

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2013.01072

C1q 蛋白家族的结构、分布、分类和功能

刘阁¹, 逢越², 刘欣¹, 李庆伟¹

1. 辽宁师范大学海洋生物功能基因及蛋白质组学研究所, 大连 116081;
2. 大连大学生命科学与技术学院, 大连 116622

摘要: C1q 蛋白家族由众多含 C1q 结构域的蛋白组成, 从细菌到高等哺乳动物中都有分布。这类蛋白由一条信号肽、胶原样区(Collage-like region, CLR)和 C1q 球状结构域(Globular C1q domain, gC1q)组成。C1q 蛋白家族根据其结构特点, 可分为三大类分子: C1q、C1q-like 和 ghC1q。C1q 是补体经典途径的起始分子, 能够识别免疫复合物, 启动补体系统经典途径; 此外, 作为一种模式识别受体分子(Pattern recognition receptor, PRR), 它可以结合种类繁多的配体。C1q-like 蛋白的结构类似于 C1q 分子, 含有 CLR 和 gC1q 结构域, 在水蛭中参与神经系统的修复, 在脊椎动物中实现从凝集素到免疫球蛋白结合分子的功能转变, 参与补体系统的激活。ghC1q 蛋白只具有 gC1q 结构域和一段短的 N 末端序列, 包括分泌型蛋白(sghC1q)和非分泌型蛋白(cghC1q)。sghC1q 在无脊椎动物固有免疫系统中发挥重要作用; 脊椎动物中的 sghC1q 可作为一类新型跨神经元调节因子, 在大脑的许多区域调节突触发育和突触可塑性。cghC1q 基因最早可追溯至芽孢杆菌属的细菌中, 具有典型的 gC1q 果冻卷结构, 说明 gC1q 结构域有着非常悠久的进化历程且结构高度保守。文章对 C1q 蛋白家族的结构、分布、分类以及功能进行综述, 以期为从事该领域研究的科研人员提供有益参考。

关键词: 胶原样区; C1q 球状结构域; 补体系统; 模式识别受体

Structure, distribution, classification, and function of C1q protein family: a review

LIU Ge¹, PANG Yue², LIU Xin¹, LI Qing-Wei¹

1. Institute of Marine Organism Functional Genes and Proteomics, Liaoning Normal University, Dalian 116081, China;
2. School of Life Science and Technology, Dalian University, Dalian 116622, China

Abstract: The C1q protein family consists of many proteins containing a C1q domain, which exists widely within organisms from bacteria to mammals. The domain organization of these proteins mainly includes a leading signal peptide, a collagen-like region, and a globular C1q domain. According to their structural characteristics, the C1q protein family can be divided into three subgroups: C1q, C1q-like and ghC1q. C1q, as the first subcomponent of classical pathway in the complement system, has the ability to bind immune complexes and triggers activation of the classical complement pathway. In

收稿日期: 2013-03-13; 修回日期: 2013-06-19

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 31071991, 31170353, 31202020)资助

作者简介: 刘阁, 硕士研究生, 专业方向: 细胞生物学。E-mail: liuge0714@163.com

通讯作者: 李庆伟, 教授, 博士生导师, 研究方向: 细胞生物学。E-mail: liqw@263.net

网络出版时间: 2013-7-15 10:13:16

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20130715.1013.002.html>

addition, it can be a pattern recognition receptor with the unique ability to sense an amazing variety of ligands. C1q-like protein contains a collagen-like region and a globular C1q domain which is similar to C1q molecule. It involves in leech central nervous system repair. However, in vertebrates, its function converts from a lectin to an immunoglobulin binding molecule and it involves in the activation of complement system. The structure of ghC1q protein is composed of a globular C1q domain and a short N-terminal sequence. This protein contains secreted globular head C1q proteins and cellular globular head C1q proteins. The sghC1q protein plays an important role in the innate immune system of invertebrates. The sghC1q proteins that belong to vertebrates may serve as a new class of transneuronal regulators of synapse development and synaptic plasticity in various brain regions. The earliest *cghC1q* gene can be traced back to bacteria of the genus *Bacillus*. Its stereotypical gC1q jelly roll topology substantiates that the gC1q domain has an ancient evolutionary history and a highly conserved structure. This review focuses on the structure, distribution, classification, and function of C1q family proteins, providing valuable clues for the future research in this field.

