

[文章编号] 1007-385X(2003)03-0226-03

白细胞介素 22 的研究进展

厉倩综述; 曹雪涛审阅(浙江大学免疫学研究所, 杭州 310031)

[摘要] 白细胞介素 22(Interleukin-22, IL-22) 是白细胞介素 10 家族的一个新成员, 由 179 个氨基酸组成, 小鼠、人 IL-22 与 IL-10 分别有 22%、25% 的同源性。IL-22 在机体多种组织中表达并可由多种细胞分泌, 其受体是由两条链组成的异源双体, 分布广泛。IL-22 除了作用于免疫系统、调节免疫反应外, 它还参与炎症反应并与多种疾病有一定的关系。

[关键词] 白细胞介素 22; 受体; 信号转导; 免疫; 炎症

[中图分类号] R392 **[文献标识码]** A

1999 年 Dumoutier 等^[1]在用 IL-9 刺激的 T 淋巴细胞瘤细胞中分离到一个新的基因。该基因编码的蛋白质具有细胞因子的特征, 由 180 个氨基酸组成, 与 IL-10 有 22% 的氨基酸同源性。他们把该新型分子称为白细胞介素 10 相关的 T 细胞衍生的可诱导因子(IL-10-related T cell-derived inducible factor, IL-TIF)。随后他们又从抗 CD3 抗体刺激的人外周血单个核细胞中克隆到人 IL-TIF^[2]。2000 年, Xie 等^[3]也发现了小鼠 IL-TIF 的人同源体。由于该分子与 IL-10 之间具有相似性, 其受体属于 II 型细胞因子受体超家族, 其可由白细胞产生并作用于白细胞, 故称之为白细胞介素 22(Interleukin-22, IL-22)。

1 IL-22 的来源、分子结构及其编码基因

1.1 IL-22 的来源

IL-22/IL-TIF 在体外由 IL-9 或 ConA 诱导活化的胸腺淋巴瘤、T 细胞、肥大细胞、B 细胞及嗜酸性粒细胞产生, 并且 IL-9 可在 1 h 之内快速诱导 IL-22 产生, 不需要蛋白质的合成, 但依赖于 JAK-STAT 途径的激活; LPS 体内应用后, 除了作用于免疫系统使之表达 IL-22 外, 可刺激胃肠、肝、肾、心等多个器官表达 IL-22^[1,2]。

1.2 IL-22 的分子结构

小鼠 IL-22/IL-TIF 由 179 个氨基酸组成, 其中包括一段信号肽, 在氨基酸水平与 IL-10 有 22% 的同源性, 且大部分相同的氨基酸残基位于 C 末端, 分子量约为 20 kD^[1,2]。人 IL-22/IL-TIF 由 179 个氨基酸组成, 与小鼠 IL-22/IL-TIF 分子有 79% 的同源性, 与人 IL-10 有 25% 的同源性^[1]。

1.3 IL-22 的编码基因

人和小鼠 IL-22/IL-TIF 基因都由 6 个外显子组成, 全长约为 6 kb。人 IL-22 基因是单拷贝的, 定位于第 12 条染色体长臂 1 区 5 类(12q15), 距离干扰素 γ (IFN- γ) 基因 90 kb, 距离 IL-26/AK-155 基因 27 kb。小鼠 IL-22/IL-TIF 基因定位于第 10 条染色体上, 也与 IFN- γ 基因位于同一区域^[4]。

2 IL-22 的受体、结合蛋白及信号转导

2.1 IL-22 的受体

IL-22 的受体是由 2 条链组成的异源双体, 分别称为 CRF2-9(cytokine receptor family 2-9) 和 CRF2-4, 均属于 II 型的细胞因子受体家族, 2 条链组成高亲和力受体, 并具有生物学活性。其中 CRF2-4 是 IL-10 受体复合体的一部分, 又称 IL-10R2^[3,5]。CRF2-9 和 CRF2-4 都能独立地结合 IL-TIF, 但是 IL-TIF 与受体复合物的结合力大于与单条链的结合力, 这是 IL-22 受体复合物的一个特征。IL-22 特异性结合链 CRF2-9/IL-22R1 主要分布于正常的胰、肝、结肠、小肠、肾组织, 以及结肠腺癌 SW480、肺癌 A549、黑色素瘤 G321、肝癌 HepG2 和肾癌 Caki-1 等肿瘤细胞系, 而 CRF2-4 广泛分布于全身各组织^[3,5,6]。小鼠 IL-22 特异性结合链大约为 24 kb, 由 7 个外显子组成, 位于第 4 条染色体, 与人 IL-22 特异性结合链是同线群基因^[6]。

