

清道夫受体研究新进展

金 艳 综述 陈 琪 审校
南京医科大学动脉粥样硬化研究中心, 南京 210029)

主题词 受体清道夫; 胆固醇; 信号转导; 动脉粥样硬化

摘 要 清道夫受体由多成员组成, 其配基识别广泛, 功能多样, 与许多细胞事件都有不同程度的关联, 同时作为一种受体, 其在信号传递上也有着不可忽视的作用。本文综述了清道夫受体的分类、结构、功能以及清道夫受体在信号转导方面的展望。

清道夫受体 (scavenger receptor, SR) 是一种细胞表面的糖蛋白, 属于受体超家族。它广泛分布于巨噬细胞、血管平滑肌细胞和内皮细胞等细胞上。其配基识别谱也相当广泛, 主要识别多聚阴离子, 包括化学修饰的脂蛋白 (如乙酰化低密度脂蛋白和氧化低密度脂蛋白)、多聚核糖核苷酸 (如 PolyI 和 PolyG, 但无 PolyA、PolyT 及 PolyC)、阴离子的磷脂 (如磷脂酰丝氨酸)、细菌脂多糖和硫酸多糖。尽管这些配基性质上都属于多聚阴离子, 但并非所有的多聚阴离子都可以作为 SR 的配基。

1 分类

目前已阐明一级结构的清道夫受体至少有五类 12 个亚型^[1] (表 1)。除了 SR-A 作为经典意义上的清道夫受体人们对其了解比较多外, 其余均在进一步探索中。当然在研究过程中, 还不断有新类型清道夫受体被人们所发现^[2]。

表 1. 清道夫受体分类

一般名称	分类	其它名称
SR-AI	SR-A	I 型清道夫受体, 乙酰 LDL 受体
SR-AII	SR-A	II 型清道夫受体, 乙酰 LDL 受体
MARCO	SR-A	-
SR-BI	SR-B	CLA-1、LLIMPII
CD-36	SR-B	GPIV, FAT
SR-CI	-	-
SR-CII	-	-
Macrosialin	SR-D	CD-68 (巨噬蛋白)
LOX-1	SR-E	SR-EI
FcγRII-B ₂	未分类	-

2 结构

人 A 类清道夫受体基因位于第 8 对染色体短臂, 其 DNA 有 11 个外显子, 与脂蛋白脂肪酶基因相似。氨基酸结构的不同使 A 类 SR 分为 SR-AI 与 SR-AII 两种亚型, 两型稍有区别: I 型含一个半胱氨酸区, 而 II 型则不含有半胱氨酸区, 两

型 SR 基本功能相同^[3]。两型蛋白结构基本相同, 均由三个相同的蛋白链单体聚合组成。共分胞浆域 (主要介导受体—配基入胞)、跨膜域、间隔域、α 螺旋盘曲域 (可促进蛋白三聚体的形成, 形成有 pH 值依赖性) 和胶原域 (负责结合脂蛋白) 五个区域。B 类清道夫受体位于第 12 对染色体上的 12q24.2-qter 位, 约有 75 000 bp, 包括 13 个外显子^[4]。另外还有特殊一些结构为其它 SR 所必需, 如 CD36 的转运与受体蛋白链内的二硫键的形成及个数有关。

