

白细胞介素研究进展简介

沈 珊 玮

(中国医学科学院基础医学研究所分子生物学与生物化学研究室, 北京 100730)

提 要

本文简要介绍 1988 至 1989 两年内新发现的白细胞介素, 以及白介素和相应受体在生化性质、生理功能、相互作用、调控机制等方面研究的新进展。

关键词 白细胞介素, 白介素受体

“白细胞介素”顾名思义是指在白细胞间起作用的一类蛋白质或多肽因子。由于白细胞所分泌的因子种类繁多, 往往某种因子具有多种生物活性; 几种因子又可能同具某种特定活性, 它们彼此间也常存在着协同或拮抗作用。为避免混乱, 第 6 届国际免疫学会议确定: 由白细

胞所分泌而主要参与炎症过程的各种因子, 只有在其蛋白质一级结构和/或编码蛋白质的核苷酸序列被阐明后才能命名为白细胞介素。因此, 从过去诸多已知活性的细胞因子中归结为迄今为止的 8 种白细胞介素^[1,2](见表 1)。现将近两年来人类白细胞介素研究进展简述如下:

表 1 人类白细胞介素简表

		IL-1	IL-2	IL-3	IL-4	IL-5	IL-6	IL-7	IL-8
细胞来源		Mn, Mf Fb	T _H I	T _H II Ms	T _H II Ms	T _H II Ms	T _H II Mn, F, Ms	S	Mn, L Fb
性	Mr	15—17kD	15kD	30—40kD	12—20kD	45kD	19—26kD	16kD	6kD
质	pI	5 α , 7 β	6.8—7.1		6.5—6.9		6.2—6.4m		
	AC		+		+		+		
功	激活	T _H , Fb				B	B', T, Fb		Gn, T
能	增殖	T, B ⁺ , Fb	T, B'	Mn, Ms, G	T, B', Ms	?	B _{hyb}	B _{pre} , T _{pre} , T'	
	分化		T _c , B'	Mn, G, P	T _H , T _c , B	Ge	T _c	—	
	转型				IgE	IgA, M	IgM, G		
	热源	+					+		+
	诱导 R ₂	+	+		β	α	+	+	
受	α	26kD	55kD	异质性	60—75kD		80kD		67—59kD
体	β	80kD	75kD				(gp130)		
	K ₀	H, L	H, L, M		H	H, L	H, L		H

AC: 自分泌调控, R₂: 白细胞介素 2 受体, B_{pre}: 前 B 细胞, B⁺: 活化 B 细胞, B_{hyb}: 杂交瘤细胞, E: 内皮细胞, Fb: 成纤维细胞, G: 颗粒细胞, G_c: 噬伊红细胞, L: 淋巴细胞, m: 小鼠数据, Mf: 巨噬细胞, Mn: 单核细胞, Ms: 肥大细胞, S: 骨髓基底细胞, T_c: 细胞毒细胞, T_HI/II: 辅助 T 细胞 I/II 型。

一、新白细胞介素的发现

自 1988 年以来命名的白细胞介素有 IL-7^[3]和 IL-8^[4]。

人类 IL-7 是用小鼠 cDNA 探针自人肝 cDNA 文库中筛选获得的。它可支持人和小鼠骨髓中具有胚系 IgL 基因的前 B 细胞和 CD₄CD₈⁻ 不成熟 T 细胞的生长增殖而不具有促

分化作用。IL-7 对成熟的 B 细胞无作用,却可刺激 T 细胞分泌白介素 2(IL-2)和 T 细胞表面高亲和力 IL-2 受体的表达,从而可为抗原或丝裂原激活的 T 细胞提供第二个信号,促进成熟 T 细胞的增殖。

人类 IL-8 是由脂多糖活化的单核细胞所分泌的肽。它由 72 个氨基酸残基组成,是已知最小的白介素。IL-8 具有对淋巴和中性粒细胞的趋化活性和激活作用。它是皮肤、滑膜、肺(?)等部位炎症反应的重要介质,并可能与移植排斥有关。

此外,一种人类白细胞抑制因子或髓细胞生长因子(HIL-DA)^[9]是由 202 个氨基酸组成的 15 kD 蛋白骨架,再经糖基化后成为 32—39 kD 的糖蛋白,简称 p 40 也可能被列为新的白细胞介素。

二、白细胞介素受体的研究

随着 IL 研究的深入以及自分泌机制的发现,人们愈来愈认识到决定 IL 应答的首先在于靶细胞上 IL 受体的结构与功能。近年来发现 IL-1^[6]和 IL-2 受体都是异质双分子结构,后者可能还有 γ 链参与^[7]。IL-6 受体由 468 个氨基酸组成,其膜外的部分中有 92 个氨基酸具有免疫球蛋白超基因系的基本结构,而胞内的 82 个氨基酸必须以二聚体形式(可能与另一种膜蛋白 gp 130 协同)才能实现受体活化信号的传递作用^[8]。

分泌型白介素 2 受体 α 链已被发现,但其调控和功能尚不清楚。过去此类受体被看作是膜受体的竞争性抑制物,可降低 IL-2 的有效浓度;然而近年来,根据可溶性 α 受体对 IL-2 的亲合力及膜上高亲和力受体(α/β)的千分之一,提出可溶性受体的作用是防止 IL-2 降解的保护性运载蛋白,使之有效地达到细胞表面再与高亲和受体结合。