IL-22 受体在结构上与 IL-10 和 IFN- γ 受体复合物极为相似, 但 IL-10 受体和 IFN- γ 受体只有第一链能结合配体, 而 IL-22 受体的 2 条链都能结合 IL-22, 且只有两条链在一起时才形成功能性的受体复合物^[5]。II 类细胞因子受体家族成员在细胞外区域高度相关, 都有串联的 III 类纤维结合素区域, 基因定位也有一定的相似性, IL-10R2/CRF2-4 和 IFN- α R1、IFN- α R2 和 IFN- γ R2 基因都定位于第 21 条染色体, IL-20R/CRF2-8 和 IFN- γ R1 位于第 6 条染色体, TF 和 IL-22R1 的基因定位于第 1 条染色体, 而 IL-10R1 位于第 11 条染色体^[7]。Dumoutier 等^[8]报道发现了一个新的 II 型细胞因子受体, 该跨膜蛋白由 520 个氨基酸组成, 与 IL-20R 的细胞外区域有 22% 的同源性, 这个被称为 LICR2(likely interleukin or cytokine receptor-2) 的基因位于第 1 条染色体, 距离 IL-22R 基因 25 kb, 而且在很多组织都有表达。

2.2 IL-22 的结合蛋白

2001 年差不多同时有 2 篇文章^[7,9]报道发现了 IL-22 结合蛋白(IL-22 binding protein, IL-22BP), 该蛋白由 231 个氨基酸组成, 和 IL-22R1/CRF2-9 和 IL-20R/CRF2-8 的胞外结构分别有 33% 和 34% 的同源性, 且与 II 类细胞因子受体家族的其他成员也有较高的同源性(如与 IL-10R 有 29%; 与 CRF2-3 有 30%; 与 tissue factor 有 26%; 与 4 条 IFN 受体链有

23% ~ 25% 的同源性)。编码该蛋白的基因位于第 6 条染色体 2 区 4 类 (6q24), 该基因由 6 个外显子组成, 距离 IFN- γ R1 基因 35 kb。由于该蛋白能结合 IL-22, 就称之为 IL-22 结合蛋白 (IL-22BP)。IL-22BP 能结合 IL-22 并阻断 IL-22 的生物学活性, 如阻断 IL-22 诱导的 STAT 的激活等, IL-22BP 被认为是 IL-22 的拮抗剂。Xu 等^[10]报道发现了一个新的 II 型细胞因子家族成员, 命名为 IL-22RA2 (IL-22 receptor-2), 被认为是 IL-22 的可溶性受体, 实际上与 IL-22BP 是同一物质。目前关于可溶性受体的来源有 2 种解释: 一是由膜结合蛋白水解而来; 一是由同基因的 mRNA 差异剪接而来。可溶性受体可与膜表面受体竞争结合游离的细胞因子。在大多数情况下 (除了 IL-6R), 可溶性受体可以阻止细胞因子与细胞膜表面相应的受体结合, 从而阻止细胞因子下游的信号传导。至今没有发现 IL-22BP 的膜结合同类体, 故 IL-22BP 被认为是天然产生的可溶性受体。由于可溶性受体与配体结合有特异性、高亲和性, IL-22BP 在体内可以调节 IL-22 的生物活性, 所以可能在调节炎症反应方面有重要作用。IL-22BP 在胎盘、脾、乳腺、肺、结肠中高表达, 在消化系统、女性生殖系统和免疫系统也有表达。原位杂交表明 IL-22BP 的主要表达细胞是单核细胞和上皮细胞^[10]。

