

# 第七章 细胞因子

## 第一节 细胞因子总论

## 第二节 细胞因子受体

细胞因子（cytokines）是由细胞合成分泌  
的一类低分子量可溶性蛋白质或多肽，具  
有调节免疫、细胞增殖和胚胎发育等多方  
面的生物活性

# 第一节 细胞因子总论

一、细胞因子分类

二、细胞因子结构特点

三、细胞因子作用特点

四、细胞因子调控

# 一、细胞因子分类

1. 按习惯命名

2. 按结构特点

3. 按功能特点分类

# 1、按习惯命名

## (1) 干扰素 (**interferon, IFN**)

在未感染细胞中具有干扰抑制病毒复制的能力。包括 **IFN- $\alpha$** 、**IFN- $\beta$**  和 **IFN- $\gamma$** 。

### 来源

**IFN- $\alpha$** : 白细胞

**IFN- $\beta$** : 成纤维细胞

**IFN- $\gamma$** : T 淋巴细胞和自然杀伤细胞 (**NK**)

## (2) 炎症细胞因子

**广义：**所有与炎症反应有关的细胞因子，如造血细胞生长因子、干扰素、淋巴因子、单核因子、化学趋化因子等。

**狭义：**机体抗感染抗肿瘤防御中起重要作用的细胞因子，如 **TNF- $\alpha$**  (tumor necrosis factor  $\alpha$ )、**TNF- $\beta$** 、**IL-1 $\alpha$** 、**IL-1 $\beta$** 、**IL-6** 和 **MIF** (macrophage inhibition factor) 等。

## 来源

**TNF- $\alpha$** : 主要是单核/巨噬细胞

**TNF- $\beta$** : T、B 淋巴细胞

**IL-1**: 巨噬细胞

**IL-6**: 单核/巨噬细胞、成纤维细胞、  
内皮细胞及T 淋巴细胞

**MIF**: 巨噬细胞、腺垂体

**IL-14、IL-17 等**

### (3) 淋巴细胞因子

淋巴细胞因子是一组参加细胞免疫调节的细胞因子，主要指白细胞介素（interleukin, IL），简称白介素。

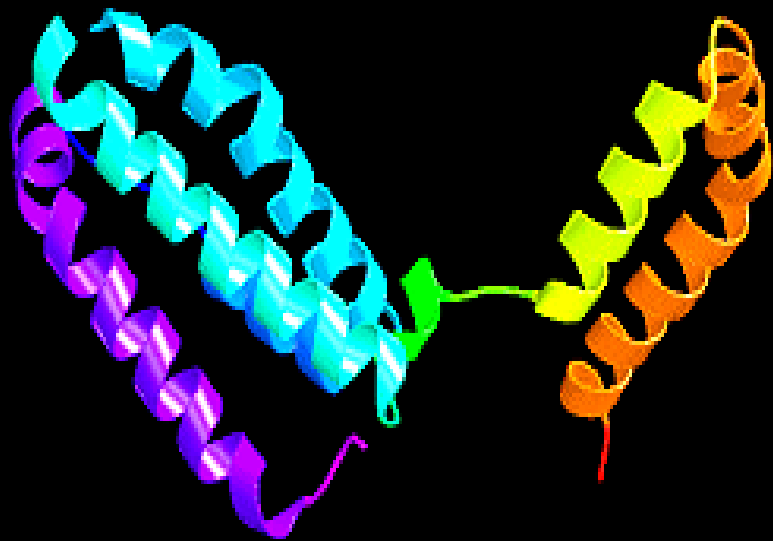
IL 在机体对抗外来微生物入侵中起重要作用，主要参与激活、刺激淋巴细胞和粒细胞的增殖和分化。

IL 主要包括：IL-2、IL-4、IL-5、IL-9、IL-10、IL-13、IL-14、IL-17



# 人 IL-10 单体

Human interleukin-10 monomer (functional as dimer)



# 人 IL-2

Human interleukin-2 (short-chain 4-helix bundle)



## (4) 巨噬细胞因子

来源于单核/巨噬细胞（炎症细胞因子除外）的细胞因子，主要包括 **IL-12**、**IL-15** 等，作用是刺激 T 淋巴细胞。

另外还包括 **HGF**（hepatocyte growth factor）和 **IL-1** 受体拮抗因子（**IL-1ra**）。

## (5) 化学趋化因子

化学趋化因子（**chemokine**）是一类具有活化白细胞和化学趋化作用的细胞因子。 有两类：

**$\alpha$  趋化因子**：包括血小板因子 4（**platelet factor, PF4**）、**IL-8**、中性粒细胞活化肽-2（**Neutrophil activating protein, NAP-2**）、黑色素生长刺激活性因子（**Melanoma growth-stimulating activity, MGSA**）或称为生长相关蛋白（**Growth-related protein, GRO  $\alpha$ 、GRO  $\beta$ 、GRO  $\gamma$** ）。

$\beta$  趋化因子：包括巨噬细胞炎症蛋白

(Macrophage inflammatory protein,

**MIP-1 $\alpha$** )、**MIP-1 $\beta$** ，单核细胞趋化

蛋白 (Monocyte chemoattractant

protein, **MCP-1**)、**MCP-2**、**MCP-3**、

**RANTES** (Regulated upon activation,

normal T cell expressed and presumably

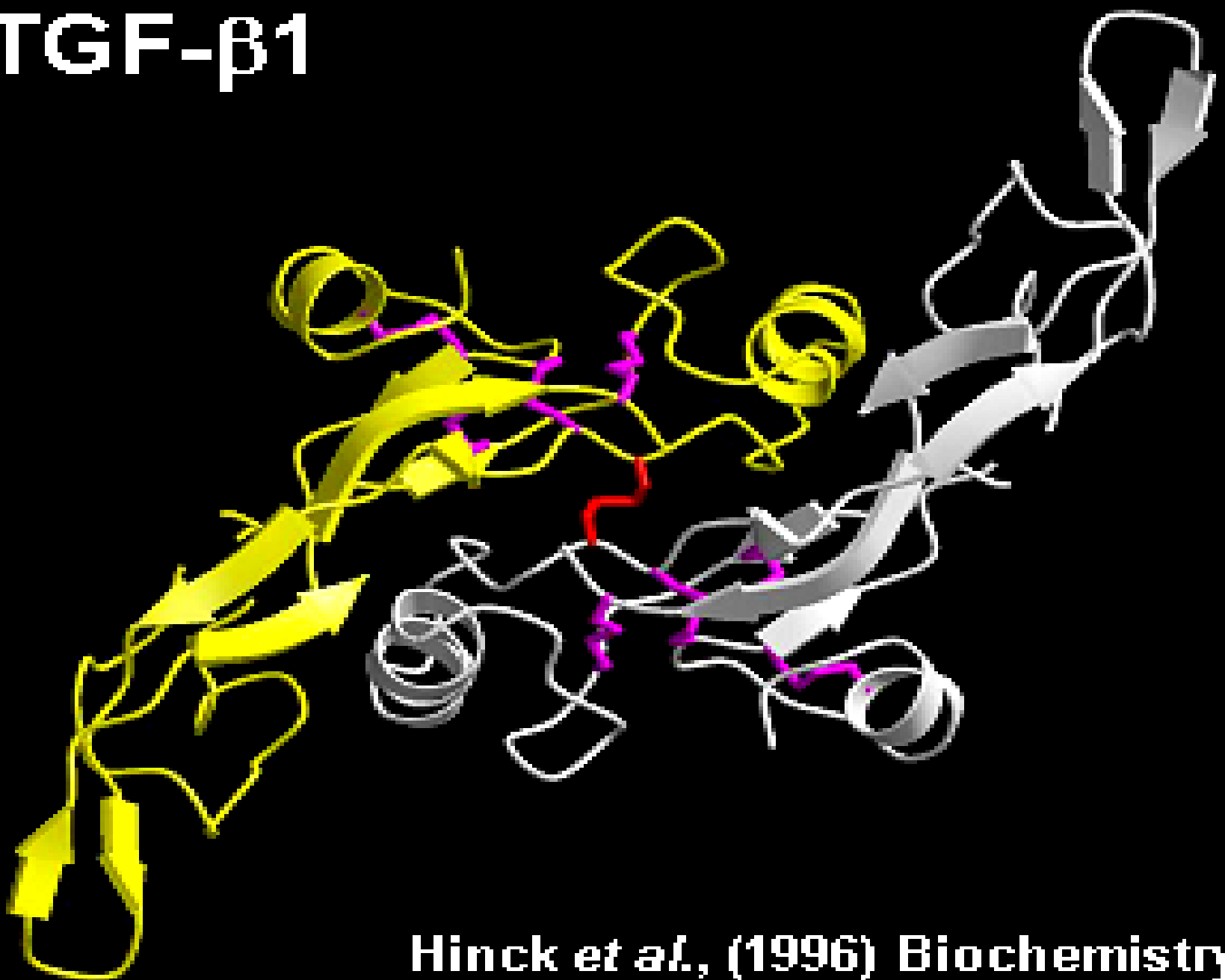
secreted) 即 **MCP-2**) 和 **IL-16**。

## (6) 转化生长因子 $\beta$

转化生长因子  $\beta$  (Transforming growth factor, TGF- $\beta$ ) 是一组对生长起负调控作用的细胞因子。这是一个大的家族, 包括 TGF- $\beta$  1~5、活化素 (activins)、骨形态生成蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP 2~7)、抑制素 (inhibins)、Muller 抑制物 (Mullerian inhibitory substance) 等。