最近发现 κ 轻链 5' 上游的调控序列(κ B 位点)较广泛地参与多种免疫因子(IL-2、IL-6、干扰素、肿瘤坏死因子)的基因表达调控,同时也是 IL-2 受体基因的重要调控元件。由于与

κ B 位点结合的核蛋白(类 NF κ B)广泛地存在于成熟 B 细胞及佛波酯(TPA)活化的多种细胞中,从而认为这类因子的抑制性结合物或某种阻遏性元件对 IL-2 受体的调控起关键性作用^[9]。

上述事实表明 IL 体内活性的表达与相应受体密切相关,并共同受到多层次机制的调控。

三、白细胞介素间的相互作用

体内炎症反应区或骨髓腔内存在着多种细胞,它们所分泌的多种细胞因子间有着精密、细致的相互调节和协同作用是可以设想的。值得指出的是,近年来发现 IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7 等作用于淋巴细胞的因子都可通过 IL-2 及其受体——T 细胞自分泌系统起作用。除 IL-2 本身可调节其受体的表达外,某些最初被认为只是 B 细胞的活化或增殖因子如 IL-4 和 IL-5,能分别高度专一的诱导 IL-2 受体的 β (p75) 和 α (p 55) 链表达,从而增强 IL-2 的应答^[10]。由此提示,尽管作用于 T 细胞的因子很多, T 细胞应答的基础仍然是 IL-2 及其受体。

此外,重组的人类 IL-5 与 IL-3 的 C 端具有 48% 的同源性,表明这两种因子间可能具有相似的功能或竞争作用。因此,在试用重组白细胞介素于临床时,应高度重视它们彼此间的协同或拮抗作用,以提高治疗效果。

四、白细胞介素与疾病的关系

研究结果表明 IL-2 及其受体与某些免疫缺陷病、肿瘤和传染病等有关。最近的观点认为 IL-2 受体持续表达或表达过多不仅与病毒(HTLV-I, II 及 HIV)导致的肿瘤密切相关,它还与 IL-2 分泌或天然抑制物等的失调共同成为自身免疫病发生、发展的重要环节。

值得提出的还有某些肿瘤(如心房粘液瘤和宫颈癌等)细胞也具有分泌 IL-6 的能力。这些患者常伴有诸如血沉加快、类风湿因子出现、自身抗体升高等自身免疫病的表现,随着手术切除肿瘤,这些表现也消失。此外,类风湿关节

固定化生物催化剂的研究动向

姜涌明 隋德新

(江苏农学院基础课部生化教研室, 扬州 225001)

提 要

近年来,国内外对于固定化酶、固定化细胞、固定化细胞器以及生物传感器的研究很活跃,在固定化方法上取得了较大进展,一部分固定化酶、固定化微生物细胞以及生物传感器在食品发酵工业、有机合成工业、化学分析、临床诊断以及能源开发等方面得到了应用。目前,大多数固定化酶、固定化细胞以及生物传感器还处在实验室研究阶段或中试阶段,有待改进;动物细胞、植物细胞以及细胞器的固定化研究还处于探索阶段、有待深入。

关键词 固定化酶,固定化细胞,固定化细胞器,生物传感器,固定化生物催化剂

自 20 世纪 50 年代初固定化酶技术问世以来,固定化酶、固定化细胞、固定化细胞器、生物传感器以及生物反应器的研究迅速发展形成了一个范围广泛的固定化生物催化剂研究领

域。目前,固定化生物催化剂已经在食品与发酵工业、有机合成工业、化学分析、诊断治疗、环境保护、能源开发以及理论研究方面,得到了日益广泛的应用,显示了较多的优越性,吸引了国

炎患者的滑膜细胞和滑膜液中也发现 IL-6 的 mRNA 和 IL-6 表达,甚至有些患者血清中也可测到 IL-6,因此认为 IL-6 可能与自身免疫病的表现和急性期反应有关^[1]。

最近发现垂体细胞和某些神经细胞均可分泌 IL-6; 以及 IL-1, IL-6 和 IL-8 具有对中枢神经系统的致热源性性质等进一步提示白细胞介素很可能在人体神经-免疫-内分泌系统中起重要的联接和调节作用。白细胞介素系统的调控机制和天然抑制物的研究也日益受到更广泛的重视。这些研究将不仅为分子免疫学增添新的篇章,还将为更有效的临床治疗提供重要的依据。

参 考 文 献

- 1 Balkwill F R, Burke F. *Immunology Today*, 1989;

10:299

- 2 O' Garra A *et al. Immunology Today*, 1988;9:45
- 3 Goodwin R G *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 1989; 86:302
- 4 Westwick J *et al. Immunology Today*, 1989;10:146
- 5 Moreau J-F *et al. Nature*, 1988; 336: 690
- 6 Dinarello C A *et al. Immunology Today*, 1989;10:49
- 7 Herrmann T, Dinmantstein T. *Mol Immunol*, 1988; 25:1201
- 8 Kishimoto T. *Abs of the 5th congress of the federation of asian and oceanian biochemists*. Seoul, 1989
- 9 Lenardo M J, Baltimore D. *Cell*, 1989; 58:227
- 10 Loughman M S, Nossal G J V. *Nature*, 1989;340: 76
- 11 Wong G C, Clark S C. *Immunology Today*, 1988; 9:137

[本文于 1989 年 12 月 26 日收到,

1990 年 6 月 22 日修回]