

文章编号: 1004-0374(2011)06-0555-08

C型凝集素

谢建辉, 顾建新*

(复旦大学上海医学院, 卫生部糖复合物重点实验室, 上海 200032)

摘要: C型凝集素(C-type lectin)代表一个识别碳水化合物配体依赖于钙离子(Ca^{2+})参与的糖原结合蛋白家族, 含有一个或多个一级结构和二级结构同源的碳水化合物识别结构域。随着研究的深入, 越来越多的C型凝集素能够识别体内的非糖类的配体, 包括蛋白质和脂类等。这些C型凝集素在维持机体稳态、免疫防御以及免疫监视等重要生理病理过程中发挥着重要作用。就C型凝集素的结构、分类和在免疫系统中的功能作一介绍。

关键词: 凝集素; C型凝集素结构域; 经典C型凝集素; 非经典C型凝集素

中图分类号: Q522; R730.231 **文献标志码:** A

C-type lectins

XIE Jian-Hui, GU Jian-Xin*

(Key Laboratory of Glycoconjugate Research, Ministry of Health; Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai, 200032, China)

Abstract: C-type lectins are Ca^{2+} -dependent glycan-binding proteins and share primary and secondary structural homology in their carbohydrate-recognition domains (CRDs). However, many members of this family are recently identified not to bind carbohydrates and have evolved to recognize non-sugar ligands such as proteins and lipids. The large family of C-type lectins has an important role in the physiological functions and pathological processes including immune homeostasis, immune defenses, and immune surveillance and so on. In this short review, we summarize the structure of C-type lectin domain, the classification of C-type lectins and their role in the immune system.

Key words: lectin; C-type lectin domain; classical C-type lectin; nonclassical C-type lectin

早在1888年, 俄国科学家 Stillmark 发现来自于蓖麻种子的提取物(Ricin, 蓖麻蛋白)能够凝集动物红血球^[1-2]; 随后, 很多来自于植物种子中的蛋白如刀豆球蛋白A(Concanavalin A, ConA)能够凝集红血球, 因而这一类蛋白被称之为凝集素(Agglutinin)。随着研究的深入, Sumner 结晶了 ConA 并发现 ConA 能够沉淀一些多糖, 如糖原和淀粉。由于不同的凝集素能够特异识别不同的 ABO 血型或不同的糖链结构, 因此这一类蛋白又被重新命名为 Lectin (凝集素)。Lectin 一词起源于拉丁文 legere, 为选择的意思^[3]。凝集素被定义为选择性地识别糖及其缀合物并与其非共价可逆结合, 非酶非免疫来源的蛋白质。根据其结构和功能特征可以

把凝集素分为 R 型、L 型、P 型、C 型、I 型和 S 型等多种类型^[4]。其中, C 型凝集素(C-type lectin)代表一个识别碳水化合物配体依赖于钙离子(Ca^{2+})参与的糖原结合蛋白家族, 含有一个或多个一级结构和二级结构同源的碳水化合物识别结构域^[5-6]。第一个被鉴定的动物 C 型凝集素为肝去唾液酸糖蛋白受体(hepatic asialoglycoprotein receptor, ASGPR)^[7]。目前, 有 1 000 多个 C 型凝集素相继被鉴定, C 型

收稿日期: 2011-02-28

基金项目: 国家自然科学基金项目(30930025, 31010103906)

*通信作者: E-mail: jxgu@shmu.edu.cn

凝集素生物学功能的多样性和广泛性备受研究者的关注。

1 C型凝集素结构域

C型凝集素含有一个或多个碳水化合物识别结构域(carbohydrate recognition domain, CRD)。比较来自不同C型凝集素的CRD序列,表明在CRD中存在高度保守的基序,并且是C型凝集素所特有的^[8-9]。同时,通过X衍射对其晶体结构分析表明,C型凝集素的CRD与已知的蛋白质折叠有所不同,它具有紧凑的球状结构,不同于其它任何已知的蛋白质结构,该区域被称为C型CRD(C-type CRD)或C型凝集素结构域(C-type lectin domain, CTLD)^[10]。随着研究的深入,有很多蛋白质分子含有与C型凝集素结构域有高度同源的氨基酸序列和相似的三级结构,但并不能够识别碳水化合物或者不结合 Ca^{2+} ^[4,11]。为解决这个矛盾,科学家们引入了一个更为广义的名词C型凝集素样结构域(C-type lectin-like domain, CTLD),来指代这样的结构域^[12]。因此,含有 Ca^{2+} 依赖的C型凝集素结构域的C型凝集素常称之为经典C型凝集素(classic C-type lectin),含有 Ca^{2+} 非依赖的C型凝集素样结构域的C型凝集素常称之为非经典C型凝集素(non-classic C-type lectin)(下文没有特别指明,表示两种都包括)。

C型凝集素结构域含有110~130个氨基酸,该结构底部形成一个环状,通过N端和C端相靠近的 β 带共同形成反平行 β 折叠($\beta 1$ 和 $\beta 5$) (图1)^[4,13-14]。第二个环被称为长环区,在整个结构域的中间,它在同样的位置进出中心结构域。四个半胱氨酸($\text{C}1\sim\text{C}4$)是最为保守的氨基酸残基,在环的基底部