BMP 主要来源于成骨细胞, 其他因子来源于成纤维细胞和血细胞 (血小板、单核细胞、淋巴细胞)。

# TGF- $\beta$ 1



Hinck et al., (1996) Biochemistry

## (7) 细胞生长因子

细胞生长因子是指具有促进细胞增殖分裂作用的细胞因子，根据效应细胞的不同可分成几个亚类。

# ① 造血细胞生长因子

因为能促进造血祖细胞集落形成，所以又称集落刺激因子（**Colony stimulating factor, CSF**）。

这些因子又可分为：

粒细胞巨噬细胞集落刺激因子（**Granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF**）

粒细胞集落刺激因子（**G-CSF**），

单核细胞集落刺激因子（**Monocyte-CSF, M-CSF**）

多系集落刺激因子（**Multi-CSF**）。



此外

红细胞生成素（**Erythropoietin, EPO**），  
巨核细胞生长因子（**Macrophage growth factor, MGF**），  
刺激 B 淋巴细胞系增殖的 **IL-7**，  
作为 **IL-3** 协同因子的 **IL-11**，  
和干细胞因子（**Stem cell factor, SCF**）。

## ② 其他细胞生长因子

包括:

神经生长因子 (Nerve growth factor, NGF)

表皮生长因子 (Epidermal growth factor, EGF)

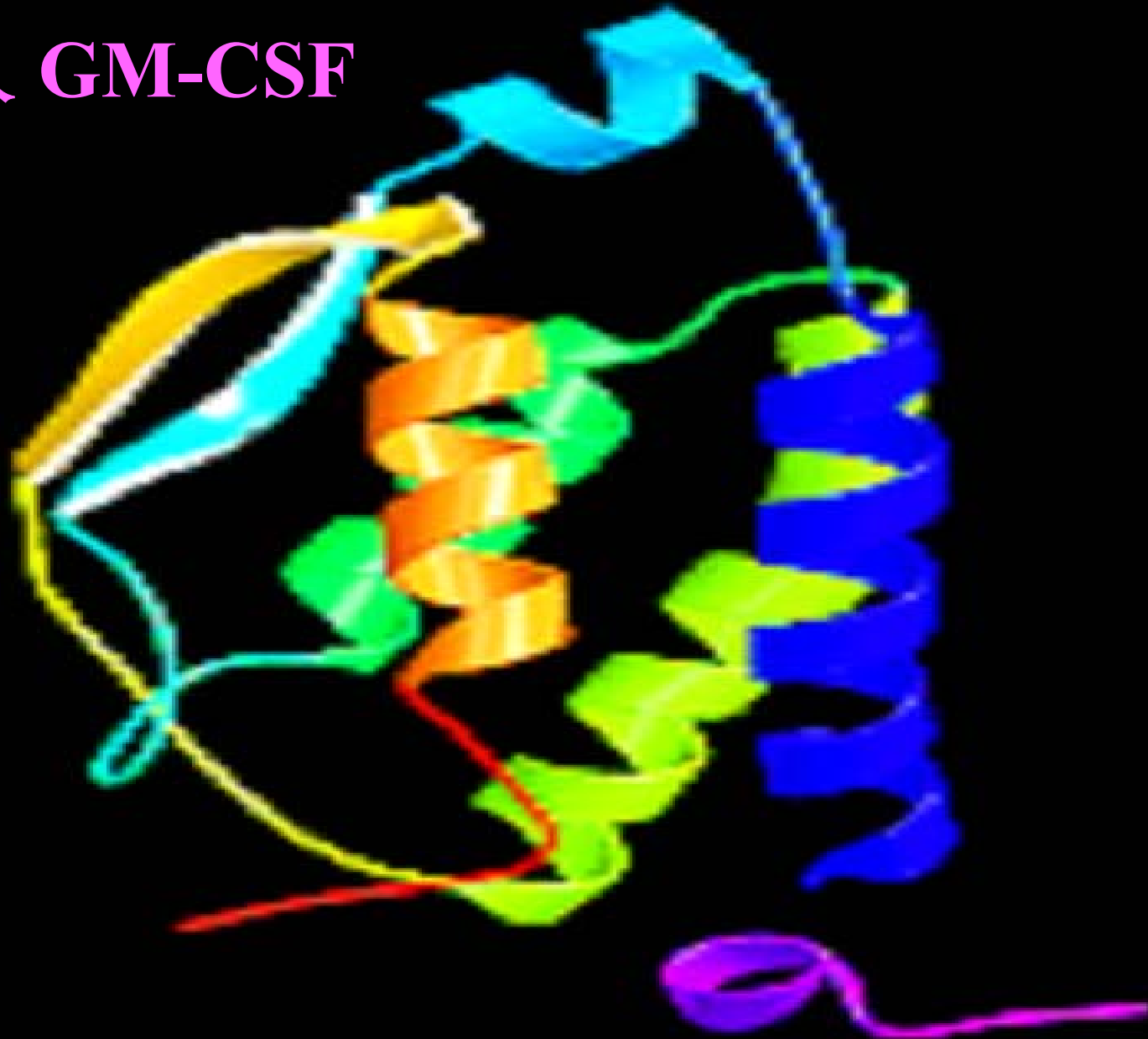
成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF)

胰岛素样生长因子 (Insulin -like growth factor, IGF)

血小板源生长因子 (Platelet-derived growthfactor, PDGF)、

肝细胞生长因子 (Hepatocyte growth factor, HGF) 等.

人 GM-CSF



## 2. 按结构特点

此分类法把一些一级结构有相似性的细胞因子归类在一起。

- (1) **IFN 家族**: 包括 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$  和 IFN- $\gamma$ , 一级结构具有一定程度的同源性。
- (2) **TNF 家族**: 包括 TNF- $\alpha$  和 TNF- $\beta$ , 同源性为 30%
- (3) **IL 家族**: 除 IL-3 外包括 IL-1~17 以及大多数淋巴细胞因子和单核细胞因子。

(4) **CSF 家族**: 包括 **CM-CSF**、**Multi-CSF**

(**IL-3**)、**G-CSF**、**M-CSF**、**EPO**、**MF**,

现统称**造血细胞生长因子**。

(5) **TGF $\beta$ 家族** : 包括 **TGF $\beta$** 、**活化素(activin)**和

**骨形态发生蛋白 (Bone morphogenetic**

**protein, BMP)** 三大组和一些远系成员

如**抑制素**。

**(6) EGF 家族:** 包括 EGF、TGF- $\alpha$ 、牛痘病毒生长因子(Vaccinia virus growth factor, VGF)、肝素结合的-EGF (Heparin-binding -EGF)、两性调节素 (amphiregulin, AR)、BTC (betacellulin) 以及 EGF 相关肽 (EGF-related peptides) 等, 有30~40% 同源性.

(7) **FGF 家族**：包括酸性 FGF (FGF-1) 和碱性 FGF (FGF-2)，还包括 FGF-3~9 等

(8) **IGF 家族**：包括胰岛素及胰岛素样生长因子 (IGF- I、 IGF-II)，

(9) **PDGF 家族**：包括 PDGF-AB、PDGF-AA、PDGF-BB.

