

文章编号: 1004-0374(2009)03-0434-04

## 鱼类Fc受体研究

邵茜, 安利国, 杨桂文\*

(山东师范大学 生命科学学院 动物抗性重点实验室, 济南 250014)

**摘要:** Fc受体是免疫细胞表面一种重要受体分子, 通过与免疫球蛋白Fc段结合触发多种生物学功能, 是联系体液免疫和细胞免疫的桥梁。部分硬骨鱼中已经发现了Fc受体, 在斑马鱼、斑点叉尾鲷和鲤鱼中都克隆到了Fc受体的 $\gamma$ 亚基, 在鲨鱼和大西洋鲑中证明有能够与免疫球蛋白结合的Fc受体存在, 并在斑点叉尾鲷、河豚和虹鳟中存在着类似 $\alpha$ 亚基的Fc受体。对鱼类Fc受体的发现和研究必将为了解鱼类的免疫机制及免疫进化提供重要的资料。

**关键词:** Fc受体; 鱼类; 免疫

**中图分类号:** Q71; Q959.4 **文献标识码:** A

## Advances in the Fc receptor of teleosts

SHAO Qian, AN Li-guo, YANG Gui-wen\*

(Key Laboratory of Animal Resistance, College of Life Sciences, Shandong Normal University, Jinan 250014, China)

**Abstract:** Fc receptors (FcRs) of immunoglobulins on immune cell play an important role in immune system by providing a link between antibody-antigen complexes and the effect cell. FcRs supply an essential link between humoral and cellular immunity. FcRs have been cloned in teleost fish, the  $\gamma$  subunit of Fc receptor has been cloned from zebrafish, catfish and common carp, while the subunits binding to immunoglobulins have been identified from shark, atlantic salmon, catfish, fugu and rainbow trout. Identification of subunits of the Fc receptors could lead to a farther investigation of the immune mechanism in teleosts and the phylogeny of Fc receptors.

**Key words:** Fc receptors (FcRs); teleosts; immunity

用木瓜蛋白酶消化能够使免疫球蛋白的两条重链在铰链区二硫键的N末端切断, 生成3个片段, 其中两个分子量相同的, 保留了特异结合抗原的功能, 称为Fab (fragment antigen-binding) 段, 另一个在冷藏后形成结晶, 称Fc (fragment crystalized) 片段。它是免疫球蛋白与效应分子或细胞相互作用的部位。Fc受体 (Fc receptor, FcR) 是一类定位于效应细胞表面通过与免疫球蛋白Fc片段特异结合并触发细胞活动<sup>[1]</sup>, 发挥各种生物学功能的受体, 能够触发细胞的多种免疫学效应, 如调理吞噬、清除免疫复合物、介导ADCC (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, 抗体依赖的细胞毒作用)、介导免疫抑制作用、介导I型超敏反应和炎性介质的释

放等等。在哺乳动物中各种免疫球蛋白对应的Fc受体都有了较为详尽地了解, 但是鱼类中Fc受体的研究还很少。近年来, 随着对鱼类免疫球蛋白及多聚免疫球蛋白的研究越来越深入, Fc受体的研究显得越来越重要。本文仅就鱼类中发现的Fc受体作一综述。

### 1 Fc受体概述

能够与免疫球蛋白Fc段结合的受体分为两类, 一类与免疫球蛋白结合后, 将免疫球蛋白转运到发

收稿日期: 2008-12-12; 修回日期: 2009-01-15

基金项目: 国家自然科学基金(30070586); 山东省自然科学基金(Y2007D37)

\*通讯作者: E-mail: yanggw@sdnu.edu.cn

挥作用的部位, 即参与免疫球蛋白的转运, 包括新生FcR(neonatal Fc receptor, FcRn)和多聚免疫球蛋白受体(poly-immunoglobulin receptor, pIgR), 它们分别转运 IgG 和多聚的 IgA 及 IgM; 另一类主要分布于免疫细胞表面, 与免疫球蛋白结合后介导多种免疫功能, 如 ADCC 及调理吞噬作用等。常见的 FcR 有 FcγRI、FcγRIIA、FcγRIIB、FcγRIIIA、FcγRIIIB、FcαR、FcεRI、FcεRII, 它们分别是 IgG、IgA 和 IgE 的 Fc 受体。

