

DOI: 10.13376/j.cblls/2014184

文章编号: 1004-0374(2014)12-1278-06

· “973”项目 ·

探寻免疫相关重要蛋白质的脉络—— 免疫相关重要蛋白质的生物学研究进展

郑晓东¹, 范祖森², 张纪岩³, 陈涛涌^{4*}

(1 中国科学技术大学免疫学研究所, 合肥 230022; 2 中国科学院生物物理研究所, 北京 100101; 3 中国人民解放军军事医学科学院, 北京 100850; 4 中国人民解放军第二军医大学医学免疫学国家重点实验室暨第二军医大学免疫学研究所, 上海 200433)

摘要: 深入认识免疫功能的调节机制有助于预见感染、肿瘤和自身免疫等疾病的发展方向, 并可能针对其具体的调节靶点和途径加以调控。国家重大科学研究项目“免疫相关重要蛋白质的生物学研究”, 以发现新的免疫相关蛋白质及其复合体为切入点, 探讨其在免疫识别、免疫应答/耐受、免疫调节过程中的功能, 从而掌握免疫过程及其调节的特点和规律, 为攻克感染、肿瘤或自身免疫疾病提供重要的理论基础, 为相应的干预治疗提供新的靶点和策略。将对项目启动5年来开展的研究内容及取得的研究成果进行介绍。

关键词: 免疫; 蛋白质; 生物学功能

中图分类号: Q511; R392.1 **文献标志码:** A

Advances in biological research of immune-related key proteins

ZHENG Xiao-Dong¹, FAN Zu-Sen², ZHANG Ji-Yan³, CHEN Tao-Yong^{4*}

(1 Institute of Immunology, University of Science and Technology of China, Hefei 230022, China; 2 Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China; 3 Institute of Basic Medical Sciences, Academy of Military Medical Science, Beijing 100850, China; 4 State Key Laboratory of Medical Immunology & Institute of Immunology, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

Abstract: A profound understanding of the regulatory mechanisms of immune function will contribute to predict the development trend of the infection, tumor and autoimmune diseases, and make it possible to control these diseases by targeting specific molecules and pathways. National Basic Research Program of China "Biological research of the immune-related key proteins", starting with the discovery of new immune proteins and its complex, aims to explore their function in the immune recognition, immune response/tolerance, and immune regulation, master the characteristics and rules of immune process and regulation, in order to provide important theoretical basis to conquer infection, tumor and autoimmune disease, and provide new targets and strategies for the intervention and treatment. This article will review the research progress of the five-year project.

Key words: immunity; protein; biological function

免疫学是一门新兴的自然科学学科, 着眼于探讨生命相关的免疫现象和机理。自从免疫学成为一门独立学科, 近一个世纪以来, 免疫学已经放射出璀璨辉煌的光芒, 获得了17次的诺贝尔生理学或医学奖, 揭示了机体识别“自我”和“非我”的秘密, 建立了生命抵御外来异物并维持自身稳定的精密高效的科学体系, 为探索自然和生命的奥秘做出了突

出的贡献。深入探寻免疫学的奥秘将为生命科学研究增添新的荣光。

免疫的根本功能是识别“自我”和“非我”。

收稿日期: 2014-10-30

基金项目: 国家重大科学研究计划(2010CB911900)

*通信作者: E-mail: chenty@immunol.org

对于外来的异物, 尤其是病原微生物, 机体首先通过免疫识别来进行异物识别和标记, 然后通过激活机体天然免疫系统来对外源异物进行规模宏大的“歼灭战”, 并且通过动员机体获得性免疫机制来对逃脱“歼灭战”并登堂入室的余匪进行重点定向打击的“攻城战”, 从而尽数歼灭清除外来之敌。对于机体“自我”的物质来说, 免疫系统也通过免疫识别来进行标记识别, 但是却通过发动免疫耐受的机制来进行“自我”的保护, 维持自身稳定。在特殊情况下, 一些“自我”的物质发生突变, 机体免疫系统将发挥“免疫监督”的功能, 通过天然免疫和获得性免疫的相关“部门”清除这些变异成分。对于如此复杂多变、工程浩瀚的免疫过程来说, 免疫调节的机制至关重要, 通过适当的促进、抑制、权衡措施来使“自我”和“非我”实现分门别类、各归其途。正确的免疫过程维持机体的健康, 犯错的免疫功能则对于机体来说是一场灾难。如果免疫反应应对不足, 则常常造成外来病原微生物的摧城拔寨, 形成感染; 如果免疫反应应对过激, 则可以造成损伤性的炎症反应和自身免疫病, 伤及无辜; 如果“免疫监督”功能玩忽职守或控制不力则可以形成肿瘤, 危及生命。因此, 健康的机体需要恰当、适时、平衡、多变的免疫过程来应对自身和外来的各种情况。从分子水平探寻免疫识别、免疫应答、免疫耐受和免疫调节的根本机制, 是了解免疫学并人为调控免疫功能的根本策略。