Keywords: collage-like region; globular C1q domain; complement system; pattern recognition receptor

免疫是机体对一切非己分子进行识别、清除和排斥的过程。生物体在长期进化过程中逐步形成了一套复杂的防御系统,即免疫系统。根据获得方式的不同,可分为固有免疫和适应性免疫。固有免疫与生俱来,是机体防御外源感染的第一道防线,包括多种效应细胞和体液杀菌分子。其中,补体系统是固有免疫的重要组成部分,具有调理吞噬、介导炎症、溶解细胞和调节免疫应答等生物学功能。

C1q(Complement 1q)是补体系统经典途径的重要识别分子,能够启动经典途径,并且在固有免疫和特异性免疫之间发挥主要的连接作用^[1]。现已发现众多非补体蛋白含有与补体 C1q 分子类似的 C1q 球状结构域,统称为含 C1q 结构域蛋白(C1q domain-containing protein, C1qDC protein),这些分子共同组成了一个崭新的 C1q 蛋白家族^[2,3]。家族成员结构主要由一条信号肽、不同长度胶原样区(Collage-like region, CLR)和 C 末端 C1q 球状结构域(Globular C1q domain, gC1q)组成,其中信号肽和 CLR 为 C1qDC 蛋白非必须结构。

C1q 蛋白家族包含一些非常重要的信号传导分子,它们在适应性免疫调节、炎症调节和维持机体平衡等方面发挥关键作用^[4]。目前,这些蛋白的研究主要集中在其作为可溶性配体,参与一系列机体生化活动等领域。因此, C1qDC 蛋白可作为药物开发的重要靶点,具有成为新型治疗药物的潜力。本文对近年来有关 C1q 蛋白家族的研究进展作一综述。

1 C1q 蛋白家族的分类与结构

1.1 分类

C1qDC 序列广泛存在于哺乳动物、低等脊椎动物及无脊椎动物中^[5]。例如,在地中海紫贻贝(*Mytilus galloprovincialis*)中存在 168 条 C1qDC 序列^[6];在文昌鱼(*Branchiostoma floridae*)中存在 50 条 C1qDC 序列^[7];在人类(*Homo sapiens*)基因组数据库中则发现 31 条基因序列包含 C1q 结构域^[8]。由此可见, C1q 蛋白家族成员众多,分布广泛,结构各异,因此对其进行分类十分必要。

2005 年, Tom 等^[8]根据序列相似性、功能相关性、结构域相似性以及内含子-外显子模式等特点,将人类中的 C1qDC 蛋白分为 3 个亚家族: C1qDC-A 亚家族(Adiponectin/short collagen group), 包含脂联素和短胶原样区蛋白类型; C1qDC-B 亚家族(CBLN/gliacolin group), 包含小脑肽和 gliacolin 蛋白类型; C1qDC-C 亚家族(Emilin/ mutimerin group), 包含界面蛋白和多聚素蛋白类型。2007 年, Ghai 等^[9]通过进一步比对人类 C1qDC 蛋白将其整合为两个亚家族: 其中 C1qDC-A 和 C1qDC-B 组成一个亚家族, C1qDC-C 为另一个亚家族。2008 年, Mei 等^[10]利用斑马鱼(*Danio rerio*)C1qDC 蛋白也论证了 Tom 的这一分类观点。而且, Yuzaki^[11]通过分析小鼠(*Mus musculus*)基因组, 构建系统进化树, 将 C1qDC 蛋白分成 4 个亚家族: 进一步将 C1qDC-B 亚家族分成 Cbln(precerebellin)和 C1ql(C1q-like)两个亚群。

2010年, Carland等^[5]分析所有已知C1qDC蛋白, 根据其结构特点的不同归纳成几类分子, 分别用不同的缩写词加以表示并利用流程图展示出各类亚群之间的关系(图1)。首先根据其是否具有N端CLR将其分为两个亚家族: 含有CLR的亚家族分为典型的补体分子C1q亚群和类似结构的C1q-like亚群; 不含有CLR的亚家族ghC1q又分为含有信号肽的sghC1q亚群和不含信号肽的cghC1q亚群。

1.2 结构

C1q结构域是C1qDC蛋白的典型结构, 具有10条 β -strand构成的果酱卷形状。8个保守的氨基酸残基存在于C1q结构域中央, 其中5个芳香族氨基酸残基组成中心疏水内核, 这些保守氨基酸残基在形成或稳定C1q结构域疏水核心方面发挥重要作用^[12]。C1q蛋白家族中, 3个C1q结构域通常形成同源三聚体(Collagen, Acrp-30等)或者异源三聚体(C1q, Cbln等)^[13]。

本课题组通过搜索海七鳃鳗(*Petromyzon marinus*)基因组数据库^[14]发现: 海七鳃鳗中存在19条具有C1q结构域的序列, 其中9条序列包含3个结构域, 5条序列只有CLR和C1q结构域, 4条序列只具有C1q结构域, 1条序列具有两个C1q结构域。利用Clustal X软件进行多序列比对并运用MEGA 4软件的NJ邻接法构建系统进化树(图2)。结果表明: 海七鳃鳗C1qDC蛋白可分为3个亚家族, 与其他物种分类相似。七鳃鳗(*Lampetra japonicum*)是迄今所知最原始的无颌类脊椎动物, 是研究生物起源与进化的重要模式生物, 因此, 对七鳃鳗中这些分子的研究

将有助于发现C1q蛋白家族的演化规律和功能分化以及了解固有免疫和适应性免疫的进化机制。

2 补体分子 C1q(Sub-component q of C1)