3 调节

在体内 SR 的表达是不均一的^[5], 这就涉及到对 SR 表达的调节。A 类清道夫受体的基因结构已阐明, 在其 5' 端没有发现有类似低密度脂蛋白受体基因的胆固醇反应成分, 因此这类清道夫受体的表达与活性不受体内游离胆固醇水平的负反馈调节。研究表明在体内存在许多因素可以促进或抑制 SR 的活性, 细胞因子 (如巨噬细胞集落刺激因子) 和外源性化学物质可以促进单核细胞向巨噬细胞分化, 同时细胞表面表达清道夫受体, SR 的配基如氧化型低密度脂蛋白可促进并维持清道夫受体的表达; 但同样是 SR 的配基, 脂多糖却可以抑制 SR 的表达。另一些细胞因子如粒-巨噬细胞刺激因子对 SR 也有抑制作用。这些因素的作用机制包括局部和整体的反馈调节。在调节水平上既有基因水平上的调节也有非基因水平上的调节^[6]。细胞表面的 SR 与体内的某些配基结合后, 细胞会产生一些细胞因子, 而这些细胞因子又会反作用于 SR, 使其活性增强或减弱, 或者是表达增多或减少。实验表明在 THP-1 细胞株中, 细胞与乙酰化低密度脂蛋白孵育后可以生成转移生长因子, 而这种因子可以自动抑制 SR 的活性, 从而调节 SR 摄取配基的能力。另有实验证明清道夫受体的表达与细胞内磷酸化水平相关^[7]。当然, 作为一类受体, 它的调节与功能不是独立的, 而是溶于整个细胞网络的, 这一切使得其功能调节变得十分复杂。

4 功能

清道夫受体广泛的配基识别谱使其在功能上表现多样, 据报道 SR 与动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As)、宿主防御、细胞粘附和细胞增殖等细胞事件均有不同程度的关联。迄今为止, 人们很难对其功能下一确切定义。

1976年 Goldstein 发现巨噬细胞内的胆固醇大量蓄积是因为有一种糖蛋白受体可以无限制摄取化学修饰的低密度脂蛋白(在体内主要是氧化型低密度脂蛋白),而这个糖蛋白受体就是现在的 SR。许多证据表明,在 As 血管损伤处有 SR 的表达并且在斑块发展时表达增多,不断增多的受体表达导致巨噬细胞摄取氧化型低密度脂蛋白不断增多,最终形成泡沫细胞。在 As 病变中,除了巨噬细胞表面表达 SR 外,平滑肌细胞和内皮细胞表面也可适量表达 SR,并且对这些细胞的功能有不同程度的影响。SR 可以介导平滑肌细胞摄取氧化型低密度脂蛋白,从而使平滑肌细胞转变成泡沫样细胞,并导致细胞增殖或凋亡;另外 SR 还可以介导内皮摄取氧化型低密度脂蛋白,使内皮分泌多种细胞因子,最终导致血管系统的紊乱。

各类 SR 在 As 中所起的作用不尽相同。I 型与 II 型 SR-A 可与氧化型低密度脂蛋白结合,在泡沫细胞的形成中起重要的作用,而另一类 SR-A 即 Macrosialin 则不能结合氧化型低密度脂蛋白,因此与 As 的关系不是十分密切。此外新近又有实验表明还有 SR-A III 存在,它能结合氧化型低密度脂蛋白,但不能将之运往溶酶体,从而不能形成泡沫细胞。SR-B 中 SR-BI 除了结合氧化型低密度脂蛋白外还可结合低密度脂蛋白和高密度脂蛋白,这一现象提示 SR-BI 可能在正常的脂代谢中的作用机制不同于其它只能结合修饰形式低密度脂蛋白的 SR。CD36 是另一个 SR-B 亚型,它可与氧化型低密度脂蛋白结合,与泡沫细胞的形成密切相关,有些报道表明 CD36 是体内氧化型低密度脂蛋白的主要受体,此外它还能结合高密度脂蛋白和低密度脂蛋白,但无类似于 SR-BI 的脂代谢调节功能。SR-C 不能结合氧化型低密度脂蛋白。Macrosialin、LOX-1 以及 FCγRII-B₂ 也是 SR 超家族成员之一,能结合氧化型低密度脂蛋白,但非主要受体。以上事实表明在 SR 超家族中究竟谁能与氧化型低密度脂蛋白结合,以及究竟谁在 As 中起主要作用尚需人们进一步探索。