机体的免疫系统包括胸腺、骨髓、脾脏、淋巴结等免疫器官, 巨噬细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞、T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞等免疫细胞, 以及多种多样个性鲜明的免疫分子。随着免疫学的发展, 从解析免疫分子的特点和功能来了解免疫细胞的功能, 并进而描述机体免疫功能的层次和联系成为了免疫学研究的一种潮流。根据克里克的“中心法则”, 蛋白质是最终发挥生物学功能的生命物质, 因此, 从蛋白质的角度来了解免疫的生物学过程和机理, 是一种追本溯源、返璞归真的探索机体免疫学奥秘的科学之旅。2010 年初, 国家科技部基础研究司启动了一项重大科学研究计划: 免疫相关重要蛋白质的生物学研究。这项计划旨在以蛋白质科学的核心技术为依托, 从蛋白质的角度探寻免疫学奥秘, 解决免疫学中一些重大的前沿科学问题, 深入认识感染、肿瘤、自身免疫等重大疾病发生的机理, 探索出治疗免疫性疾病的新方法、新药物, 为未来人类治疗免疫相关疾病提供理论基础。该计划由中国科

学院院士、军事医学科学院张学敏研究员担任首席科学家, 集中了中国科学技术大学、中国科学院生物物理研究所、第二军医大学、中国军事医学科学院等 4 家科研单位院所的科研队伍进行联合攻关, 经过 5 年辛勤投入的研究, 取得了预期的研究目标和令人瞩目的科研成果, 发表学术论文 100 余篇, 申请国家发明专利近 50 项, 培养博士和硕士 130 余人, 涌现了一批中青年高端科研人才。通过研究, 探寻到许多个性迥异的免疫“人物”(蛋白质), 并且形成了栩栩如生的人物画卷。这些“人物”分工不同, 性格复杂, 技能强大, 组成了免疫王国的众生相。

1 温柔杀手的秘密武器

机体免疫系统拥有两个重要的“杀手”, 分别代号“CTL(细胞毒性 T 淋巴细胞)”和“NK(自然杀伤细胞)”, 前者杀伐果决, 对于异变、感染的细胞做到抗原特异性的杀伤, 往往在战斗的最终阶段出现在战斗前沿; 而后者则分布范围广泛, 在免疫反应的各个时期和战争的各个角落中, 均参与对异变肿瘤细胞和被感染组织细胞的绞杀。如果说 CTL 是精锐的硬汉, 那么 NK 就是温柔杀手。NK 只杀伤“非我”细胞而保持对“自我”的监督, 防止自我成分的异变。

CTL/NK 主要通过两种秘密武器发挥杀伤的技能: Fas/FasL 途径和穿孔素/颗粒酶途径。免疫过程中, 活化的两种“杀手”识别它的杀伤目标——靶细胞后, 细胞毒性颗粒通过外吐作用释放秘密毒性物质到靶细胞内, 诱导杀伤作用。细胞毒性颗粒的内含物主要包括穿孔素和颗粒酶, 其中颗粒酶是 NK/CTL 细胞清除肿瘤细胞和病毒感染细胞的主要效应蛋白。中国科学院生物物理研究所范祖森教授的科研团队对于温柔杀手的“用毒”手段情有独钟, 他们致力于解析颗粒酶的作用方式和发挥效应的分子机制。通过研究, 该团队确定了数种颗粒酶的功能, 并揭示了其发挥作用的分子机制。范祖森教授团队首先发现人颗粒酶 K 引起凋亡触发蛋白 caspase (含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶) 非依赖的新颖细胞死亡, 鉴定了颗粒酶 K 的生理底物, 揭示了颗粒酶 K 介导的杀伤肿瘤细胞的分子机制; 同时, 发现颗粒酶 K 可以水解核转移蛋白 Importin 的蛋白质复合体, 从而发挥抗病毒作用^[1]。他们首次证实了颗粒酶 M 引起 caspase 依赖的靶细胞凋亡, 发现颗粒酶 M 通过切割 FADD 并募集 procaspase-8

