

# 无脊椎动物清道夫受体的免疫调控

韩兆阳 卢诗琦 胡冬春 冯从经\*

扬州大学植物保护学院 扬州 225009

**摘要:** 在长期进化的过程中, 无脊椎动物逐渐形成了受体识别-信号传导-免疫应答为特征的天然免疫系统, 以清除凋亡细胞或外界的病原微生物。清道夫受体 (SRs) 是一类位于细胞表面的跨膜受体, 也是一类参与无脊椎动物天然免疫反应的重要模式识别受体。清道夫受体参与免疫反应的异己靶标识别, 通过下游信号级联调控抗菌肽合成和吞噬作用。本文综述了无脊椎动物清道夫受体的种类、结构及其参与天然免疫的调控机制, 探讨了无脊椎动物清道夫受体研究中尚待解决的问题。

**关键词:** 无脊椎动物; 清道夫受体; 天然免疫; 吞噬作用; 抗菌肽

**中图分类号:** Q955 **文献标识码:** A **文章编号:** 0250-3263 (2023) 05-800-11

## Immune Regulation of Scavenger Receptors in Invertebrates

HAN Zhao-Yang LU Shi-Qi HU Dong-Chun FENG Cong-Jing\*

*College of Plant Protection, Yangzhou University, Yangzhou 225009, China*

**Abstract:** In the long process of evolution, invertebrates gradually developed an innate immune system characterized by receptor recognition, signal transduction, and immune response to clear apoptotic cells or pathogenic microorganisms. Scavenger receptors (SRs) are transmembrane pattern recognition receptors located on the cell surface that play an important role in the innate immune response of invertebrates. SRs participate in the recognition of non-self targets in the immune responses and regulate antimicrobial peptide synthesis and phagocytosis through downstream signal cascades. In this review, the types and structures of SRs in invertebrates and the regulatory mechanisms involved in the innate immunity of invertebrates were introduced, and the remaining problems in the study of SRs in invertebrates were discussed.

**Key words:** Invertebrate; Scavenger receptor; Innate immunity; Phagocytosis; Antimicrobial peptide

昆虫等无脊椎动物缺乏完备的适应性免疫 (adaptive immunity) 系统, 主要依靠天然免疫 (innate immunity) 进行异己识别并防卫外来病原物的入侵。模式识别受体 (pattern

recognition receptors, PRRs) 通过感应病原相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 和损伤相关分子模式 (danger-associated molecular patterns,

**基金项目** 国家自然科学基金项目 (No. 32072417);

\* 通讯作者, E-mail: fengcj@yzu.edu.cn;

**第一作者介绍** 韩兆阳, 男, 博士研究生; 研究方向: 昆虫生理学; E-mail: hanzhaoyang2008@126.com.

收稿日期: 2022-11-30, 修回日期: 2023-05-13 DOI: 10.13859/j.cjz.202305014

DAMPs) 启动天然免疫反应, 构成了抵御病原微生物侵染的防线 (Li et al. 2018, Hrithik et al. 2023)。在无脊椎动物体内存在多种模式识别受体, 主要包括  $\beta$ -1,3-葡聚糖结合蛋白 ( $\beta$ -1,3-glucan binding proteins,  $\beta$ GRPs) (Wu et al. 2018)、肽聚糖识别受体 (peptidoglycan recognition proteins, PGRPs) (Chen et al. 2016)、C 型凝集素 (c-type lectins, CTLs) (Liu et al. 2021a)、整合素 (integrins) (Zhang et al. 2017) 以及清道夫受体 (scavenger receptors, SRs) (Yang et al. 2019) 等。昆虫与其寄生物相互作用的生理机制与其免疫密切相关, 模式识别受体介导的免疫识别作用则是昆虫免疫防御的关键环节。对无脊椎动物模式识别受体开展研究有助于确定新的农药靶点以及研制新型生物制剂用于农业害虫的防治, 因此有着重要的科学意义和应用前景。

## 1 清道夫受体

清道夫受体是模式识别受体的重要成员, 能够识别并结合不同的配体, 包括凋亡细胞、乙酰化低密度脂蛋白 (acetylated low density lipoprotein, AcLDL) 以及脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS)、肽聚糖 (peptidoglycan, PGN)、细菌 CpG DNA 和酵

母  $\beta$ -葡聚糖等病原相关分子模式 (Zhu et al. 2001, Osada et al. 2009, Wei et al. 2018)。Brown 等首次对清道夫受体进行了定义, 即巨噬细胞上一种不受胞内胆固醇积累抑制的乙酰化低密度脂蛋白受体, 从而与典型的低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 受体相区分 (Brown et al. 1979, Goldstein et al. 1979, Brown et al. 1980, 1990)。随着研究的不断深入, 不同种类的清道夫受体及其同源物得到了鉴定, 根据现有的定义包含 10 类 (A ~ J), 其中, C 型清道夫受体是无脊椎动物所特有的类型 (Prabhudas et al. 2014, Yang et al. 2016) (图 1)。

哺乳动物清道夫受体的种类多, 功能复杂, 能够介导对病原相关分子模式的内吞作用并参与泡沫细胞 (foam cell) 的形成及对多种疾病的调节 (Liu et al. 2021b, Yuan et al. 2021, Govaere et al. 2022)。有研究表明: 人类 B 型清道夫受体在动脉粥样硬化的病理过程中对机体具有保护作用, 清道夫受体成员 CD36 参与心肌细胞死亡后的修复, 降低心肌梗死的发生 (Lindsey et al. 2019, Liu et al. 2021b)。在哺乳动物中, 清道夫受体除了维持脂质稳态的作用外, 还被认为与病毒感染有关, 严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory

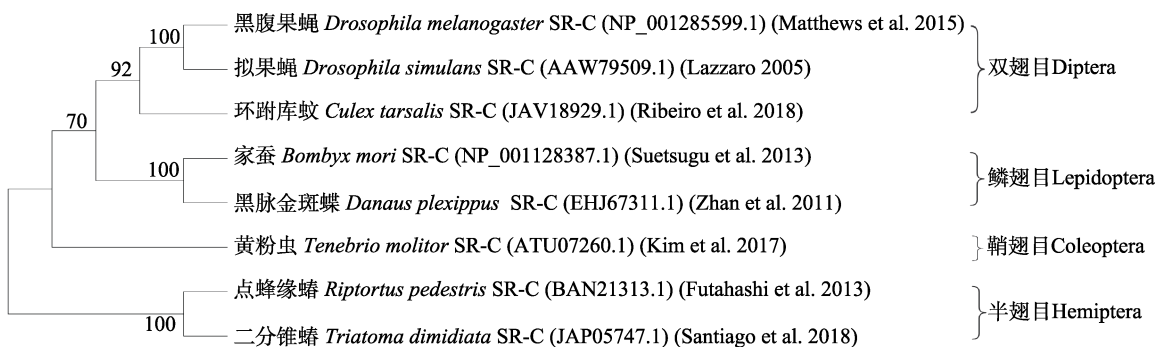


图 1 部分昆虫 C 型清道夫受体系统进化树

Fig. 1 Phylogenetic tree of scavenger receptor type C of some insects

各分支上数字为对应节点的自展支持率 (1 000 次重复)。

The number on each branch is the bootstrap support rate of the corresponding node (1 000 repetitions).

syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 与高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 结合后能够通过清道夫受体介导的脂质转移过程一同进入宿主细胞 (Wei et al. 2020)。另有研究表明, 清道夫受体可参与炎症反应, 与野生型小鼠 (*Mus musculus*) 相比, 过表达 B 型清道夫受体小鼠受到血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A, SAA) 攻击后促炎细胞因子水平显著升高, 肝和肾损伤加重 (Baranova et al. 2017), B 型清道夫受体还能够通过促进小鼠对脂多糖的清除以预防多种微生物诱导的败血症 (Baranova et al. 2021)。此外, 清道夫受体能够参与对凋亡细胞的吞噬, B 型清道夫受体可以与凋亡细胞表面的磷脂酰丝氨酸结合, 促进巨噬细胞摄取凋亡的生精细胞 (germ cells) (Osada et al. 2009)。

在哺乳动物中, 细胞免疫 (cellular immunity) 由淋巴谱系的专职吞噬细胞完成, 清道夫受体与各类免疫组分关系复杂, 研究其免疫机理具有较大难度。在无脊椎动物中没有淋巴谱系的等价物, 细胞免疫反应由血细胞进行 (Williams 2007)。无脊椎动物具有清晰的

免疫机制且遗传背景较为简单, 因此近年来黑腹果蝇 (*Drosophila melanogaster*)、中红侧沟茧蜂 (*Micropilits mediator*)、日本囊对虾 (*Marsupenaeus japonicus*)、仿刺参 (*Apostichopus japonicus*)、小菜蛾 (*Plutella xylostella*)、菲律宾蛤仔 (*Ruditapes philippinarum*) 及家蚕 (*Bombyx mori*) 等被视为模式动物用于清道夫受体的功能研究 (Etebari et al. 2012, 申利 2018, 周丽贞等 2018, Che et al. 2019, Yang et al. 2019, Zheng et al. 2021)。在无脊椎动物尤其是昆虫中的清道夫受体研究极大地促进了人们对清道夫受体结构、分类及其在免疫应答中功能的认识。

## 2 清道夫受体结构

清道夫受体家族共有 26 个结构域, 这是其识别各种配体进而介导天然免疫的基础 (Gudgeon et al. 2022)。根据蛋白结构, 清道夫受体可以被划分为不同的类型, 且不同类型的成员之间几乎没有氨基酸和高级蛋白结构的相似性。参与无脊椎动物天然免疫的清道夫受体主要包括 B 型和 C 型两种 (图 2)。

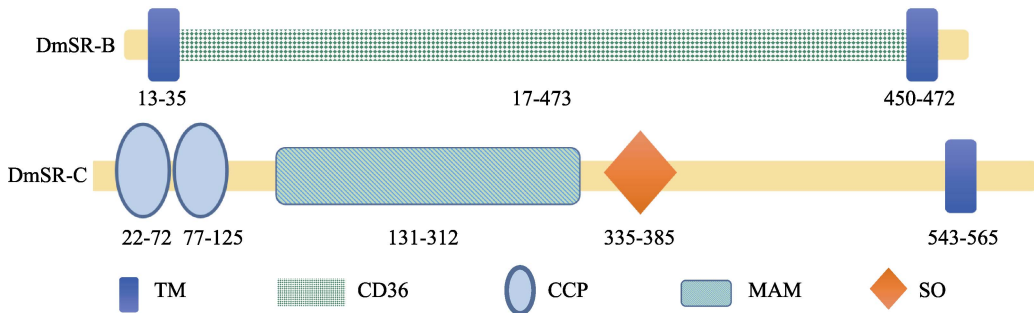


图 2 黑腹果蝇 B 型 (DmSR-B) 和 C 型 (DmSR-C) 清道夫受体结构示意图

Fig. 2 The structural diagram of scavenger receptors class B (DmSR-B) and C (DmSR-C) of *Drosophila melanogaster*

黑腹果蝇 B 型和 C 型清道夫受体氨基酸序列来自 NCBI 数据库, 登录号为 DmSR-B (NP\_787957.1) 和 DmSR-C (NP\_001285599.1), 数字表明氨基酸在序列中的位置。CCP. 补体控制蛋白结构域; CD36. 白细胞分化抗原 36 结构域; MAM. 甲基多巴-A5 蛋白-受体蛋白酪氨酸磷酸酶  $\mu$  结构域; SO. S 样生长调节素结构域; TM. 跨膜结构域

The amino acid sequences of the scavenger receptors class B and C of *Drosophila melanogaster* are from the NCBI database. NCBI reference sequence: DmSR-B (NP\_787957.1), DmSR-C (NP\_001285599.1). The numbers indicate the position of amino acids in the sequence. CCP. Complement control protein domain; CD36. Cluster of differentiation 36 domain; MAM. Meprin, a5 antigen, and receptor protein tyrosine phosphatase  $\mu$  domain; SO. Somatomedin-s-like domain; TM. Transmembrane domain

