

·学科进展·

TRAIL 受体及其对细胞凋亡的调控

季军捷 卫立辛 时玉舫*

(第二军医大学国际合作肿瘤研究所,上海 200433)

[摘要] TRAIL(TNF related apoptosis inducing ligand)是新发现的肿瘤坏死因子家族(TNF)成员,能够诱导多种肿瘤细胞凋亡,其中受体决定着 TRAIL 的生物学功能,在 TRAIL 诱导的细胞凋亡中发挥着重要作用,随着研究的不断深入,发现其受体的结构组成与功能比原先所认识的更为复杂,并且在组成结构与功能上存在不一致性,提示 TRAIL 受体对 TRAIL 功能的调节具有系统性,尚有许多待认识和研究的方面,本文仅对 TRAIL 受体的研究新进展进行综述。

[关键词] TRAIL, TRAIL 受体, 细胞凋亡

TNF(肿瘤坏死因子)超家族的许多成员在细胞凋亡中发挥着重要的作用,其中配体包括 FasL, TNF, LT α , Apo3L 等,受体包括 Fas, TNF-R1, TNF-R2, Apo3 等,配体通过受体把死亡信号传入细胞内,导致细胞凋亡^[1,2]。TRAIL(tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand)是近年发现的一类 TNF 家族的新成员,属 II 型细胞膜蛋白,其胞外区同 FasL 具有 28% 的同源性,其胞内区仅 17 个氨基酸。TRAIL 在许多正常组织中都有表达,同 FasL 相似,TRAIL 能诱导多种肿瘤细胞迅速凋亡,但对正常组织细胞没有作用^[3-5],正是由于这一神奇的特性,促使人们对它的作用机理进行了深入研究,而使决定 TRAIL 功能的受体成为关注的焦点。截止目前已发现了 5 种 TRAIL 的受体(图 1),分别命名为 TRAIL-R1, TRAIL-R2, TRAIL-R3, TRAIL-R4, OPG(osteoprotegerin)。

1 TRAIL-R1 的结构与功能

原称 DR4(death receptor 4),是发现的第一种 TRAIL 受体^[6],属 I 型跨膜蛋白,胞外区含有两个富含 Cys(半胱氨酸)的伪重复序列,胞内区含有 DD(death domain)序列,与 TNF-R1, Fas 有同源性,同 TRAIL 有较高的亲和力^[7],过表达将导致细胞凋亡,

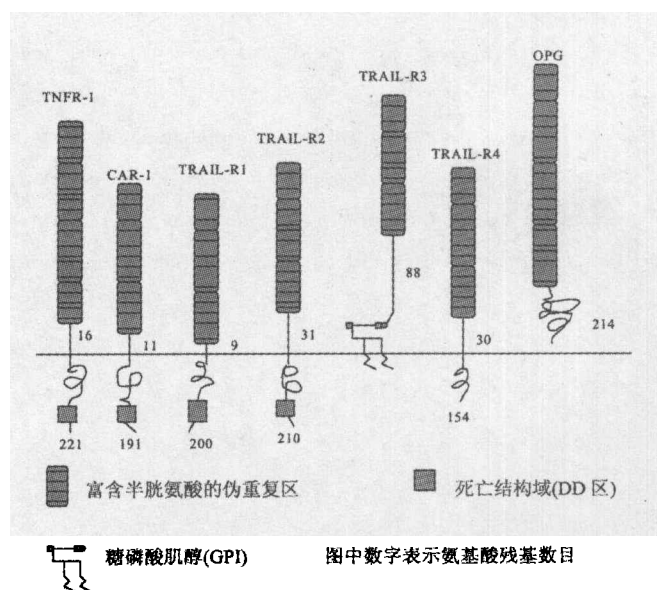


图 1 TRAIL 各类受体的结构

其分布与人们预测的相反,它在许多正常组织器官中都有表达。因 TRAIL-R1 具有 DD 序列,所以可以传递 TRAIL 的凋亡信号,但其信号传递分子及途径存在一些争议。现在更多的研究认为 TRAIL-R1 与介导 FasL, TNF 诱导细胞凋亡的信号分子 FADD, TRADD, FLICE, RIP 有反应,但反应比较弱^[8,9],而以前的研究则认为 TRAIL-R1 不与它们发生反应^[6],这