2.3 IL-22 的信号转导

2002 年 Diane 等^[11]又报道了 IL-22 的信号转导通路。在大鼠肝细胞瘤细胞株中发现 IL-22 诱发 JAK1 和 Tyk2 而非 JAK2 的活化, 进而引起 STAT1, 3, 5 上的酪氨酸残基的磷酸化, 其中 JAK1 是 IL-22 信号转导所必需的。这一发现增加了 IL-22 和 IL-10 的相似之处。由于 Tyk2 是与 IL-10R2/CRF2-4 相联系的, 故认为 JAK1 与 IL-22R1/CRF2-9 有联系。他们同时也发现了两者的不同之处: 利用磷酸化 MEK1/2, ERK1/2, P90RSK, JNK 和 P38 激酶的特异性抗体发现 IL-22 激活 3 条主要的 MAPK 通路 (MEK-ERK-RSK, JNK/SAPK, P38 激酶), IL-22 还诱导 STAT727 位上的丝氨酸残基的磷酸化, 且证明丝氨酸残基的磷酸化是 IL-22 刺激后的 STAT 反应启动子, 是最大转化活化所必需的, 且只部分依赖于 ERK 通路, 这些都是 IL-10 没有的作用。所以说虽然 IL-22 与 IL-10 在结构上有一定的同源性, 但它们的信号转导途径是不完全一致的。这些信号转导通路的发现也使人们把 IL-22 和 IL-6 联系起来, 因为 IL-6 也能激活 JAK1 及下游信号 STAT1, 3, 5, IL-6 也激活 MAPK 通路。JAK/STAT 和 MAPK 通路的协同作用被认为是 IL-6 调控急性期反应蛋白表达的原因, 故 IL-22 对肝、胰急性期反应蛋白的上调也认为是 JAK/STAT 和 MAPK 通路的协同作用。

3 IL-22 的主要生物学功能

3.1 参与炎症反应

IL-22 可促进肝细胞瘤细胞合成更多的急性期反应蛋白, 如淀粉样蛋白、 α 1-抗胰凝乳蛋白酶和结合珠蛋白 (触珠蛋白)。IL-22 注射后的小鼠肝脏也能观察到类似的急性期反应蛋白的诱导产生, 而且 LPS 注射后的小鼠 IL-22 表达急

速上升, 也提示该因子参与了体内炎症反应^[2]。Aggarwal 等^[2]报道了胰腺腺泡细胞和腺泡株 266-6 在 IL-22 的刺激下可激活 STAT3 并发生基因转录改变, IL-22 可快速诱导胰腺炎相关蛋白 (pancreatitis-associated protein, PAPI)/REG 和 osteopontin (OPN) 的产生。体内注射 IL-22 后可快速诱导 PAPI 在胰腺的表达, 而 PAPI 主要被认为是胰腺炎升高的一个特征蛋白, 这些提示 IL-22 在胰腺炎的发生过程中起一定的作用。

另外也有证据表明 IL-22 与哮喘和过敏反应有关^[5]。IL-22 是由 IL-9 诱导产生的, 而 IL-9 对 T, B 淋巴细胞, 肥大细胞, 嗜酸性细胞都有较强的作用, 参与哮喘和过敏反应。IL-22 基因定位与 IFN- γ 和 AK-155/IL-26 位于同一区域, 即第 12 条染色体的长臂, 其上面的几个位点与哮喘和过敏反应有较强的联系, 尤其是 12q13.12 ~ 23.3 区域。

3.2 调节 IL-9 介导的生物学作用

由于 IL-22 是由 IL-9 诱导产生的, 这提示 IL-22 可能与 IL-9 引起的一些体内生物学效应, 如淋巴瘤的诱导、哮喘的易感性、抗寄生虫的免疫反应以及 B1 淋巴细胞的扩增等有关^[2]。但是至今仍未有强有力的证据支持或否定这一假设。尽管 IL-9 能在体外上调 T 细胞和肥大细胞等细胞株的 IL-22 的表达, 但在 IL-9 转基因小鼠中却检测不到任何 IL-22 的上调表达。IL-22 可由受 Con A 激活的小鼠和受抗 CD3 激活的人正常 T 细胞产生, 这里有个抗原特异性免疫反应的问题, 而 IL-22 在体内、体外受 LPS 刺激后的各种细胞的诱导也有所不同, 在体内受 LPS 刺激的各个器官都能产生 IL-22, 在体外脾细胞则不能表达 IL-22, 这可能与 IL-22 的诱导机制有关^[2]。如果能研究清楚 IL-22 在炎症反应中的诱导机制, 将对体内炎症反应的控制有较大的临床应用价值。