形成两对二硫键,其中 $\text{C}1$ 和 $\text{C}4$ 连接 $\beta 5$ 和 $\alpha 1$, $\text{C}2$ 和 $\text{C}3$ 连接 $\beta 3$ 和 $\beta 5$ 。链上其余结构形成两个侧面的 α 螺旋($\alpha 1$ 、 $\alpha 2$)和另一个顶部的 β 折叠(由 $\beta 2$ 、 $\beta 3$ 、 $\beta 4$ 形成)。长环区在结构上和进化上是可变的,它参与了钙离子依赖的碳水化合物的识别和一些结构改变的二聚化。长环区在Link/PTR结构以及细菌CTL D结构等紧密型CTL D亚单位中不存在。值得一提的是位于 $\beta 2$ 片段上的高度保守的“WIGL”序列,通常作为序列分析的有用标志^[15]。

在所有的C型凝集素结构域中,目前总共发现了4个 Ca^{2+} 的结合域(图2)^[4]。不同的C型凝集素结构域中 Ca^{2+} 结合域组合不同,其定位取决于特定的C型凝集素结构域序列和三维结构。在不同的结构中可能存在0、1、2或3个 Ca^{2+} 结合域。结合域1、2、3位于结构顶部球形区,而结合域4位于 $\alpha 2$ 螺旋和 $\beta 1/\beta 5$ 带之间的桥区。其中, Ca^{2+} 结合域2与碳水化合物的识别有关,而结合域1、2、4在维持稳定的CTL D结构中起着重要作用。

2 C型凝集素的分类

C型凝集素是最早发现的动物凝集素,种类繁多,几乎存在于所有的多细胞生物(metazoans)中^[16]。在非多细胞生物(nonmetazoans)中也发现存在C型凝集素,包括细菌毒素(如百日咳毒素)、外膜黏附蛋白(如耶鲁森氏假性结核杆菌的侵袭素)以及病毒蛋白(如EB病毒的包膜蛋白)等^[17-19]。人类基因组编码100多个C型凝集素,在秀丽线虫中至少135个C型凝集素被报道^[20]。在哺乳动物中,C型凝集素具有高度的保守性,并且很大程度上保持着功能多样性^[21]。C型凝集素在结构上因含有C型凝集素结构域而被分类,然而它们在功能上却存在

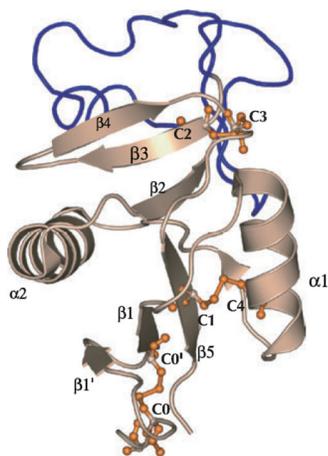


图1 C型凝集素结构域模式图^[4]

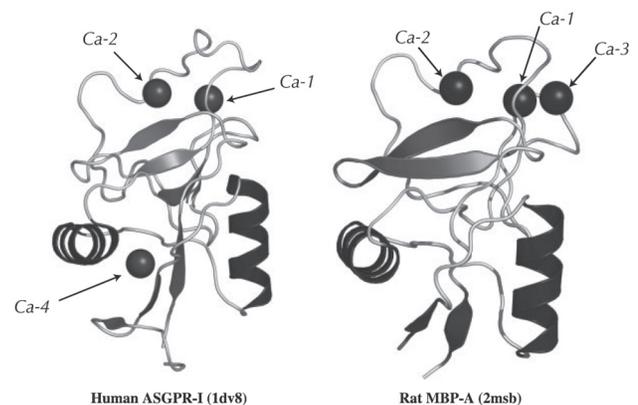


图2 C型凝集素结构域与 Ca^{2+} 的结合位点^[4]

多样性和广泛性,这使得对C型凝集素进一步分类存在很大的局限性。目前,根据脊椎动物C型凝集素的结构特征可分为17个组^[4];根据C型凝集素的亚细胞定位又可以大致分为可溶型和膜型C型凝集素两类。在哺乳动物中,位于细胞表面的C型凝集素也常称之为C型凝集素受体(C-type lectin receptor, CLR)。同理,把经典C型凝集素称之为经典C型凝集素受体(classic C-type lectin receptor);把那些非经典的C型凝集素称之为非经典C型凝集素受体(non-classic C-type lectin receptor),也被称之为C型凝集素样受体(C-type lectin-like receptor)。

3 可溶性C型凝集素

可溶性C型凝集素包括lectican、collectins、tetranectins、REGs、EMBP、SEEC和CBCP/Frem1/QBRICK家族^[22-28]。另外有一些膜表面C型凝集素如LOX-1能够从膜表面剪切成可溶形式或如attractin可以通过Pre-mRNA选择性剪切而被分泌到细胞外,因其全长属于膜蛋白,可溶性C型凝集素在本文不包括这一类蛋白^[29-30]。在可溶性C型凝集素中,collectins(胶原凝素)家族的生物学功能研究最为清楚。collectins的N末端含有类胶原区(collagen-like region),能够组装成含有多个亚基的寡聚体^[23]。目前,9个collectins家族成员被鉴定,包括甘露糖结合蛋白(mannose-binding Lectin, MBL),胶固素(conglutinin),肺表面活化蛋白SP-A和SP-D,以及CL-43、CL-46、CL-P1、CL-L1和CL-K1。其中CL-L1和CL-P1表达于细胞膜表面,其余均为可溶性蛋白。