* 1999 年度国家杰出青年科学基金获得者。

本文于 2001 年 5 月 8 日收到。

也提示可能存在其他的尚未被发现的信号传递机制。有的实验进一步证实 TRAIL-R1 先与 FADD 结合,后与 TRADD 反应^[9],这与 TNF-R1 及 Apo3 介导的信号传递途径正相反^[10]。TRADD 是激活 NF- κ B 的重要因子,由于 TRADD 参与 TRAIL-R1 的信号传递反应,因此 TRAIL-R1 能够激活 NF- κ B。

2 TRAIL-R2 的结构与功能

原称 DR5, TRICK2 和 KILLER,属 I 型跨膜蛋白,其氨基酸序列与 TRAIL-R1 具有 58% 的同源性,结构也相似,胞外区有两个富含 Cys 的伪重复序列,胞内区具有 DD 序列^[11-13]。实验表明 TRAIL-R2 介导的细胞凋亡依赖 caspase(半胱氨酸蛋白酶),需要 FADD 的参与^[8,9],TRAIL-R2 也可通过与 TRADD, RIP, FLICE 结合而激活 caspase 的级连反应诱发细胞凋亡。FLIPs(FLICE 的抑制蛋白)可以阻断 TRAIL 介导的细胞凋亡^[14,15]。TRAIL-R2 的过表达也可诱导细胞的凋亡,并活化 NF- κ B^[8,9]。在许多组织器官和品系细胞株中都可检测到 TRAIL-R2。TRAIL-R1 可以同 TRAIL-R2 结合形成不同的复合物,但这些复合物能否结合 TRAIL 并介导细胞凋亡以及它们具有什么样的生物学功能还有待于进一步确定^[9]。

3 TRAIL-R3 的结构与功能

原称 DcR1^[16]、TRID^[11]及 LIT^[17],其胞外区也有两个富含 Cys 的伪重复区,与 TRAIL-R1、R2 有同源性,但无胞内区,它通过糖磷脂(GPI)锚定在细胞膜表面。其跨膜区由 88 个氨基酸组成,包含 5 个由 15 个氨基酸组成的重复片段,TRAIL-R1 也具有这种跨膜结构,TRAIL-R2 则没有。TRAIL-R3 没有胞内区,因此无法传递死亡信号,但与 TRAIL 有很强的亲和力,它可以通过与 TRAIL-R1、R2 竞争结合 TRAIL 而抑制细胞凋亡。近来的实验却发现对 TRAIL 诱导凋亡敏感的细胞也有 TRAIL-R3 的表达,而且通过基因转化使得 TRAIL-R3 过表达也不能完全抑制 TRAIL 诱导的细胞凋亡^[18]。TRAIL-R3 的分布较窄,仅在 PBL 和脾中检测到它的表达^[16,17]。

4 TRAIL-R4 的结构与功能

亦称 DcR2^[19]、TRUNDD^[20],属 I 型跨膜蛋白,其胞外区同 TRAIL-R1、R2、R3 一样也有两个富含 Cys 的伪重复序列,并与它们有很高的同源性,其胞内区含有一个有大段缺失的 DD 区,仅剩有十几个氨基酸,因此它不能传递凋亡信号。通过转化使其过表

达不引发细胞凋亡,却可以使对 TRAIL 敏感的细胞株变得完全不敏感^[18]。TRAIL-R4 虽然不能传导凋亡信号,却可以活化 NF- κ B,有人认为其抑制细胞凋亡的作用与活化 NF- κ B 有关,但证据不充分,尚有待于进一步证实。TRAIL-R4 在许多正常组织细胞中都有表达,而且在某些肿瘤细胞中也有表达,研究显示肿瘤细胞对 TRAIL 的敏感性与 TRAIL-R4 的表达并不存在相关性^[17]。