## 2.1 B 型清道夫受体

在所有清道夫受体成员中，B 型清道夫受体是唯一两次跨膜的蛋白，主要包括 CD36、SR-B1 和溶酶体整合膜蛋白 2 (lysosome integral membrane protein 2, LIMP2) (Neculai et al. 2013)。CD36 包括两个跨膜结构域、一个富含糖基化位点和半胱氨酸的胞外配体结合结构域和两个胞内尾巴 (Armesilla et al. 1994)。高度糖基化的 CD36 胞外域上有很多与配体结合的位点，例如人 CD36 第 164 位氨基酸能够结合脂肪酸 (fatty acids, FA) 和修饰的低密度脂蛋白 (Kar et al. 2008, Pepino et al. 2014)。作为第一个在分子水平上被确认的高密度脂蛋白受体，SR-B1 具有典型的 CD36 结构域，能够进行广泛的配体识别。哺乳动物 SR-B1 胞外域中的 4 个 Cys 残基 (280、321、323 和 334) 决定了 SR-B1 的结构完整性并影响其结合 HDL 和转运脂质的活性 (Hu et al. 2011)。B 型清道夫受体羧基末端细胞质残基对于触发细胞吞噬是必不可少的，日本囊对虾清道夫受体 MjSR-B1 的羧基末端突变后，吞噬作用级联下游基因的表达受到抑制，并且影响了其对鳃弧菌 (*Vibrio anguallanim*) 和金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 的体内清除 (Bi et al. 2015)。进一步研究表明，B 型清道夫受体羧基末端的一个酪氨酸残基可作为潜在的磷酸化位点参与吞噬作用，它能够为肌动蛋白调节剂 p130Ca 等含有 SH2 结构域的蛋白质提供一个停靠位点，当酪氨酸残基发生突变后，突变体细胞吞噬金黄色葡萄球菌的能力下降 (Stuart et al. 2005)。

## 2.2 C 型清道夫受体

黑腹果蝇清道夫受体 dSR-CI 是最早被命名的 C 型清道夫受体，在胚胎发育过程中几乎仅在巨噬细胞/血细胞中表达 (Pearson et al. 1995)。C 型清道夫受体是一类包含多个结构域的 I 型跨膜蛋白，包括 N 端的两个补体控制蛋白 (complement control protein, CCP) 结构域、1 个甲基多巴-A5 蛋白受体蛋白酪氨酸磷

酸酶 (meprin, a5 antigen, and receptor protein tyrosine phosphatase  $\mu$ , MAM) 结构域、1 个 S 样生长调节素 (somatomedin-s-like, SO) 结构域以及羧基端的跨膜结构域 (申利等 2018)。补体控制蛋白结构域是许多哺乳动物补体蛋白的特征组分，已被证明参与补体激活、细胞粘附、凝血、神经信号传递和细胞因子信号传导 (Soares et al. 2005)。日本囊对虾清道夫受体 MjSR-C 的甲基多巴-A5 蛋白受体蛋白酪氨酸磷酸酶结构域可直接与对虾白斑综合病毒 (white spot syndrome virus, WSSV) 的囊膜蛋白 V19 结合，与补体控制蛋白结构域共同促进 MjSR-C 发生寡聚化，并随病毒一同被内吞到细胞质中 (杨明冲 2017)。在果蝇中，转染 C 型清道夫受体的细胞系不仅对乙酰化低密度脂蛋白表现出显著的结合能力及降解效率 (Pearson et al. 1995)，还可以结合大肠杆菌 (*Escherichia coli*) 和金黄色葡萄球菌 (Rämet et al. 2001)。

## 3 无脊椎动物清道夫受体的免疫调控

目前，在测序技术和研究手段飞速发展的背景下，鉴于无脊椎动物具有繁殖速度快、遗传背景明确、组织器官简单、天然免疫系统清晰等优点，研究人员逐渐以无脊椎动物为模式生物探究清道夫受体在天然免疫系统中的重要作用 (图 3)。

### 3.1 清道夫受体对病原体的识别与结合

与哺乳动物中的报道相似，无脊椎动物中清道夫受体能够结合不同类型的配体及病原体。清道夫受体是根据相似配体识别功能划分的结构多样的受体蛋白家族，其成员之间既有联系又有区别。有些清道夫受体会与多种配体结合，而一种配体也可以被几种清道夫受体识别，比如金黄色葡萄球菌及其表面的肽聚糖均能够诱导家蚕 *BmSR-B* 和 *BmSR-C* 基因的转录表达量上调，且两种清道夫受体都表现出了对金黄色葡萄球菌的结合能力，然而与 C 型清道夫受体不同的是，*BmSR-B* 还可以结合大肠杆