分子, 导致 caspase-8 首先活化, 触发凋亡过程; 颗粒酶 M 还水解 survivin (存活素), 导致 caspase 的抑制分子 XIAP 的降解, 系统揭示了颗粒酶 M 抗肿瘤的分子机制^[2]。他们还首次发现颗粒酶 H 具有清除乙型肝炎病毒 (HBV) 的作用, 并阐明了其作用机制; 该团队解析了颗粒酶 H 以及颗粒酶 H 与抑制剂的结构, 揭示了颗粒酶 H 发挥抗病毒作用的结构基础^[3]。他们在 *Journal of Immunology* 等杂志上发表研究论文 10 余篇, 受到了研究同行的认可和关注。

中国科学技术大学的郑晓东教授和田志刚教授研究团队也对“温柔杀手”NK 细胞情根深种, 他们致力于探讨影响杀手能力的核心因素, 发现了“温柔杀手”的关键装备。他们发现了 NK 细胞上一些影响 NK 细胞发挥杀伤功能的免疫受体, 并别具一格地研究了如何利用其中的抑制性受体使正常组织细胞免于 NK 细胞的“误伤”。NK 细胞表达的 NKG2A 受体对于 NK 杀伤功能具有抑制作用, 敲低或者阻断该抑制性受体可以促进 NK 细胞对于乙肝病毒的清除作用; NK 细胞的免疫受体 TIGIT 抑制 NK 细胞对肿瘤细胞的杀伤作用, 通过阻断 TIGIT 的作用可以促进 NK 细胞对肿瘤的杀伤作用^[4]; 他们还发现免疫受体 NKp30 可以介导 NK 细胞对于靶细胞的识别, 对于 NK 细胞发挥杀伤功能具有重要的作用。为了防止 NK 细胞对于正常组织细胞的误伤, 该团队发现降低肝脏细胞表达的 NKG2D 配体可以抑制 NK 细胞对于正常肝脏细胞的杀伤^[5]。他们在 *Hepatology* 等杂志上发表研究论文 10 余篇, 让我们对 NK 细胞的杀伤“装备”有了深入的认识。这些“装备”对于增强 NK 细胞杀伤被 HBV 感染的肝脏细胞, 并防止误杀正常肝脏细胞的能力具有重要的意义。

2 “间谍分子” LSECtin

学者们试图从多个角度解释乙肝病毒在肝脏中的慢性、潜伏、持续感染, 其中的一个共识就是在慢性肝炎病毒感染的患者体内, 存在一个严密的免疫抑制网络。近年来, T 细胞免疫抑制分子与慢性肝炎病毒感染的关系备受关注。军事医学科学院北京蛋白质组研究中心的唐丽博士和团队成员在前期研究中发现了一种新的肝脏 T 细胞免疫抑制分子 LSECtin, 它可以抑制病毒诱导的 CTL 细胞的杀伤活性, LSECtin 基因敲除小鼠体内 HBV 病毒清除速度显著加快, 主要表现为 HBsAg、HBeAg 和 HBcAg

等乙肝抗原的清除速度加快。临床病例的研究发现, LSECtin 在慢性肝炎患者体内表达明显上调, 提示 LSECtin 抑制肝脏抗病毒免疫反应, 从而延缓肝炎病毒的清除。阻断 LSECtin 的功能可以逆转机体免疫细胞的免疫抑制状态, 加快肝内病毒的清除。