5 OPG(osteoprotegerin)的结构与功能

属于 TNF 家族中的一个胞外分泌性成员,没有跨膜区及胞内区,氨基端由一个疏水肽和 3.5 个富含 Cys 的伪重复序列,有调节骨吸收的功能^[21]。近来研究表明 OPG 是 TRAIL 的受体,它通过与 TRAIL 结合而抑制 TRAIL 介导的凋亡^[22]。OPG 调节骨吸收主要是由于它能够阻断破骨细胞的功能,但 TRAIL 并不能影响这个过程,OPG 是通过它的配体 OPG ligand 来调节破骨细胞的分化与活化。至于 OPG 在细胞凋亡中的其他功能目前尚不清楚。

6 意义与展望

综上所述,TRAIL 特异性诱导细胞凋亡以及细胞对 TRAIL 的不同敏感性常解释为其受体组成成分的差异:TRAIL-R1、R2 具有 DD 区能够传递凋亡信号从而可以诱导细胞凋亡,而 TRAIL-R3、R4 因没有 DD 区或 DD 区有缺失不能传递凋亡信号,从而抑制细胞凋亡。但随着研究的不断深入,这种解释也许过于简单了,实验已证实 TRAIL-R3、R4 与细胞对 TRAIL 的敏感性或抗性之间不存在相关性;在 TNF 诱导的细胞凋亡中,阻断 NF- κ B 的活性可以明显提高细胞凋亡的敏感性,但 TRAIL-R1、R2、R4 都能激活 NF- κ B,而它们的作用正相反,提示不能用 NF- κ B 的活性来解释 TRAIL-R4 的功能^[18]。虽然已明确 R1 和 R2 诱导的细胞凋亡同 Fas 相同,需依赖其胞内 DD 区,但其引发细胞凋亡的信号途径并不清楚。TNF 家族中的某些受体和配体不仅能够诱导细胞凋亡,而且在细胞的活化、分化及扩增中也起作用,同样,TRAIL 也能刺激某些原生代肿瘤细胞的生长^[23],TRAIL 的这种活性也许与尚未认知的受体或者不同的 TRAIL 分子作用有关。另外,TRAIL 受体介导细胞凋亡是否依赖于 p53 以及其信号传导途径都存在着分歧,这些都说明 TRAIL 受体不同于 Fas 和 TNF 受体,它是一个相互关联而极其复杂的调控系统,对它的深入研究将有助于人们对细胞凋亡调控的了解

和认识, TRAIL受体与 caspase 之间的衔接分子将成为凋亡信号传导途径研究的热点。由于 TRAIL 具有能够特异性诱导某些肿瘤细胞凋亡的特性, 通过这些问题的研究将为研制新一代抗肿瘤药物并应用于临床造福人类打下工作基础。

