

综述与专论

IL-6 受体结构与功能的研究进展

董家新 任蕴芳 沈倍奋

(军事医学科学院基础医学研究所, 北京 100850)

摘要 IL-6 是一个多功能的细胞因子, 其生物学作用在很大程度上受 IL-6 受体 (IL-6R) 结构和功能的影响. IL-6R 由两条多肽链组成, 即配体结合链 gp80 和信号传导链 gp130. 它们在结构和功能上既有分工又有合作. 两种亚基组成的高亲和力 IL-6R 是介导细胞效应所必需的. IL-6R α 中的造血功能区属于造血因子受体超家族成员, 它决定着结合 IL-6 的能力. 然而 gp130 则是多种细胞因子共用的信号传递分子, 其胞内段含有与酪氨酸激酶活化有关的保守成分. IL-6+IL-6R 复合物通过诱导 gp130 的聚合来活化胞内的多种激酶分子和转录因子并最终导致有关基因的表达.

关键词 白介素 6 受体, 结构与功能, 酪氨酸激酶, gp130

在机体内错综复杂的细胞因子网络中, IL-6 发挥着重要的生物功能. 它能够促进造血干细胞的分化和成熟, 调节免疫反应, 诱导肝细胞急性相反应蛋白的产生以及促进多种肿瘤细胞的生长等. 然而, IL-6 的作用尤其是他所表现出的多效性和广谱性不仅与其本身的结构有关, 而且在很大程度上是由 IL-6R 的独特结构和功能决定的. IL-6 的信号传导过程是由多种分子共同参与完成的, 并且与其他的细胞因子如白血病抑制因子 (LIF), 睫状神经生长因子 (CNTF), 抑瘤素 M (OSM), IL-11 等存在着交叉通路, 而这种交叉是由于他们的受体共用一个信号传递分子 gp130 (IL-6R β 链) 的缘故.

1 IL-6R 的结构特征

IL-6R 是由两条跨膜糖蛋白链即 α 亚基和 β 亚基组成的. 前者分子量 80 000, 负责与配体 IL-6 的结合以及随后与 β 亚基的偶联. 后者分子量 130 000 (gp130), 主要参与信号传导. 实验证明, 虽然两种亚基在细胞上的表达并不完全一致, 但是只有二者同时存在时才能够形成高亲和力的 IL-6R, 而这正是 IL-6 发挥细胞效

应所必需的. IL-6R 两种亚基及相关受体蛋白的氨基酸组成 (见表 1). 其中 α 亚基的主要功能是由胞外区所决定的. 跨膜区和胞浆区的缺失并不影响其结合 IL-6 以及与 gp130 偶联的能力. 通过对 IL-6R α 结构及其同源性分析表明, 它的胞外区又可以分为两部分, 即位于 N 端的 Ig 样区和 C 端的近膜区, 两者可能起源于不同的祖先基因. 由大约 90 个氨基酸残基组成的 Ig 样区属于 Ig 超家族成员中的 C2 组, 它与 Ig 轻链 V 区, 兔多聚 Ig 受体, CD4 分子以及 α -1- β 糖蛋白等同源性较高^[1]. 实验证明, 这一结构与 IL-6R α 链的功能关系不大, 然而为何在进化过程中保留了这一结构, 原因尚不清楚. 近膜区段为 IL-6R α 的功能区, 他与 IL-2R、IL-3R、IL-4R、IL-5R、G-CSFR 和 EPOR 以及近年来发现的 gp130、LIFR 和 CNTFR 等共同组成一个造血因子受体超家族 (haemopoietic receptor superfamily)^[7,8]. 在这一家族中的成员都含有一个或多个比较保守的结构区域即造血功能区 (haemopoietic domain). 此区由大约 200 个氨基酸残基组成, 其典型特征是 4 个相