一些collectins家族成员如MBL和SP-A能够形成“花束”样结构,其它成员如牛胶固素和SP-D,能够形成“十字形”样结构^[31-32]。牛CL-43在结构上是最简单的collectin,仅含有三个亚基。MBL能够通过N末端的类胶原区形成三聚体,3个或6个这种三聚体又能够进一步聚集形成“花束”样的寡聚体。MBL的碳水化合物识别结构域与配体结合具有低亲和力和低特异性,MBL形成特异三聚体后具有空间结构,能够提高与其配体的结合。

collectins在固有免疫和补体激活系统中发挥着重要作用。collectins能够识别病原体表面糖链结构,发挥调理素作用,促进病原体的清除,同时诱导细胞因子和活性氧的产生。MBL能够与丝氨酸蛋白酶MASP形成复合物,活化补体系统,产生C3b片段,增加微生物的膜通透性和杀死致病微生物。

此外,组织特异表达的SP-A和SP-D不仅能够促进侵入肺部病原体的快速清除,同时也能够在肺组织内抑制炎症产生,维持局部的免疫稳态。

4 膜表面C型凝集素

除可溶性C型凝集素外,大部分C型凝集素定位于细胞膜表面,可分为经典与非经典C型凝集素。作为细胞表面受体,能够识别广泛的配体,包括糖链、蛋白质和脂类等。这些蛋白作为黏附受体、信号受体或吞噬受体,参与细胞间的黏附、识别以及外源/内源物质的吞噬清除和细胞内信号转导,在维持机体自身稳态等生理功能以及在感染、炎症和肿瘤免疫等疾病过程中发挥重要作用。

4.1 经典C型凝集素

经典C型凝集素的CTLD含有Ca²⁺结合基序, Ca²⁺参与了CTLD对碳水化合物的识别,同时在维系CTLD正确折叠过程中发挥重要作用。细胞膜表面的经典C型凝集素含有许多成员,它们识别配体的特异性和生物学功能存在很多差异,这里仅介绍选凝素和髓性细胞表面的经典C型凝集素两类。

4.1.1 选凝素

选凝素(selectins)是I型膜蛋白,广泛表达于内皮细胞、白细胞和血小板表面^[33]。选凝素包括L-selectin(CD62L)、E-selectin(CD62E)和P-selectin(CD62P)。人和小鼠的选凝素基因定位于1号染色体,以P-L-E的顺序紧密连锁于一段约300 kb的区域。每个选凝素都含有单个的C型凝集素结构域,表皮生长因子样结构域(EGF-like domain)、短一致性重复序列、跨膜区和胞浆尾部。作为细胞黏附分子,选凝素与细胞表面的糖蛋白相互结合,介导白细胞转运(trafficking)的早期事件,促进白细胞的停留(tethering)和滚动(rolling),在细胞黏附过程中发挥着重要作用。选凝素的C型凝集素结构域能够识别唾液酸化Lewis x抗原[sialyl Lewis x antigen NeuAc α 2-3Gal β 1-4(Fuc α 1-3)GlcNAc β 1-R, SLex],有一个中等大小的亲和力,这与白细胞在内皮细胞表面滚动时要求选凝素与配体快速结合与解离一致。此外,L-selectin和P-selectin也能够结合一些类型的肝素。

L-selectin又称淋巴细胞归巢受体(lymphocyte homing receptor, LHR),表达在大多数白细胞表面,在淋巴细胞归巢过程中行使重要功能^[34]。L-selectin胞外段含有7个潜在的N-连接糖基化位点,不同白细胞表面表达的L-selectin相对分子质量不完全相同,这可能是由于糖基化修饰程度的不同引起。

在淋巴细胞归巢过程中,一个重要环节是血液中的淋巴细胞穿过淋巴结的高内皮微静脉(high endothelial venules, HEV)进入淋巴组织,L-selectin能与高内皮微静脉表面表达的配体结合,这些配体包括CD34、Sgp200、MAdCAM-1和GlyCAM-1等。L-selectin配体的一个独特属性是要求其配体是硫化糖原,如含有6-sulfo-SLex抗原的mucin型O-糖原或N-糖原。此外,内皮细胞表面的L-selectin也发挥黏附的角色,通过识别白细胞表面的PSGL-1,介导白细胞的黏附和滚动。缺失L-selectin的小鼠具有幼稚T细胞归巢缺陷和中性粒细胞招募至炎症位点障碍。