Fc受体多是一个多亚基的复合体来发挥功能的, 一般由 1 到 3 个亚基构成: α、β 和 γ 二聚体。其中只有 α 亚基能与免疫球蛋白 Fc 段结合, 该亚基多为免疫球蛋白超家族, 大多是跨膜蛋白, 胞外区一般有 2 到 3 个免疫球蛋白 C2 样结构域和几个 N-连接的糖基化位点; 跨膜区比较保守, 而且对其功能有重要作用, β 亚基不能单独完成信号转导, 仅对传递给 γ 链的信号起到了放大作用<sup>[2]</sup>, γ 链与下游信号转导有关。Fc 受体通过结合特异的配体

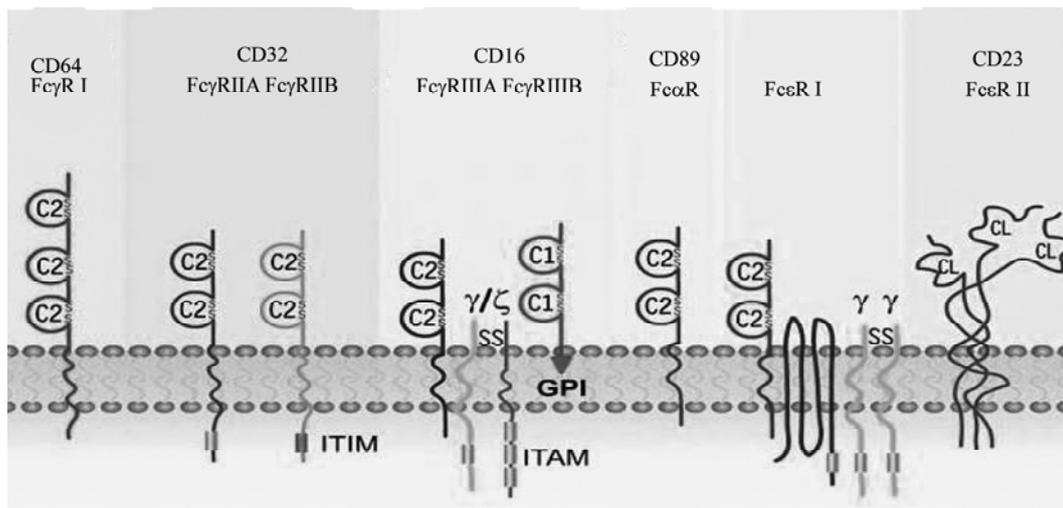


图1 部分Fc受体结构示意图<sup>[3]</sup>

而完成受体的组装并发挥调节功能。

不同物种中的Fc受体尽管在基因序列和功能上相似, 但是也有一些显著特征<sup>[4]</sup>, 例如在牛中就有一种 FcγR 属于一种新的基因家族<sup>[5,6]</sup>, 猪中发现的 FcγRIIIA 与抗菌蛋白中的组织蛋白酶家族有明显的同源性<sup>[7]</sup>。

非哺乳动物中禽类、爪蟾和鱼类中也发现了 Fc 受体的同源物, Taylor 等<sup>[8]</sup>在鸡的单核细胞中克隆到了一种与哺乳动物 Fc 受体家族同源的鸟类 Fc 受体, 被命名为 chFcR/L。另外, 利用生物信息学的手段在非洲爪蟾 (*Xenopus laevis*) 中克隆得到了信号转导相关的 FcRγ 亚基 (GenBank AF499689) <sup>[9]</sup>。

## 2 鱼类 FcRγ 亚基

2000年, Fujiki 等<sup>[10]</sup>从鲤鱼 (*Cyprinus carpio* L.) 头肾的抑制消减杂交 cDNA 文库中筛选得到一个类似哺乳动物 FcεRγ 基因 (GenBank AB013381), 经分析该序列与小鼠的 FcεRγ 氨基酸序列有 39.3% 的同源性, 与人、大鼠和豚鼠 FcεRγ 氨基酸序列的同源性都达到 40.4%。这是第一次在非哺乳动物中克隆

得到 FcR 亚基, 该受体的 cDNA 序列由 539 个碱基对组成, 其中包括 47bp 的 5' 非翻译区和 222bp 的 3' 非翻译区, 其开放阅读码框编码 89 个氨基酸, 其中前 19 个氨基酸编码一段信号肽, 23—45 个氨基酸是其跨膜区, 在跨膜区有一个带负电的天冬氨酸, 是与 α 亚基跨膜区的精氨酸或组氨酸相互作用的。这是与哺乳动物相同的, 如 FcγRI 分子跨膜区的组氨酸与 γ-γ 链跨膜区的天冬氨酸相互作用, 而 FcαR 分子在相同的位置有一个精氨酸残基, 也是与 γ-γ 链跨膜区的天冬氨酸相互作用有关。FcRγ 亚基是一个一次跨膜的蛋白, 第 63—83 个氨基酸是 FcRγ 发挥生物学作用的关键区域 ITAM 基序 (immunoreceptor tyrosine-based activation motifs, 免疫受体酪氨酸活化基序) <sup>[11]</sup>。