间排列的半胱氨酸残基和 1 个 Trp-Ser-X-Trp-Ser motif 在结构上高度保守。虽然这一区域并不一定代表 IL-6R 的所有功能,但是,他

不仅决定着 IL-6R α 结合 IL-6 和 gp130 的能力,而且还影响着 gp130 传递信号的能力^[9]。

表 1 几种相关受体蛋白的比较

结 构	IL-6R α	gp130	LIFR	CNTFR	OSMR	IL-11R
肽链组成:						
总 长	468	896	1097	372	未报道	未报道
胞外区	358	597	789	372		
跨膜区	28	22	26	26		
胞内区	82	277	238	无		
天然分子量	80 000	130 000	190 000	72 000	150 000—160 000	151 000
造血功能区	1	1	2	1	可能有	无
N 端 Ig 样区	有			有		
可溶性型式	有	有		有		
胞浆尾相关 TPK	无	有	有	无	可能无	可能无
(高亲和力) 受体的亚基组成	IL-6R gp130		LIFR gp130	CNTFR LIFR gp130	OSMR gp130 其它	IL-11R gp130
参考文献	[1]	[2]	[3, 11]	[4, 10]	[5, 11]	[6, 12]

gp130 的结构比较复杂。它全长 896 个氨基酸残基,而且胞内区较长,其中含有与信号传导有关的特殊序列。胞外区是由 6 个重复串联的纤维粘连蛋白 III 型结构 (FBNIII) 所组成。其中的第 2 和第 3 个 FBNIII 构成造血功能区。近年来发现, gp130 是多种细胞因子受体所共用的一个信号传递分子^[10-12],而且他们在传递方式上也很相似。即都需要 gp130 的同聚或异聚。但是,这种聚合过程必须有 IL-6/IL-6R 或者其它的受体亚基来诱导^[19]。

2 IL-6R 结构与功能的关系

IL-6R α 能特异地结合 IL-6 分子,这种特异性主要依赖于功能区结构的完整性和其空间构象的正确形成。Yawata 等人利用基因突变技术研究 IL-6R 的构效关系时发现,决定 IL-6R 结合 IL-6 的主要氨基酸 (39 个) 都位于造血功能区内,这些部位的氨基酸突变都将导致结合 IL-6 能力的丧失。根据 Bazan 提出的造血功能

区空间构象模型, IL-6R 的配体结合区是由两个“桶样结构” (barrel-like globular protein fold) 组成的,其中每个“桶”由 7 条 β 折叠链形成内外两层。这样的两个桶样区围成了一个形似“狭谷”的空间构形。IL-6 分子通过诱导“狭谷”的张开而嵌合进去^[13]。实验表明,参与结合 IL-6 分子的大多数氨基酸残基 (23/39) 都集中在两个桶样结构之间的绞链区 (hinge region) 附近,其中包括 Trp-Ser-X-Trp-Ser motif。另有一部分 (17/39) 位于肽链折叠后形成的“loop”上,从而影响着整个功能区的构象。此外,包括 3 个保守的 Cys 残基在内的 22 个氨基酸残基 (77%) 都位于“狭谷”的内表面,提示他们可能直接参与了与 IL-6 分子的结合^[9]。

由于 IL-6R α 亚基在结合 IL-6 以后还要与 gp130 偶联才能够激发后者的信号传导能力,所以还应该另有另外的结合位点。研究结果表明,在 IL-6R α 功能区内有另外的一些氨基酸突变并不影响结合 IL-6 的能力,然而却明显

影响着 IL-6 信号传导的能力, 它们多数 (6/7) 分布在“狭谷”的开口处, 而且更加靠近细胞膜的一侧. 这些位点在结合 IL-6 以前可能被掩盖在分子的内部而没有充分暴露出来, 但是经 IL-6 诱导以后使得受体空间结构发生改变, 从而为触发 gp130 的聚合提供了机会.

