

文章编号: 1004-0374(2009)01-0049-04

抑制性 IgG 受体 (Fc γ RIIB) 的免疫调节作用及意义

姚 忻, 闻玉梅*

(复旦大学上海医学院 教育部/卫生部医学分子病毒学重点实验室, 上海 200032)

摘要: Fc γ RIIB 作为低亲和力 IgG 受体介导对多种免疫细胞功能的负反馈调节。它的两种主要分子异构体 IIB1、IIB2 分布于不同的细胞表面并发挥不同的抑制效应。Fc γ RIIB 可以通过依赖和不依赖于其胞浆区 ITIM 结构域的方式抑制细胞的激活效应。Fc γ RIIB 在与 BCR 交联后, 抑制 BCR 与脂筏形成稳定结构, 并阻止 B 细胞的免疫突触形成。Fc γ RIIB 的表达失衡将导致自身免疫病、肿瘤和感染性疾病的发生发展。进一步研究阐明影响 Fc γ RIIB 受体表达或其信号传导机制的因素, 将有助于人们找到治疗和控制这些疾病的新方法。

关键词: 抑制性 IgG 受体; Fc γ RIIB; 免疫调节

中图分类号: R392.11 **文献标识码:** A

The immunoregulation of inhibitory IgG receptor (Fc γ RIIB)

YAO Xin, WEN Yu-mei*

(Key Laboratory of Medical Molecular Virology, Ministry of Education/Ministry of Health,
Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract: As the low-affinity IgG receptor, Fc γ RIIB regulates many immunocytes negatively. The two isoforms (B1 and B2) expressed on different leukocytes and have different functions. Fc γ RIIB can inhibit immunocyte activation via dependent or independent on its cytoplasmic ITIM motif. When cross-linked with B cell receptor, Fc γ RIIB destabilizes the association of the BCR with raft lipids and blocks immune synapse formation. An imbalanced expression of Fc γ RIIB can result in development of autoimmune diseases, tumor and infectious diseases. Further insight into the agents involved in the expression of Fc γ RIIB and its signaling pathway may contribute to yield effective treatment for these diseases in the future.

Key words: inhibitory IgG receptor; Fc γ RIIB; immunoregulation

抗体 Fc γ 的受体 (Fc γ R) 是一群主要表达于白细胞表面的糖蛋白, 属于免疫球蛋白超家族成员。小鼠的 Fc γ R 有 Fc γ RI、Fc γ RII、Fc γ RIII、Fc γ RIV 四个亚群。人和灵长类的 Fc γ R 系统相对比较复杂, 有 Fc γ RI、Fc γ RII、Fc γ RIII 三个亚群。每一个亚群都存在几种亚类和不同的 RNA 剪接异构体。Fc γ R 在功能上可以分为活化性受体和抑制性受体两类。前者大都通过偶联含有免疫受体酪氨酸激活基序 ITAM 的 γ 二聚体传递活化信号; 后者则主要通过自身分子胞浆区的免疫受体酪氨酸抑制基序 ITIM 传导抑制信号。Fc γ RIIB 作为目前唯一发现的抑制性 Fc γ R, 在天然免疫和适应性免疫反应的负性调节方

面发挥重要作用。现就其研究进展作简要综述。

1 Fc γ RIIB 的分子结构和相关功能

人类的 Fc γ RII (CD32) 是分子量约为 40kDa 的单链糖蛋白分子, 主要结合 IgG1 和 IgG3 亚类与抗原形成的复合物, 是一类低亲和力的 IgG Fc 受体。人 Fc γ RII 的 A、B、C 三个亚型由三个基因编码, 并且存在多个异构体分子^[1]。其中 Fc γ RIIA 和 IIC 为活

收稿日期: 2008-09-17; 修回日期: 2008-10-29

基金项目: 艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治科技重大专项 (2008ZX10201)