除了抑制机体免疫细胞对 HBV 的识别和免疫应答, LSECtin 的“间谍”角色还体现在为肿瘤细胞提供“泊车位”。恶性肿瘤的侵袭和转移是影响患者预后和导致死亡的重要因素。在结肠癌发生转移的病例中, 40%~70% 的结肠癌死亡患者与肝转移有关。唐丽博士的研究团队发现 LSECtin 表达在肝窦内皮细胞, 可能是黏附过往肿瘤细胞的主要执行者。他们证实 LSECtin 是一种新的结肠癌细胞黏附分子, 将结肠癌细胞株或结肠癌患者来源的结肠癌细胞接种于 LSECtin 基因敲除裸鼠, 其向肝脏转移率显著降低; 他们还证明 LSECtin 抗体能明显降低结肠癌细胞往肝脏的转移。该成果不仅对理解肿瘤 (结肠癌) 的特异性器官 (肝) 定位提供了重要的理论依据, 而且提示阻断 LSECtin 的功能可能抑制结肠癌的肝转移^[6]。

唐丽博士团队的科研成果发表于 *Gut* 等杂志上, 揭示了免疫分子 LSECtin 的“间谍”功能, LSECtin 不仅抑制免疫细胞对病毒的清除, 还秘密为肿瘤细胞的迁移提供便利。他们的研究系统揭示了 LSECtin 作为未来防治病毒感染和抑制肿瘤迁移的靶标的重要潜能。

3 “CUEDC2”的多面生活

肿瘤成因极其复杂, 大量研究数据表明, 很多肿瘤都是由慢性炎症导致的。例如, HBV 病毒引起肝炎、肝硬化和肝癌; 幽门螺旋杆菌引起胃炎、胃溃疡和胃癌; 人乳头瘤病毒 (HPV) 引起宫颈炎、宫颈糜烂和宫颈癌等。炎症是机体应对感染的一种强烈、快速的免疫反应。这种反应通常在感染被有效控制后及时终止, 否则将导致机体组织损伤和肿瘤的发生。因此, 炎症反应的及时终止与炎症的快速激活具有同样重要的意义。军事医学科学院生物医学分析中心研究团队发现了一个新的蛋白质 CUEDC2, 并深入揭示了该蛋白质在炎症和肿瘤过程中的多重重要功能。

NF- κ B 通路是细胞内介导炎症反应的最重要信号通路之一, 在感染免疫过程中该通路激活的机制已基本清楚。但是, 由于对它的“关闭”机制缺乏了解, 人类对炎症诱发肿瘤的认识难以深入。该研

究团队发现了新的炎症相关 NF- κ B 信号抑制因子 CUEDC2, 通过对 NF- κ B 信号强度的调控, 避免炎症反应过度并损伤自身组织, 完成机体对炎症反应的精确调控。他们还发现在巨噬细胞分化过程中, CUEDC2 表达显著上调, 而 CUEDC2 缺陷可导致炎性细胞因子的过度生成^[7]。此外, CUEDC2 基因敲除小鼠对于葡聚糖硫酸钠 (DSS) 诱导的结肠炎更为敏感, 也更容易形成结肠炎相关的癌症。因此, CUEDC2 作为巨噬细胞功能的抑制性调控因子, 在保护机体对抗结肠炎相关的肿瘤发生中也发挥着至关重要的作用。

与 CUEDC2 在炎症反应中的抑制作用不同, CUEDC2 在肿瘤细胞中发挥着促进肿瘤细胞增殖和增强肿瘤细胞耐药的功能。该研究团队通过对大量临床肿瘤标本的免疫组化分析, 发现 CUEDC2 在多种肿瘤组织中高表达, 并且在肿瘤细胞有丝分裂期发生磷酸化, 通过促进纺锤体检查点蛋白质复合物 Mad2 与 APC/C 复合物的解离促进有丝分裂, 从而促进细胞增殖^[8]。乳腺癌内分泌治疗 (如他莫昔芬) 是通过抑制雌激素与受体结合, 使雌激素受体阳性乳腺癌患者得以长期生存的重要手段。但是, 1/3 的雌激素受体阳性患者会因耐药问题而复发肿瘤, 大大影响了内分泌治疗的疗效。该研究团队发现炎症调控分子 CUEDC2 在乳腺癌细胞中过量表达导致了乳腺癌患者对内分泌治疗产生耐药, 并深入揭示了 CUEDC2 诱发耐药的全新分子机制^[9]。国际著名核受体专家 Gustafsson 为上述发现撰写了专文评述^[10]: 这项研究为克服乳腺癌的耐药问题提供了新的治疗靶标和策略选择, 对指导乳腺癌临床治疗具有重要意义。