C1q作为补体经典途径的起始分子, 始终是补体系统研究的热点。C1q是C1的第一组成成分, 分子量为460 kDa的糖蛋白。

2.1 C1q的结构

C1q分子是由6个亚单位组成的异源六聚体, 每个亚单位由A、B、C3条多肽链构成, 即C1q由18条多肽链组成^[15]。A、B、C3条链的分子量分别为24、23和22 kDa, 各含有223、226、217个氨基酸残基, 且彼此同源。每条肽链包含3部分: 短的N末端非胶原样区, 含半胱氨酸, 约3~9个氨基酸残基; 一段约81个氨基酸的CLR, 即Gly-X-Y三联体重复序列, 其中Y处通常为羟脯氨酸或赖氨酸残基; C端为125~135个氨基酸残基组成的C1q结构域, 可以随机卷曲折叠为球形结构^[16]。

链间靠3条链的N端半胱氨酸形成二硫键相连, 构成同一个亚单位中的A-B二聚体以及两个亚单位间的C-C二聚体, 因此组成6个A-B二聚体和3个C-C二聚体。两个A-B二聚体和一个C-C二聚体以非共价键形成含有2A、2B和2C的结构单位, 3个这样的结构单位凭借非共价键构成完整的C1q分子。A、B、C3条链N端非胶原和胶原样区螺旋结构呈束状平行排列, C端氨基酸序列随机卷曲形成花蕾状球形头部, 因此, C1q分子结构类似盛开的郁金香花(图3)^[1]。

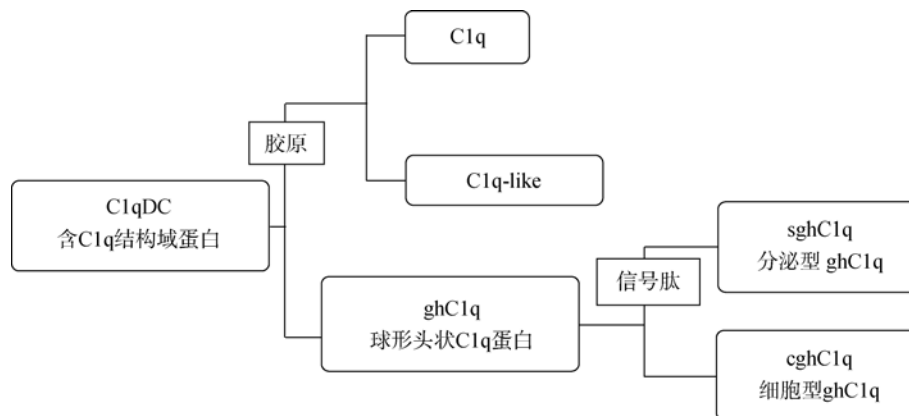


图1 C1qDC、C1q-like、C1q、ghC1q、sghC1q和cghC1q分子之间的关系(参考文献^[5]并修改)