* 通讯作者: ymwen@shmu.edu.cn

活化性受体, 而 $Fc\gamma RII B$ 为抑制性受体。小鼠的 $Fc\gamma RII B$ 基因结构和功能与人类相似, 但是没有活化性 $Fc\gamma RII A$ 和 IIC 受体。人和小鼠的 $Fc\gamma RII B$ 分子胞外有 2 个免疫球蛋白样功能域, 胞浆区由 3 个外显子编码。人和小鼠的 $Fc\gamma RII B$ 都存在两种主要的异构体分子 B1 和 B2, 并且 $Fc\gamma RII B2$ 都比 $Fc\gamma RII B1$ 缺少一段胞浆近膜端外显子编码的氨基酸序列。人类缺少 19 个氨基酸, 而小鼠缺少 47 个氨基酸。这段序列与受体介导抗原抗体复合物的内吞能力有关^[2]。人和小鼠的 $Fc\gamma RII B$ 胞浆区还含有 ITIM 基序, 这段由 C3 外显子编码的高度保守的 13 个氨基酸序列含有一个共同抑制性基序 I/VxYxxL 序列, 使其在与 BCR、 $Fc\epsilon RI$ 、 $Fc\gamma RIII$ 等活化性受体交联后, 抑制其 ITAM 传递活化信号^[3]。

2 $Fc\gamma RII B$ 的细胞分布和信号传导机制

$Fc\gamma RII B$ 受体在除 NK 细胞和 T 细胞以外的几乎所有白细胞表面表达^[4]。 $Fc\gamma RII B1$ 主要表达于 B 细胞表面, 对 B 细胞的激活、增殖和产生抗体都有抑制功能。 $Fc\gamma RII B2$ 主要表达于单核细胞、中性粒细胞和单核细胞来源树突状细胞, 具有较强的复合物吞噬功能, 调节炎症性反应和细胞因子释放^[5]。 $Fc\gamma RII B$ 和其他含有 ITAM 的活化性受体交联时, 其胞浆的 ITIM 可以通过两条信号传导途径分别抑制细胞的激活和增殖(图 1)。首先, 活化性受体活化的

Src 家族蛋白酪氨酸激酶 Lyn 将 ITIM 结构域的酪氨酸磷酸化, 使其形成 SH2 识别的结构域, 导致招募肌醇磷酸酶(SHIP)和 SHP-1 等分子。SHIP 使 3, 4, 5 磷脂酰肌醇三磷酸(PIP3)水解脱磷酸, 进而阻止 PIP3 招募含有 PH(pleckstrin homology) 结构域的蛋白, 如 Bruton 酪氨酸激酶(BTK)和磷脂酶 $C\gamma$ (PLC γ) 聚集至细胞膜, 减少细胞内钙离子水平的增加, 相关激酶参与的细胞活化效应受到抑制, 如 ADCC、吞噬作用、细胞因子释放和抗体产生减少^[6]。其次, ITIM 传导可以不需要 SHIP, 而依靠接头蛋白 Dok 的活化和 MAP 激酶来抑制细胞增殖^[7]。另外, $Fc\gamma RII B1$ 还可以通过不依赖 ITIM 的信号传导方式导致 B 细胞凋亡。 $Fc\gamma RII B1$ 自身受体的聚集, 依赖于 c-Ab1 家族激酶成员传导信号^[8]。这种方式可以使机体清除一些表面不表达 BCR 的长寿浆细胞, 保持自身免疫耐受状态。

3 $Fc\gamma RII B$ 的免疫调节功能

$Fc\gamma RII B$ 和 PIR-B、KIRs、CTLA-4、PD-1、CD22 等受体都属于免疫抑制性受体, 这些抑制性受体都具有类似的抑制性功能结构域 ITIM, 与活化性受体相对应, 参与调节多种效应细胞的免疫应答平衡。 $Fc\gamma RII B$ 作为多种白细胞表面的唯一 $Fc\gamma R$ 抑制性受体, 其参与细胞的免疫调节功能正受到日益关注。