其次, gp130 结构上的变化也直接影响到 IL-6 的功能. 做为一个跨膜信号传递分子, 其功能同时依赖于胞外和胞内肽链结构的完整性. 虽然缺失胞浆区的 gp130 (soluble gp130) 分子仍然能够与 IL-6R α 亚基偶联, 但并不能传递 IL-6 的刺激信号^[14,15]. gp130 胞外区的 7 个 FBNIII 型结构参加了与 IL-6/IL-6R α 的反应以及自身的聚合. 实验证明, 只有 gp130 发生聚合以后才能够激活胞内的激酶活性, 因为单体 gp130 分子并无此能力. 胞外诱导的 gp130 聚合可能也是通过引起胞内肽链空间结构上的变化来激活相关激酶活性的. Masaaki 发现, gp130 胞浆区近膜一侧有两个保守的“Box”结构直接影响到酪氨酸蛋白激酶 (TPK) 的活性. 其中第一个 Box 中的两个脯氨酸残基最为敏感, 任何一个被取代都将丧失激活 TPK 的能力, 并使 IL-6 信号传导发生障碍. 由于脯氨酸大多存在于肽链的转角处并参与肽链的运动, 如抗体 Ig 中的绞链区富含脯氨酸, 因此推测 Box I 直接与 gp130 胞浆肽链的空间构象形成有关, 而这种特定的构象影响着与 gp130 相关的 TPK 活性^[15].

3 gp130 与信号传导

在 IL-6 的信号传导过程中最早出现的信号之一是酪氨酸磷酸化反应. 虽然同时也伴有苏氨酸激酶和丝氨酸激酶活性的增高, 但是 TPK 活性的出现往往标志着胞内一系列信号级联反应的开始. 用 TPK 抑制剂抑制 IL-6 诱导的靶细胞内早期酪氨酸磷酸化反应之后, 可以导致细胞效应的消失. 然而并没有发现 gp130 存在有内在的 TPK 结构区, 因此一定有另外的激酶分子参与了这一过程. 有报道 Jak-Tyk 家族与此有关^[16,17]. 他们是一组具有胞浆

蛋白酪氨酸激酶活性的癌基因产物, 分子量在 130 000 左右, 已发现有 3 个成员即 Jak1、Jak2 和 Tyk3. 他们都不同程度地与 gp130 存在着直接或间接的联系. 在 IL-6、CNTF、LIF 和 OSM 等共用 gp130 分子的信号传导过程中, 都伴随有 Jak-Tyk 激酶的活化并且能够和 gp130 一起被免疫沉淀出来. 当 TPK 抑制剂存在时, 这些激酶分子酪氨酸残基的磷酸化便受到抑制, 同时, gp130 也失去了传导信号的能力. 后来有人发现, Jak-Tyk 激酶与 gp130 结构上的联系并不是胞外因子诱导的结果, 其实它们始终相伴存在, 只是当 gp130 聚合以后才引起他们的激活而已. Jak、Jak2 和 Tyk3 在不同的细胞内活化的程度有所不同, 比如用 IL-6+sIL-6R 刺激 SK-MES 细胞时主要表现为 Jak2 的活化, 而对于 U266 细胞除 Tyk2 以外, 还有 Jak1.

Jak-Tyk 家族的底物之一是一种胞浆转录因子 APRF^[16]. 在肝癌细胞系 HepG2 中, 后者受 IL-6 的刺激能够迅速活化, 然后结合到某些胞浆蛋白基因的启动子序列附近, 促使这些基因的表达. 但是发现, APRF 的活化必需依赖 gp130 的聚合以及分子中酪氨酸残基的磷酸化. 而且它的磷酸化程度与 Jak-Tyk 激酶分子的 TPK 活性水平相一致. 因为 TPK 抑制剂也同样抑制 APRF 的活化. APRF 结合 DNA 的能力直接受其磷酸化程度的影响, 这表明 APRF 在 IL-6 信号传导的终末通路上起着十分重要的作用.

另外, 苏氨酸和丝氨酸激酶的活性增高可能以相似的方式参与了 IL-6 的信号传导过程. 其中 P42^{MAPK} 被证明参预了 OSM 的信号传导^[18], 他受 TPK 调节作用于某些转录因子来影响有关基因的表达. 但不同的是 P42^{MAPK} 必须同时在 Ser 和 Tyr 残基上发生磷酸化才能被激活. 有人发现在 B 细胞系 AF-10 中, IL-6 也能够诱导 P42^{MAPK} 的 Tyr-磷酸化. P42^{MAPK} 的活化会进一步导致多种具有激酶活性的癌基因产物表达, 如 src、ras、c-jun、c-fos 等. 这些癌基因产物的表达直接影响着细胞的增殖和分化过程.