### 3. 按功能特点分类

这是一种较新的分类方法，把功能相近的细胞因子归类在一起，分6类。但有些细胞因子由于功能太复杂，无法归入这种分类方法。

(1) **造血细胞因子**：主要刺激血细胞的增殖和分化，如 **CSF**、**EPO** 和 **SCF**。



- (2) 干扰素：主要为抗病毒活性，刺激主要组织相容性抗原表达和巨噬细胞抗感染免疫，
- (3) 淋巴因子：主要刺激淋巴细胞反应，
- (4) 单核因子：主要为单核细胞产生，并调节单核细胞活性，
- (5) 化学趋化因子：主要诱生化学趋化物质，
- (6) 其他细胞因子：不能归入上述各组的细胞因子。

## 二、细胞因子结构特点

细胞因子分子量较小,一般是单链,少数情况为二聚体。修饰成分常见的是糖基化(影响细胞因子的稳定性)。

细胞因子构象较为紧密,有的甚至以 $\alpha$ 螺旋为主要结构。因此可以根据细胞因子内 $\alpha$ 螺旋是否占主导地位把细胞因子分成两种结构类型。

# 细胞因子的两种结构类型

- ① 非螺旋性细胞因子： $\alpha$  螺旋不占主导地位，  
如 EGF
- ② 螺旋性细胞因子：分子内以  $\alpha$  螺旋为主要  
构象，作为分子的核心结构，如 IL-6、  
HGF、GM-CSF、白血病抑制因子  
(LIF) 等。这些细胞因子通常有 4 段主  
要的  $\alpha$  螺旋，分别称为 A、B、C、D 螺  
旋，部分细胞因子还有第 5、6 段  $\alpha$  螺旋

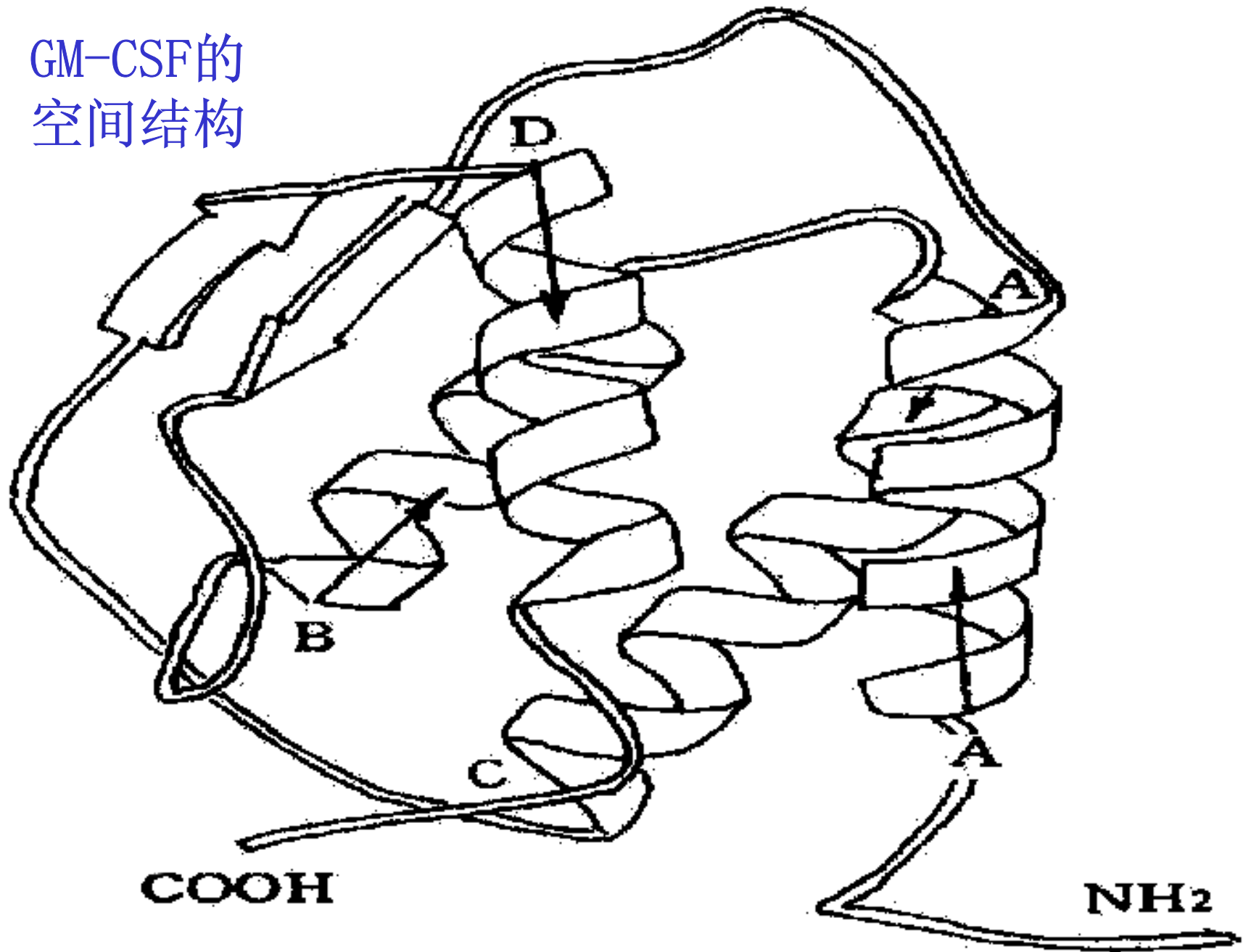
## 根据螺旋性细胞因子的具体结构特点可再分成两个亚型

① 短链组和长链组细胞因子：二者区别在于肽链的长短、 $\alpha$  螺旋的长短和螺旋之间的夹角

**短链组细胞因子：**由 105~145 个氨基酸组成，每个  $\alpha$  螺旋约含 15 个氨基酸残基，A、D 螺旋和 B、C 螺旋之间夹角较大，约  $35^\circ$ 。如 GM-CSF、M-CSF、IL-2、IL-4、IL-5、IL-3、IL-7、IL-9 和 SCF 等

**长链组细胞因子：**含大约 200 个氨基酸，每个  $\alpha$  螺旋约由 25 个氨基酸残基构成，A、D 螺旋和 B、C 螺旋之间夹角较小，约  $18^\circ$ 。如 G-CSF、LIF、IL-6、EPO、血小板生成素（thrombopoietin, TPO）、肿瘤抑制素（OSM）、IL-11、IL-12 和促睫状神经营养细胞因子（CNTF）等

# GM-CSF的空间结构



## ② 干扰素样细胞因子

干扰素样细胞因子的  $\alpha$  螺旋长度与短链组细胞因子相似，但是螺旋的紧密度与长链组类似

### 三、细胞因子作用特点

细胞因子为多肽类活性物质，能在细胞之间传导信号。细胞因子与其受体有很高的亲和力，而且细胞因子的效应可以是远距离作用，也可以是短距离作用。



# 1. 多途径作用

细胞因子都是可溶性的，故可以通过机体内体液在细胞间交流信息。也有很多细胞因子具有与肝素、硫酸肝素或基质蛋白等细胞外基质相结合的功能区，可以结合于细胞外基质(ECM)上，ECM常粘附许多细胞，这样细胞因子就可转导复杂的细胞结构信息。

大量细胞因子结合到 **ECM** 有助于信号分子的大量贮存，防止信号分子的流失，所以细胞因子与基质结合有很重要的作用，表现在：

- (1) 加快细胞外信号作用
- (2) 转导信号
- (3) 记忆功能
- (4) 调节细胞增殖

## 2. 多功能性

多功能性（**pleiotropy**）是指一种细胞因子作用于不同的靶组织或细胞，可表现出多种不同效应，甚至截然相反的功能。

如 **EGF** 可以促使包括表皮细胞在内的很多细胞的增殖分裂，却抑制毛囊细胞的分裂；**IL-1 $\beta$**  属于炎症细胞因子，协助其他因子刺激 **T**、**B** 细胞增殖，对神经细胞却有诱导凋亡的作用。

### 3. 重叠性

重叠性（**redundancy**）是指**结构或来源方面均无同源性的细胞因子**却对有些靶细胞有相同的效应。

如 **HB-EGF**和 **FGF** 有刺激成纤维细胞生长的活性；**HGF**、**IL-6** 和 **EGF** 均能刺激肝细胞的增殖

## 4. 协同性

有些细胞因子可加强其他细胞因子的作用，甚至可以决定另一种细胞因子的活性。

如 **IL-11** 协助 **IL-3** 刺激巨核细胞等造血细胞的生长，**IL-11** 协助 **IL-4** 则刺激淋巴细胞生长；**TGF- $\beta$**  抑制成纤维细胞的生长，但在 **PDGF** 存在时，则促进成纤维细胞生长。