另外, 在体内 IL-TIF 分布于全身多种组织, 所以该因子的作用不限于免疫系统。IL-22 能激活嗜铬细胞瘤细胞株的 STAT 分子, 这一发现使 IL-22 的作用延伸到神经系统, 且 IL-22 对肾系膜细胞也有作用^[12]。

3.3 IL-22 与其它 IL-10 家族成员的关系

到目前为止已发现的 IL-10 家族有 6 个成员, 分别是 IL-10, IL-19, IL-20, IL-24/MDA-7 (melanoma differentiation-associated gene 7), IL-26/AK155, 他们与 IL-10 在氨基酸水平上都有 20% ~ 30% 的同源性。在基因定位上也有一定的群聚性, IL-10, IL-19, IL-20, IL-24/MDA-7 都位于第 1 条染色体的长臂上 (1q31-32), 而 IL-22 和 IL-26/AK-155 则定位于第 12 条染色体的长臂上 (12q15)^[13-14]。目前已知的 IL-10 家族成员的受体都属于 II 类细胞因子家族, 已知的受体有 IL-10R2 (CRF2-4), IL-22R1 (CRF2-9), IL-22BP (CRF2-10), IL-20R1 (CRF2-8), IL-20R2 (CRF2-11)^[15], 细胞因子与受体之间并非一一对应关系, 它们之间有交叉, 迄今为止 IL-19 和 IL-26 的受体还不明确, IL-24 有 IL-22R1, IL-20R2 和 IL-20R1, IL-20R2 2 个受体复合物^[16]; 受体链的共享提示这些 IL-10 家族成员之间有较大的联系。有文献报道这些配体与受体之间的调控错误可能是引发癌症等疾病的一个潜在因素^[15]。还

有学者将 IL-19, IL-20, IL-24 作为一个亚家族,理由是它们具有相同的保守氨基酸序列和共享的受体复合物^[17]。

IL-22 cDNA 转染的 HEK293 细胞能产生分子量约为 25 kD 的糖蛋白,该蛋白能诱导系膜细胞、神经细胞 STAT 的活化,但是它不能激活小鼠巨嗜细胞 STAT3 也不能诱导对 IL-10 有反应的 MC9 细胞的增殖^[1]。与 IL-10 相比,IL-22 不能抑制 LPS 刺激下单核细胞的前炎性细胞因子的产生,也不能影响 IL-10 对单核细胞的作用,但它对 TH2 细胞的 IL-4 的产生有适度抑制作用^[5]。还有报道指出 IL-10 能诱导活化的 B 细胞产生免疫球蛋白(IgG1, IgG2, IgA),还能提高 IL-4 诱导的 IgG4 和 IgE 的产量,而 IL-22 却无此效应^[18]。IL-10 和 IL-22 之间具有不同生物活性的一个解释是:与 IL-10 相比,人 IL-22 双体不是两个不同的多肽链的二级结构的相互渗透,而是两个单体之间的表面相互作用,这提示 IL-10 的信号传导需要同源二聚体,而人 IL-22 很可能以单体与它的受体相互作用^[19-20],也有人认为可能是由于细胞膜上的 IL-22 受体复合体缺少^[16]。

4 结语

IL-22 作为一个新发现的细胞因子,有关它的结构、功能及其与疾病的关系等方面的研究为人们所关注。目前关于 IL-22 的分子结构、基因定位及受体方面的研究较为明确,但是关于 IL-22 的生物学活性(包括免疫学功能)以及与炎症、哮喘、肿瘤等疾病的关系还有待于进一步的阐明。

[参考文献]

