

微型述评

白细胞介素 18

裴冬生 赵惠仁

(徐州医学院生物化学与分子生物学研究中心, 徐州 221002)

摘要 白细胞介素-18 (IL-18) 是新发现的细胞因子, 具有多种生物学功能. IL-18 能促进外周血单个核细胞产生干扰素- γ (IFN- γ)、IL-2、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 等细胞因子, 增强天然杀伤细胞 (NK 细胞) 的细胞毒作用. IL-18 结构上与 IL-1 相似, 而功能更接近 IL-12, IL-18 与 IL-12 均能诱导 Th1 细胞产生 IFN- γ , 存在协同效应, 但它们的作用途径不同. IL-18 在抗感染抗肿瘤等方面有着潜在的应用前景, 并与自身免疫性疾病的发病密切相关.

关键词 白细胞介素 18, 信号转导, 自身免疫性疾病, 抗肿瘤

学科分类号 R392

1995 年, Okamura 等^[1] 从痤疮丙酸杆菌和 LPS 处理的小鼠肝脏中分离得到了一分子质量为 18~19 ku 的多肽片段. 由于该多肽能够诱导 T 细胞产生干扰素- γ (IFN- γ), 因此被命名为 γ -干扰素诱导因子 (interferon- γ -inducing factor, IGIF). 以后的研究进一步发现它不仅能够诱导产生 IFN- γ , 而且具有其他多种生物学功能, 如促进 T 细胞增殖和增强天然杀伤细胞 (NK 细胞) 活性等. 并且该因子与已知的任何蛋白质序列均不相同, 因此被重新命名为白细胞介素 18 (interleukin 18, IL-18)^[2]. 本文就白细胞介素 18 的研究进展作一综述.

1 白细胞介素 18 的分子结构和来源

小鼠、人 IL-18 的 cDNA 片段分别编码一个 192、193 个氨基酸残基组成的前体多肽, 其中无 N-糖基化位点, 小鼠、人 IL-18 的前体多肽包括一个由 35、36 个氨基酸残基组成的引导序列, 该引导序列缺少通常的疏水序列. 有功能的小鼠 IL-18 含有 157 个氨基酸残基, 分子质量为 18.3 ku, 等电点为 4.9. 人、鼠 IL-18 之间的同源率为 65%, 存在种属差异性. 通过氨基酸序列的比较分析, 发现 IL-18 存在一个 IL-1 特征性序列 F-X (12)-F-X-S-X (6)-F-L, 用折叠识别法 (fold recognition method) 分析表明其中含有与 IL-1 类似的 12 个 β 折叠链, 但 IL-18 与 IL-1 β 和 IL-1 α 的同源性仅为

18% 和 15%. 最初曾有学者建议将 IGIF 命名为 IL-1 γ , 但由于 IGIF 不能与 IL-1R 结合, IL-1 β 、IL-1 α 和 IL-1RA 亦不能与 IGIF 的受体结合, 而且 IGIF 与 IL-1 功能上存在差别, 所以 IL-18 是一个新的细胞因子.

机体许多器官和细胞都可以检测到 IL-18 mRNA, 如: 肝、肾、脾、胰、骨骼肌、肺、成骨细胞、皮肤的角质细胞、活化的巨噬细胞等. 在神经垂体亦可检测到 IL-18 mRNA, 提示 IL-18 可能作为一种神经免疫调节剂起作用.

由于 IL-18 缺少信号肽序列, 无活性的前体 IL-18 (proIL-18) 由白细胞介素 1 β 转换酶 (interleukin 1 β -converting enzyme, ICE 或 caspase-1) 在特异的 Asp-X 位点切割而产生成熟的 IL-18^[3]. 人白细胞介素 18 的切割位点位于 Asp36 的 C 端, 鼠 IL-18 切割位点位于 Asp35 的 C 端, 而且这种切割是特异性的.

2 白细胞介素 18 的信号转导途径

目前认为白细胞介素 18 的受体复合物由两部分组成, 一部分为结合部分, 称之为 IL-18R α 亚基 (IL-R α), 另一部分为信号传递链, 称为 IL-18R β 亚基 (AcpL). IL-18 与受体结合后通过激活白细胞介素 1 受体相关激酶 (IL-1 receptor associated

kinase, IRAK) 途径引起 I κ B 的消失和 NF κ B P65/P50 异源二聚体核转位. 通过 DNA 结合实验, 发现 KG-1 细胞中 NF κ B 结合在 IFN- γ 基因上游调控序列的 -786 至 -776 的 KBB 位点, 该位点与 NF κ B 的结合对于 IFN- γ 转录是必需的, 这在基因水平阐明了 IL-18 诱导 IFN- γ 产生的机制. IRAK 基因敲除的小鼠细胞在 IL-18 的存在下, NIK、NF κ B 的激活受到抑制, IFN- γ 的 mRNA 水平明显下降. 同时观察到 NK 细胞活力下降, 这些有力地说明了 IRAK 在 IL-18 的信号通路中起重要作用.