## 5. 参与生理和病理过程

细胞因子在生物体内参与多种生理和病理过程，并涉及多种疾病发病机制

## 四、细胞因子调控

细胞因子在体内能进行有系统的协同或拮抗作用，其原因之一就是细胞因子合成与分泌的系统性调控及其他因素的调控

# 1. 自分泌与旁分泌调控

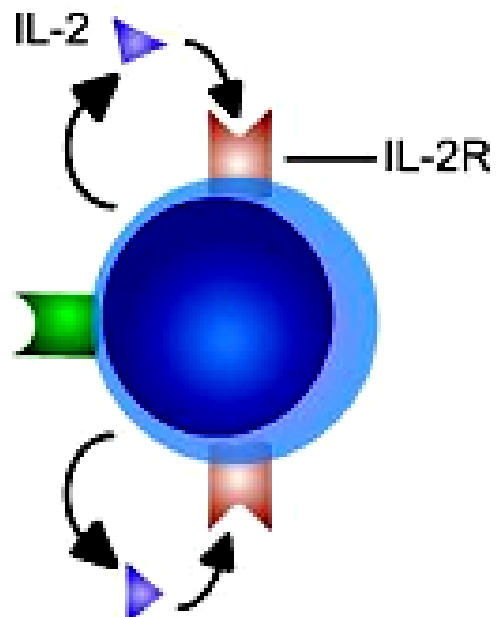
**细胞内自分泌 (internal autocrine):** 有些细胞因子缺少向细胞外分泌所需的信号肽，从而留在细胞内发生作用。  
如 IL-6、CSF 等。

**自分泌 (autocrine) :** 细胞分泌的因子作用于自身细胞或同类细胞。

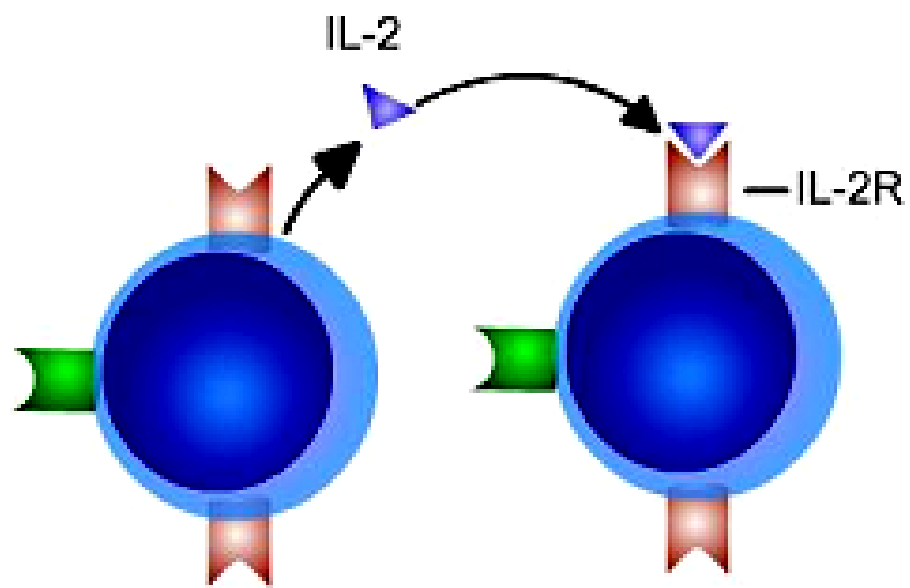


**旁分泌 (paracrine)** : 细胞分泌的因子  
作用于邻近其他种类的靶细胞.

**内分泌 (endocrine)** : 细胞因子通过血  
液循环对其他组织细胞进行远距离  
调控.



自分泌 (autocrine)



旁分泌 (paracrine)

## 细胞因子的自分泌和旁分泌作用

## 2. 其他因素的调控

### (1) 糖皮质激素

受糖皮质激素调节的细胞因子有 4 类:

- ① 能够非特异性激活内皮细胞的细胞因子;
- ② 特异性激活内皮细胞的细胞因子;

③ 激活和延长嗜酸性粒细胞寿命的细胞因子；

④ 刺激其他细胞向上皮细胞运动的细胞因子。

这些细胞因子均受糖皮质激素的抑制, 糖皮

质激素的作用机制比较复杂, 可以在转录水平

和转录后水平

## (2) 脂肪酸

细胞因子虽具有很重要的作用，但过量产生却是有害的，可以造成急慢性炎症、自身免疫性疾病、动脉粥样硬化和肿瘤等

白细胞膜中的  $\omega$ -3 或  $\eta$ -3 系长链多不饱和脂肪酸可以抑制细胞因子的产生，抑制上述疾病过程中的免疫反应

### (3) 神经肽

神经肽对参加炎症反应的细胞因子具有调节作用，能控制与平衡炎症反应的强度和过程，减少机体的损伤。

如血管活性肠肽（**vasoactive intestinal peptide, VIP**）、垂体腺苷酸环化酶激活肽（**PACAP**）

## (4) 前列腺素

受 **PGE2** 促进的细胞因子有 **IL-4**、  
**IL-5**、**IL-12**;

受 **PGE2** 抑制的细胞因子有 **IL-2**、  
**IFN- $\gamma$**  和 **TNF- $\alpha$**

## 第二节 细胞因子受体

细胞因子生物学活性的多样性主要取决于靶细胞的受体以及与受体相偶联的信号转导途径

受体的功能取决于受体的结构特点。

细胞因子受体有几种类型



酪氨酸蛋白激酶受体： 如生长因子受体

丝/苏氨酸蛋白激酶受体： 如 **TGF $\beta$**  受体

七段跨膜结构受体： 如 **IL-8** 受体、**EGF** 样受体（**EGF-TM<sup>7</sup>**），造血细胞因子受体常无酪氨酸蛋白激酶活性，如 **IL-6** 受体。