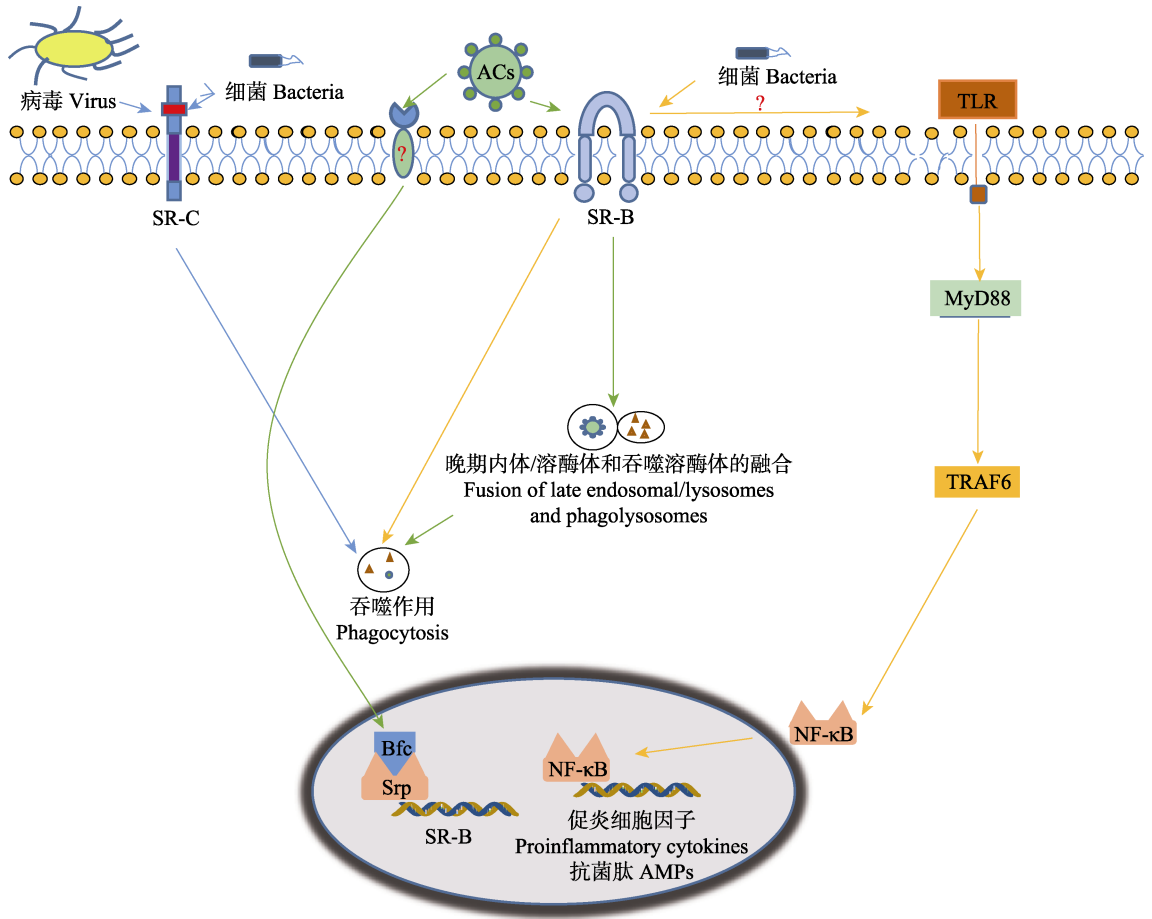


图3 无脊椎动物清道夫受体免疫调控机制

Fig. 3 Immunoregulatory mechanism of scavenger receptor in invertebrates

无脊椎动物清道夫受体调控 toll 通路及吞噬作用 (Rämet et al. 2001, Han et al. 2014, 杨明冲 2017, Wei et al. 2018, Zheng et al. 2021)。ACs. 凋亡细胞; Bfc. 表达 croquemort 的辅助因子; MyD88. 髓样分化因子 88; NF-κB. 核因子 κB; SR-B. B 型清道夫受体; SR-C. C 型清道夫受体; Srp. 转录因子; TLR. Toll 样受体; TRAF6. 肿瘤坏死因子受体相关因子 6

Invertebrate scavenger receptor regulates toll pathway and phagocytosis (Rämet et al. 2001, Han et al. 2014, 杨明冲 2017, Wei et al. 2018, Zheng et al. 2021). ACs. Apoptotic cells; Bfc. Booster for croquemort; MyD88. Myeloid differentiation primary response gene 88; NF-κB. Nuclear factor kappa-B; SR-B. Scavenger receptor class B; SR-C. Scavenger receptor class C; Srp. Serpent; TLR. Toll-like receptor; TRAF6. TNF receptor associated factor 6

菌 (申利等 2018, Zhang et al. 2021)。中红侧沟茧蜂重组 MmSR-B1 蛋白在体外与肽聚糖表现出较强的结合能力 (Zhou et al. 2021)，而仿刺参重组 AjSR-B 蛋白能够高亲和结合革兰氏阴性菌的共有成分-脂多糖 (Che et al. 2019)。

对无脊椎动物的研究表明，清道夫受体可以识别细菌、真菌、病毒以及修饰的低密度脂

蛋白。免疫印迹实验表明，拟穴青蟹 (*Scylla paramamosain*) 重组蛋白 SpSR-B 能够与酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*)、4 种革兰氏阴性菌以及 2 种革兰氏阳性菌结合 (Kong et al. 2018)。白色念珠菌 (*Monilia albican*) 及真菌表面 β-1, 3 葡聚糖处理后黄粉虫 (*Tenebrio molitor*) *TmSR-C* 的 mRNA 水平显著上调，显

示了 C 型清道夫受体蛋白对真菌分离物的高亲和力和 (Kim et al. 2017)。埃及伊蚊 (*Aedes aegypti*) 的 AaSR-C 能够捕获登革热病毒 (*Dengue virus*) 粒子 DENV-2, 并且作为连接器促进病毒与含硫酯键蛋白的同源物 AaMCR 结合, 从而抵御黄病毒 (*Flavivirus*) 的侵袭 (Xiao et al. 2014)。无脊椎动物清道夫受体还可以通过识别损伤相关分子模式参与清除内源性凋亡细胞和受损蛋白质, 例如短蛸 (*Octopus ocellatus*) OoSR-B 能够在体外结合氧化的低密度脂蛋白和乙酰化低密度脂蛋白, 但在没有  $\text{Ca}^{2+}$  的情况下结合能力较弱 (Wei et al. 2018)。

与对病原相关分子模式的结合相吻合, 清道夫受体蛋白能够以  $\text{Ca}^{2+}$  依赖的方式凝集细菌。菲律宾蛤仔重组蛋白 RpSR-B1 在体外不仅可以结合脂多糖、肽聚糖和葡聚糖, 还显示出广泛的凝集谱, 包括金黄色葡萄球菌、大肠杆菌和溶藻弧菌 (*Vibrio alginolyticus*) (Yang et al. 2019)。尽管病原相关分子模式是清道夫受体识别病原菌的固有配体, 但在一定条件下病原相关分子模式和细菌之间可能存在着竞争。例如, 在存在病原相关分子模式的情况下仿刺参重组 AjSR-B 对革兰氏阴性菌的凝集能力完全消失, 却仍表现出与革兰氏阳性菌藤黄微球菌 (*Micrococcus luteus*) 微弱的结合能力 (Che et al. 2019)。将绣线菊蚜 (*Aphis citricola*) 的 AcSR-B 与大肠杆菌或金龟子绿僵菌 (*Metarhizium anisopliae*) 孢子在  $\text{Ca}^{2+}$  缓冲液中共孵育, 能够观察到细菌和真菌的大量聚集 (Han et al. 2022)。上述研究表明, 清道夫受体在空间上可以识别并结合异物, 并引发下游的免疫级联反应。

### 3.2 清道夫受体调节细胞吞噬作用

作为天然免疫的重要组成, 细胞免疫依赖血细胞对外来异物或凋亡细胞进行吞噬作用 (phagocytosis)、结节形成 (nodulation) 和包裹作用 (encapsulation)。吞噬作用是一种复杂的免疫过程, 模式识别受体识别病原相关分子

模式或损伤相关分子模式后引发质膜和肌动蛋白细胞骨架重构, 产生逐渐扩大的伪足并吞噬靶标, 被吞噬的异物进入吞噬小体中随后被消化 (Levin et al. 2016)。尽管吞噬作用对于组织的动态平衡和免疫防御至关重要, 然而仍不清楚介导吞噬的受体的特性。