3 白细胞介素 18 结合蛋白

Novick 等利用亲和层析从尿液中纯化得到白细胞介素 18 结合蛋白 (interleukin 18 binding protein, IL-18BP). IL-18BP 可以有效阻止 IL-18 与其受体结合, 并可抑制 IL-18 诱导 KG-1 细胞产生 IFN- γ 的能力, 提示 IL-18BP 是体内 IL-18 作用的天然调节分子. IL-18BP 还可以抑制 IL-18 诱导 IL-8 合成和激活 NF κ B 的能力. 几种痘病毒编码的蛋白与 IL-18BP 有高度的同源性, 提示病毒产物可以减弱 IL-18 诱导的细胞毒 T 细胞反应. 后续的实验证实与 IL-18BP 相似的痘病毒 p13 蛋白可以抑制 IL-18 的作用并抑制 NK 细胞的反应^[4]. 现在认为 IL-18BP 是 IL-18 的可溶性诱饵受体 (decoy receptor), 它可以有效地在体内、体外抑制 IL-18 的生物学作用.

4 白细胞介素 18 的生物学作用

在抗 CD3 单克隆抗体或伴刀豆球蛋白 A (Con A) 存在下, 白细胞介素 18 可以诱导 T 细胞产生 IFN- γ 、GM-CSF, IL-18 可以选择性地增强 FasL 介导的 Th1 细胞的细胞毒作用, IL-18 可以促进 Th1 细胞上 IL-2 α 亚基的表达, 可能与 IL-18 促进 T 细胞的增殖有一定的关系. 与 Th2 细胞相比较, 白细胞介素 18 更多地作用于 Th1 细胞, 原因可能在于 IL-18R 选择性地表达于 Th1 细胞而不是 Th2 细胞^[5]. 然而 Hoshino 等发现 IL-18 与 IL-2 联用可显著诱导 T 细胞中 IL-13 mRNA 的表达, 而 IL-13 是一种 Th2 类细胞因子, 这表明 IL-18 可能同时具有调节 Th1 和 Th2 免疫反应的作用.

IL-18 可以诱导 NK 细胞产生 IFN- γ , 增强 NK 细胞对 Fas 阳性细胞的杀伤作用, IL-18 可以上调脾脏 NK 细胞穿孔素介导的细胞毒活性, 在 IL-12 存在条件下, 这种作用得到进一步增强. 在 IFN- γ

基因敲除的小鼠脾脏细胞中, 也能观察到 NK 细胞活力增强, 而在穿孔素基因敲除的小鼠脾脏细胞中, IL-18 不能增强 NK 细胞的活力, 说明 IL-18 上调 NK 细胞活力是依赖穿孔素的, 与 IL-2、IFN- γ 的作用无关. IL-18 可以通过增强 NK 细胞活力从而参与机体抗细菌、抗肿瘤等一系列生理过程.

5 白细胞介素 18 与疾病

5.1 肿瘤

给 BALB/C 小鼠腹膜接种同源的 Meth A 肉瘤, 接种后第 1、2、3 天腹腔和静脉内注射 IL-18, 尤其是在肿瘤接种前 3 d 和 6 h 分别给每只鼠注射 1 mg IL-18, 未用 IL-18 处理的小鼠在肿瘤接种后 3 星期内死亡, 而所有 IL-18 预处理过的小鼠均存活. 但在体外 IL-18 或 IFN- γ 对 Meth A 细胞均无抑制作用, 说明 IL-18 的抗肿瘤作用需要其他因素介导, 如果在接种 Meth A 肉瘤前用抗唾液酸抗体消除 NK 细胞的活性, IL-18 就失去了抗肿瘤作用, 说明 IL-18 是通过增强 NK 细胞的活性来抑制肿瘤的. IL-18 处理后的小鼠对再接种 Meth A 肉瘤有明显的抵抗作用, 说明存在免疫记忆. IL-18 能相继诱导 NK 细胞和细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTL) 的抗肿瘤作用. 近期的实验结果表明, IL-18 对乳腺癌、膀胱癌、神经母细胞瘤、神经胶质瘤均有抑制或防止肿瘤生长的作用.

对 IL-18 的抗肿瘤机制, 部分作者认为是依赖于 IFN- γ 的, 但也有实验表明, 在 IFN- γ 缺陷的小鼠中, IL-18 仍能显示出其抗肿瘤的作用. 目前大多数学者认为 IL-18 的抗肿瘤作用很可能是通过 NK 细胞及其他免疫细胞介导的.