# 一、细胞因子受体结构特点

## 酪氨酸蛋白激酶受体

免疫球蛋白样结构域，  
或 III 型纤连蛋白样  
结构域

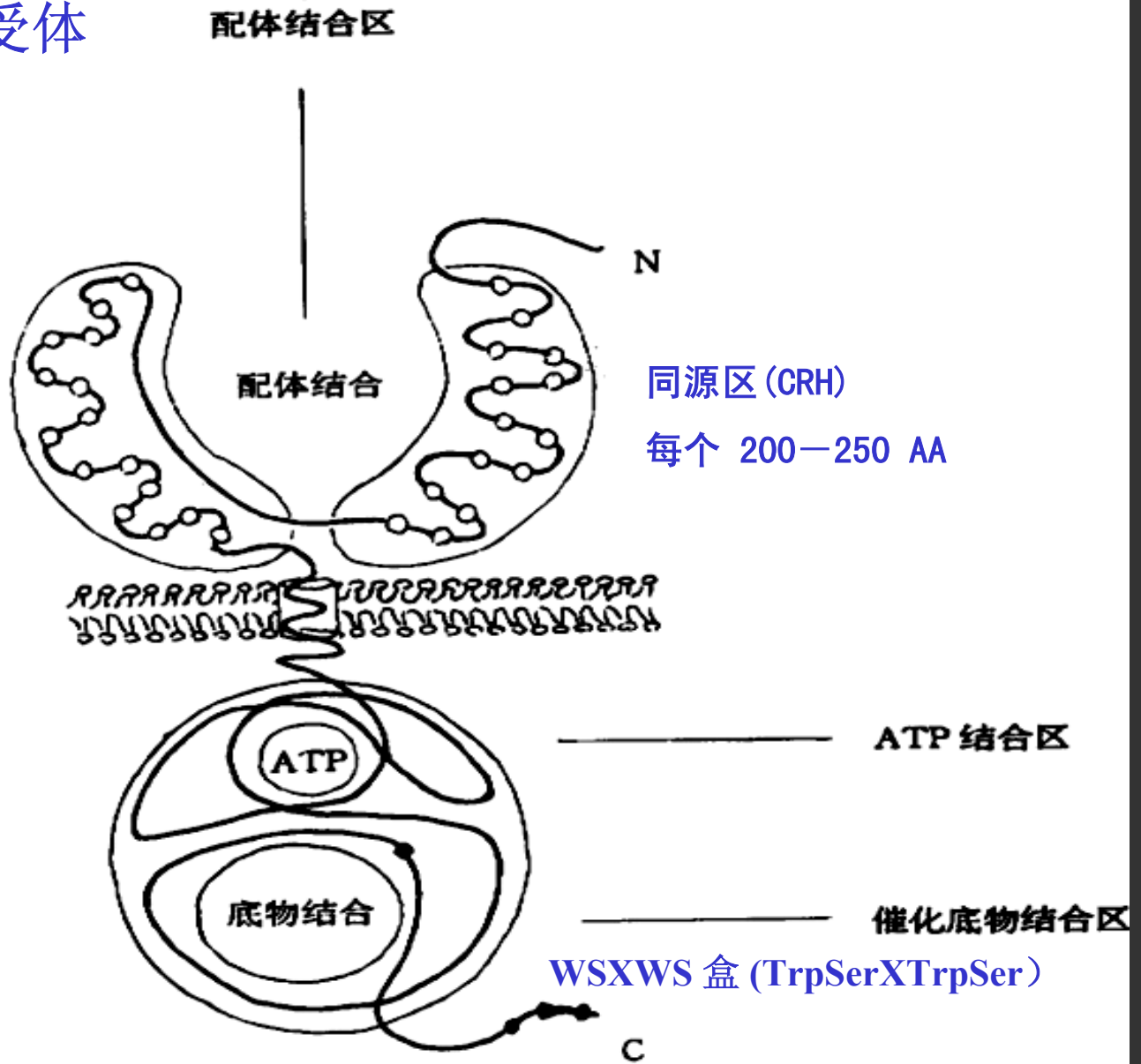
细胞外结构域

跨膜结构域  
膜旁结构域

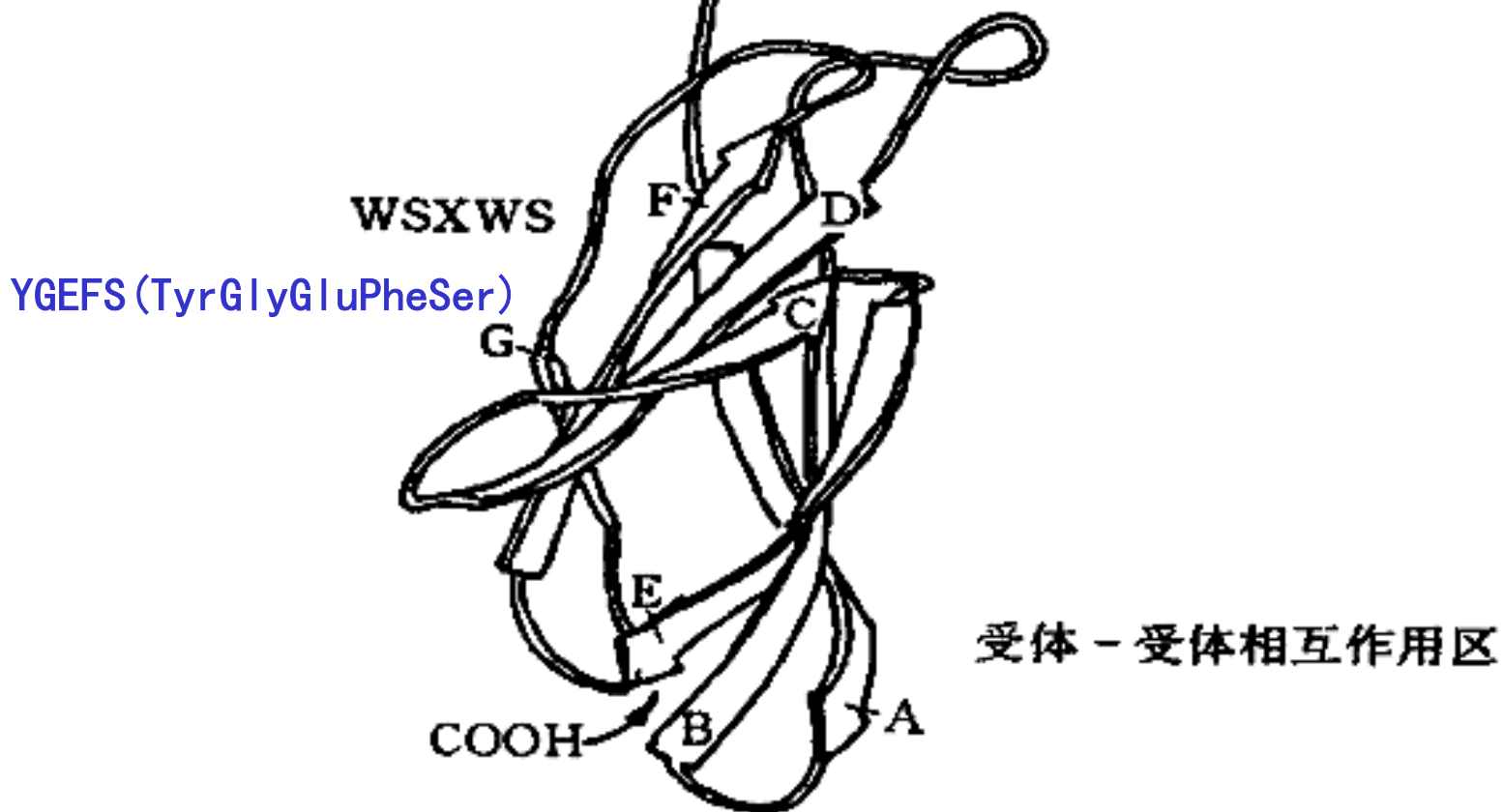
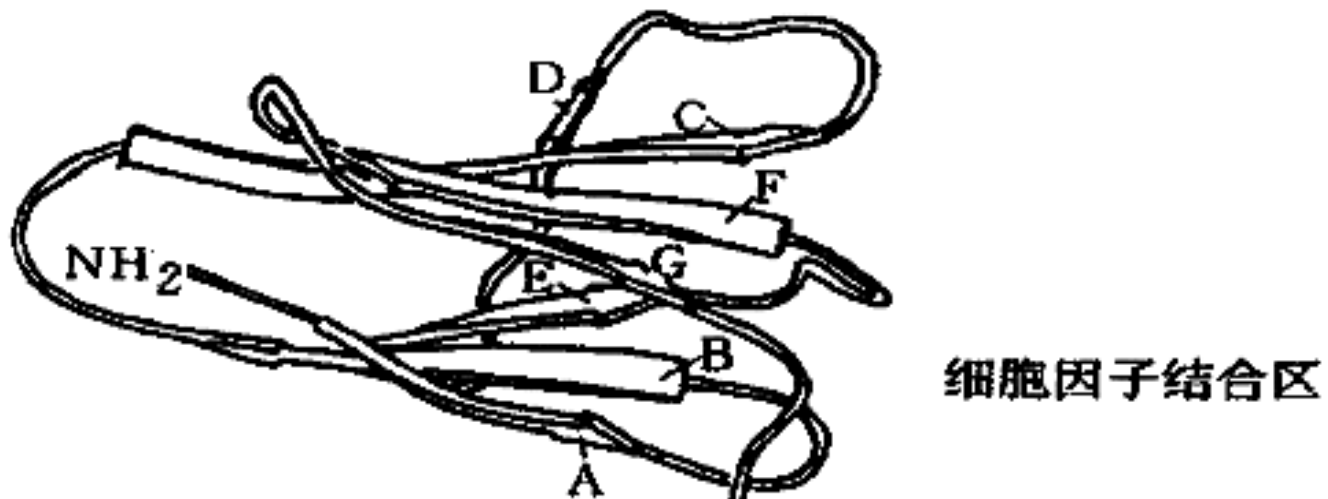
22-26 AA