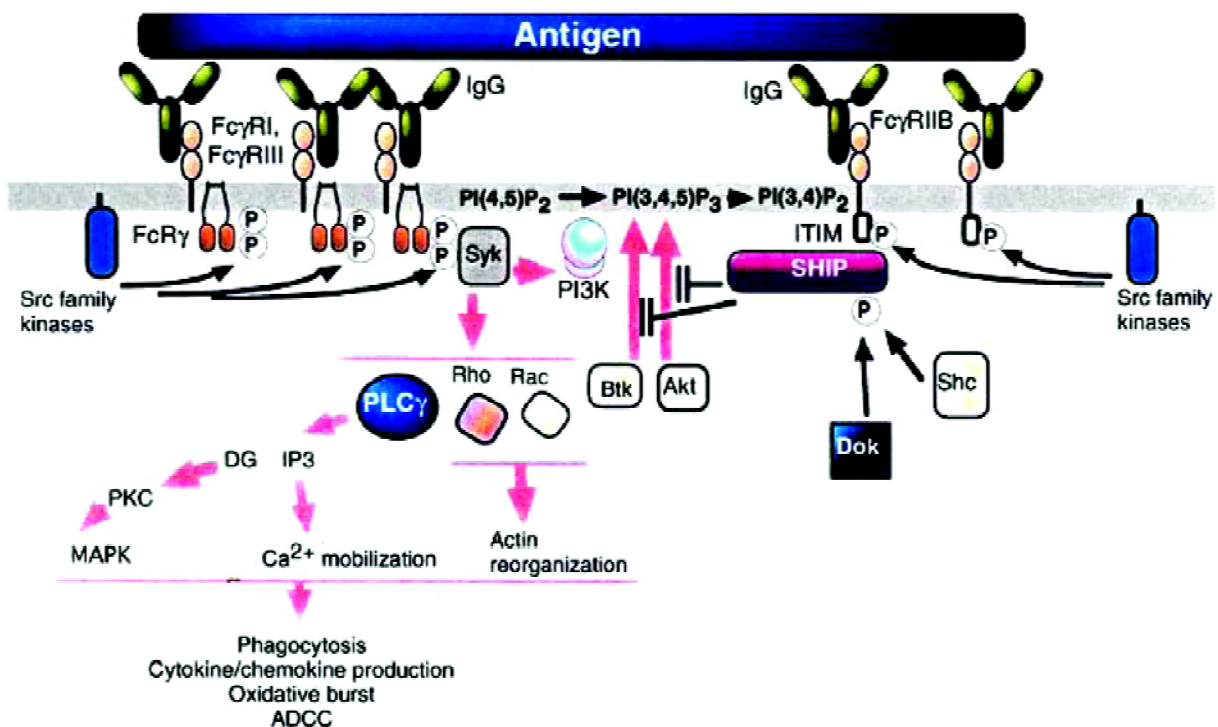


图1 $Fc\gamma R$ 细胞内免疫受体酪氨酸激活基序 ITAM 和免疫受体酪氨酸抑制基序 ITIM 信号传导模式图^[18]

3.1 Fc γ RIIB1 对B细胞的免疫调节作用 机体正常产生的特异性抗体可以有效地清除外来病原体和机体突变细胞。然而, 过量产生的抗体却可导致发生多种自身免疫病。最近几年研究表明, Fc γ RIIB 是抑制B细胞激活的关键受体^[9]。Fc γ RIIB mRNA 的低表达或基因敲除小鼠, 都表现为自身免疫病易感或原有自身免疫病加重趋势。而且, 最新的影像技术发现, 抗原诱导BCR传导活化信号包括BCR聚集成簇, 脂筏选择性暂时联结BCR簇形成稳定结构, 最终BCR簇集中形成免疫突触。通过荧光共振能量传递和活细胞成像技术发现, Fc γ RIIB在与BCR交联后, 可以使BCR簇和脂筏的联结不稳定, 进而阻断BCR形成免疫突触^[10]。

