异六聚体模式, 通过 gp130 的二聚体化引发胞内的信号转导. IL-6 胞内的信号转导途径有两种: Jak-STATs 路径和 Ras-MAPK 级联反应路径. 靶向 IL-6 信号转导的药物设计和筛选研究将为 IL-6 相关疾病的治疗奠定坚实的基础.

关键词 白介素 6, 信号转导, IL-6 相关疾病

IL-6 是一种多功能的细胞因子, 在对某些疾病具有潜在治疗价值的同时也与一些疾病的发生和发展有密切关系^[1]. 这些 IL-6 相关疾病往往由于 IL-6 的过高表达导致的细胞生长和分化异常所引起, 而这与 IL-6 的信号转导是密不可分的. 目前, 靶向细胞因子信号转导的药物设计已为包括肿瘤在内的许多疾病的治疗提供了有力措施^[2], 因而探索 IL-6 的信号转导并在此基础上开展靶向 IL-6 信号转导的药物设计研究对于 IL-6 相关疾病的治疗具有重要意义. 本文拟对 IL-6 双链受体系统所介导的信号转导模式作一阐述, 并以其为靶子探讨 IL-6 相关疾病的治疗策略.

1 IL-6 的双链受体系统

IL-6 的双链受体系统包括 80 ku 的配基结合链 IL-6R 和作为信号转导子的非配基结合链 gp130. IL-6R 和 gp130 都属于造血生长因子受体家族, 胞外都有细胞因子结合区 (CBD). CBD 由两个纤维结合素 III 型组件 (各约 100

个氨基酸) 组成, 含有 4 个保守的半胱氨酸残基和 WSXWS 主型框架. IL-6R 的胞外有两个纤维结合素 III 型组件, 而 gp130 则有 6 个. IL-6R 胞外的 Ig 样区不是功能性 IL-6R 所必需, 缺失 Ig 样区的可溶性 IL-6R (sIL-6R) 仍可与 IL-6 结合并与 gp130 相互作用^[3]. IL-6R 的胞内区不具有酪氨酸激酶活性, 不能承担信号转导的功能, 从而决定了 sIL-6R 不同于一般可溶性受体, 它作为 IL-6 的激动剂起作用. 关于 IL-6 受体系统的详细分子特征见有关综述^[4].

2 IL-6 的信号转导

IL-6 的信号转导包括两个方面, 即胞外事件和胞内事件. 胞外事件指双链膜受体系统与 IL-6 之间的相互作用, 而胞内事件则指胞内信号产生、激活和传递途径.

2.1 胞外相互作用模式

IL-6 与靶细胞上的双链膜受体系统相互