酪氨酸蛋白激酶结构域

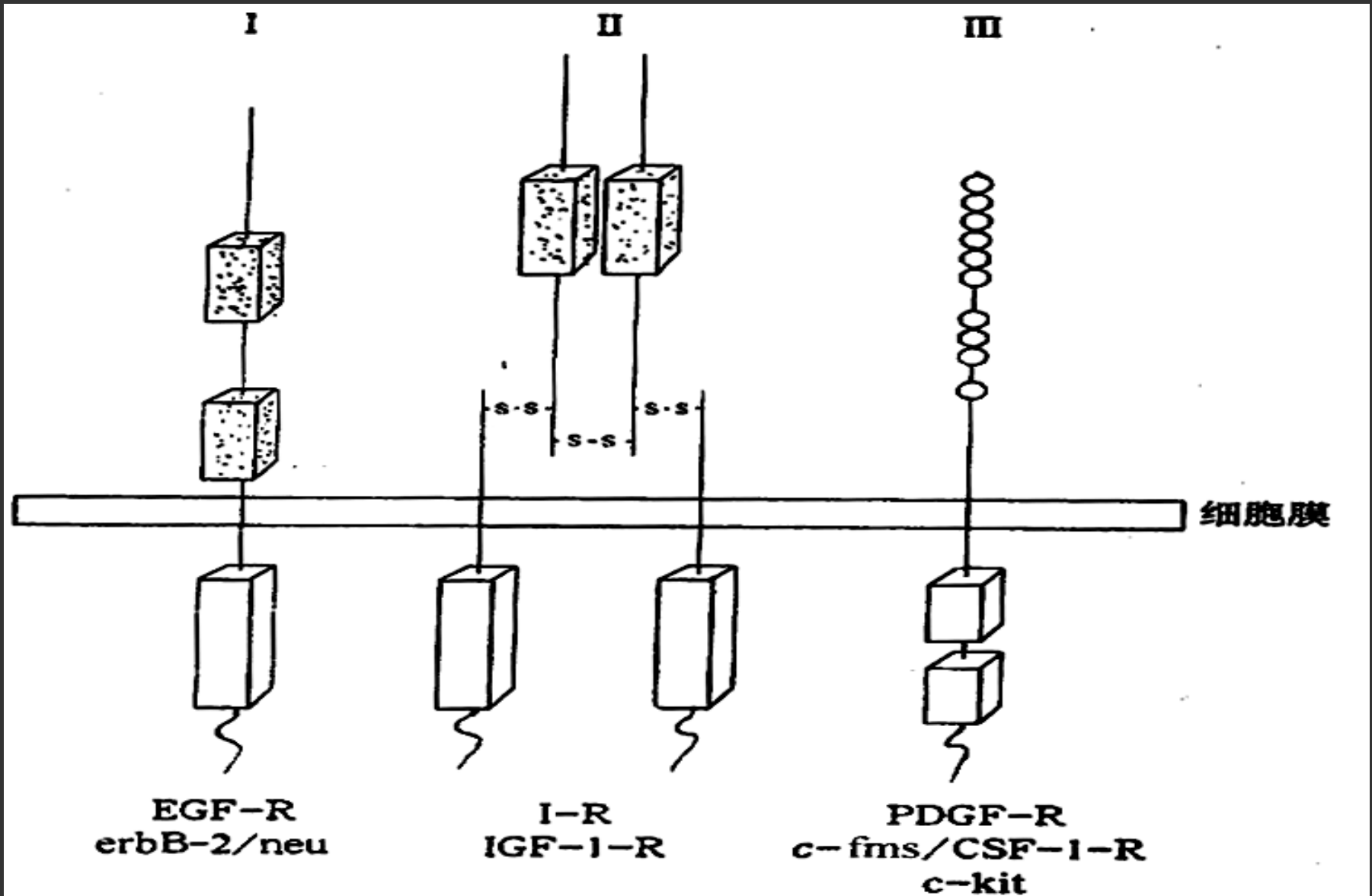
羧基末端



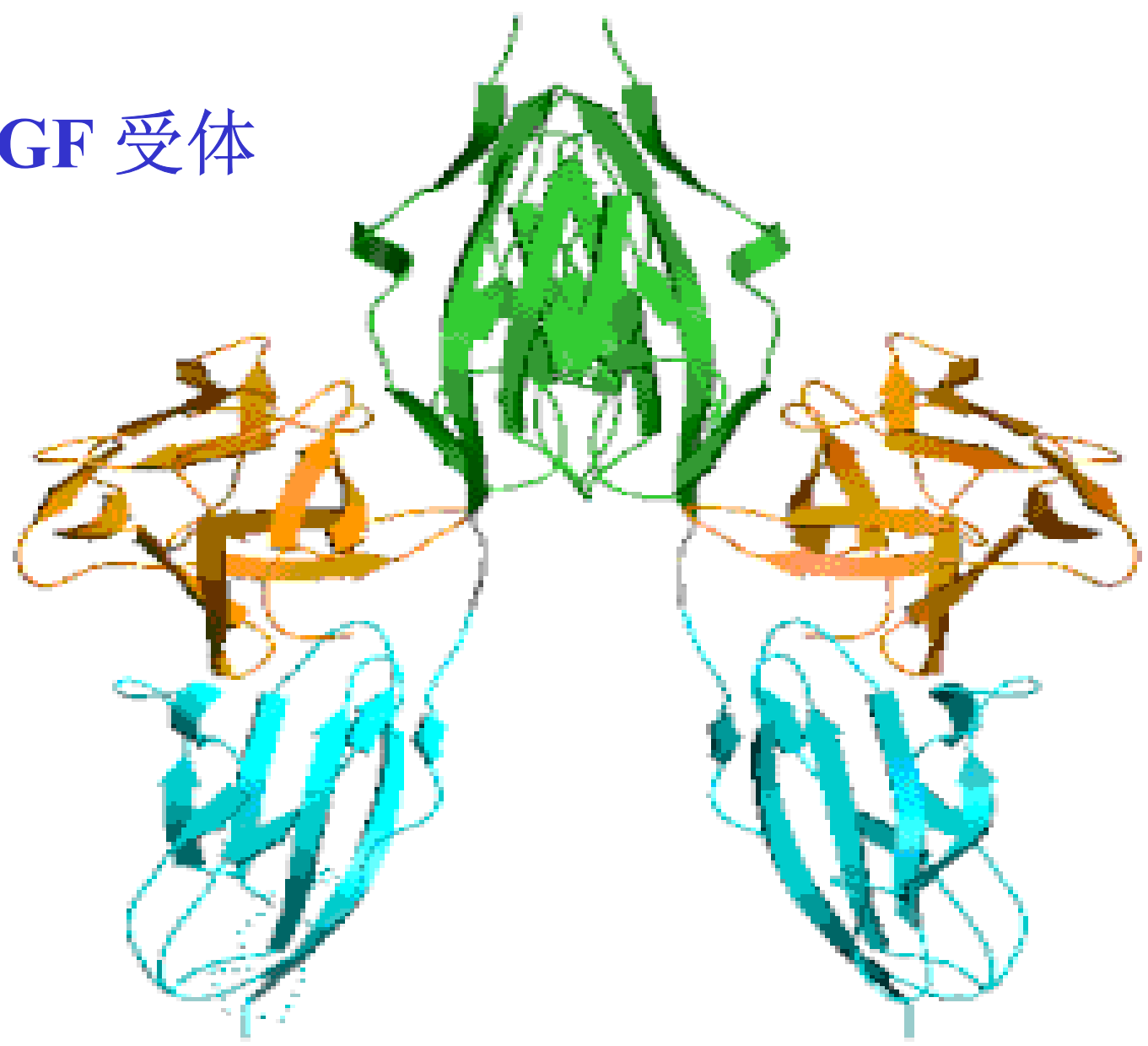
# HGF 受体胞外结构域



# 受体酪氨酸蛋白激酶亚型结构模式图



# FGF 受体



## 二、细胞因子受体的功能特点

多数细胞因子受体是一种受体性酪氨酸蛋白激酶，也可看成是一种跨膜的别构调节酶。酶活性受非催化结构域调节。

细胞外的结构域与细胞因子相结合行使正调控，而细胞内除了催化部位以外的结构域可能行使负调控；

跨膜部位则把细胞外刺激与细胞内的信号发生器相偶联，完成跨膜信号转导。

# 1. 与细胞因子结合

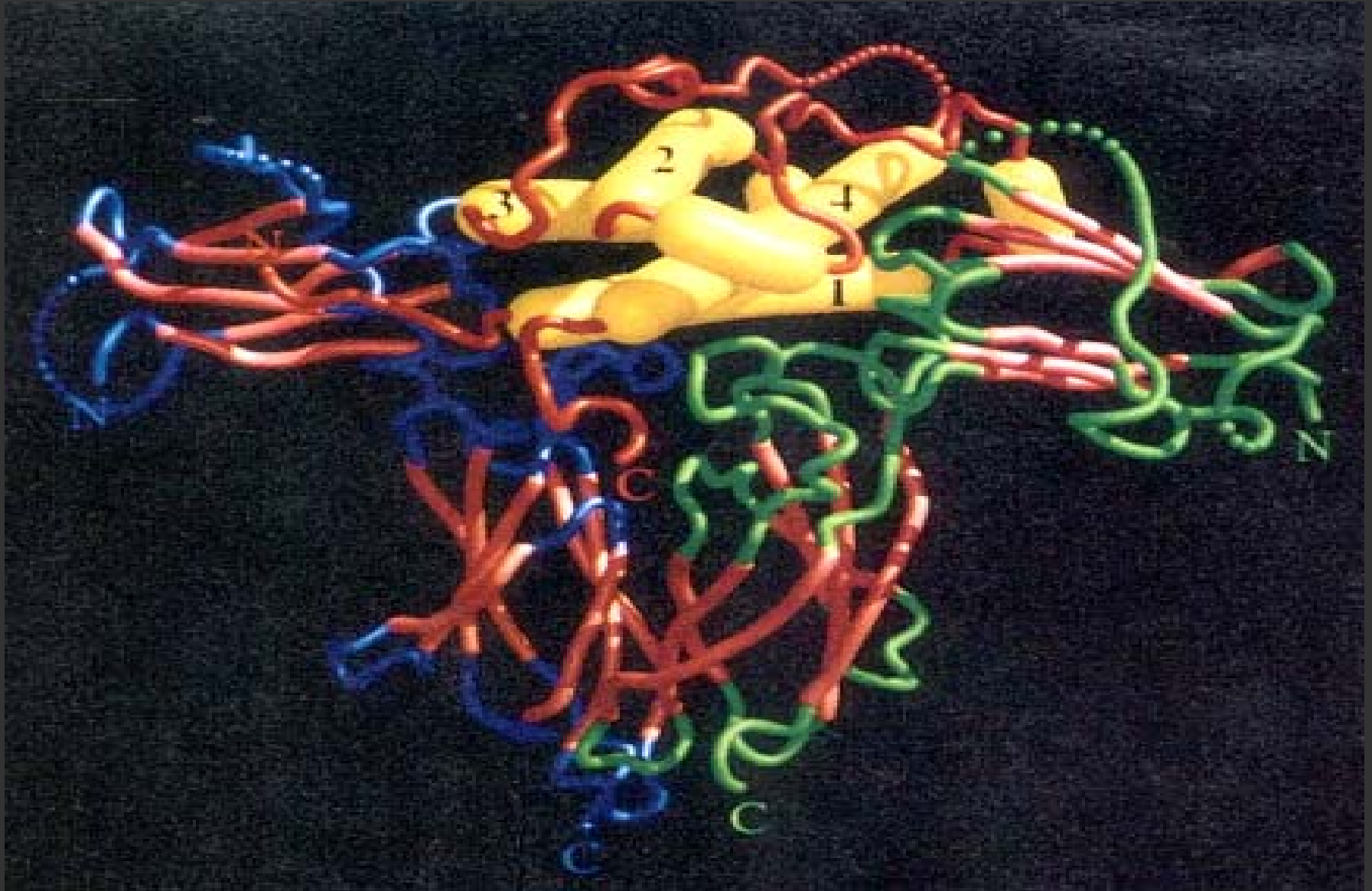
亲和试验发现，细胞因子受体有两种亲和力，即单体和寡聚体。