E-selectin含有589个氨基酸,其成熟形式为相对分子质量为115 000的糖蛋白。在静息状态下,内皮细胞不持续表达E-selectin^[35]。E-selectin的表达能够被细胞因子和炎症介质所诱导,如TNF- α 、IL-1 β 和LPS等,促进E-selectin表达于内皮细胞表面,其至少一部分通过NF- κ B信号通路。体外内皮细胞如脐静脉内皮细胞经TNF- α 刺激3~6 h后,E-selectin的表达至峰值;10~12 h后E-selectin降至基底水平。但在体内炎症位点E-selectin或许缓慢表达。E-selectin的配体为含有SLex或其同分异构体的SLexA结构的糖蛋白,如ESL-1(E-selectin ligand-1)、CD44和PSGL-1(P-Selectin Glycoprotein Ligand 1)等。这些配体常表达于中性粒细胞、单核细胞、记忆/效应T细胞和NK细胞等细胞的表面。此外,E-selectin也能够识别具有含有长链糖脂的SLex结构。E-selectin与配体结合后,能够与P-selectin和L-selectin协同招募白细胞至炎症发生位点。此外,E-selectin与配体的结合或许在肿瘤的转移中有一个潜在的角色。

P-selectin全长789个氨基酸,其胞外端存在12个潜在的N-糖基化位点,其成熟形式为相对分子质量为140 000的糖蛋白^[36]。P-selectin表达于活化的血小板和内皮细胞表面,在静息状态,储存在血小板 α -颗粒(α -granules)以及内皮细胞韦伯氏小体(Weibel-Palade bodies)表面。外界刺激如组胺、凝血酶等,能够诱导P-selectin转位到细胞膜表面。P-selectin由于mRNA的剪切能够形成缺失跨膜结构的可溶形式,白细胞的黏附也能够刺激细胞膜表面的P-selectin剪切形成可溶形式的P-selectin。P-selectin最主要的配体为PSGL-1,在急性或慢性炎症中,参与白细胞的招募^[37]。活化血小板表面表达的P-selectin也参与血栓的形成,血小板能够通过P-selectin黏附中性粒细胞、单核细胞、NK细胞

等,促进血小板和白细胞等黏附到血管损伤部位。P-selectin缺失小鼠表现出白细胞在内皮细胞表面滚动的缺失、降低的中性粒细胞和单核细胞的招募以及损害的T细胞招募到皮肤或其他组织。

4.1.2 髓性细胞表面经典C型凝集素

髓性细胞表面如巨噬细胞、树突细胞等表达大量经典的C型凝集素受体。经典C型凝集素受体作为一类重要的模式识别受体,在机体免疫应答中发挥重要的生物学功能。这些受体能够结合其配体,介导配体的内吞和转运。这些受体胞浆段含有酸性氨基酸基序、双亮氨酸基序或酪氨酸基序等,参与了受体介导配体的内吞,如DC-SIGN的胞浆尾部含有酸性氨基酸基序、双亮氨酸基序和酪氨酸基序三类基序^[38]。但个别受体缺乏明显的内化基序,可能需要其他接头分子的参与,如Dectin-2可能需要FcR γ 链的参与^[39]。

经典C型凝集素受体识别碳水化合物配体严格要求Ca²⁺的参与,作为模式识别受体,对于不同受体的配体都有特异的表征结构。这些配体可以是内源的细胞表面糖链结构,也可以是外源的微生物表面糖链。经典C型凝集素受体与内源性配体结合,参与了细胞与细胞之间的识别或体内物质的代谢等重要生命过程,如树突细胞表面DC-SIGN能够识别T细胞表面的ICAM-3,参与T细胞的黏附和活化^[40];巨噬细胞表面DEC-205参与体内凋亡小体的清除^[41]。经典C型凝集素受体也识别微生物表面的糖链结构,参与体内病原微生物的识别。如DC-SIGN能够识别分枝杆菌表面的ManLAM和HIV的衣壳蛋白gp120,介导分枝杆菌和HIV的识别和内化^[42]。此外,由于肿瘤细胞表面糖链的改变,以致产生体内C型凝集素所能识别的糖链结构,如DC-SIGN能够识别肿瘤细胞的癌胚抗原CEA表面的糖链结构,MGL能够识别肿瘤细胞表面改变的MUC1的糖链结构,这类识别可能与肿瘤细胞的免疫逃逸相关^[43-44]。

髓性细胞表面的经典C型凝集素除参与识别和内吞外,也参与细胞内信号转导,如DC-SIGN能够激活下游的Ras-Raf1信号通路^[45]。然而,这类受体的胞浆段缺乏明显的参与信号转导的基序,如Dectin-2不含有目前鉴定的参与信号转导的基序^[39]。虽然DC-SIGN含有酪氨酸磷酸化位点,但目前的研究并未阐明它们的生物学功能。因此,这些受体很多需要接头分子参与信号转导,如Mincle、Dectin-2和BDCA2等需要与FcR γ 链形成复合物,诱导下游

信号转导^[46]。同时, 这些受体可能也参与调节 TLR 介导的信号。如 DC-SIGN 能够通过 Raf1 调节 TLR4 介导的信号转导^[47]。髓性细胞表面的非经典 C 型凝集素受体在这一点上也如此, 如 Dectin-1 能够调节 TLR2 介导的信号转导^[48]。