生物医学分析中心团队关于 CUEDC2 的系列研究相继发表在 *Nature Medicine*、*Nature Cell Biology* 等杂志上, 揭示了 CUEDC2 作为一个新的炎症和肿瘤调控因子的多重作用, 即对炎症的抑制作用和对肿瘤的促进作用。CUEDC2 蛋白的高表达是非生理所必需的, 因此, 它可能成为肿瘤分子靶向治疗的一个理想新靶标, 有望发展出高效、特异及低毒的抗肿瘤药物。

4 掌控者的“死穴”

转录因子是一类可以结合于基因启动子区域的蛋白质, 通过结合于 DNA 的特定序列调控目的基因的转录和表达, 因此是调控基因表达以及后续生物学改变的关键因子。但是, 重要的转录因子需要

受到一些信号分子的活化后才能发挥其调节基因表达的功能, 因此, 直接调节转录因子活化的重要信号分子是多种免疫反应的“掌控者”。p38a 是一种重要的信号分子, 在心肌细胞的凋亡以及一些炎症反应过程中发挥重要的功能。研究显示心肌细胞凋亡主要是 p38 途径介导的, p38 也是重要的抗炎药物设计靶点, 各大制药公司已开发出众多的 p38a 抑制因子, 应用于心肌梗死和炎症性疾病的治疗。现有的 p38a 抑制因子尽管与 p38a 分子的结合方式不同、化学结构迥异, 但均为 ATP 竞争因子, 抑制 p38 的磷酸化, 在临床试验中因安全性问题而反复失败。军事医学科学院张纪岩教授的研究团队致力于寻找“掌控者” p38a 的“死穴”, 从而探寻新型 p38a 的抑制剂以应用于炎症性疾病和心肌梗死的治疗。

在炎症过程中, p38a 的活化依赖于它和 TAB1 的结合, 张纪岩教授的团队基于蛋白质-蛋白质相互作用的空间结构信息, 预测了 p38a 与 TAB1 相互识别的关键结构, 通过定点突变的技术手段发现 p38a 上的 3 个氨基酸与 TAB1 上的 4 个氨基酸是介导 p38a/TAB1 相互识别的关键氨基酸位点。该团队设计了 5 条特异性拮抗 p38a/TAB1 结合的多肽, 并且发现其中一条多肽可以特异性地有效抑制 p38a 与 TAB1 的结合, 并在心肌缺血-再灌注小鼠模型中以及炎症模型中验证了该拮抗肽的保护性作用。

张纪岩教授团队在 *Molecular Cancer* 杂志上发表研究论文^[11], 提出了基于 TAB1/p38a 相互作用筛选新型 p38a 抑制剂的思路, 具有极大的原创性和潜在应用价值, 可望为改变我国缺乏具有自主知识产权的多肽类药物的局面做出贡献。

5 “守株待兔”的 RBJ

守株待兔是一个为人熟知的寓言故事, 故事的目的是警示人们放弃被动的等待, 故事中守株待兔的壮汉是无奈地一无所获。第二军医大学曹雪涛院士和陈涛涌教授的科研团队出人意料地发现了一种守株待兔的免疫分子 RBJ, 该故事的结局是丰满的、也是无奈的——肿瘤细胞的增殖^[12]。

Ras/Raf/MEK/ERK 信号通路在多种肿瘤的发生和进展中发挥重要的作用, 目前针对该信号通路的靶向药物已经应用于治疗胃肠道肿瘤、乳腺癌、肾癌、黑色素瘤等恶性肿瘤, 针对该信号通路的基础和临床研究是肿瘤领域的热点。如何提高肿瘤细胞对相关靶向药物的敏感性, 如何克服肿瘤细胞对

Ras/Raf/ MEK/ERK 信号通路靶向药物的耐药性都是转化医学密切相关的重大科学问题。研究该信号通路的时间(瞬时活化还是持续活化)和空间(胞浆和胞核之间的蛋白质转运)调节,研究该通路的新的作用环节(如相关信号分子自身的蛋白质修饰和信号活化的反馈调节机制),研究该通路的新的干预措施(如新的化合物和新的靶标)等,均有助于了解肿瘤分子生物学机制并帮助提高临床靶向药物的疗效。