寡聚体受体亲和力较高，同时寡聚体形式有利于受体自身磷酸化。这表明，当单体受体与细胞因子结合时，会促使受体形成寡聚体。

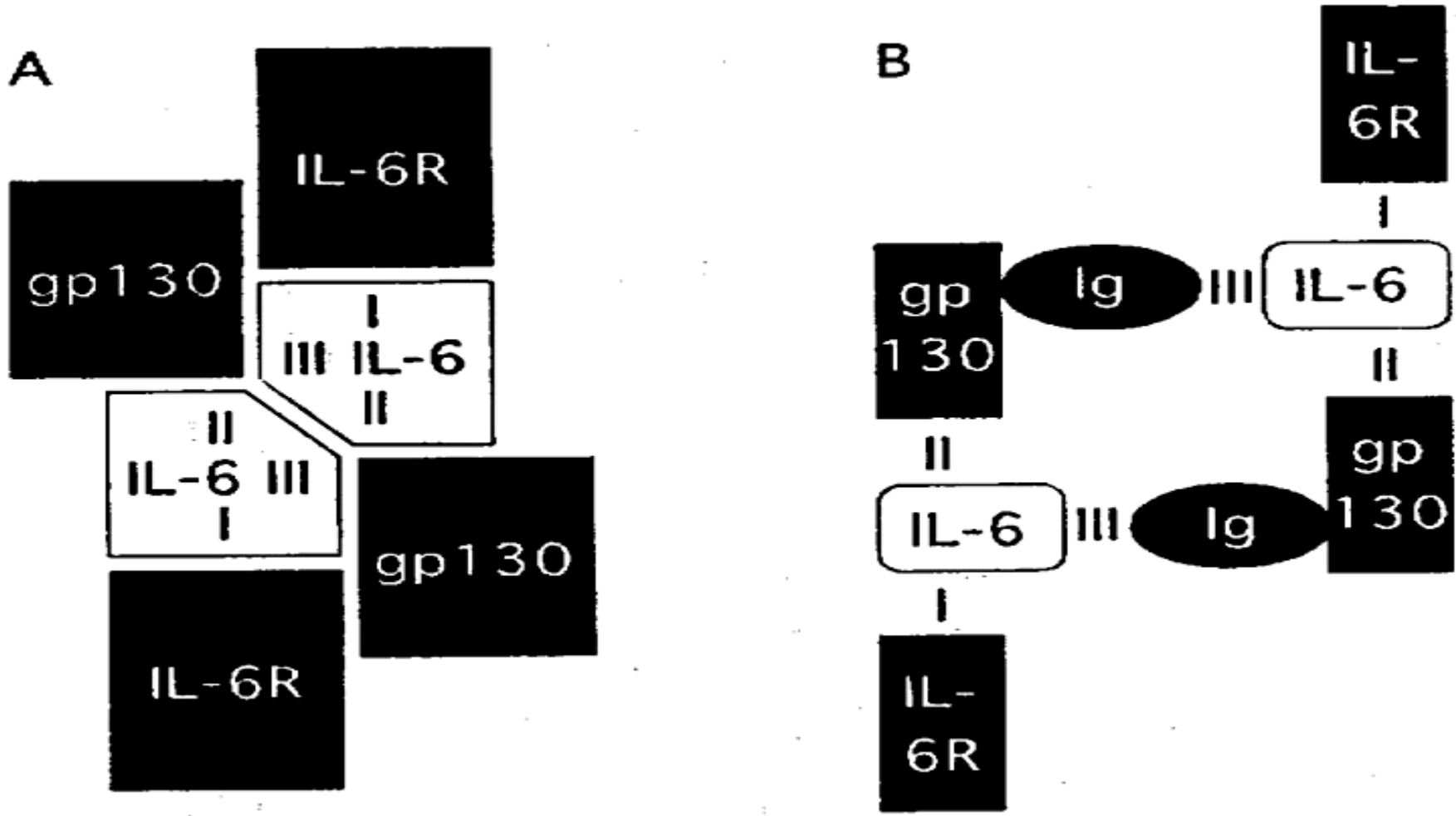
有的细胞因子本身是二聚体，如 **PKGF**。



# 1 分子 HGF 与 2 分子受体胞外结构域结合



# IL-6与受体形成六聚体复合物



I、II、III表示 IL-6 分子上结合位点 1、2、3

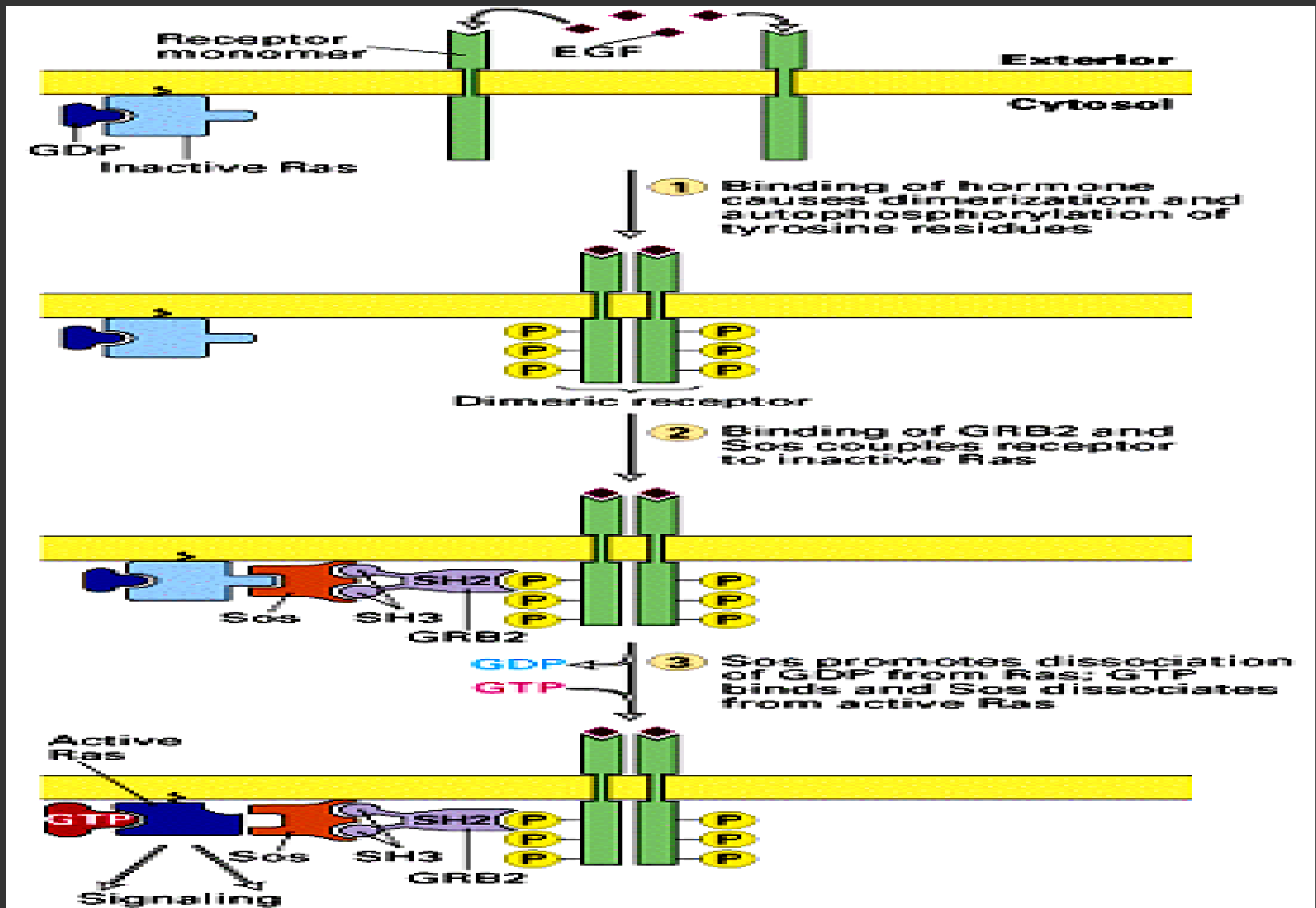
A 为 Paonessa 模型; B 为 Simson 模型

## 2. 跨膜信号转导

细胞因子与受体形成复合物后会诱导受体的细胞内结构域构象改变，这种细微的改变会促使细胞内侧的**TPK**活化

大多数具酪氨酸蛋白激酶的细胞因子受体与配体结合后，会引起受体之间的聚合，这种受体与受体间相互作用是激活受体内在**TPK**活性的先决条件