与其他的吞噬受体类似, 髓性细胞表面的经典与非经典 C 型凝集素能够参与抗原表位的提呈, 促进抗原进入 MHC II 类通路。如 DC-SIGN 内化抗原能够有效地活化 CD4⁺ T 细胞, 促进 CD4⁺ T 细胞增殖^[49]; 通过抗 Dectin-1 抗体或其配体 β -glucan 特异靶向 Dectin-1, 能够有效活化 CD4⁺ T 细胞, 促进特异性抗体的产生^[50-51]。更重要的是, 这类髓性细胞表面 C 型凝集素受体同样能够有效地促进抗原的交叉提呈, 使特异的抗原表位进入 MHC I 类通路。如靶向 DC-SIGN 能够促进抗原进入 MHC I 类通路, 活化 CD8⁺ T 细胞^[52]; 靶向 LOX-1 也能够有效活化 CD8⁺ T 细胞^[53-54]。髓性细胞表面 C 型凝集素受体对抗原的特殊提呈能力, 使得它们在抗肿瘤免疫治疗中能够作为重要的靶向分子。

4.2 非经典C型凝集素受体

与经典的 C 型凝集素受体相比, 非经典 C 型凝集素样受体具有类似的 CTLD 结构, 但该结构域中缺少与 Ca²⁺ 结合的保守基序, 识别配体是 Ca²⁺ 非依赖的。非经典 C 型凝集素样受体编码基因主要定位于 NK 基因复合物 (natural killer gene complex, NKC), 人的定位于 12 号染色体, 鼠的定位于 6 号染色体^[11]。非经典 C 型凝集素样受体已经进化为可以识别非碳水化合物配体, 包括蛋白质、脂类等, 如 I 类主要组织相容性抗原或相关因子、氧化低密度脂蛋白等^[4]。但是也有一些能够通过不同于经典 C 型凝集素受体的机制来识别碳水化合物, 如 Dectin-1 能够识别 β -葡聚糖 (β -glucan)^[48]。

4.2.1 NK细胞表面非经典C型凝集素受体

限制表达于 NK 细胞、T 细胞表面非经典 C 型凝集素受体如 NKG2A、NKG2D、CD69 等, 它们的编码基因起始发现定位于特定的基因族, 这一基因族被称之为 NK 基因复合物 (NKC)^[11]。NKC 编码的 NK 受体可以在 NK 细胞表面形成同源二聚体 (如 NKG2D) 或与 CD94 形成异源二聚体 (如 NKG2A), 增强与配体的识别。一些 NK 受体的胞浆尾部含有信号转导基序, 如 NKG2A 含有两个免疫受体酪氨酸抑制基序 (immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif, ITIM); 然而一些 NK 受体的胞浆尾部不含有信号转导基序, 如 NKG2D 需要与接头分子如含有

免疫受体酪氨酸抑制基序 (immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM) 的 DAP12 相结合, 激活下游信号转导。这些 NK 受体的配体主要为 I 类主要组织相容性抗原或相关因子, 如 NKG2D 能够识别 MICA、MICB 和 ULBP 等, 在维持机体稳态等过程中发挥重要生物学功能^[55]。

4.2.2 髓性细胞表面非经典C型凝集素

随着研究的深入, 一群由 NKC 编码的传统上被认为限制表达于 NK 细胞和 T 细胞表面的 C 型凝集素样受体在髓性细胞表面也相继被克隆。相比 NK 细胞表面的 C 型凝集素样受体, 这群表达于髓性细胞表面的 NK 样 C 型凝集素样受体 (NK-like C-type lectin receptor, NKCL) 识别的配体更加广泛, 行使的功能更加多样。常见的 NKCL 包括 Dectin-1、LOX-1、CLEC-1、CLEC-2 和 MICL 等, 这些凝集素也常表达于内皮细胞和血小板的表面^[12]。应该注意到, NKC 编码的髓性细胞表面表达的 C 型凝集素受体不都是非经典 C 型凝集素受体, 一部分编码产物也属于经典 C 型凝集素受体, 如 NKC 也编码 Dectin-2、Mincle 等经典 C 型凝集素受体^[56]。

NKCL 通常是由 6 个外显子编码, 具有相似的结构, 包括胞外 CTLD、长度可变的茎部、跨膜区和可能包含信号转导基序的胞浆尾部。它通常是含有 6 个保守的半胱氨酸残基, 形成 3 对二硫键。部分的 NKCL 的颈部含有一个或多个半胱氨酸残基, 可能参与了形成同源或异源二聚体的形成。许多编码髓性细胞表面 NK 样的 C 型凝集素样受体的基因可以通过选择性剪接的方式形成多个异构体, 然而这些异构体的功能目前还不清楚。选择性剪接产生的异构重组产物可以缺失茎部区或跨膜区, 可以滞留在细胞的胞浆或产生可溶性受体^[57]。选择性剪接也可能产生不同的胞浆尾部的异构体, 从而影响受体信号转导的功能。