GenBank 中比对发现斑点叉尾鲷 (*Ictalurus punctatus*) 中 FcεRγ 序列 (GenBank AF538721), 序列分析表明其与鲤鱼的 FcRγ 非常相似, 两者氨基酸序列的同源性达 56%, 与大西洋鲑 (*Salmo salar*) 的氨基酸 (ACI69533) 序列同源性为 49%; Shen 等<sup>[12]</sup>利用

生物信息学的手段对斑点叉尾鲷 EST 数据库进行分析, 扩增得到了另一种 Fc $\mu$ R $\gamma$ -like (GenBank AF543420) 序列, 这两种斑点叉尾鲷的 Fc $\mu$ R $\gamma$  氨基酸同源性的 47.3%, 与上文中鲤鱼 Fc $\mu$ R $\gamma$  氨基酸同源性的 42%。序列分析显示其与人和小鼠的氨基酸同源性分别为 58% 和 52%。

Yoder 等<sup>[13]</sup> 利用已知的斑点叉尾鲷 FcR $\gamma$  和 FcR $\gamma$ L 序列通过 tBLASTn 比对并扩增得到两个编码 FcR $\gamma$  的 EST 序列, 用 RACE 方法得到全长的 FcR $\gamma$  序列 (GenBank EF158447) 和 FcR $\gamma$ L 序列 (GenBank EF601085), 它们与人的 FcR $\gamma$  序列同源性分别为 44% 和 40%。

现有数据表明, 这几种鱼类的 FcR $\gamma$  亚基在序列上与哺乳类同源, 结构上与哺乳类也十分相似, 都包含了信号肽、跨膜区和胞内的 ITAM 基序 (YXXLX<sub>6-8</sub>YXXL)<sup>[14]</sup>。由于 ITAM 基序是 FcR $\gamma$  亚基进行信号转导, 发挥生物学作用的关键区域, 因此, 我们可以推断鱼类的 FcR $\gamma$  与哺乳类的 FcR $\gamma$  不仅结构相似, 而且具有相似的功能。

斑马鱼 (*Danio rerio*) 等的 FcR $\gamma$  和 FcR $\gamma$ -L 两大家族在进化关系上有 54% 的同源性, 而鲤鱼中发现的 FcR $\gamma$  与哺乳类的同源性比其他鱼类与哺乳类 FcR $\gamma$  的同源性要低, 仅有 40%, 而且在斑点叉尾鲷和斑马鱼中都克隆得到了不同的 FcR $\gamma$ , 由此推断鲤鱼中可能也存在另一种保守性更强的 FcR $\gamma$  亚基。

### 3 鱼类 FcR $\alpha$ 亚基

Haynes 等<sup>[15]</sup> 通过 EA 玫瑰花环实验证明在鲨鱼的白细胞中分布着 IgM 的 FcR, O' Dowd 等<sup>[16]</sup> 发现大西洋鲑的外周血细胞能够通过一种抗体依赖的途径与免疫复合物结合, 这些都显示在鱼类中存在着类似  $\alpha$  亚基的 FcR, 能够与免疫球蛋白的 Fc 段结合。Shen 等<sup>[12]</sup> 研究发现斑点叉尾鲷的 IgM 能够与其自然杀伤样细胞表面结合, 这种能够与斑点叉尾鲷 IgM 结合的受体相对分子质量大约为 64k, 与哺乳动物中 IgM 的 Fc 受体相对分子质量接近 (60k 左右), 并介导抗体依赖的细胞毒作用, 表明在斑点叉尾鲷中存在着类似哺乳类的有活性的 Fc $\mu$ R。

2006 年, Stafford 等<sup>[17]</sup> 在斑点叉尾鲷中克隆得到一种 FcRL 基因, 命名为 IpFcRI, 这是第一次在变温动物中克隆得到能够与免疫球蛋白 Fc 段结合的 FcR, 该受体是由单拷贝基因编码的一种可溶性的蛋白, 它与哺乳动物的 Fc 受体在结构和进化上都有同源性, 而且 Fc 结合区序列还相当保守。