在果蝇中, 首先发现了巨噬细胞表面 CD36 家族的 Croquemort (crq) 参与凋亡细胞 (apoptotic cells, ACs) 的系统清除, 被称为“死亡的捕手”。在果蝇胚胎发生的第 11 阶段首次观察到细胞程序性死亡, 而在同一阶段晚期 crq 在巨噬细胞中表达, 这与其作为凋亡细胞吞噬受体的功能一致。免疫组织化学实验显示, crq 阳性巨噬细胞中存在凋亡细胞, 在哺乳动物 COS-7 细胞表面表达 crq 能够特异性地识别和吞噬凋亡的胸腺细胞, 表明 crq 介导了对凋亡细胞的摄取 (Franc et al. 1996)。Zheng 等 (2021) 发现, 为了响应过度的细胞凋亡, Bfc 蛋白能够与 GATA 转录因子 Serpent 的锌指结构域相互作用, 增强 Serpent 与 crq 启动子的直接结合, 进而上调 crq 基因的转录表达量, 并促进巨噬细胞的吞噬作用。另有研究表明, crq 还参与上皮细胞对神经元退化而产生的树突碎片的清除, 通过抑制同型吞噬体融合, 并加强吞噬体和晚期内体/溶酶体之间的融合, 从而促进吞噬体内容物的降解; 而另一个 B 型清道夫受体成员 DSB 可能在吞噬小体的成熟过程中作用于溶酶体相关膜蛋白 (LAMP1) 的下游, 或与溶酶体相关膜蛋白平行参与树突清除 (Han et al. 2014)。在细胞凋亡过程中半胱天冬酶 (Caspase) 能够对胞内蛋白进行高效切割。而与对照组相比, siSpSR-B 处理的拟穴青蟹中的细胞凋亡率和半胱天冬酶活性均显着提高 (Kong et al. 2018)。这些研究表明 CD36 家族成员在摄取凋亡细胞及促进吞噬体成熟方面具有重要作用。

清道夫受体在对外界病原微生物的吞噬作用中同样也扮演了重要角色。果蝇 crq 敲除品系显著抑制了胚胎细胞的吞噬能力, 从而影响

了对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌的清除,而在敲除品系中过表达 *crq* 基因则完全恢复了对细菌的清除能力。此外, *crq* 敲除果蝇品系由于不能有效控制细菌的生长,因此对感染的易感性增加,寿命缩短,且无法在含有环境微生物的食物中维持纯合种群;而在食物中添加抗生素可以挽救敲除品系的存活率 (Guillou et al. 2016)。在利用 siRNA 处理拟穴青蟹 SpSR-B 后,血细胞中吞噬相关基因 *Arp*、*Lamp*、*Myosin* 和 *Rab5* 的 mRNA 水平表达量随之下调,并对副溶血性弧菌 (*V. Parahemolyticus*) 和金黄色葡萄球菌的吞噬能力显著降低 (Kong et al. 2018)。在日本囊对虾中,过表达 *MjSR-B1* 能够显著增强血细胞对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性细菌的吞噬 (Bi et al. 2015)。中华绒螯蟹 (*Eriocheir sinensis*)、黄粉虫、菲律宾蛤仔等无脊椎动物中的吞噬实验同样表明,清道夫受体参与了血细胞对细菌的吞噬作用 (Kim et al. 2017, Yang et al. 2019, Tang et al. 2020)。日本囊对虾 *MjSR-C* 通过与接头蛋白 *Mjβ-arrestin2* 相互作用促进了细胞对对虾白斑综合病毒的摄取,并在网格蛋白 *Mjclathrin* 的参与下完成内化过程,最终促进血细胞对病毒的吞噬作用 (杨明冲 2017)。以上研究表明清道夫受体作为一种重要的模式识别受体介导了血细胞对非己靶标的吞噬过程。

### 3.3 清道夫受体通过 Toll 通路调控抗菌肽 (antimicrobial peptides, AMPs) 的表达

作为体液免疫 (humoral immunity) 中研究得最为广泛的信号途径之一, Toll 通路主要响应革兰氏阳性菌和真菌的侵染,活化 NF- $\kappa$ B 转录因子,并促进抗菌肽等效应分子基因的表达 (Ferrandon et al. 2007)。许多无脊椎动物中的研究已经表明,清道夫受体参与对抗菌肽的调控。例如,中华绒螯蟹中 *EsSR-B1* 被干扰后,观察到血细胞中 3 种响应革兰氏阳性细菌以及 5 种响应革兰氏阴性细菌的抗菌肽基因的转录表达量下调 (吴耀萌 2018)。鳞翅目昆虫家蚕 *BmSCR-B8* 干扰处理中 9 种抗菌肽基因的转录

表达量显著下调,并且影响了对大肠杆菌的清除 (Zhang et al. 2021)。在 7 种由登革热病毒 DENV 诱导的抗菌肽中,埃及伊蚊 AaSR-C 的 RNA 干扰能够下调其中 5 种抗菌肽基因的表达,表明清道夫受体能够作为限制病毒的调控因子调节抗菌肽表达 (Xiao et al. 2014)。

哺乳动物 CD36 已被证明与 Toll 样受体 (toll-like receptors, TLR) 2/Toll 样受体 6 异二聚体形成复合物,以响应脂磷壁酸或二酰化脂蛋白的侵染 (Triantafilou et al. 2006)。CD36 作为 Toll 样受体 4 的辅助受体协同传递脂多糖刺激信号,从而调控促炎细胞因子的表达 (Cao et al. 2016)。革兰氏阳性菌藤黄微球菌能够激活短蛸的 Toll 通路,当注射 OoSR-B 的 siRNA 后, Toll 通路的典型成员包括 *TLR*、*MyD88*、*TRAF6* 和 *TNF- $\alpha$*  的 mRNA 水平上调受到抑制,并且观察到细胞核中 NF- $\kappa$ B p65 蛋白量减少,这表明 OoSR-B 参与了 TLR-NF- $\kappa$ B 信号传导,并在抗菌反应期间启动 TNF- $\alpha$  的产生,而短蛸的另一种清道夫受体成员 OoSR-I 则不具备该功能 (Wei et al. 2018)。在哺乳动物中, CD36 的羧基末端细胞质结构域被证明可以激活 TLR2/6 信号传导 (Stuart et al. 2005)。与在日本囊对虾中过表达 *MjSR-B1* 不同,过表达其羧基末端截短突变体破坏了原有对 3 种抗菌肽的诱导功能。因此, *MjSR-B1* 可能通过 Toll 途径参与了对抗菌肽的调控 (Bi et al. 2015)。上述研究表明,清道夫受体能够调控 Toll 通路,从而参与无脊椎动物的体液免疫反应。