5.2 自身免疫性疾病

由于 IL-18 是一个前炎性因子, 对 Th1 细胞反应有多效性和重要的调节作用, 所以对其在自身免疫性疾病发病中的作用进行了广泛研究. 研究发现, 类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 的发病与 IL-18 有关, IL-18 mRNA 和蛋白质表达在 RA 患者滑液组织中明显升高 (与骨性关节炎相比). 与此相应, 在滑液淋巴细胞和巨噬细胞上检测到 IL-18 受体. 体外, IL-18 可以诱导滑膜组织产生大量的 IFN- γ , 促进 GM-CSF 和 NO 的产生, 促进滑液 CD4⁺ 巨噬细胞产生 TNF- α . 对培养的滑液和分离的滑液成纤维细胞, TNF- α 和 TNF- β 可以上调 IL-18 的表达, 提示单核因子的表达可以反

促进滑膜 Th1 的发育。给类风湿性关节炎模型小鼠注射 IL-18, 可以加重关节炎和关节软骨的破坏。提示 IL-18 在 RA 发病中起一定的作用。有报道类风湿性关节炎患者血清中 IL-18 升高, 并在关节滑膜及其下层发现表达 IL-18 的细胞。上述研究表明 IL-18 在类风湿性关节炎的发病中起着重要作用。

除自身免疫性疾病外, IL-18 与暴发性肝炎、内毒素所致休克等多种疾病密切相关。IL-18 在这些疾病中的作用机制还有待于进一步的探讨。

综上所述, IL-18 作为一种多效性的细胞因子在抗感染、抗肿瘤免疫以及在自身免疫性疾病的发病中起重要作用。因此进一步研究 IL-18 在细胞水平和分子水平的作用机制及其免疫调节机制, 对于认识 IL-18 与疾病的关系以及 IL-18 的临床应用有重要意义。

参 考 文 献

- 1 Okamura H, Tsutsui H, Komatsu T, *et al.* Cloning of a new cytokine that induces IFN- γ production by T cells. *Nature*, 1995, **378** (2): 88~ 91
- 2 Ushio S, Namba M, Okura T, *et al.* Cloning of the cDNA for human IFN- γ -inducing factor, expression in *Escherichia coli*, and studies on the biologic activities of the protein. *J Immunol*, 1996, **156** (11): 4274~ 4279
- 3 Gu Y, Kuida K, Tsutsui H, *et al.* Activation of interferon- γ

inducing factor mediated by interleukin-1 β converting enzyme. *Science*, 1997, **275**: 206~ 209

- 4 Born T I, Morrison L A, Esteban D J, *et al.* A poxvirus protein that binds to and inactivates IL-18, and inhibits NK cell response. *J Immunol*, 2000, **164** (6): 3246~ 3254
- 5 Xu D, Chan W L, Leung B P, *et al.* Selective expression and functions of interleukin 18 receptor on T helper (Th) type 1 but not Th2 cells. *J Exp Med*, 1998, **188** (8): 1485~ 1492

Interleukin 18. PEI Dong-Sheng, ZHAO Hui-Ren (*Research Center for Biochemistry and Molecular Biology, Xuzhou Medical College, Xuzhou 221002, China*).

Abstract Interleukin 18 (IL-18) is a recently identified cytokine, originally called interferon gamma inducing factor. Due to its capacity to induce interferon gamma production in Th1 type cells. It has pleiotropic biological functions. IL-18 belongs structurally to the IL-1 cytokine family and shares biological properties with IL-12. Consequently, IL-18 is a potential regulator of antitumor immune response. IL-18 plays an important role in autoimmune disease and endotoxin-induced injury. So, future work will focus on its application as an immunotherapeutic agent for a variety of diseases.

Key words interleukin 18, signal transduction, autoimmune disease, antitumor

以新面貌迎接新千年

我刊自 2001 年起调整版式和页码

自 2001 年起, 我刊将在页码、版式、服务等方面进行全面的调整。

首先, 由于近几年我刊来稿持续增加, 为扩大刊物容量, 缩短出版周期, 我刊决定在不提高定价的前提下将页码由目前的 114 页增加到 132 页。

第二, 为促进国际化, 我刊在 2000 年已试行中英文论文兼收。2001 年我刊将继续坚持这一方向。同时, 我刊中文论文中的图(表)题、图(表)文、图(表)注将全部改用英文书写, 中文脚注中的各项信息也将译为英文排在英文摘要之后。

第三, 自 2001 年起, 我刊将依照国际惯例和规范制作单行本, 为每篇文章的作者免费提供 20 份。同时, 为使单行本制作更为规范, 我刊将由接排版式改为不接排版式。

第四, 我刊主页将于 2001 年 1 月 1 日前开通。届时广大读者和作者可通过主页浏览过刊摘要及下期要目, 查询稿件的审处情况。

第五, 在内容方面, 我刊将大力提高综述类文章的质量, 加强研究工作的报道, 同时尽力缩短出版周期。本刊特别欢迎各类高质量的稿件。

我们在新千年开始之际, 我刊以全新的面貌展现在广大读者面前, 也希望为作者提供更为周到的服务。同时, 我们也期待着您——我们的每一位读者和作者, 给予我刊更多的关注与支持, 使我刊的学术质量更上一层楼。