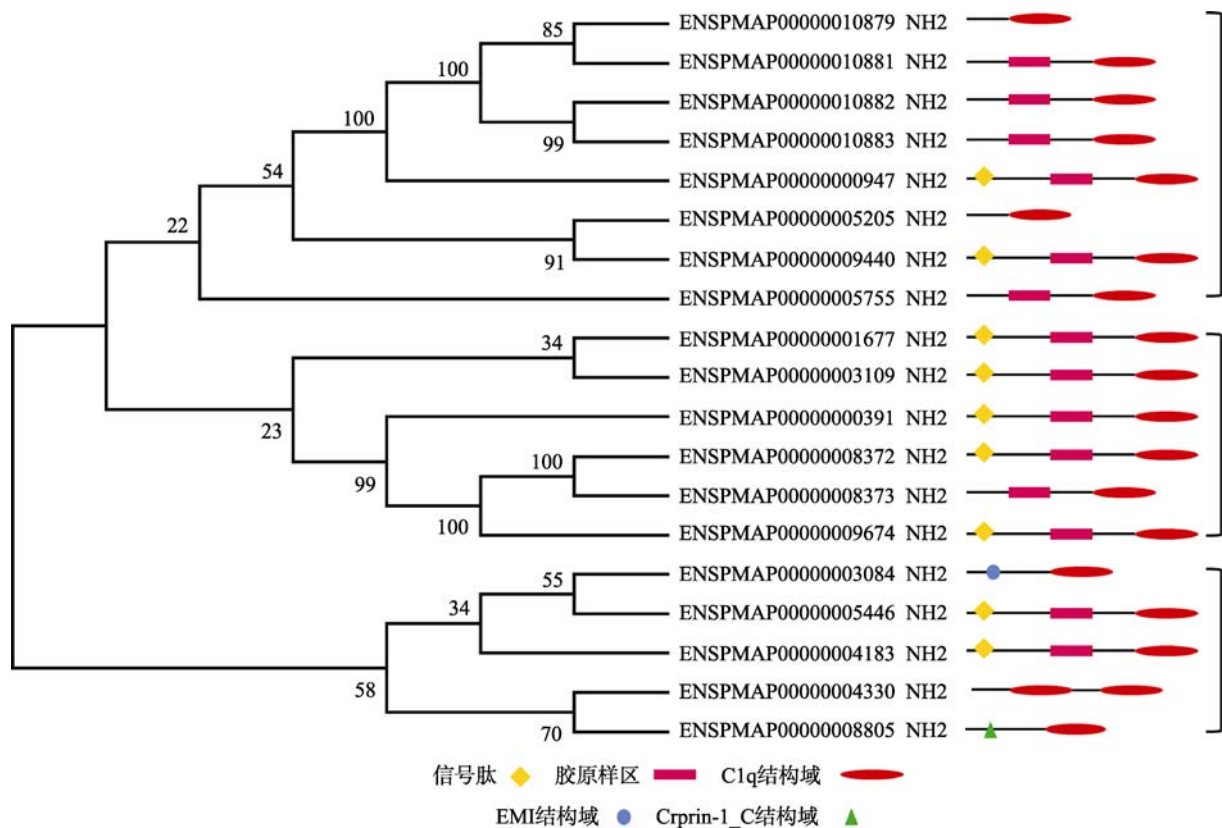


图 2 海七鳃鳗 C1qDC 蛋白的系统进化树

ENSPMAP 为蛋白序列号; 因各蛋白暂未命名, 仅用序列号构建进化树。

2.2 C1q 的功能

C1q 作为模式识别受体分子(Pattern recognition receptor, PRR), 能够结合种类繁多的配体, 这些配体包括结构发生改变的自身配体和一些非自身配体。C1q 是一个具有多重生物学功能的活性分子, 其中最典型的功能是与 IgG 或 IgM 免疫复合物(Immune complex, IC)结合而激活补体经典途径。

C1q 的 CLR 与两分子的 C1r 和 C1s 结合而形成 C1 大分子(C1qC1r2C1s₂), 通过其 gC1q 识别并结合 IC 后, 激活 C1r 和 C1s, 进而启动补体经典途径。C1q 的球形头部能识别免疫球蛋白 Fc 段上补体结合位点。单个 C1q 必须同时与免疫球蛋白的两个或两个以上 Fc 段结合才能激活经典途径, 因此 C1q 与一分子五聚体形式 IgM 结合即可被激活, 但是至少与两分子单体形式 IgG 结合才能被激活。IgM、IgG 与 C1q 结合位点分别为 IgM 的 CH3 区和 IgG 的 CH2 区^[17]。此外, C1q 还能够识别许多非自身配体, 例如病原体表面的凝集素 SIGN-R1^[18]、C 反应蛋白^[19]和其他正五聚蛋白^[20]以及革兰氏阴性细菌^[21]和病毒^[22]

表面分子模体。C1q 通过与这些分子的识别作用激活补体经典途径, 发挥清除病原体、吞噬和裂解细菌及调理炎症反应等功能。

近年的研究表明, C1q 能够识别许多自身结构发生改变的配体, 包括朊病毒蛋白病理形式^[23]、β 淀粉样蛋白纤维^[24]、低密度脂蛋白修饰形式^[25]和凋亡细胞^[26]。通过与这些配体的结合, C1q 分子可快速启动细胞吞噬作用, 清除凋亡细胞, 同时, 炎症反应和溶解效应均受到抑制, 从而有助于维持机体的免疫耐受^[27]。C1q 分子在机体中还可以介导许多免疫过程, 例如清除反转录病毒、细胞粘附、调节树突状细胞以及 B 细胞和成纤维细胞等。

3 C1q-like 蛋白

C1q-like 蛋白结构类似于人 C1q 分子, 也含有 CLR 和 gC1q 结构域。C1q-like 基因主要存在于脊索动物门各物种中, 但近年来的研究显示, 在环节动物门的水蛭(*Hirudo medicinalis*)中也分离出 C1q-like 多肽^[28], 并且在软体动物门的地中海紫贻贝中也发