许多报道表明 SR 在非特异免疫方面起着重要作用。内毒素是 G⁻细菌外壳的重要组成成分,它可诱导内毒素休克,体内及体外实验都证明循环中的巨噬细胞可以清除或吞噬内毒素,SR-AI 和 SR-AII 在其中起关键作用。另外 SR-A 还可与脂膜酸——一种 G⁺细菌表面的多聚阴离子结合,由此介导细胞清除 G⁺细菌^[6];SR 还可与分支杆菌结合,参与结核病的病理过程;与石棉结合,参与石棉肺的发生发展,并与肺泡细胞的凋亡相关;SR 还可以介导巨噬细胞对利什曼原虫的杀伤。以上事实证明 SR 与识别和清除循环或组织中的异己成分密切相关。

5 清道夫受体与细胞信号转导及展望

越来越多的证据表明,作为一种受体,SR 除了能介导配基进入细胞外,它还在细胞内信号传导的过程中起着重要作用。有报道表明 SR-A 与配基结合以后可诱导尿激酶型纤溶酶原活化因子的表达^[6],这一反应依赖于蛋白激酶途径。实验中,研究人员应用了脂蛋白配基和非脂蛋白配基与 SR 共育,结果发现它们均能诱导酪氨酸蛋白的磷酸化,并可激活

蛋白激酶的活化,从而上调尿激酶型纤溶酶原活化因子的表达。特别是乙酰化低密度脂蛋白和岩藻多糖与人 THP-1 细胞的 SR 结合以后,可触发细胞内磷脂酶 C-γ1、PI3 激酶的活化。而酪氨酸激酶抑制剂可显著的降低 SR 诱导的酪氨酸蛋白磷酸化和 PKC 的活性以及 uPA 的表达。另有报道表明 PI-3 激酶在氧化型低密度脂蛋白诱导的巨噬细胞生长中起重要作用^[10]。其可能的机制是氧化型低密度脂蛋白的内移及代谢激活了潜在的有丝分裂原信号的活化以及细胞膜表面的整合蛋白偶联的信号途径,直接或间接的激活了细胞表面的生长因子受体,在经过自分泌或旁分泌的形式触发巨噬细胞的生长。研究中他们发现氧化型低密度脂蛋白与 THP-1 细胞共育后细胞内酪氨酸蛋白的磷酸化增加并且细胞内 PI-3 的活性增加了两倍。但相同剂量的乙酰化低密度脂蛋白却无此效应;另外他们还发现氧化型低密度脂蛋白可引起小鼠腹腔巨噬细胞同样的反应,20 μmol/L 的 Y294002 和 100 nmol/L 的 Wortmannin (PI3 的抑制剂)可以抑制 40% ~ 50% 的这种效应,提示 PI3 激酶可能参与部分氧化型低密度脂蛋白的有丝分裂效应。

此外 SR 还可与其它受体协同参与信号传递^[11]。SR-A 可与脂多糖结合蛋白、补体受体一同与脂多糖结合,由此介导脂多糖的内移及其信号的传递。CD36 可与 CD47、低密度脂蛋白受体相关蛋白 (LDL receptor-related protein, LRP) 偶联,共同结合血栓素 (thrombospondin-1, TSP-1),并介导其内移和信号传递。还有研究表明 Ca²⁺ 以及花生四烯酸可能参与乙酰化低密度脂蛋白诱导的肿瘤坏死因子-α 的生成。