3.2 Fc γ RIIB对树突状细胞的免疫调节作用 人DC表面同时表达激活性Fc γ RIIA和抑制性受体Fc γ RIIB, 两者之间的相互调节成为DC启动免疫应答或免疫耐受的因素之一。树突状细胞(DC)能够通过激活性Fc γ R内吞抗原抗体复合物。激活性受体交联后, 诱导DC成熟。成熟的DC同时促进MHC I类和II类分子递呈抗原, 有效地诱导CD4⁺辅助性T细胞和CD8⁺杀伤性T细胞对特异性抗原的免疫应答^[11]。敲除了Fc γ RIIB基因的人DC在和抗原抗体孵育后能够更有效地刺激自身的混合淋巴细胞。Fc γ RIIB也被认为可以降低DC摄取复合物和释放细胞因子, 减少DC表面的共刺激因子表达。同时, 体外研究表明, DC激活性受体和抑制性受体的表达也受一些炎症介质和细胞因子的影响, 如前列腺素E2(PGE-2)可以降低Fc γ RIIB的表达, 但不明显影响Fc γ RIIA的表达^[12]。然而, 具有争议的是, 在小鼠的DC研究中发现, 没有Fc γ RIIB表达的DC摄取免疫复合物和刺激T细胞的能力明显降低, 抗体生成能力也降低。而且缺少激活性Fc γ R受体 γ 链, 单独表达Fc γ RIIB受体的DC, 表现出免疫复合物摄取、T细胞刺激和抗体生成能力明显增强^[13]。因此, Fc γ RIIB对于DC在摄取免疫复合物以后的免疫应答调节作用尚有不同观点。有学者认为是人类和小鼠Fc γ RIIB的基因结构差异导致了两者在功能上的明显不同。当然, 进一步的研究将有助于阐明这些现象。

3.3 Fc γ RIIB对不同亚类的IgG的免疫调节作用 研究发现, 不同的IgG亚类与不同的Fc γ R亲和力不同。例如, 小鼠的激活性受体Fc γ RIV和IgG2a或IgG2b有中等亲和力, 而不与IgG1或IgG3结合。

Fc γ RIIB和IgG2a或IgG2b的亲和力较低。因此, 有学者提出不同IgG亚类和激活性受体或抑制性受体结合的亲和力比值(A/I-ratio)概念, 如IgG1类抗体结合的激活性受体为Fc γ RIII, 抑制性受体为Fc γ RIIB。Fc γ RIIB的A/I比值为0.1, 因此IgG1被认为是受Fc γ RIIB最严格调控的IgG亚类。而IgG2a和IgG2b的A/I比值分别为70和7, 这两种抗体亚类被推测为更具激活功能的亚类^[14]。

3.4 Fc γ RIIB与疾病的关系 Fc γ RIIB作为细胞表面重要的抑制性调控受体, 同时参与天然免疫和适应性免疫应答的调节。Fc γ RIIB的过度表达或表达低下都会对机体免疫反应产生不利影响, 导致疾病发生。研究发现, 在B细胞表面过度表达Fc γ RIIB的转基因小鼠, 其T细胞依赖性抗体生成明显减少, 可以降低小鼠胶原性关节炎(CIA)和系统性红斑狼疮(SLE)的发生。而在巨噬细胞上过度表达Fc γ RIIB的转基因小鼠, 对CIA和SLE的发生没有明显影响, 而肺炎链球菌的感染死亡率却明显升高^[15]。可见Fc γ RIIB在不同细胞上的调节功能异常, 可以导致不同的疾病发生。另外, Fc γ RIIB的过度表达与肿瘤发生的关系也受到关注。Fc γ RIIB基因敲除小鼠的抗肿瘤ADCC作用更强, 并能有效阻止肿瘤增大。在抗肿瘤治疗中, 所需的药物剂量更少^[16]。临床上也有调节Fc受体治疗类风湿关节炎的研究。活动性类风湿关节炎患者体外单核细胞功能亢进并且激活性Fc γ R表达增加, 而转染促进抑制性Fc γ RIIB表达可以抑制单核细胞活化。抗-TNF α 单克隆抗体治疗可以使类风湿关节炎患者中性粒细胞激活性Fc γ RIIA和抑制性Fc γ RIIB表达发生相对改变, 同时患者炎症减轻。结果表明, 通过TNF α 阻断治疗, 部分类风湿关节炎患者可以提高粒细胞激活阈值并且恢复激活性和抑制性Fc γ R表达平衡^[17]。

4 小结和展望

总之, Fc γ RIIB参与的免疫负性调控与自身免疫病、肿瘤和感染性疾病的发生发展关系密切^[18]。Fc γ RIIB在调控免疫反应的同时也受到多种外界因素的影响, 如一些细胞因子可以上调激活性受体, 减少抑制性受体Fc γ RIIB表达水平等。进一步阐明调节修饰Fc γ RIIB基因表达的因素和Fc γ RIIB发挥功能的信号传导通路关节点, 将有助于在应用抗体或抗原-抗体复合物预防与治疗疾病时阐明作用的机理。此外, 通过寻找一些基因表达调控剂和药靶点, 主动干预Fc γ RIIB的异常表达, 将可能在治疗自身免