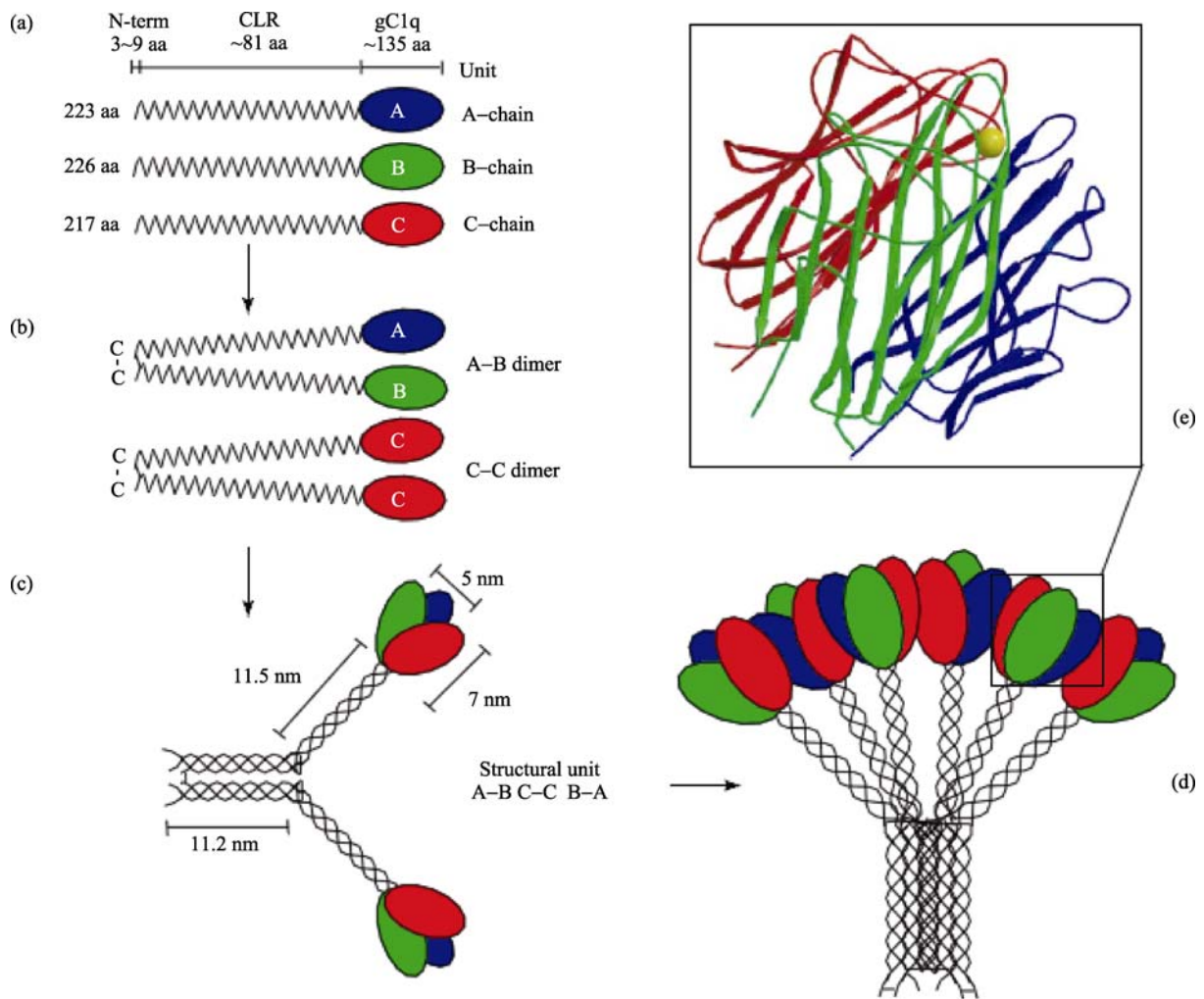


图 3 C1q 分子的结构组成^[31]

现了 C1q-like 蛋白^[6]。随着更多模式生物基因组测序工作的完成, C1q-like 蛋白也会在其他物种中被鉴定出来。

C1q-like 蛋白在物种中含量丰富, 具有非常重要的功能。在低等动物水蛭中, C1q-like 分子具有趋化活性, 参与受损小神经胶质细胞的早期修复, 有利于了解水蛭中枢神经系统修复机制^[28]。而在脊索动物中, C1q-like 分子的功能更趋近于补体 C1q 分子。例如, 海鞘(*Ciona intestinalis*)中存在 2 条 C1q-like 分子, 推测其具有特异性结合病原体表面寡聚糖的活性^[29]。文昌鱼中的 C1q-like 分子则能够和 LPS 相互作用并抑制胶原诱导的血小板聚集, 显示其具有脊椎动物补体 C1q 的部分功能^[30]。七鳃鳗中分离出来的 C1q-like 蛋白能够和 GlcNAc 结合, 与 MASP-A 形成复合体而激活七鳃鳗体内的 C3 蛋白,

暗示其可能执行类似于凝集素的功能, 参与凝集素途径^[31]。在斑马鱼中, 3 条 C1q-like 分子能够特异性结合聚合的斑马鱼 IgM 及人热聚的 IgG 和 IgM, 还能抑制经典途径引起的溶血反应, 说明硬骨鱼中存在和哺乳动物相似的补体经典途径, C1q-like 分子发挥与人 C1q 相似的功能, 启动补体经典途径^[32]。以上研究揭示在脊索动物中, C1q-like 分子在免疫球蛋白出现前后经历了从发挥凝集功能到作为免疫球蛋白结合分子的功能转变, 说明 C1q-like 分子逐步参与到补体系统各途径的激活过程, 在介导固有免疫系统发挥作用的同时, 也进一步调节适应性免疫。此外, 哺乳动物中也存在众多 C1q-like 分子并对其功能进行了探究, 例如 C1q/TNF 相关蛋白参与调节免疫和新陈代谢过程^[33], 但是大部分此类分子的功能目前还未被研究。

4 ghC1q 蛋白(Globular head C1q protein)

ghC1q 蛋白只包含 gC1q 结构域和一段短的 N 末端序列并且 N 末端不形成特殊的结构域, 它主要存在于许多低等脊椎动物、无脊椎动物及原核生物中。大多数 ghC1q 蛋白的 N 端含有一条信号肽, 为分泌型蛋白, 称作 sghC1q, 包括 Cbln(Precerebellin) 和 Cblnl(Precerebellin-like) 两种亚型。还有少部分 ghC1q 蛋白不包含信号肽, 为非分泌型蛋白, 称作 cghC1q, 例如 CAPRINs 等。

