

模式识别受体-Dectin-1 的研究进展

易秀莉 刘斌 齐显龙

(第四军医大学西京医院皮肤科, 西安 710063)

【摘要】 Dectin-1 是主要表达于髓样细胞中的非 Toll 样模式识别受体, 它能诱导自身胞内信号介导一系列细胞反应, 在抗真菌免疫中发挥着重要的作用。该文对 Dectin-1 介导的信号途径, Dectin-1 与其他模式识别受体的相互作用, Dectin-1 在适应性免疫、抗微生物免疫中的作用予以综述。

【关键词】 Dectin-1; 信号传导; 适应性免疫; 抗微生物免疫

【中图分类号】 R 392.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-3827(2012)07-00121-04

Recent insights from Dectin-1-Pattern Recognition Receptor

YI Xiu-li, LIU Bin, QI Xian-long

(Department of Dermatology, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710063, China)

【Abstract】 The Dectin-1 is a non-Toll-like pattern recognition receptor expressed predominantly by myeloid cells, which can induce its own intracellular signalling and can mediate a variety of cellular responses, plays a key role in anti-fungal immunity. The recent studies have focused on the signalling pathways from Dectin-1, interactions between Dectin-1 and other PRRs, Dectin-1 and adaptive immunity and the role of Dectin-1 in anti-microbial immunity.

【Key words】 Dectin-1; signalling pathways; adaptive immunity; anti-microbial immunity

[Chin J Mycol, 2012, 7(2):121-124]

高等动物在进化过程中,产生了一系列模式识别受体 (PRRs), 它们能够有效地识别一些高度保守的微生物结构, 这些结构被称为病原体相关分子模式 (PAMPs)。当外来的微生物或者 PAMPs 被 PRRs 识别后机体则会能产生相应的天然免疫反应, 并最终形成特异的适应性免疫反应^[1]。尽管 PRRs 中的 Toll 样受体 (TLR) 家族在胞外病原体的识别中发挥了关键作用, 但近年来出现了一些非 TLR 的 PRRs, 其中真菌 β -葡聚糖受体-Dectin-1 尤为受到关注。Dectin-1 的相关研究为天然免疫机制的深入研究开辟了新的视角^[2]。在此, 我们对近年来 Dectin-1 研究的新进展作一综述, 重点介绍 Dectin-1 介导的信号通路, Dectin-1 与其他 PRRs 的相互作用, Dectin-1 在其介导的适应性免疫和抗微生物免疫中的作用研究。

1 Dectin-1 概述

Dectin-1 是一个由胞外 C 型凝集素样碳水化合物识别域 (CTLD)、短杆 (Stalk) 和具有免疫受体酪氨酸激酶活化基序 (ITAM) 的胞质尾部构成的糖基化的 II 型跨膜受体, 由选择性剪切形成多个异构体。人 Dectin-1 基因编码 33 kDa 的糖蛋白, 其多肽由 247 个氨基酸残基组成。Dectin-1 在转录水平的剪接包括有、无杆状外显子两种形式。这种差异性剪接是由于内含子 3 的 5'-末端二核苷酸 GC 取代 GT 所致。在人和鼠中, Dectin-1 主要表达于髓样细胞中 (单核细胞/巨噬细胞, 树突细胞和中性粒细胞), 也有表达于其他细胞中, 例如不同种群的淋巴细胞^[2]。

Dectin-1 可识别植物和真菌细胞壁碳水化合物中的 β -(1,3)-葡聚糖, 是髓样细胞识别这些分子的主要受体。研究发现, Dectin-1 也可识别结核分枝杆菌中的配体, 可能是一些内源性分子, 但它们之间的相互作用仍不清楚^[3]。在髓样细胞中,

基金项目: 国家自然科学基金青年基金 (31000073)

作者简介: 易秀莉, 女 (汉族), 硕士, 技师。E-mail: xiuli212@163.com

通讯作者: 齐显龙, E-mail: qixianlong@163.com

Dectin-1 识别 β -葡聚糖后立即触发一系列细胞反应,包括树突细胞 (DC) 的成熟,通过细胞吞噬作用对配体的摄取,呼吸爆发,花生四烯酸以及大量细胞因子和趋化因子的产生,比如 TNF, CXCL2, IL-23, IL-6 和 IL-10^[2,4]。