IpFcRI 是根据哺乳类的 Fc 受体 CD16、CD32 和 CD64 的序列在斑点叉尾鲷的 EST 数据库中找到。IpFcRI 的 cDNA 共 1 409 个碱基, 其中包括 933bp 的开放阅读框编码 311 个氨基酸, 这个多肽包括 19 个氨基酸的信号肽, 在剩余的 292 个氨基酸中包含了 3 个免疫球蛋白样区, 其成熟蛋白相对分子质量 32.77k, 在肽链中发现了 5 个 N 连接的糖基化位点, 其中 2 个位于第一个免疫球蛋白样区, 1 个位于第二个免疫球蛋白样区, 另外两个位于第三个免疫球蛋白样区。这些特点都与哺乳动物的 Fc $\gamma$ RI $\alpha$  相似, 但是 IpFcRI 并没有跨膜区和胞内区, 其第三个免疫球蛋白样区终止于第 290 个氨基酸残基, C 端剩余的 19 个氨基酸残基并不形成特殊的结构, 其显著的特点就是序列中没有 GPI 锚定的位点, 所以 IpFcRI 是以分泌形式存在的。

Fc 受体以膜受体和可溶受体的形式存在, 可溶性的 Fc 受体是由于选择性剪切或者蛋白酶裂解形成的。可溶的 Fc 受体仍然对免疫球蛋白有亲和力, 而且能够展示多种生物学功能<sup>[18]</sup>。

通过序列比对分析发现在河豚 (*Takifugurubripes*) 和虹鳟 (*Oncorhynchus mykiss*) 中都存在着 IpFcRI 的类似序列, 这些相关序列大约有 21% - 33% 的同源性, 并且在第一个和第二个免疫球蛋白样区氨基酸序列有更高的保守性。在黑青斑河豚 (*Tetraodon nigroviridis*) 中, 其氨基酸序列在第三个免疫球蛋白样区就终止了。经分析鲑鱼和河豚的序列都编码了全长的蛋白序列, 但是也都和斑点叉尾鲷一样, 其 Fc 受体没有跨膜区和胞内区。Fc 受体以可溶的形式存在并不是只存在于斑点叉尾鲷中, 研究表明斑点叉尾鲷中的这种 Fc 受体同哺乳动物中一样也具有与免疫球蛋白结合的功能。

研究发现鱼类和哺乳类 Fc 受体有一个共同的免疫球蛋白结构域, 表明不同动物 Fc 受体可能是由共同的祖先通过基因重复和重组进化而来的<sup>[19]</sup>。

### 4 问题与展望

虽然在鱼类中已经克隆得到了部分 FcRs, 并且这些 FcRs 比较保守, 在序列结构与功能上都与哺乳类相似, 但是仍然存在着许多问题没有解决: (1) 在鱼类中发现的 Fc 受体的种类还很少。在鲨鱼、斑点叉尾鲷、大西洋鲑等外周血细胞中发现了能够和免疫球蛋白相结合的 Fc 受体, 但是还没有克隆到它们的基因, 而且在鱼类中还发现存在着 IgD<sup>[20]</sup> 和 IgT<sup>[21]</sup>。在哺乳类中也存在 IgD 的 Fc 受体, 但

是这些Fc受体是否也存在于鱼类中, 鱼类的Fc受体到底分为几种, 还有待于进一步研究。(2) 鱼类的Fc受体包括哪些亚基尚不清楚, 鱼类缺乏IgE, 但是硬骨鱼类可以发生I型超敏反应, 超敏反应是由IgE的Fc受体介导的信号所触发的, 而且序列比对分析显示已经克隆到的鱼类FcεRγ与哺乳类的FcεRγ同源。在人类中FcεRI是由αβγ<sub>2</sub>四聚体或αγ<sub>2</sub>三聚体构成的, 所以我们认为在鱼类中不仅存在FcεRγ的同源物, 应该也存在与免疫球蛋白Fc段结合的α亚基, 甚至是对信号起放大作用的β亚基<sup>[22, 23]</sup>。但是这些还需要进一步的验证。(3) 鱼类Fc受体在各种免疫细胞的分布尚不清楚, 而确定鱼类Fc受体存在于何种细胞表面有助于对其功能的深入了解。