4.1 sghC1q 蛋白(Secreted globular head C1q protein)

sghC1q 基因编码信号肽, 所翻译的蛋白具有分泌能力, 因此, sghC1q 蛋白的结构由信号肽和 gC1q 结构域组成。*sghC1q* 基因存在于海鞘、文昌鱼、硬骨鱼及哺乳动物中, 在低等无脊椎动物如棘皮动物及软体动物等物种中也发现了该基因。

在无脊椎动物中, 关于 sghC1q 亚家族研究最广泛的是存在于软体动物门各物种中的 C1qDC 蛋白。目前的研究显示, 存在于地中海紫贻贝中的众多 MgC1q 分子在免疫相关的组织血细胞中含量丰富, 并且在受到革兰氏阳性和阴性细菌的刺激时迅速上升, 说明 MgC1q 分子参与病原体识别和固有免疫应答^[6,34]。海湾扇贝(*Argopecten irradians*) AiC1qDC-1^[35] 和 AiC1qDC-2^[36] 分子具有明显的酵母凝集活性, 可作为 PRR 识别不同的病原体相关分子模式(Pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), 在免疫防御中发挥重要作用; 而来自于栉孔扇贝(*Chlamys farreri*) 中的 CfC1qDC 蛋白不但作为 PRR 结合多种 PAMPs, 调理病原菌的清除, 而且能够与热聚合的人 IgG 分子相互作用, 说明 C1qDC 蛋白的功能趋于多样化, 为补体经典途径的进化提供有力证据^[37,38]。由此可见, C1qDC 蛋白在无脊椎动物固有免疫系统中发挥重要作用, 它可作为 PRR, 通过识别 PAMPs, 引发吞噬作用, 从而清除病原体。这类 C1qDC 蛋白可能为高等动物中 C1q 分子的原始形式, 并由某些能与糖类结合的凝集素进化而来, 在低等动物原始的免疫系统中行使免疫防御功能。

在脊椎动物中, sghC1q 亚家族的主要成员为 4 个不同的 precerebellin 基因(*Cbln1*、*Cbln2*、*Cbln3*、*Cbln4*) 编码的蛋白质, 并且对这些 precerebellin 蛋白

的功能也做了深入研究。Cbln 蛋白可作为一类新型跨神经元调节因子, 在大脑的许多区域调节突触发育和突触可塑性^[11]。其中, Cbln1 高表达于小脑中的颗粒细胞及深部核团, 并且在小脑颗粒细胞和浦肯野细胞间形成的兴奋性突触中发挥着重要的作用: 形成及稳定突触连接; 调控功能性突触可塑性。Cbln3 与 Cbln1 共表达于小脑颗粒细胞中, 它可作为一种调节蛋白调节 Cbln1 异源多聚体的形成。Cbln2 和 Cbln4 则表达于发育期和成熟期大脑中的许多区域。综上所述, 脊椎动物中 C1qDC 蛋白的功能更趋于多样化, 参与机体的不同生命活动, 是机体不可缺少的重要调节分子。

4.2 cghC1q 蛋白(Cellular globular head C1q protein)

cghC1q 蛋白是一类只具有 gC1q 结构域分子。C1q 蛋白家族的分子主要是 cghC1q 蛋白, 存在环节动物之前的物种中, 但在扁形动物和节肢动物中也发现了该分子。

cghC1q 基因最早可追溯至芽孢杆菌属的细菌中, Carland 等^[5] 利用 M4T 计算机建模方法^[39], 对芽孢杆菌的 gC1q 蛋白进行研究, 发现其具有典型的 gC1q 果冻卷结构, 即由 10 个 β -strand 构成的拓扑结构, 与人类 gC1q 结构域非常相似。这说明 gC1q 结构域有着非常悠久的进化历程且结构高度保守。gC1q 结构域的这种结构保守性使得 C1qDC 蛋白家族在各物种的免疫防御过程中发挥着至关重要的作用。存在于低等生物中的 cghC1q 分子与哺乳动物中细胞周期相关蛋白(CAPRINs、C1qDC1 和 EEG-1L) 具有很高的相似性。CAPRINs 蛋白参与细胞内的许多反应, 影响细胞增殖^[40], 结果提示, cghC1q 蛋白可能在低等物种中参与胞内反应, 在细胞水平调节物种的繁衍。但是, 目前关于细菌及低等生物中 *cghC1q* 基因的报道还非常少, 这些蛋白的功能还有待于深入研究。

5 结语

随着物种基因组测序的开展, 越来越多的 C1qDC 基因被鉴定, 为 C1q 蛋白家族的起源进化与功能研究提供了丰富的基因资源和重要数据。综上所述, C1q 蛋白家族成员的功能十分广泛。人类 C1q