疫性疾病或肿瘤中提供新的切入点。

[参 考 文 献]

- [1] Van de Winkel JG, Capel PJ. Human IgG Fc receptor heterogeneity: molecular aspects and clinical implications. *Immunol Today*, 1993, 14(5): 215-21
- [2] Budde P, Bewarder N, Weinrich V, et al. Tyrosine-containing sequence motifs of the human immunoglobulin G receptors FcRIIb1 and FcRIIb2 essential for endocytosis and regulation of calcium flux in B cells. *J Biol Chem*, 1994, 269(48): 30636-44
- [3] Bruhns P, Vely F, Malbec O, et al. Molecular basis of the recruitment of the SH2 domain-containing inositol 5-phosphatases SHIP1 and SHIP2 by Fc gamma RIIB. *J Biol Chem*, 2000, 275(48): 37357-64
- [4] Nimmerjahn F, Ravetch JV. Fc gamma receptors: old friends and new family members. *Immunity*, 2006, 24(1): 19-28
- [5] Pricop L, Redecha P, Teillaud JL, et al. Differential modulation of stimulatory and inhibitory Fc gamma receptors on human monocytes by Th1 and Th2 cytokines. *J Immunol*, 2001, 166(1): 531-7
- [6] Bolland S, Ravetch JV. Inhibitory pathways triggered by ITIM-containing receptors. *Adv Immunol*, 1999, 72: 149-77
- [7] Tamir I, Stolpa JC, Helgason CD, et al. The Ras GAP2 binding protein p62dok is a mediator of inhibitory Fc gamma RIIB signals in B cells. *Immunity*, 2000, 12(3): 347-58
- [8] Tzeng SJ, Bolland S, Inabe K, et al. The B cell inhibitory Fc receptor triggers apoptosis by a novel c-Abl-family kinase dependent pathway. *J Biol Chem*, 2005, 280(42): 35247-54
- [9] Nimmerjahn F, Ravetch JV. Fc gamma receptors: old friends and new family members. *Immunity*, 2006, 24(1): 19-28
- [10] Sohn HW, Pierce SK, Tzeng SJ. Live cell imaging reveals that the inhibitory Fc_γRIIB destabilizes B cell receptor membrane-lipid interactions and blocks immune synapse formation. *J Immunol*, 2008, 180(2): 793-9
- [11] Regnault A, Lankar D, Lacabanne V, et al. Fc gamma receptor-mediated induction of dendritic cell maturation and major histocompatibility complex class I-restricted antigen presentation after immune complex internalization. *J Exp Med*, 1999, 189(2): 371-80
- [12] Guriec N, Daniel C, Ster KL, et al. Cytokine-regulated expression and inhibitory function of Fc gamma RIIB1 and -B2 receptors in human dendritic cells. *J Leukoc Biol*, 2006, 79(1): 59-70
- [13] Yada A, Ebihara S, Matsumura K, et al. Accelerated antigen presentation and elicitation of humoral response *in vivo* by Fc gamma RIIB- and Fc gamma RI/III-mediated immune complex uptake. *Cell Immunol*, 2003, 225(1): 21-32
- [14] Nimmerjahn F, Ravetch JV. Divergent immunoglobulin G subclass activity through selective Fc receptor binding. *Science*, 2005, 310(5735): 1510-2
- [15] Brownlie RJ, Lawlor KE, Niederer HA, et al. Distinct cell-specific control of autoimmunity and infection by Fc gamma RIIB. *J Exp Med*, 2008, 205(4): 883-95
- [16] Clynes RA, Towers TL, Presta LG, et al. Inhibitory Fc receptors modulate *in vivo* cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med*, 2000, 6(4): 443-6
- [17] Belostocki K, Pricop L, Redecha P, et al. Infliximab treatment shifts the balance between stimulatory and inhibitory Fc gamma receptor type II isoforms on neutrophils in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(2): 384-8
- [18] Takai T, Nakamura A, Akiyama K. Fc receptors as potential targets for the treatment of allergy, autoimmune disease and cancer. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*, 2003, 3(3): 187-97