2 Dectin-1 介导的信号途径

Dectin-1 是除 TLR 家族外被发现的第一个能诱导自身胞内信号的模式识别受体^[2]。与配体结合后, Dectin-1 胞质 ITAM 在 Src 家族激酶作用下发生酪氨酸激酶磷酸化从而介导信号转导。尽管这涉及到 Syk (spleen tyrosine kinase) 的两个 SH2 区域,但是只有 Dectin-1 位于细胞膜近端的酪氨酸 (YxxxI/Lx7YxxL) 被认为是信号介导中所必需的^[5-6]。同其他大多数骨髓来源的激活受体一样, Syk 是它的一个关键激酶,用于介导受体下游的细胞反应,例如细胞因子的产生和呼吸爆发的诱导^[2]。Dectin-1 能够独立通过胱天蛋白酶募集域蛋白 9 (CARD9) 募集 BCL10 和 MALT1, 启动 Syk/CARD9-Bcl-10-MALT1 级联途径, 激活转录因子 MAPK 和 NF- κ B, 诱导 IL-2、IL-10 的和 Th17 反应^[7-8]。此外, Dectin-1 被认为是第 1 个能够诱导非典型 NF- κ B 途径的模式识别受体^[9], 它能激活 NFAT (nuclear factor of activated T cells), 尽管在这个反应中是否涉及到 Syk 还未被确定, 但是这些转录因子确实在天然抗微生物免疫中存在^[10]。

Dectin-1 也能够诱导不依赖于 Syk 的胞内信号转导途径。虽然目前这些途径仍然不太明确, 但是近年的研究发现 Dectin-1 诱导不依赖于 Syk 的途径与丝氨酸-苏氨酸激酶 Raf-1 有关^[9]。研究显示, 这个途径也可以在 NF- κ B 水平与 Syk 途径结合, 调控 Dectin-1 介导的细胞因子的产生。Raf-1 途径还能抑制 Syk 诱导的 RelB 活性, 并且增强 p65 转录活性, 从而诱导 Th1 和 Th17 极化细胞因子对凝胶多糖和白念珠菌的反应。

3 Dectin-1 与其他模式识别受体的相互作用

除 β -(1,3)-葡聚糖以外, 真菌细胞壁还包含能够被其他模式识别受体识别的配体分子, 研究发现, Dectin-1 与其他受体的相互作用能够启动最佳天然免疫反应^[11-12]。在抗真菌反应中, 巨噬细胞中的 Dectin-1 与 TLR-2 的协同信号是诱导 TNF 产生所必需的, 同时这也是 TLR 与非 TLR 受体相互作用

的第一个例证^[2]。尽管 Dectin-1 在直接诱导细胞因子产生中显示具有细胞特异性, 但是在巨噬细胞和树突细胞中, Dectin-1 都能与其他的 MyD88 偶联的 TLRs 相互作用, 产生多重细胞因子的协同诱导作用, 包括 TNF, IL-10, IL-6 和 IL-23^[13-14]。尽管这些受体的信号途径并不十分清楚, 但是 Dectin-1 介导的信号途径都需要 Syk 和 Raf-1 的参与^[9,13]。

除了 TLRs 以外, Dectin-1 还能与其他的一些细胞质膜蛋白相互作用。在鼠巨噬细胞中, Dectin-1 能与 SIGNR1 协同作用结合真菌^[15], 在人树突细胞中, DC-SIGN 与 Dectin-1 的共刺激能诱导花生四烯酸的代谢^[16]; Dectin-1 被证实能与普遍性四穿膜蛋白 CD63^[17] 和鼠细胞特异性四穿膜蛋白 CD37 相结合, 其相互作用可将 Dectin-1 稳定在细胞质膜, 并且与 Dectin-1 介导产生 IL-6 有关^[18]。