与许多其它细胞膜内移型受体一样,SR-A 也遵循受体再循环机制。同步代谢实验结果表明,SR-A 从细胞膜表面结合配体后转运至溶酶体需时不到 10 min,这种高效率的转运提示受体的内移一定还受到某种精确机制的参与调控。在其它同种类型的受体中,其内移不是由受体胞浆域信号序列的引导(如低密度脂蛋白受体各运铁蛋白受体),就是由胞浆域的蛋白磷酸化反应所调节(如表皮生长因子受体和胰岛素受体)。目前尚未在 SR-A 的胞浆域中发现有内移信号序列的存在,但其一级结构表明每个单体的胞浆域含有 3 个可被磷酸化的丝氨酸/苏氨酸位点和 1 个酪氨酸磷酸化位点,受体配体的反应与这些位点磷酸化的关系尚不清楚。最近有报道氧化型低密度脂蛋白可促进巨噬细胞在体外生长,其作用机理与蛋白激酶 C 的活化有关,而与细胞内 Ca²⁺ 的增多无关^[12],此外乙酰化低密度脂蛋白与 SR 结合后可诱导细胞内几种小分子蛋白的酪氨酸磷酸化。上述结果提示 SR-A 本身可被磷酸化,且与细胞内信号转导密切相关。猜测可能配基与其相互作用以后,其构相发生改变引起其胞浆域磷酸化水平改变,继而引发细胞内某些信使分子的产生,此外也有可能与其它受体发生交联,协同起到信号转导的作用。

总之,目前对于 SR 与细胞内信号传递的研究还处于初级阶段,人们的认识还十分模糊,许多机制还有待于人们进一步发现。随着科技的发展人类对清道夫受体的认识将趋于明了。清道夫受体超家族在功能上相关,而在结构上却无相关性可循,很可能与其在进化过程中需要不断识别外来各种

致病原有关。

参考文献

- 1 Krieger M. The other side of scavenger receptors: pattern recognition for host defense. *Curr Opin Lipid*, 1997, **8**: 275-280
- 2 Otnad E, Parthasarathy S, Samband GR, et al. A macrophage receptor for oxidized low density lipoprotein distinct from the receptor for acetyl low density lipoprotein: Partial purification and role in recognition of oxidatively damaged cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, **92**: 1 391-395
- 3 Akiyo M, Makoto N, Hiroshige I, et al. Human macrophage scavenger receptors: Primary structure, expression, and localization in atherosclerotic lesions. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, **87**: 9 133-137
- 4 Gao G, Garcia CK, Wyne KL, et al. Structure and localization of the human gene encoding SR-BI/CLLA-1. Evidence for transcriptional control by steroidogenic factor 1. *J B C*, 1997, **272**: 33 067-068
- 5 Geng YJ, Kodama T, Hansson GK. Differential expression of scavenger receptor isoforms during monocyte-macrophage differentiation and foam cell formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1994, **14**: 798-806
- 6 Hsu HY, Andrew C, Hajjar DP, et al. Inhibition of macrophage scavenger receptor activity by tumor necrosis factor- α . *J B C*, 1996, **271**: 7 767-773
- 7 Fong LG. Modulation of macrophage scavenger receptor transport by protein phosphorylation. *J Lipid Res*, 1996, **37**: 574-587
- 8 Greenberg JW, Flischer W, Joiner KA, et al. Influence of lipoteichoic acid structure on recognition by the macrophage scavenger receptor. *Infect Immun*, 1996, **64**: 3 318-325
- 9 Hsu HY, Hajar DP, Falcone DJ, et al. Ligand binding to macrophage scavenger receptor-A induces urokinase-type plasminogen activator expression by a protein kinase-dependent signaling pathway. *J B C*, 1998, **273**: 1 240-246
- 10 Martens JS, Reiner NE, Velit PH, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase is involved in the induction of macrophage growth by oxidized low density lipoprotein. *J B C*, 1998, **273**: 4 915-920
- 11 Attilio R, Bernaardo T, Jodie B, et al. Scavenger receptor BI-a cell surface receptor for high density lipoprotein. *Curren Opin Lipid*, 1997, **8**: 181-188
- 12 Takeshi M, Masakazu S, Shozo K, et al. Two intracellular signaling pathways for activation of protein kinase C are involved in oxidized low-density lipoprotein-induced macrophage growth. *Arterioscler Thromb Vasc Bio*, 1997, **17**: 3 013-020

此文 1998-09-16 收到, 1999-01-20 修回)

此文编辑 朱雯霞)