#### [参 考 文 献]

- [1] Däeron M. Fc receptor biology. *Annu Rev Immunol*, 1997, 15:203-34
- [2] Ravetch JV, Bolland S. IgG Fc receptors. *Annu Rev Immunol*, 2001, 19:275-90
- [3] Jin BQ. Cellular and molecular immunology[M]. Beijing: Science Publisher, 2004
- [4] Kacsokovics I. Fc receptors in livestock species. *Vet Immunol Immunopathol*, 2004, 102:351-62
- [5] Zhang G, Young JR, Tregaskes CA, et al. Identification of a novel class of mammalian Fcγ receptor. *Immunology*, 1995, 155:1534-41
- [6] Zhang G, Young JR, Tregaskes CA, et al. Cattle Fcγ RII: molecular cloning and ligand specificity. *Immunogenetics*, 1994, 39: 42-7
- [7] Sweeney SE, Kim YB. Identification of a novel Fcγ RIIIα-associated molecule that contains significant homology to porcine cathelin. *Immunology*, 2004, 172:1203-12
- [8] Taglor AI, Gould HJ, Sutton BJ, et al. The first avian Ig-like Fc receptor family member combines features of mammalian FcR and FCRL. *Immunogenetics*, 2007, 59:323-8
- [9] Guselmokov SV, Bell A, Najakshin AM, et al. Signaling FcRγ and TCRδ subunit homologs in the amphibian *Xenopus laevis*. *Dev Comp Immunol*, 2003, 27: 727-33
- [10] Fujiki K, Shin DH, Nakao M, et al. Molecular cloning and expression analysis of carp (*Cyprinus carpio*) interleukin-1β, high affinity immunoglobulin E Fc receptor γ subunit and serum amyloid A. *Fish Shellfish Immunol*, 2000, 10:229-42
- [11] Isakoy N. Immunoreceptor tyrosine-based activation motif (ITAM), a unique module linking antigen and Fc receptors to their signaling cascades. *J Leukoc Biol*, 1997, 61:6-16
- [12] Shen L, Stuge TB, Evenhuis JP, et al. Channel catfish NK-like cells are armed with IgM via a putative FcμR. *Dev Comp Immunol*, 2003, 27:699-714
- [13] Yoder JA, Orcutt TM, Traver D, et al. Structural characteristics of zebrafish orthologs of adaptor molecules that associate with transmembrane immune receptors. *Gene*, 2007, 15: 401(1-2): 154-64
- [14] Isakov N. ITAMs: immunoregulatory scaffolds that link immunoreceptors to their intracellular signaling pathways. *Receptors Channels*, 1998, 5:243-53
- [15] Haynes L, Fuller L, McKinney EC. Fc receptors for shark IgM. *Dev Comp Immunol*, 1998, 12: 561-71
- [16] O'Dowd AM, Ellis AE, Secombes CJ. Binding of immune complexes to atlantic salmon peripheral blood leukocytes. *Dev Comp Immunol*, 1998, 22: 439-48
- [17] Stafford JL, Wilson M, Nayak D, et al. Identification and characterization of a FcR homolog in an ectothermic vertebrate, the channel catfish (*Ictalurus punctatus*). *J Immunol*, 2006, 177: 2505-17
- [18] Fridman WH, Teillaud JL, Bouchard C, et al. Soluble Fc gamma receptors. *J Leukoc Biol*, 1993, 54(5): 504-12
- [19] Stafford JL, Bengten E, Pasquier LD, et al. A novel family of diversified immunoregulatory receptors in teleosts is homologous to both mammalian Fc receptors and molecules encoded within the leukocyte receptor complex. *Immunogenetics*, 2006, 58:758-73
- [20] Ikuo H, Bo-hye N, Jyungo E, et al. Cloning and characterisation of a cDNA encoding Japanese flounder *Paralichthys olivaceus* IgD. *Fish Shellfish Immunol*, 2003, 15:63-70
- [21] John DH, Eric DL, Ruth BP. Discovery of a unique Ig heavy-chain isotype (IgT) in rainbow trout: implications for a distinctive B cell developmental pathway in teleost fish. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102:6919-24
- [22] Donnadieu E, Jouvin MH, Rana S, et al. Competing functions encoded in the allergy-associated FcεRIβ gene. *Immunity*, 2003, 18: 654-74
- [23] Yovn EJ, Beom SR, Cheong H, et al. Differential regulation of phospholipase Cγ subtypes through FcεRI, high affinity IgE receptor. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 325:117-23