分子不但能识别抗原抗体复合物从而启动补体系统的经典途径,还能识别和结合种类繁多的其他配体。脊索动物 C1q 分子参与到补体系统各途径的激活过程,在固有免疫和适应性免疫中发挥作用。无脊椎动物中发现的 C1q 分子,可作为 PRR,识别多种 PAMP,参与固有免疫应答。对 C1q 家族基因功能的深入研究,不仅可以拓展对该家族基因功能的认识,而且对深入理解补体系统的起源与进化以及免疫系统进化机制具有重要理论意义。

然而,目前关于 C1q 蛋白家族的研究还处于初级阶段,仍有许多问题尚待解决。主要表现在以下几个方面:(1)近年来研究发现,C1qDC 蛋白广泛分布于从原核生物的细菌到高等哺乳动物各物种中,但关于 C1q 蛋白家族起源及进化问题的探究仍是重点所在。C1qDC 蛋白分为不同亚家族,并且每类亚家族的物种分布也不同。其中,ghC1q 最早可追溯至原核生物细菌中,但在后生动物中才普遍存在。通过对细菌中的 ghC1q 蛋白进行计算机建模,发现其 gC1q 结构域也具有 10 个 β -strand 组成的果冻卷状结构,可能是水平基因转移所致,但这一猜想尚未得到证实。C1q-like 蛋白也存在于水蛭中,但其是否为人 C1q 基因的祖先还未确定,相信随着更多模式生物的测序工作被完成,这些起源问题也能够得到解决。(2)C1q 蛋白家族以其独特的保守结构域和功能多样化受到人们的广泛关注,其中,关于 C1q 蛋白家族的分类、晶体结构及相应功能已成为研究热点,尽管它们的一级结构存在一定差异,却具有非常相似的保守结构域:gC1q 球状结构域由 10 条 β -strand 组成,形成类似于果酱卷样的拓扑结构,8 个保守的氨基酸残基形成结构域中央的疏水内核。但是这种高度保守的结构域与其功能多样化之间具有怎样的联系以及 C1q 结构域上到底具有哪些识别位点等诸多问题尚待解决。(3)C1qDC 蛋白在生物体中主要参与机体免疫应答和防御。在无脊椎动物中,C1qDC 蛋白作为 PRR 在固有免疫中发挥重要作用;在脊椎动物中,C1qDC 蛋白通过参与补体系统各途径的激活而发挥免疫作用。但关于 C1qDC 蛋白在免疫应答过程中的作用机制仍不清楚,例如对细菌的抗菌活性探究、参与的具体分子调控过程等,仍需进一步研究。随着研究的不断深入,C1q 蛋白家族会得到更全面的认识。

参考文献(References):

- [1] Kishore U, Reid KB. C1q: structure, function, and receptors. *Immunopharmacology*, 2000, 49(1-2): 159-170. [DOI](#)
- [2] Kishore U, Reid KBM. Modular organization of proteins containing C1q-like globular domain. *Immunopharmacology*, 1999, 42(1-3): 15-21. [DOI](#)
- [3] Kishore U, Gaboriaud C, Waters P, Shrive AK, Greenhough TJ, Reid KBM, Sim RB, Arlaud GJ. C1q and tumor necrosis factor superfamily: modularity and versatility. *Trends Immunol*, 2004, 25(10): 551-561. [DOI](#)
- [4] Ghebrehiwet B, Hosszu KK, Valentino A, Peerschke EI. The C1q family of proteins: insights into the emerging non-traditional functions. *Front Immunol*, 2012, 3: 52, doi: 10.3389/fimmu.2012.00052. [DOI](#)
- [5] Carland TM, Gerwick L. The C1q domain containing proteins: Where do they come from and what do they do? *Dev Comp Immunol*, 2010, 34(8): 785-790. [DOI](#)
- [6] Gerdol M, Manfrin C, De Moro G, Figueras A, Novoa B, Venier P, Pallavicini A. The C1q domain containing proteins of the Mediterranean mussel *Mytilus galloprovincialis*: a widespread and diverse family of immune-related molecules. *Dev Comp Immunol*, 2011, 35(6): 635-643. [DOI](#)
- [7] Huang SF, Yuan SC, Guo L, Yu YH, Li J, Wu T, Liu T, Yang MY, Wu K, Liu HL, Ge J, Yu YC, Huang HQ, Dong ML, Yu C, Chen S, Xu A. Genomic analysis of the immune gene repertoire of amphioxus reveals extraordinary innate complexity and diversity. *Genome Res*, 2008, 18(7): 1112-1126. [DOI](#)
- [8] Tom TY, Hu TH, Arterburn M, Boyle B, Bright JM, Palencia S, Emtage PC, Funk WD. The complete complement of C1q-domain-containing proteins in *Homo sapiens*. *Genomics*, 2005, 86(1): 100-111. [DOI](#)
- [9] Ghai R, Waters P, Roumenina LT, Gadjeva M, Kojouharova MS, Reid KB, Sim RBM, Kishore U. C1q and its growing family. *Immunobiology*, 2007, 212(4-5): 253-266. [DOI](#)
- [10] Mei J, Gui JF. Bioinformatic identification of genes encoding C1q-domain-containing proteins in zebrafish. *J Genet Genomics*, 2008, 35(1): 17-24. [DOI](#)
- [11] Yuzaki M. Cbln and C1q family proteins-New transneuronal cytokines. *Cell Mol Life Sci*, 2008, 65(11): 1698-1705. [DOI](#)
- [12] Gaboriaud C, Frachet P, Thielens NM, Arlaud GJ. The human C1q globular domain: structure and recognition of non-immune self ligands. *Front Immunol*, 2012, 2: 92. [DOI](#)
- [13] Bally I, Rossi V, Lunardi T, Thielens NM, Gaboriaud C, Arlaud GJ. Identification of the C1q-binding Sites of Hu-