RBJ 隶属于 Ras 相关的小 G 蛋白家族的分子,但是其是否发挥类似于 Ras 分子的功能尚未有研究报道。该团队的研究发现:RBJ 在肿瘤组织中的高表达与人胃肠道肿瘤的进展密切相关;RBJ 定位于细胞核,直接结合转运到细胞核的 MEK/ERK 信号分子;RBJ 基因敲除抑制小鼠结肠癌的发生和发展,降低 RBJ 的表达抑制肿瘤细胞生长。该研究创新性地提出了“细胞核陷阱”的学术观点,即细胞核可能是多种上游信号转导通路的整合位置,细胞核内信号的组合、平衡和筛选最终决定了肿瘤细胞某种信号的决定性优势地位。该研究也首次赋予了 RBJ 这第 6 种 Ras 相关小 G 蛋白分子全新的功能,即通过“守株待兔”的方式在细胞核内捕获转运来的 MEK/ERK 分子,促进肿瘤细胞的增殖,为未来进一步深入探讨这一小 G 蛋白分子在其他领域的作用奠定了良好的基础。

曹雪涛院士和陈涛涌教授的团队关于 RBJ 的研究以封面论文的形式发表于 *Cancer Cell* 杂志,该研究提示阻断 RBJ 结合 MEK/ERK 的小分子化合物或者降低 RBJ 在肿瘤细胞的表达,可能作为潜在的肿瘤治疗策略应用于人类癌症的治疗。

6 经典免疫分子的新功能

CD11b 是单核巨噬细胞表面表达的标志性整合素分子,与 CD18 分子组成 $\beta 2$ 整合素家族分子 Mac-1,其熟知的经典功能是介导细胞黏附、调节吞噬及参与免疫细胞分化。MHC-I 分子也是经典的免疫细胞膜分子,其经典的功能是参与向 CD8⁺T 细胞递呈抗原,介导 CD8⁺T 细胞在胸腺中的发育,抑制 NK 细胞的杀伤功能;MHC-I 分子也可以发挥受体样功能,介导细胞的活化、增殖或凋亡。第二军医大学曹雪涛院士和陈涛涌教授的科研团队研究了这两个经典免疫分子在天然免疫过程中的作用,发现二者在负向调节天然免疫反应的重要作用和机制,两项研究成果均发表于 *Nature Immunology* 杂志^[13]。

该团队的研究发现整合素 CD11b 基因缺失小鼠一旦感染细菌,将产生大量的炎性细胞因子与干扰素,使小鼠易于死亡;进一步研究表明,病原体感染激活 CD11b 分子后导致天然免疫相关的重要免疫受体 TLR 介导的信号通路中两个重要的免疫分子 MyD88 和 TRIF 的磷酸化,并通过促进 MyD88 和 TRIF 的降解抑制免疫细胞炎症性细胞因子的产生,提示整合素 CD11b 分子能通过介导不同信号转导通路的交叉调控而参与免疫应答与炎症发生的反馈抑制。针对该研究,Means 和 Luster 教授在同期的 *Nature Immunology* 杂志发表了述评^[14],认为该研究“代表了 TLR 信号机制研究的相当大的进步”,“提出了为什么整合素活化应当抑制 TLR 信号的目的论问题”。该团队的研究还发现 MHC-I 缺陷小鼠在 TLR 活化后,炎症因子的产生显著升高,肺组织的损伤也更严重;在巨噬细胞内,MHC-I 缺陷后革兰氏阴性菌重要致病成分脂多糖诱导的信号通路过度活化;MHC-I 可以结合非受体激酶 Fps 并通过维持 Fps 的激酶活性促进磷酸酶 SHP-2 的活化,发挥抑制 TLR 信号转导的作用。该研究在国际上首次报道了 MHC-I 分子对于天然免疫的负向调控作用,展示了一种全新的 MHC-I 分子的非经典功能^[15]。