4 Dectin-1 与适应性免疫

近年来研究发现, Dectin-1 在诱导适应性免疫中发挥着重要作用。研究显示, 在经高纯的 β -葡聚糖刺激后的树突细胞中, Dectin-1 途径能诱导体内体外 Th17 和 Th1 CD4⁺ 细胞的分化, 并且这些反应不依赖于 TLR 信号途径^[19]。在人体中, 体内真菌感染也能观察到相似的反应^[20]。用特异 Dectin-1 激动剂激活树突细胞能促使调节性 T 细胞向产生 IL-17 的 T 细胞群转变^[21], 尽管 Dectin-1 促进 Th17 反应的具体机制还不清楚, 但其在真菌感染中的促炎症反应和抗炎反应之间确实起着关键作用。

研究发现, Dectin-1 还能促进 CD8⁺ T 细胞反应, 并且纯化的 β -葡聚糖可作为体内 CTL 交叉活化 (crossing-priming) 的有效佐剂, 引发细胞毒反应, 保护小鼠不受实验性肿瘤的威胁^[22]。此外, Dectin-1 的激动剂能促进体内抗体反应^[19]。由此可见, Dectin-1 的刺激可促进各种适应性免疫反应, 这就提示它可能成为一个新的免疫治疗靶点^[4,23]。

Dectin-1 介导的反应可能也与促进自身免疫有关。有研究显示, Dectin-1 的配体能诱导 SKG 小鼠的自身免疫关节炎, 而 Dectin-1 抗体介导的抑制作用能抑制该疾病的发展^[24]。同样地, Dectin-1 阻断剂能抑制实验性自身免疫性葡萄膜视网膜炎, 该疾病是一个因视网膜抗原失效诱导的 Th1/Th17 疾病, 并且 Dectin-1 可能还与其他类似的自身免疫疾

病有关。这些疾病的发生部分程度上可能是由于 Dectin-1 能够提供内源性抗原有关^[25]。

5 Dectin-1 与抗微生物免疫

β -葡聚糖是真菌细胞壁的主要组成分子,而 Dectin-1 作为这些碳水化合物分子的主要受体,表达在免疫细胞以及病原侵袭时的关键部位,在抗真菌免疫中具有重要作用。Dectin-1 被证实能介导几种重要的病原真菌的识别,包括念珠菌、曲霉、肺囊虫和球孢子菌属^[3]。目前 Dectin-1 在胞内的具体作用仍存在争议,但是有确凿的证据显示这个受体能控制白念珠菌、卡氏肺囊虫和烟曲霉的感染^[7,26-29]。这些研究显示鼠中 Dectin-1 在真菌的摄取、杀伤和早期炎症反应的诱导中是必需的,研究结果显示与这个受体胞外的功能相关联。由于 Dectin-1 的这个作用,病原真菌具有掩饰它们的 β -葡聚糖以避免免疫识别的能力,这些发现提示人们开发能提高这些碳水化合物的暴露的药物^[30-33]。

研究发现,Dectin-1 能识别结核分枝杆菌,但结核分枝杆菌并不表达 β -葡聚糖,其能与 Dectin-1 相互作用的配体并不清楚。在体外研究中提示 Dectin-1 可能与 TLR2 协作,诱导细胞因子的产生,包括 IL-12,这些反应可能对结核分枝杆菌的吞噬具有作用^[34-36]。

6 总结和展望

Dectin-1 的研究为天然免疫的功能和适应性免疫的发展提供了重要的理论基础。Dectin-1 可能存在的信号途径,以及它与其他受体的相互作用现已逐渐清楚,但是仍然存在很多问题,尤其是 Dectin-1 和 TLR 途径的相互关系还有待于更加深入的研究。

Dectin-1 缺陷型小鼠和其他鼠模型的研究证实了它在抗真菌免疫中的重要性;研究发现人类 Dectin-1 遗传多态性影响了机体对真菌感染的易感性。利用全世界大量重要的真菌资源进行更多的实验有助于更好的研究 Dectin-1 在真菌引起的疾病中的重要作用。同样地,Dectin-1 在抗分支杆菌免疫和自身免疫中扮演的角色也需要得到更多的关注。

参 考 文 献

[1] Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response [J]. Nature, 2007, 449 (7164): 819-

826.