对于很多髓性细胞表面 NK 样的 C 型凝集素样受体来说, 它们的天然配体目前尚未鉴定, 生物学功能还有待进一步阐明。与 NK 细胞表面的 C 型凝集素样受体识别 I 类主要组织相容性抗原和相关分子不同, 这些髓性细胞表达的受体似乎在功能和识别的配体类型上有更多的变化, 能识别大量结构不相关的内源性和外源性的配体, 包括细菌、真菌和病毒的蛋白、肿瘤源性抗原和修饰的低密度脂蛋白等^[58]。如 Dectin-1 能够识别真菌表面的 β -glucan, 介导真菌的清除和激活机体免疫应答^[48]。LOX-1 能够识别氧化低密度脂蛋白, 介导氧化低密度脂蛋

白的内吞,在动脉粥样硬化中发挥重要的角色^[59]。研究发现,LOX-1能够识别Hsp60和Hsp70,并能够介导Hsp60和Hsp70融合抗原的交叉提呈^[53-54]。

在抗原提呈细胞表面,一些髓样细胞表达的NKCL可能参与了淋巴细胞活化和成熟。在一些情况下,这种由相同基因从上的基因编码的髓性C型凝集素能受体/配体成对相互作用,可以调节髓性细胞或与它们相互作用的其它细胞(如NK细胞)的功能。目前的研究表明,Dectin-1能够识别T细胞表面的配体分子,促进T细胞的活化和增殖^[60];CLEC-1也被报道可以调节Th17型T细胞的增殖和IL-17的分泌,在器官移植过程中发挥免疫调节的角色^[61]。

髓样细胞表达的NKCL常带有激活或抑制信号基序,引发下游信号转导通路,从而正向或负向调节粒细胞和单核细胞的功能。根据胞内信号基序或结合特定的信号分子,这些受体按功能可分为活化型或抑制型受体。一般说来,抑制型受体胞内段具有ITIM基序,而活化型受体的胞浆尾部ITAM基序,可以直接引发各种细胞应答反应。Dectin-1和CLEC-2被报道含有ITAM基序,能够形成同源二聚体,激活下游的Syk信号^[62]。CLEC12B含有一个ITIM基序,能够激活SHP-1和SHP-2,介导下游的信号转导^[63]。然而部分受体胞浆尾部不含有任何目前已知的信号基序,如CLEC-1和LOX-1,可能通过跨膜区的带电残基与接头分子相连或其它尚未鉴定的机制激活细胞的信号转导。

5 结语

随着多个物种基因组测序的完成,大量含有C型凝集素结构域的蛋白分子相继被鉴定。目前,对于它们生物学功能的认识还处于一个初期阶段,在体内真正的生理功能还有待进一步阐明。很多的C型凝集素目前还是孤儿受体,鉴定它们的配体仍是目前最大的挑战,这也可能是阐明C型凝集素生物学功能的一个重要步骤。此外,对于它们所介导的信号转导通路的研究和参与信号传导保守基序的鉴定也是一项艰巨的任务。对于它们介导信号转导的认识以及阐明在调节固有免疫与获得性免疫中的生物学功能也有助于对C型凝集素更合理的进行分类。另外,根据C型凝集素的特征,对以C型凝集素作为靶向在抗肿瘤和抗感染治疗中的应用也是以后一个重要的研究方向。毫无疑问,对C型凝集素的研究和认识将为阐明免疫系统在调节机体自身

稳态以及免疫防御和免疫监视等重要生理病理过程中的分子机制奠定基础,并以它们作为治疗靶向在抗肿瘤和抗感染治疗中提供新的策略。

[参 考 文 献]

- [1] Rudiger H, Gabius HJ. Plant lectins: occurrence, biochemistry, functions and applications. *Glycoconj J*, 2001, 18(8): 589-613
- [2] Sharon N, Lis H. History of lectins: from hemagglutinins to biological recognition molecules. *Glycobiology*, 2004, 14(11): 53R-62R
- [3] Varki A. *Essentials of Glycobiology*, 2nd edition [M]. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2009
- [4] Zelensky AN, Gready JE. The C-type lectin-like domain superfamily. *Febs J*, 2005, 272(24): 6179-217
- [5] Drickamer K. C-type lectin-like domains. *Curr Opin Struct Biol*, 1999, 9(5): 585-90
- [6] Drickamer K. Evolution of Ca²⁺-dependent animal lectins. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol*, 1993, 45: 207-32
- [7] McFarlane IG. Hepatic clearance of serum glycoproteins. *Clin Sci (Lond)*, 1983, 64(2): 127-35
- [8] Drickamer K. Two distinct classes of carbohydrate-recognition domains in animal lectins. *J Biol Chem*, 1988, 263(20): 9557-60
- [9] Drickamer K. Demonstration of carbohydrate-recognition activity in diverse proteins which share a common primary structure motif. *Biochem Soc Trans*, 1989, 17(1): 13-5
- [10] Weis WI, Kahn R, Fourme R, et al. Structure of the calcium-dependent lectin domain from a rat mannose-binding protein determined by MAD phasing. *Science*, 1991, 254(5038): 1608-15
- [11] Yokoyama WM, Plougastel BF. Immune functions encoded by the natural killer gene complex. *Nat Rev Immunol*, 2003, 3(4): 304-16
- [12] Pyz E, Marshall AS, Gordon S, et al. C-type lectin-like receptors on myeloid cells. *Ann Med*, 2006, 38(4): 242-51
- [13] Zelensky AN, Gready JE. Comparative analysis of structural properties of the C-type-lectin-like domain (CTLCD). *Proteins*, 2003, 52(3): 466-77
- [14] Ebner S, Sharon N, Ben-Tal N. Evolutionary analysis reveals collective properties and specificity in the C-type lectin and lectin-like domain superfamily. *Proteins*, 2003, 53(1): 44-55
- [15] Adachi Y, Ishii T, Ikeda Y, et al. Characterization of β -glucan recognition site on C-type lectin, dectin 1. *Infect Immun*, 2004, 72(7): 4159-71
- [16] Robinson MJ, Sancho D, Slack EC, et al. Myeloid C-type lectins in innate immunity. *Nat Immunol*, 2006, 7(12): 1258-65
- [17] Sandros J, Rozdzinski E, Zheng J, et al. Lectin domains in the toxin of *Bordetella pertussis*: selectin mimicry linked to microbial pathogenesis. *Glycoconj J*, 1994, 11(6): 501-6
- [18] Batchelor M, Prasanna S, Daniell S, et al. Structural basis for recognition of the translocated intimin receptor (Tir) by intimin from enteropathogenic *Escherichia coli*.