该团队的研究揭示了经典免疫分子 CD11b 和 MHC-I 的新的生物学功能,发表后受到了同行的广泛关注,提示特异性活化 CD11b 或者 MHC-I 分子的小分子化合物和多肽可能应用于炎症性疾病的治疗。该研究也警示人们应当时时保持开放的科研态度,对于一些经典的免疫学知识深入发掘从而产生崭新的认知。

7 结语

基于蛋白质科学的核心技术来探寻免疫学相关重要蛋白质的结构、功能和免疫学效应是揭示免疫学深层次奥秘的手段之一。五年的项目研究初步寻找到免疫学相关的关键蛋白质,描绘出免疫识别、免疫应答、免疫调节和免疫耐受的简要脉络。这些蛋白质功能多样,特点鲜明,如一颗颗明亮的星辰点缀在免疫学的脉络上。为了探寻免疫学更多的奥秘,寻找更多更亮的星辰,我们正重新出发,向免疫学无垠的广阔星空前进。

[参 考 文 献]

- [1] Zhong C, Li C, Wang X, et al. Granzyme K inhibits

- replication of influenza virus through cleaving the nuclear transport complex importin α / β dimer of infected host cells. *Cell Death Differ*, 2012, 19(5): 882-90
- [2] Wang S, Xia P, Shi L, et al. FADD cleavage by NK cell granzyme M enhances its self-association to facilitate procaspase-8 recruitment for auto-processing leading to caspase cascade. *Cell Death Differ*, 2012, 19(4): 605-15
- [3] Tang H, Li C, Wang L, et al. Granzyme H of cytotoxic lymphocytes is required for clearance of the hepatitis B virus through cleavage of the hepatitis B virus X protein. *J Immunol*, 2012, 188(2): 824-31
- [4] Huang M, Sun R, Wei H, et al. Simultaneous knockdown of multiple ligands of innate receptor NKG2D prevents natural killer cell-mediated fulminant hepatitis in mice. *Hepatology*, 2013, 57(1): 277-88
- [5] Li F, Wei H, Wei H, et al. Blocking the natural killer cell inhibitory receptor NKG2A increases activity of human natural killer cells and clears hepatitis B virus infection in mice. *Gastroenterology*, 2013, 144(2): 392-401
- [6] Zuo Y, Ren S, Wang M, et al. Novel roles of liver sinusoidal endothelial cell lectin in colon carcinoma cell adhesion, migration and *in-vivo* metastasis to the liver. *Gut*, 2013, 62(8): 1169-78
- [7] Chen Y, Wang SX, Mu R, et al. Dysregulation of the miR-324-5p-CUEDC2 axis leads to macrophage dysfunction and is associated with colon cancer. *Cell Rep*, 2014, 7(6): 1982-93
- [8] Gao YF, Li T, Chang Y, et al. Cdk1-phosphorylated CUEDC2 promotes spindle checkpoint inactivation and chromosomal instability. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(8): 924-33
- [9] Pan X, Zhou T, Tai YH, et al. Elevated expression of CUEDC2 protein confers endocrine resistance in breast cancer. *Nat Med*, 2011, 17(6): 708-14
- [10] Thomas C, Gustafsson JA. A CUE hints at tumor resistance. *Nat Med*, 2011, 17(6): 658-60
- [11] Wang J, Tang R, Lv M, et al. Selective unresponsiveness to the inhibition of p38 MAPK activation by cAMP helps L929 fibroblastoma cells escape TNF- α -induced cell death. *Mol Cancer*, 2010, 9: 6
- [12] Chen T, Yang M, Yu Z, et al. Small GTPase RBJ mediates nuclear entrapment of MEK1/MEK2 in tumor progression. *Cancer Cell*, 2014, 25(5): 682-96
- [13] Han C, Jin J, Xu S, et al. Integrin CD11b negatively regulates TLR-triggered inflammatory responses by activating Syk and promoting degradation of MyD88 and TRIF via Cbl-b. *Nat Immunol*, 2010, 11(8): 734-42
- [14] Means TK, Luster AD. Integrins limit the Toll. *Nat Immunol*, 2010, 11(8): 691-3
- [15] Xu S, Liu X, Bao Y, et al. Constitutive MHC class I molecules negatively regulate TLR-triggered inflammatory responses via the Fps-SHP-2 pathway. *Nat Immunol*, 2012, 13(6): 551-9