- [2] Brown GD. Dectin-1: a signalling non-TLR pattern-recognition receptor [J]. Nat Rev Immunol, 2006, 6(1):33-43.
- [3] Tsoni SV, Brown GD. beta-Glucans and dectin-1 [J]. Ann N Y Acad Sci, 2008, 1143:45-60.
- [4] Vautier S, Sousa Mda G, Brown GD. C-type lectins, fungi and Th17 responses [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2010, 21(6):405-412.
- [5] Rogers NC, Slack EC, Edwards AD, et al. Syk-dependent cytokine induction by Dectin-1 reveals a novel pattern recognition pathway for C type lectins [J]. Immunity, 2005, 22(4):507-517.
- [6] Fuller GL, Williams JA, Tomlinson MG, et al. The C-type lectin receptors CLEC-2 and Dectin-1, but not DC-SIGN, signal via a novel YXXL-dependent signaling cascade [J]. J Biol Chem, 2007, 282(17):12397-12409.
- [7] Gross O, Gewies A, Finger K, et al. Card9 controls a non-TLR signalling pathway for innate anti-fungal immunity [J]. Nature, 2006, 442(7103):651-656.
- [8] Hara H, Ishihara C, Takeuchi A, et al. The adaptor protein CARD9 is essential for the activation of myeloid cells through ITAM-associated and Toll-like receptors [J]. Nat Immunol, 2007, 8(6):619-629.
- [9] Gringhuis SI, den Dunnen J, Litjens M, et al. Dectin-1 directs T helper cell differentiation by controlling noncanonical NF-kappaB activation through Raf-1 and Syk [J]. Nat Immunol, 2009, 10(2):203-213.
- [10] Goodridge HS, Simmons RM, Underhill DM. Dectin-1 stimulation by *Candida albicans* yeast or zymosan triggers NFAT activation in macrophages and dendritic cells [J]. J Immunol, 2007, 178(5):3107-3115.
- [11] Trinchieri G, Sher A. Cooperation of Toll-like receptor signals in innate immune defence [J]. Nat Rev Immunol, 2007, 7(3):179-190.
- [12] Netea MG, Gow NA, Munro CA, et al. Immune sensing of *Candida albicans* requires cooperative recognition of mannans and glucans by lectin and Toll-like receptors [J]. J Clin Invest, 2006, 116(6):1642-1650.
- [13] Dennehy KM, Ferwerda G, Faro-Trindade I, et al. Syk kinase is required for collaborative cytokine production induced through Dectin-1 and Toll-like receptors [J]. Eur J Immunol, 2008, 38(2):500-506.
- [14] Ferwerda G, Meyer-Wentrup F, Kullberg BJ, et al. Dectin-1 synergizes with TLR2 and TLR4 for cytokine production in human primary monocytes and macrophages [J]. Cell Microbiol, 2008, 10(10):2058-2066.
- [15] Taylor PR, Brown GD, Herre J, et al. The role of SIGNR1 and the beta-glucan receptor (dectin-1) in the nonopsonic recognition of yeast by specific macrophages [J]. J Immunol, 2004, 172(2):1157-1162.
- [16] Valera I, Fernandez N, Trinidad AG, et al. Costimulation of dectin-1 and DC-SIGN triggers the arachidonic acid cascade in