## 4 展望

清道夫受体在无脊椎动物天然免疫中的主要功能是通过识别不同种类的配体,参与对凋亡细胞及非己靶标的清除。清道夫受体可以介导无脊椎动物的吞噬作用,并通过 Toll 通路调控抗菌肽的表达,从而有利于免疫系统清除自身损伤细胞和抵御外界异物的侵染,但关于无脊椎动物抗菌肽的免疫功能探究依然有许多未解之谜。

#### 4.1 A 型清道夫受体的免疫功能研究较少

A 型清道夫受体主要表达于巨噬细胞表面,是最早发现的清道夫受体。在哺乳动物中,A 型清道夫受体已被证明参与细胞黏附、吞噬凋亡细胞、宿主防御等多种生理功能(Suzuki et al. 1997, Platt et al. 1998, Herrick et al. 2021)。巨噬细胞 A 型清道夫受体通过与自噬相关蛋白复合体 ATG5-ATG12 相互作用促进自噬以限制基孔肯雅病毒(chikungunya virus, CHIKV)的复制(Yang et al. 2020)。体外实验表明:巨噬细胞可以通过 A 型清道夫受体识别、结合并清除脂多糖以防御革兰氏阴性细菌的感染(Yuan et al. 2021)。在中红侧沟茧蜂中 MmSR-A1 被证明在蛹期发育过程中发挥了重要作用,被沉默后羽化率减低(周丽贞等 2018)。家蚕基因组鉴定的 4 个 A 型清道夫受体成员均具有半胱氨酸富集区,因此推测 BmSR-A 与其他 A 型清道夫受体具有相似的功能,包括病原微生物的识别和清除作用(Tanaka et al. 2008)。考虑到哺乳动物中的 A 型清道夫受体已经表现出关键的免疫角色作用,有必要进一步加强无脊椎动物中 A 型清道夫受体的免疫功能探究。

#### 4.2 清道夫受体在寄主对寄生物防御中的功能有待探究

清道夫受体不仅参与识别病原体,而且在宿主-寄生物相互作用过程中发挥关键作用。寄生蜂在协同进化过程中演变出一系列用来逃避或破坏寄主免疫系统的策略,例如半闭弯尾姬蜂(*Diadegma semiclausum*)在寄生时注入的多分 DNA 病毒(polydnavirus, PDV)能够抑制小菜蛾 *PxSR* 基因的转录(Etebari et al. 2012)。此外蝶蛹金小蜂(*Pteromalus puparum*)的毒液处理能够干扰寄主菜粉蝶(*Pieris rapae*)的 *PrSR* 基因的转录,并抑制血细胞的吞噬作用和包囊反应(Fang et al. 2011),揭示了寄生蜂可能通过抑制清道夫受体从而破坏寄主的免疫机制。B 型清道夫受体能够参与寄主细胞摄取外源性 LDL,而这是寄生虫获得胆固醇以满

足代谢需求的主要机制,SR-B1 特异性阻断剂 BLT-1 处理显著抑制了 4 种快速复制及 2 种慢速复制寄生虫的发育(Larrazabal et al. 2021)。鉴于清道夫受体在寄主免疫中调节脂质代谢的枢纽作用,深入探究无脊椎动物清道夫受体免疫调控及代谢机制,可为以清道夫受体为靶标的农作物害虫综合防治提供理论基础。

#### 参 考 文 献

- Armesilla A L, Vega M A. 1994. Structural organization of the gene for human CD36 glycoprotein. *The Journal of Biological Chemistry*, 269(29): 18985–18991.
- Baranova I N, Bocharov A V, Vishnyakova T G, et al. 2021. Class B scavenger receptors B I and B II protect against LPS-induced acute lung injury in mice by mediating LPS clearance. *Infection and Immunity*, 89(10): e0030121.
- Baranova I N, Souza A C P, Bocharov A V, et al. 2017. Human SR-B II mediates SAA uptake and contributes to SAA pro-inflammatory signaling in vitro and in vivo. *PLoS ONE*, 12(4): e0175824.
- Bi W J, Li D X, Xu Y H, et al. 2015. Scavenger receptor B protects shrimp from bacteria by enhancing phagocytosis and regulating expression of antimicrobial peptides. *Developmental and Comparative Immunology*, 51(1): 10–21.
- Brown M S, Basu S K, Falck J R, et al. 1980. The scavenger cell pathway for lipoprotein degradation: specificity of the binding site that mediates the uptake of negatively-charged LDL by macrophages. *Journal of Molecular Structure*, 13(1): 67–81.
- Brown M S, Goldstein J L, Krieger M, et al. 1979. Reversible accumulation of cholesteryl esters in macrophages incubated with acetylated lipoproteins. *Journal of Cell Biology*, 82(3): 597–613.
- Brown M S, Goldstein J L. 1990. Atherosclerosis. Scavenging for receptors. *Nature*, 343(6258): 508–509.
- Cao D, Luo J, Chen D, et al. 2016. CD36 regulates lipopolysaccharide-induced signaling pathways and mediates the internalization of *Escherichia coli* in cooperation with TLR4 in goat mammary gland epithelial cells. *Scientific Reports*, 6(3): 23132.