- EMBO J, 2000, 19(11): 2452-64
- [19] Shaw PL, Kirschner AN, Jardetzky TS, et al. Characteristics of Epstein-Barr virus envelope protein gp42. *Virus Genes*, 2010, 40(3): 307-19
- [20] Schulenburg H, Hoepfner MP, Weiner J, 3rd, et al. Specificity of the innate immune system and diversity of C-type lectin domain (CTLD) proteins in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Immunobiology*, 2008, 213(3-4): 237-50
- [21] Kilpatrick DC. Animal lectins: a historical introduction and overview. *Biochim Biophys Acta*, 2002, 1572(2-3): 187-97
- [22] Yamaguchi Y. Lecticans: organizers of the brain extracellular matrix. *Cell Mol Life Sci*, 2000, 57(2): 276-89
- [23] van de Wetering JK, van Golde LM, Batenburg JJ. Collectins: players of the innate immune system. *Eur J Biochem*, 2004, 271(7): 1229-49
- [24] Kastrup JS, Nielsen BB, Rasmussen H, et al. Structure of the C-type lectin carbohydrate recognition domain of human tetranectin. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*, 1998, 54(Pt 5): 757-66
- [25] Zhang YW, Ding LS, Lai MD. Reg gene family and human diseases. *World J Gastroenterol*, 2003, 9(12): 2635-41
- [26] Swaminathan GJ, Myszka DG, Katsamba PS, et al. Eosinophil-granule major basic protein, a C-type lectin, binds heparin. *Biochemistry*, 2005, 44(43): 14152-8
- [27] Zelensky AN, Gready JE. C-type lectin-like domains in *Fugu rubripes*. *BMC Genomics*, 2004, 5(1): 51
- [28] McGregor L, Makela V, Darling SM, et al. Fraser syndrome and mouse blebbed phenotype caused by mutations in *FRAS1/Fras1* encoding a putative extracellular matrix protein. *Nat Genet*, 2003, 34(2): 203-8
- [29] Tang W, Gunn TM, McLaughlin DF, et al. Secreted and membrane attractin result from alternative splicing of the human *ATRN* gene. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(11): 6025-30
- [30] Tan KC, Shiu SW, Wong Y, et al. Soluble lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 in type 2 diabetes mellitus. *J Lipid Res*, 2008, 49(7): 1438-44
- [31] Ip WK, Takahashi K, Ezekowitz RA, et al. Mannose-binding lectin and innate immunity. *Immunol Rev*, 2009, 230(1): 9-21
- [32] Seaton BA, Crouch EC, McCormack FX, et al. Review: Structural determinants of pattern recognition by lung collectins. *Innate Immun*, 2010, 16(3): 143-50
- [33] Ley K, Kansas GS. Selectins in T-cell recruitment to non-lymphoid tissues and sites of inflammation. *Nat Rev Immunol*, 2004, 4(5): 325-35
- [34] Grailer JJ, Koder M, Steeber DA. L-selectin: role in regulating homeostasis and cutaneous inflammation. *J Dermatol Sci*, 2009, 56(3): 141-7
- [35] Yoshida M, Gimbrone MA Jr. Novel roles for E-selectin in endothelial-leukocyte adhesion. *Ann N Y Acad Sci*, 1997, 811: 493-7
- [36] Geng JG, Chen M, Chou KC. P-selectin cell adhesion molecule in inflammation, thrombosis, cancer growth and metastasis. *Curr Med Chem*, 2004, 11(16): 2153-60
- [37] Baisse B, Galisson F, Giraud S, et al. Evolutionary conservation of P-selectin glycoprotein ligand-1 primary structure and function. *BMC Evol Biol*, 2007, 7: 166
- [38] Azad AK, Torrelles JB, Schlesinger LS. Mutation in the DC-SIGN cytoplasmic triacidic cluster motif markedly attenuates receptor activity for phagocytosis and endocytosis of mannose-containing ligands by human myeloid cells. *J Leukoc Biol*, 2008, 84: 1594-1603
- [39] Sato K, Yang XL, Yudate T, et al. Dectin-2 is a pattern recognition receptor for fungi that couples with the Fc receptor γ chain to induce innate immune responses. *J Biol Chem*, 2006, 281(50): 38854-66
- [40] Geijtenbeek TB, Torensma R, van Vliet SJ, et al. Identification of DC-SIGN, a novel dendritic cell-specific ICAM-3 receptor that supports primary immune responses. *Cell*, 2000, 100(5): 575-85
- [41] Shrimpton RE, Butler M, Morel AS, et al. CD205 (DEC-205): a recognition receptor for apoptotic and necrotic self. *Mol Immunol*, 2009, 46(6): 1229-39
- [42] Geijtenbeek TB, den Dunnen J, Gringhuis SI. Pathogen recognition by DC-SIGN shapes adaptive immunity. *Future Microbiol*, 2009, 4: 879-90
- [43] van Gisbergen KP, Aarnoudse CA, Meijer GA, et al. Dendritic cells recognize tumor-specific glycosylation of carcinoembryonic antigen on colorectal cancer cells through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing nonintegrin. *Cancer Res*, 2005, 65(13): 5935-44
- [44] van Vliet SJ, Saeland E, van Kooyk Y. Sweet preferences of MGL: carbohydrate specificity and function. *Trends Immunol*, 2008, 29(2): 83-90
- [45] Gringhuis SI, den Dunnen J, Litjens M, et al. C-type lectin DC-SIGN modulates Toll-like receptor signaling via Raf-1 kinase-dependent acetylation of transcription factor NF- κ B. *Immunity*, 2007, 26(5): 605-16
- [46] Geijtenbeek TB, Gringhuis SI. Signalling through C-type lectin receptors: shaping immune responses. *Nat Rev Immunol*, 2009:
- [47] Caparros E, Munoz P, Sierra-Filardi E, et al. DC-SIGN ligation on dendritic cells results in ERK and PI3K activation and modulates cytokine production. *Blood*, 2006, 107(10): 3950-8
- [48] Brown GD. Dectin-1: a signalling non-TLR pattern-recognition receptor. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6(1): 33-43
- [49] Engering A, Geijtenbeek TB, van Vliet SJ, et al. The dendritic cell-specific adhesion receptor DC-SIGN internalizes antigen for presentation to T cells. *J Immunol*, 2002, 168(5): 2118-26
- [50] 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 Immunol*, 2006, 177(4): 2276-84
- [51] Xie J, Guo L, Ruan Y, et al. Laminarin-mediated targeting to Dectin-1 enhances antigen-specific immune responses. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 391(1): 958-62