- [1] Dumoutier L, Louahed J, Renaud JC. Cloning and characterization of IL-10-related T cell-derived inducible factor(IL-TIF), a novel cytokine structurally related to IL-20 and inducible by IL-9[J]. J Immunol, 2000, 164(4): 1814-1818.
- [2] Dumoutier L, van Roost E, Colau D, *et al.* Human interleukin-10-related T cell-derived inducible factor: Molecular cloning and functional characterization as an hepatocyte-stimulating factor[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97(18): 10144-10149.
- [3] Xie MH, Aggarwal S, Ho WH, *et al.* Interleukin(IL)-22, a novel human cytokine that signals through the interferon receptor-related proteins CRF2-4 and IL-22R[J]. J Biol Chem, 2000, 275(40): 31335-31339.
- [4] Dumoutier L, van Roost E, Ameye G, *et al.* IL-TIF/IL-22: genomic organization and mapping of the human and mouse genes [J]. Genes Immunol, 2000, 1(8): 488-494.
- [5] Kotenko SV, Izotova LS, Mirochnitchenko OV, *et al.* Identification of the functional interleukin-22 (IL-22) receptor complex [J]. J Biol Chem, 2001, 276(4): 2725-2732.
- [6] Tachiiri A, Imamura R, Wang Y, *et al.* Genomic structure and inducible expression of the IL-22 receptor alpha chain in mice[J]. Genes Immunol, 2003, 4(2): 153-159.
- [7] Dumoutier L, Lejeune D, Colau D, *et al.* Cloning and character-

ization of IL-22 binding protein, a natural antagonist of IL-10-related T cell-derived inducible factor/IL-22[J]. J Immunol, 2001, 166(12): 7090-7095.

- [8] Dumoutier L, Lejeune D, Hors, *et al.* Cloning of a new type II cytokine receptor activating signal transducer and activator of transcription(STAT)1, STAT2 and STAT3[J]. Biochem J, 2003, 370: 391-396.
- [9] Kotenko SV, Izotova LS, Mirochnitchenko OV, *et al.* Cloning, and characterization of a novel soluble receptor that binds IL-22 and neutralizes its activity[J]. J Immunol, 2001, 166: 7096-7103.
- [10] Xu WF, Presnell SR, Parrish-Novak J, *et al.* A soluble class II cytokine receptor, IL-22RA2, is a naturally occurring IL-22 antagonist[J]. Proc Natl Acad Sci USA[J]. 2001, 98(17): 9511-9516.
- [11] Dumoutier L, Lejeune D, Constantinescu S, *et al.* IL-22 activates the JAK/STAT, ERK, JNK and p38 MAP kinase pathways in a rat hepatoma cell line: Shared and distinct pathways from IL-10. J Biol Chem, 2002, 277(37): 33676-33682
- [12] Aggarwal S, Xie MH, Maarouka, *et al.* Acinar cells of the pancreas are a target of interleukin-22[J]. J Interferon Cytokine Res, 2001, 12(10): 1047-1053.
- [13] Wolk J, Kunz S, Asadullah K, *et al.* Cutting edge: Immune cells as sources and targets of the IL-10 family members? [J] J Immunol, 2002, 168(11): 5397-5402.
- [14] Dumoutier L, Leemans C, Lejeune D, *et al.* Cutting edge: STAT activation by IL-19, IL-20 and mda-7 through IL-20 receptor complexes of two types[J]. J Immunol, 2001, 167(7): 3545-3549.
- [15] Kotenko SV. The family of IL-10-related cytokines and their receptors: Related, but to what extent? [J] Cytokine Growth Factor Rev, 2002, 13(3): 223-240.
- [16] Wang M, Tan ZJ, Zhang R, *et al.* Interleukin 24(MDA-7/MOB-5) signals through two heterodimeric receptor, IL-22R1/IL-20R2 and IL-20R1/IL-20R2[J]. J Biol Chem, 2002, 277(9): 7341-7347.
- [17] Dumoutier L, Renaud JC, Viral and cellular interleukin-10(IL-10)-related cytokine from structures to functions[J]. Eur Cytokine Netw, 2002, 13(1): 5-15.
- [18] Lecart S, Morel F, Noraz N, *et al.* IL-22, in contrast to IL-10, does not induce Ig production, due to absence of a functional IL-22 receptor on activated human B cells. Int Immunol. 2002, 14(11): 1351-1356.
- [19] Nagen R, Colau D, Dumoutier L, *et al.* Crystal structure of recombinant human interleukin-22[J]. Structure(Camb), 2002, 10(8): 1051.
- [20] Logsdon NJ, Jones BC, Josephson K, *et al.* Comparison of interleukin-22 and interleukin-10 soluble receptor complex[J]. J Interferon Cytokine Res, 2002, 22(11): 1099-1112.

[收稿日期] 2003-04-04

[修回日期] 2003-05-10