- human monocyte-derived dendritic cells[J]. J Immunol, 2008, 180(8):5727-5736.
- [17] Mantegazza AR, Barrio MM, Moutel S, et al. CD63 tetraspanin slows down cell migration and translocates to the endosomal-lysosomal-MHCs route after extracellular stimuli in human immature dendritic cells[J]. Blood, 2004, 104(4):1183-1190.
- [18] Meyer-Wentrup F, Figdor CG, Ansems M, et al. Dectin-1 interaction with tetraspanin CD37 inhibits IL-6 production[J]. J Immunol, 2007, 178(1):154-162.
- [19] LeibundGut-Landmann S, Gross O, Robinson MJ, et al. Syk- and CARD9-dependent coupling of innate immunity to the induction of T helper cells that produce interleukin 17[J]. Nat Immunol, 2007, 8(6):630-638.
- [20] Acosta-Rodriguez EV, Rivino L, Geginat J, et al. Surface phenotype and antigenic specificity of human interleukin 17-producing T helper memory cells[J]. Nat Immunol, 2007, 8(6):639-646.
- [21] Osorio F, LeibundGut-Landmann S, Lochner M, et al. DC activated via dectin-1 convert Treg into IL-17 producers[J]. Eur J Immunol, 2008, 38(12):3274-3281.
- [22] Leibundgut-Landmann S, Osorio F, Brown GD, et al. Stimulation of dendritic cells via the dectin-1/Syk pathway allows priming of cytotoxic T-cell responses[J]. Blood, 2008, 112(13):4971-4980.
- [23] Carter RW, Thompson C, Reid DM, et al. Preferential induction of CD4+ T cell responses through in vivo targeting of antigen to dendritic cell-associated C-type lectin-1[J]. J Immunol, 2006, 177(4):2276-2284.
- [24] Yoshitomi H, Sakaguchi N, Kobayashi K, et al. A role for fungal β -glucans and their receptor Dectin-1 in the induction of autoimmune arthritis in genetically susceptible mice[J]. J Exp Med, 2005, 201(6):949-960.
- [25] Weck MM, Appel S, Werth D, et al. hDectin-1 is involved in uptake and cross-presentation of cellular antigens[J]. Blood, 2008, 111(8):4264-4272.
- [26] Saijo S, Fujikado N, Furuta T, et al. Dectin-1 is required for host defense against *Pneumocystis carinii* but not against *Candida albicans* [J]. Nat Immunol, 2007, 8(1):39-46.
- [27] Taylor PR, Tsoni SV, Willment JA, et al. Dectin-1 is required for beta-glucan recognition and control of fungal infection[J]. Nat Immunol, 2007, 8(1):31-38.
- [28] Steele C, Rapaka RR, Metz A, et al. The beta-glucan receptor dectin-1 recognizes specific morphologies of *Aspergillus fumigatus* [J]. PLoS Pathog, 2005, 1(4):e42.
- [29] Netea MG, Marodi L. Innate immune mechanisms for recognition and uptake of *Candida* species [J]. Trends Immunol, 2010, 31(9):346-353.
- [30] Wheeler RT, Kombe D, Agarwala SD, et al. Dynamic, morphotype-specific *Candida albicans* beta-glucan exposure during infection and drug treatment[J]. PLoS Pathog, 2008, 4(12):e1000227.
- [31] Wheeler RT, Fink GR. A drug-sensitive genetic network masks fungi from the immune system[J]. PLoS Pathog, 2006, 2(4):e35.
- [32] Hohl TM, Feldmesser M, Perlin DS, et al. Caspofungin modulates inflammatory responses to *Aspergillus fumigatus* through stage-specific effects on fungal beta-glucan exposure[J]. J Infect Dis, 2008, 198(2):176-185.
- [33] Lamarin GA, Lewis RE, Chamilos G, et al. Caspofungin-mediated beta-glucan unmasking and enhancement of human polymorphonuclear neutrophil activity against *Aspergillus* and non-*Aspergillus* hyphae[J]. J Infect Dis, 2008, 198(2):186-192.
- [34] Shin DM, Yang CS, Yuk JM, et al. Mycobacterium abscessus activates the macrophage innate immune response via a physical and functional interaction between TLR2 and dectin-1[J]. Cell Microbiol, 2008, 10(8):1608-1621.
- [35] Rothfuchs AG, Bafica A, Feng CG, et al. Dectin-1 interaction with *Mycobacterium tuberculosis* leads to enhanced IL-12p40 production by splenic dendritic cells[J]. J Immunol, 2007, 179(6):3463-3471.
- [36] Yadav M, Schorey JS. The beta-glucan receptor dectin-1 functions together with TLR2 to mediate macrophage activation by mycobacteria[J]. Blood, 2006, 108(9):3168-3175.

[收稿日期] 2011-10-28

[本文编辑] 卫凤莲

· 消息 ·

更正声明

本刊 2012 年 2 月出版的第 7 卷第 1 期“病例报告”栏目中《急性早幼粒细胞白血病患者小孢霉变种感染 1 例》一文中,第 33 页关键词“毛霉病,皮肤”更正为“毛霉病;皮肤”。第 35 页图题第 2 行“根霉菌在 FDA”更正为“根霉菌在 PDA”,第 35 页图题第 5 行“Colony on FDA”更正为“Colony on PDA”。特此更正。