- [52] Moris A, Nobile C, Buseyne F, et al. DC-SIGN promotes exogenous MHC-I-restricted HIV-1 antigen presentation. *Blood*, 2004, 103(7): 2648-54
- [53] Xie J, Zhu H, Guo L, et al. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 delivers heat shock protein 60-fused antigen into the MHC class I presentation pathway. *J Immunol*, 2010, 185(4): 2306-13
- [54] Delneste Y, Magistrelli G, Gauchat J, et al. Involvement of LOX-1 in dendritic cell-mediated antigen cross-presentation. *Immunity*, 2002, 17(3): 353-62
- [55] Eagle RA, Trowsdale J. Promiscuity and the single receptor: NKG2D. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7(9): 737-44
- [56] Graham LM, Brown GD. The Dectin-2 family of C-type lectins in immunity and homeostasis. *Cytokine*, 2009, 48(1-2): 148-55
- [57] Xie J, Sun M, Guo L, et al. Human Dectin-1 isoform E is a cytoplasmic protein and interacts with RanBPM. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 347(4): 1067-73
- [58] Kerrigan AM, Brown GD. C-type lectins and phagocytosis. *Immunobiology*, 2009, 2: 2
- [59] Ogura S, Kakino A, Sato Y, et al. Lox-1: the multifunctional receptor underlying cardiovascular dysfunction. *Circ J*, 2009, 73(11): 1993-9
- [60] Ariizumi K, Shen GL, Shikano S, et al. Identification of a novel, dendritic cell-associated molecule, dectin-1, by subtractive cDNA cloning. *J Biol Chem*, 2000, 275(26): 20157-67
- [61] Thebault P, Lhermite N, Tilly G, et al. The C-type lectin-like receptor CLEC-1, expressed by myeloid cells and endothelial cells, is up-regulated by immunoregulatory mediators and moderates T cell activation. *J Immunol*, 2009, 183(5): 3099-108
- [62] Kerrigan AM, Brown GD. Syk-coupled C-type lectin receptors that mediate cellular activation via single tyrosine based activation motifs. *Immunol Rev*, 2010, 234(1): 335-52
- [63] Redelinghuys P, Brown GD. Inhibitory C-type lectin receptors in myeloid cells. *Immunol Lett*, 2011, 136(1): 1-12