参 考 文 献

- [1] Cosman D. A family of ligands for the TNF receptor superfamily. *Stem Cells*, 1994, **12**:440—455.
- [2] Smith C A, Farrah T, Goodwin R G. The TNF receptor superfamily of cellular and viral proteins: activation, costimulation and death. *Cell*, 1994, **76**:959—962.
- [3] Wiley S R, Schooley K, Smolak P G et al. Identification and characterization of a new member of the TNF family that induces apoptosis. *Immunity* 1995, **3**:673—682.
- [4] Pitti R M, Marsters S A, Ruppert S et al. Induction of apoptosis by Apo-2 ligand, a new member of the TNF cytokine family. *J. Biol. Chem.*, 1996, **271**:12 687—12 690.
- [5] Jeremias I, Herr I, Boehler T et al. TRAIL/Apo-2 ligand-induced apoptosis in human T cells. *Eur. J. Immunol.*, 1998, **28**:143—152.
- [6] Pan G, O'Rourke K, Chimnaiyan A M, et al. The receptor for the cytotoxic ligand TRAIL. *Science*, 1997, **276**:111—113.
- [7] Degli-Esposti M A, Smolak P J, Walczak H et al. Cloning and characterization of TRAIL-R3, a novel member of the emerging TRAIL receptor family. *J. Exp. Med.*, 1997, **186**:1 165—1 170.
- [8] Chaudhary P M, Eby M, Jasmin A et al. Death receptor 5, a new member of the TNFR family, and DR4 induce FADD-dependent apoptosis and activate the NF- κ B pathway. *Immunity*, 1997, **7**:812—830.
- [9] Schneider P, Thome M, Burns K et al. TRAIL receptor 1 (DR4) and 2 (DR5) signal FADD-dependent apoptosis and activate the NF- κ B. *Immunity*, 1997, **7**:831—836.
- [10] Hsu H, Xiong J, Goeddel D V et al. The TNF receptor 1-associated protein TRADD signals cell death and NF- κ B activation. *Cell*, 1995, **81**:495—504.
- [11] Pan G, Ni J, Wei Y F et al. An antagonistic decoy receptor and a death domain-containing receptor for TRAIL. *Science*, 1997, **277**: 815—818.
- [12] Sceaton G R, Mongkolsapaya J, Xu X N et al. TRICK2, a new alternatively spliced receptor that transduces the cytotoxic signal from TRAIL. *Curr. Biol.*, 1997, **7**:693—696.
- [13] Wu G S, Burns T F, McDonald E R et al. KILLER/DR5 is a DNA damage-inducible p53-regulated death receptor gene. *Nature Genetics*, 1997, **17**:141—143.
- [14] Thom M, Schneider P, Hofmann K et al. Viral FLICE-inhibitory proteins (FLIPs) prevent apoptosis induced by death receptors. *Nature*, 1997, **386**:517—521.
- [15] Irmeler M, Thome M, Hahane M et al. Inhibition of death receptor signals by cellular FLIP. *Nature*, 1997, **388**:190—195.
- [16] Sheridan J P, Marsters S A, Pitti R M et al. Control of TRAIL-induced apoptosis by a family of signaling and decoy receptors. *Science*, 1997, **277**:818—821.
- [17] Mongkolsapaya J, Cowper A E, Xu X N et al. Lymphocyte inhibitor of TRAIL: a new receptor protecting lymphocytes from the death ligand TRAIL. *J. Immunol.*, 1998, **160**:3—6.
- [18] Degli-Esposti M A, Dougall W C, Smolak P J et al. The novel receptor TRAIL-R4 induces NF- κ B and protects against TRAIL-mediated apoptosis, yet retains an incomplete death domain. *Immunity*, 1997, **7**: 813—820.
- [19] Marsters S A, Sheridan J P, Pitti R M et al. A novel receptor for Apo2L/TRAIL contains a truncated death domain. *Immunity*, 1997, **7**: 813—820.
- [20] Pan G, Ni J, Yu C L et al. TRUNDL, a new member of the TRAIL receptor family that antagonizes TRAIL signaling. *FEBS Lett.*, 1997, **424**: 41—45.
- [21] Simonet W S, Lacey D L, Dunstan C R et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*, 1997, **89**: 309—319.
- [22] Emery J G, McDonnell P, Brigham Burke M et al. Osteoprotegerin is a receptor for the cytotoxic ligand TRAIL. *J. Biol. Chem.*, 1998, **273**: 14 363—14 367.
- [23] Snell V, Clodi K, Zhao S et al. Activity of TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in haematological malignancies. *Br. J. Haematol.*, 1997, **99**: 618—624.

TRAIL RECEPTORS AND THEIR CONTROL FUNCTION IN CELL APOPTOSIS

Ji Junjie Wei Lixin Shi Yufang

(International Joint Cancer Institute, Second Military Medical University, Shanghai 200433)

Abstract TRAIL is a new member in tumor necrosis factors family. It can induce many kind tumor cells to apoptosis. The receptors decide TRAIL's biological function and play an important role in cell apoptosis. With deep research, the structure and function of TRAIL receptors are found to be more complicated than that of anticipated. Their functions are not correspondent to their structure completely. It indicates that the regulation of TRAIL's function is systematic and there exist lots of things unknown. The authors reviews only the new development research in TRAIL receptors.

Key words TRAIL(TNF related apoptosis inducing ligand), TRAIL receptor, apoptosis