- Che Z, Shao Y, Zhang W, et al. 2019. Cloning and functional analysis of scavenger receptor B gene from the sea cucumber *Apostichopus japonicus*. *Developmental and Comparative Immunology*, 99: 103404.
- Chen K K, Zhou L, Chen F, et al. 2016. Peptidoglycan recognition protein-S5 functions as a negative regulator of the antimicrobial peptide pathway in the silkworm, *Bombyx mori*. *Developmental and Comparative Immunology*, 61: 126–135.
- Etebari K, Hussain M, Asgari S. 2012. Suppression of scavenger receptors transcription by parasitoid factors. *Developmental and Comparative Immunology*, 38(4): 517–524.
- Fang Q, Wang L, Zhu Y, et al. 2011. *Pteromalus puparum* venom impairs host cellular immune responses by decreasing expression of its scavenger receptor gene. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 41(11): 852–862.
- Ferrandon D, Imler J L, Hetru C, et al. 2007. The *Drosophila* systemic immune response: Sensing and signalling during bacterial and fungal infections. *Nature Reviews Immunology*, 7(11): 862–874.
- Franc N C, Dimarcq J L, Lagueux M, et al. 1996. Croquemort, a novel *Drosophila* hemocyte/macrophage receptor that recognizes apoptotic cells. *Immunity*, 4(5): 431–443.
- Futahashi R, Tanaka K, Tanahashi M, et al. 2013. Gene expression in gut symbiotic organ of stinkbug affected by extracellular bacterial symbiont. *PLoS ONE*, 8(5): e64557.
- Goldstein J L, Ho Y K, Basu S K, et al. 1979. Binding site on macrophages that mediates uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 76(1): 333–337.
- Govaere O, Petersen S K, Martínez-Lopez N, et al. 2022. Macrophage scavenger receptor 1 mediates lipid-induced inflammation in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, 76(5): 1001–1012.
- Gudgeon J, Marín-Rubio J L, Trost M. 2022. The role of macrophage scavenger receptor 1 (MSR1) in inflammatory disorders and cancer. *Frontiers in Immunology*, 13: 1012002.
- Guillou A, Troha K, Wang H, et al. 2016. The *Drosophila* CD36 homologue croquemort is required to maintain immune and gut homeostasis during development and aging. *PLoS Pathogens*, 12(10): e1005961.
- Han C, Song Y, Xiao H, et al. 2014. Epidermal cells are the primary phagocytes in the fragmentation and clearance of degenerating dendrites in *Drosophila*. *Neuron*, 81(3): 544–560.
- Han P, Gong Q, Fan J, et al. 2022. Destruxin A inhibits scavenger receptor B mediated melanization in *Aphis citricola*. *Pest Management Science*, 78(5): 1915–1924.
- Herrick S E, Allen J E. 2021. Surgical adhesions: A sticky macrophage problem. *Science*, 371(6533): 993–994.
- Hrithik M T H, Ahmed S, Kim Y. 2023. Damage signal induced by *Bacillus thuringiensis* infection triggers immune responses via a DAMP molecule in lepidopteran insect, *Spodoptera exigua*. *Developmental and Comparative Immunology*, 139: 104559.
- Hu J, Zhang Z, Shen W J, et al. 2011. Differential roles of cysteine residues in the cellular trafficking, dimerization, and function of the high-density lipoprotein receptor, SR-BI. *Biochemistry*, 50(50): 10860–10875.
- Kar N S, Ashraf M Z, Valiyaveetil M, et al. 2008. Mapping and characterization of the binding site for specific oxidized phospholipids and oxidized low density lipoprotein of scavenger receptor CD36. *The Journal of Biological Chemistry*, 283(13): 8765–8771.
- Kim S G, Jo Y H, Seong J H, et al. 2017. TmSR-C, scavenger receptor class C, plays a pivotal role in antifungal and antibacterial immunity in the coleopteran insect *Tenebrio molitor*. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 89(9): 31–42.
- Kong T, Gong Y, Liu Y, et al. 2018. Scavenger receptor B promotes bacteria clearance by enhancing phagocytosis and attenuates white spot syndrome virus proliferation in *Scylla paramamosian*. *Fish Shellfish Immunology*, 78(9): 79–90.
- Larrazabal C, Lopez-Orsorio S, Velasquez Z D, et al. 2021. Thiosemicarbazone copper chelator BLT-1 clocks apicomplexan parasite replication by selective inhibition of scavenger receptor B type 1 (SR-BI). *Microorganisms*, 9(11): 2372.
- Lazzaro B P. 2005. Elevated polymorphism and divergence in the class C scavenger receptors of *Drosophila melanogaster* and *D. simulans*. *Genetics*, 169(4): 2023–2034.

- Levin R, Grinstein S, Canton J, et al. 2016. The life cycle of phagosomes: formation, maturation, and resolution. *Immunological Reviews*, 273(1): 156–179.
- Li S S, Ogbomo H, Mansour M K, et al. 2018. Identification of the fungal ligand triggering cytotoxic PRR-mediated NK cell killing of *Cryptococcus* and *Candida*. *Nature Communications*, 9(1): 751.
- Lindsey M L, Jung M, Yabluchanskiy A, et al. 2019. Exogenous CXCL4 infusion inhibits macrophage phagocytosis by limiting CD36 signalling to enhance post-myocardial infarction cardiac dilation and mortality. *Cardiovascular Research*, 115(2): 395–408.
- Liu X, Guo J W, Lin X C, et al. 2021b. Macrophage NFATc3 prevents foam cell formation and atherosclerosis: Evidence and mechanisms. *European Heart Journal*, 42(47): 4847–4861.
- Liu Y, Su Y, Zhang A, et al. 2021a. A C-type lectin highly expressed in *Portunus trituberculatus* intestine functions in AMP regulation and prophenoloxidase activation. *Antibiotics*, 10(5): 541.
- Matthews B B, Dos S G, Crosby M A, et al. 2015. Gene model annotations for *Drosophila melanogaster*: impact of high-throughput data. *G3: Genes, Genomes, Genetics*, 5(8): 1721–1736.
- Neculai D, Schwake M, Ravichandran M, et al. 2013. Structure of LIMP-2 provides functional insights with implications for SR-BI and CD36. *Nature*, 504(7478): 172–176.
- Osada Y, Sunatani T, Kim I S, et al. 2009. Signalling pathway involving GULP, MAPK and Rac1 for SR-BI-induced phagocytosis of apoptotic cells. *The Journal of Biochemistry*, 145(3): 387–394.
- Pearson A, Lux A, Krieger M. 1995. Expression cloning of dSR-C1, a class C macrophage-specific scavenger receptor from *Drosophila melanogaster*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 92(2): 4056–4060.
- Pepino M Y, Kuda O, Samovski D, et al. 2014. Structure-function of CD36 and importance of fatty acid signal transduction in fat metabolism. *Annual Review of Nutrition*, 34: 281–303.
- Platt N, da Silva R P, Gordon S. 1998. Recognizing death: the phagocytosis of apoptotic cells. *Trends in Cell Biology*, 8(9): 365–372.
- Prabhudas M, Bowdish D, Drickamer K, et al. 2014. Standardizing scavenger receptor nomenclature. *The Journal of Immunology*, 192(5): 1997–2006.
- Rämet M, Pearson A, Manfrulli P, et al. 2001. *Drosophila* scavenger receptor C1 is a pattern recognition receptor for bacteria. *Immunity*, 15(6): 1027–1038.
- Ribeiro J M C, Martin-Martin I, Moreira F R, et al. 2018. A deep insight into the male and female sialotranscriptome of adult *Culex tarsalis* mosquitoes. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 95: 1–9.
- Santiago P B, de Araújo C N, Charneau S, et al. 2018. Exploring the molecular complexity of *Triatoma dimidiata* sialome. *Journal of Proteomics*, 174: 47–60.
- Soares D C, Barlow P N. 2005. Structural biology of the complement system. Boca Raton: CRC Press.
- Stuart L M, Deng J, Silver J M, et al. 2005. Response to *Staphylococcus aureus* requires CD36-mediated phagocytosis triggered by the COOH-terminal cytoplasmic domain. *Journal of Cell Biology*, 170(3): 477–485.
- Suetsugu Y, Futahashi R, Kanamori H, et al. 2013. Large scale full-length cDNA sequencing reveals a unique genomic landscape in a lepidopteran model insect, *Bombyx mori*. *G3: Genes, Genomes, Genetics*, 3(9): 1481–1492.
- Suzuki H, Kurihara Y, Takeya M, et al. 1997. A role for macrophage scavenger receptors in atherosclerosis and susceptibility to infection. *Nature*, 386(6622): 292–296.
- Tanaka H, Ishibashi J, Fujita K, et al. 2008. A genome-wide analysis of genes and gene families involved in innate immunity of *Bombyx mori*. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 38(12): 1087–1110.
- Tang M, Li X, Yang L, et al. 2020. A class B scavenger receptor mediates antimicrobial peptide secretion and phagocytosis in Chinese Mitten Crab (*Eriocheir sinensis*). *Developmental and Comparative Immunology*, 103: 496.
- Triantafyllou M, Gamper F G, Haston R M, et al. 2006. Membrane sorting of toll-like receptor (TLR)-2/6 and TLR2/1 heterodimers at the cell surface determines heterotypic associations with CD36 and intracellular targeting. *The Journal of Biological*