4 IL-6R 的研究展望

国外有关 IL-6R 的研究主要表现在以下两个方面: 一是 IL-6R 结构和功能的关系, 进一步弄清 IL-6 和 IL-6R 在空间位置上的相互关系, 特别是造血功能区中的保守序列对于特异性结合配体和 gp130 的作用机制, 将有利于深入了解 IL-6 和 IL-6R 在生理病理过程中的作用机理, 并为利用他们的拮抗剂或增强剂来达到治疗目的提供理论基础. 二是 IL-6 信号在胞内的传导通路, IL-6 的信号传导和已经发现的第二信使如蛋白激酶 C (PKC) 活化, 膜脂成分产物 PIP 和 DG 的生成以及胞内 Ca^{2+} 增高等关系不大, 而与具有蛋白激酶活性的各种分子却关系紧密. 伴随磷酸基团的加入导致一系列转录因子的活化并最终引起基因的表达. 新的蛋白激酶分子和转录因子的发现必将为彻底阐明信号传导机制带来希望.

参 考 文 献

- 1 Yamasaki K, Taga T, Hirate Y *et al.* Science, 1988; **241**: 825
- 2 Hibi M, Murakami M, Saito M *et al.* Cell, 1990; **63**: 1149
- 3 Gearing D P, Catherine J T, Tim V *et al.* EMBO J, 1991; **10**: 2839
- 4 Davis S, Aldrich T H, Valenzuela D M *et al.* Science, 1991; **253**: 59
- 5 Linsley P S, Bolton-Hanson M, Horn D *et al.* J Biol Chem, 1989; **264**: 4282
- 6 Yin T, Miyazawa K, Yang Y C. J Biol Chem, 1992; **267**: 8347
- 7 Bazan J F. Proc Natl Acad Sci USA, 1990; **87**: 6934
- 8 Cosman D, Steward D L, Rejean L I *et al.* TIBS, 1990; **15**: 265
- 9 Yawata H, Yasukawa K, Natsuka S *et al.* EMBO J, 1993; **12**: 1705
- 10 Davis S, Aldrich T H, Staahl N *et al.* Science, 1993; **260**: 1805
- 11 Gearing D P, Comeau M R, Friend D *et al.* Science, 1992; **255**: 1434
- 12 Yin T, Taga T, Tsang M L S *et al.* J Immunol, 1993; **151**: 2555

- 13 Bazan J F. Immunol Today, 1990; **11**: 350
- 14 Yasukawa K, Futatsugi K, Saito T *et al.* Immunol Lett, 1992; **31**: 123
- 15 Murakami M, Narazaki M, Hibi M *et al.* Proc Natl Acad Sci USA, 1991; **88**: 11349
- 16 Stahl N, Boulton T G, Farruggella T *et al.* Science, 1994; **263**: 92
- 17 Luttkien C, Wegenka U M, Yuan J *et al.* Science, 1994; **263**: 89
- 18 Amaral M C, Miles S, Kumar G *et al.* J Clin Invest, 1993; **92**: 848
- 19 Murakami M, Hibi M, Nakagawa N *et al.* Science, 1993; **260**: 1808

Progress in the Research of Structure and Function of Interleukin 6 Receptor. Dong Jia xin, Ren Yunfang, Shen Beifen (*Institute of Basic Medical Science, Beijing 100850, China*).

Abstract Interleukin 6 (IL-6) is a multifunctional cytokine, whose biological effects mainly depend on the structure and function of IL-6 receptor. IL-6R is composed of two polypeptide chains, a ligand-binding receptor gp80 (IL-6R α), and a nonbinding signal transducer gp130 (IL-6R β). The two subunits share the function and cooperate with each other, and form high affinity IL-6R after gp80 chain binding IL-6. The haemopoietic domain in IL-6R α chain is capable for binding IL-6. However, gp130 is shared by several cytokines as their common signal transducer. Cytoplasmic portion of gp130 has some conserved amino acids which are related to activating some tyrosine kinases. The homodimerization of gp130 induced by IL-6+IL-6R complex can activate a series of kinases and transcription factor and finally leads to related genes expression.

Key words interleukin 6 receptor, structure and function, tyrosine kinase, gp130