# 跨膜信号转导— Ras 激活

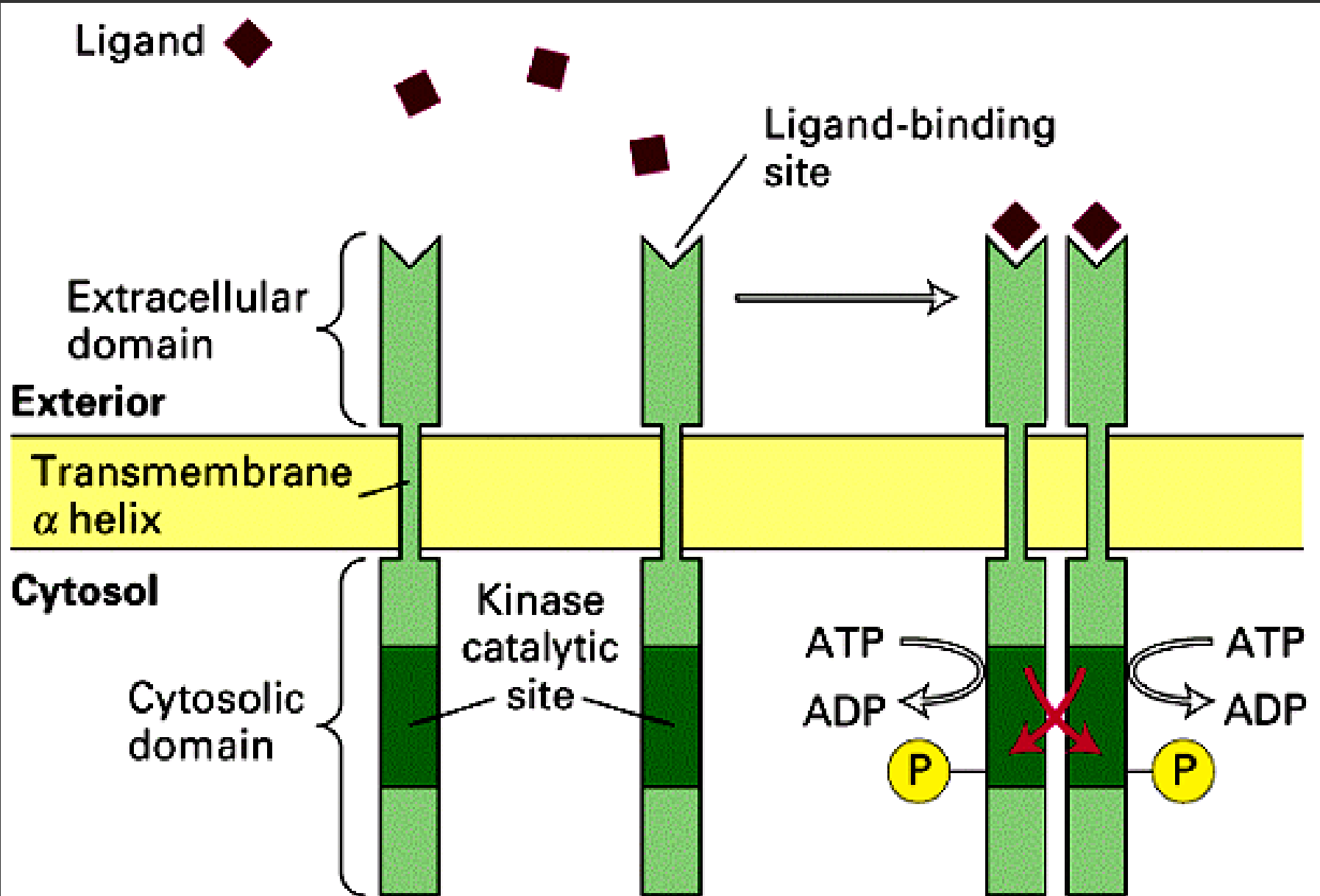


# 3. 自身磷酸化

受体自身磷酸化的程度与受体和细胞因子形成复合物呈现线性关系。说明自身磷酸化与受体的功能直接相偶联。

现在认为自身磷酸化是形成受体聚合体的结果，受体与受体作用使细胞内部肽链相互靠近，从而受体间可催化磷酸化，这种自身磷酸化实际上也是交叉磷酸化。

# 自身磷酸化



## 4. 受体酪氨酸蛋白激酶的调节

除了自磷化对受体 **TPK** 的激活作用外，受体部分非催化区对 **TPK** 也有调节作用。

如在别构调节中，**羧基端尾部结构域**展开，**暴露出 TPK 结构域**。因此**羧基端尾部**缺失突变，会部分损害受体活性。

除酪氨酸磷酸化外，**丝/苏氨酸残基**可被磷酸化。