- Chemistry, 281(41): 31002–31011.
- Wei C, Wan L, Yan Q, et al. 2020. HDL-scavenger receptor B type 1 facilitates SARS-CoV-2 entry. *Nature Metabolism*, 2(12): 1391–1400.
- Wei X, Zhao T, Ai K, et al. 2018. Role of scavenger receptor from *Octopus ocellatus* as a co-receptor of Toll-like receptor in initiation of TLR-NF- $\kappa$ B signaling during anti-bacterial response. *Developmental and Comparative Immunology*, 84: 14–27.
- Williams M J. 2007. *Drosophila* hemopoiesis and cellular immunity. *The Journal of immunology*, 178(8): 4711–4716.
- Wu T Y, Zhao Y, Wang Z Y, et al. 2018.  $\beta$ -1,3-Glucan recognition protein 3 activates the prophenoloxidase system in response to bacterial infection in *Ostrinia furnacalis* Guenée. *Developmental and Comparative Immunology*, 79: 31–43.
- Xiao X, Liu Y, Zhang X, et al. 2014. Complement-related proteins control the flavivirus infection of *Aedes aegypti* by inducing antimicrobial peptides. *PLoS Pathogens*, 10(4): e1004027.
- Yang D, Han Y, Chen L, et al. 2019. Scavenger receptor class B type I (SR-BI) in *Ruditapes philippinarum*: A versatile receptor with multiple functions. *Fish and Shellfish Immunology*, 88: 328–334.
- Yang L, Geng T T, Yang G, et al. 2020. Macrophage scavenger receptor 1 controls Chikungunya virus infection through autophagy in mice. *Communications Biology*, 3(1): 556.
- Yang M C, Shi X Z, Yang T, et al. 2016. Scavenger receptor C mediates phagocytosis of white spot syndrome virus and restricts virus proliferation in shrimp. *PLoS Pathogens*, 12(12): e1006127.
- Yuan C, Wu M, Xiao Q C, et al. 2021. Blocking Msr1 by berberine alkaloids inhibits caspase-11-dependent coagulation in bacterial sepsis. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1): 92.
- Zhan S, Merlin C, Boore J L, et al. 2011. The monarch butterfly genome yields insights into long-distance migration. *Cell*, 147(5): 1171–1185.
- Zhang K, Hu X, Zhao Y Z, et al. 2021. Scavenger receptor B8 improves survivability by mediating innate immunity in silkworm, *Bombyx mori*. *Developmental and Comparative Immunology*, 116: 103917.
- Zhang K, Tan J, Su J, et al. 2017. Integrin  $\beta$ 3 plays a novel role in innate immunity in silkworm, *Bombyx mori*. *Developmental and Comparative Immunology*, 77: 307–317.
- Zheng Q, Gao N, Sun Q, et al. 2021. bfc, a novel serpent co-factor for the expression of croquemort, regulates efferocytosis in *Drosophila melanogaster*. *PLoS Genetics*, 17(12): e1009947.
- Zhou L Z, Wang R J, Yan Y Y, et al. 2021. Scavenger receptor B1 mediates phagocytosis and the antimicrobial peptide pathway in the endoparasitic wasp *Micropilits mediator*. *Developmental and Comparative Immunology*, 119: 104039.
- Zhu F G, Reich C F, Pisetsky D S. 2001. The role of the macrophage scavenger receptor in immune stimulation by bacterial DNA and synthetic oligonucleotides. *Immunology*, 103(2): 226–234.
- 申利. 2018. 家蚕 C 类清道夫受体 Bm-SRC 的鉴定及功能初探. 重庆: 西南大学硕士学位论文.
- 吴耀萌. 2018. 中华绒螯蟹 (*Eriocheir sinensis*) B 类清道夫受体 (EsSR-B1) 调控血细胞吞噬的功能研究. 上海: 华东师范大学硕士学位论文.
- 杨明冲. 2017. C 型清道夫受体在日本囊对虾先天免疫中的功能研究. 济宁: 山东大学博士学位论文.
- 周丽贞, 王瑞娟, 邹振, 等. 2018. 清道夫受体 MmSCRA-1 调控红侧沟茧蜂发育的作用研究. *环境昆虫学报*, 40(6): 1335–1342.