- man C1r and C1s: a refined three-dimensional model of the C1 complex of complement. *J Biol Chem*, 2009, 284(29): 19340–19348. [DOI](#)
- [14] Smith JJ, Kuraku S, Holt C, Sauka-Spengler T, Jiang N, Campbell MS, Yandell MD, Manousaki T, Meyer A, Bloom OE, Morgan JR, Buxbaum JD, Sachidanandam R, Sims C, Garruss AS, Cook M, Krumlauf R, Wiedemann LM, Sower SA, Decatur WA, Hall JA, Amemiya CT, Saha NR, Buckley KM, Rast JP, Das S, Hirano M, McCurley N, Guo P, Rohner N, Tabin CJ, Piccinelli P, Elgar G, Ruffier M, Aken BL, Searle SM, Muffato M, Pignatelli M, Herrero J, Jones M, Brown CT, Chung-Davidson YW, Nanlohy KG, Libants SV, Yeh CY, McCauley DW, Langeland JA, Pancer Z, Fritzsche B, de Jong PJ, Zhu B, Fulton LL, Theising B, Flicek P, Bronner ME, Warren WC, Clifton SW, Wilson RK, Li W. Sequencing of the sea lamprey (*Petromyzon marinus*) genome provides insights into vertebrate evolution. *Nat Genet*, 2013, 45(4): 415–421. [DOI](#)
- [15] Lu JH, Teh BK, Wang Ld, Wang YN, Tan YS, Lai MC, Reid KB. The classical and regulatory functions of C1q in immunity and autoimmunity. *Cell Mol Immunol*, 2008, 5(1): 9–21. [DOI](#)
- [16] Nayak A, Ferluga J, Tsolaki AG, Kishore U. The non-classical functions of the classical complement pathway recognition subcomponent C1q. *Immunol Lett*, 2010, 131(2): 139–150. [DOI](#)
- [17] Daha NA, Banda NK, Roos A, Beurskens FJ, Bakker JM, Daha MR, Trouw LA. Complement activation by (auto-) antibodies. *Mol Immunol*, 2011, 48(14): 1656–1665. [DOI](#)
- [18] Prabagar MG, Do Y, Ryu S, Park JY, Choi HJ, Choi WS, Yun TJ, Moon J, Choi IS, Ko K, Ko K, Young Shin C, Cheong C, Kang YS. SIGN-R1, a C-type lectin, enhances apoptotic cell clearance through the complement deposition pathway by interacting with C1q in the spleen. *Cell Death Differ*, 2013, 20(4): 535–545. [DOI](#)
- [19] Mihlan M, Blom AM, Kupreishvili K, Lauer N, Stelzner K, Bergström F, Niessen HW, Zipfel PF. Monomeric C-reactive protein modulates classic complement activation on necrotic cells. *FASEB J*, 2011, 25(12): 4198–4210. [DOI](#)
- [20] Doni A, Garlanda C, Bottazzi B, Meri S, Garred P, Mantovani A. Interactions of the humoral pattern recognition molecule PTX3 with the complement system. *Immunobiology*, 2012, 217(11): 1122–1128. [DOI](#)
- [21] Merino S, Vilches S, Canals R, Ramirez S, Tomás JM. A C1q-binding 40 kDa porin from *Aeromonas salmonicida*: cloning, sequencing, role in serum susceptibility and fish immunoprotection. *Microb Pathog*, 2005, 38(5–6): 227–237. [DOI](#)
- [22] Tarr AW, Urbanowicz RA, Ball JK. The role of humoral innate immunity in hepatitis C virus infection. *Viruses*, 2012, 4(1): 1–27. [DOI](#)
- [23] Erlich P, Dumestre-Pérard C, Ling WL, Lemaire-Vieille C, Schoehn G, Arlaud GJ, Thielens NM, Gagnon J, Cesbron JY. Complement protein C1q forms a complex with cytotoxic prion protein oligomers. *J Biol Chem*, 2010, 285(25): 19267–19276. [DOI](#)
- [24] Li M, Ager RR, Fraser DA, Tjokro NO, Tenner AJ. Development of a humanized C1q A chain knock-in mouse: assessment of antibody independent β -amyloid induced complement activation. *Mol Immunol*, 2008, 45(11): 3244–3252. [DOI](#)
- [25] Biro A, Ling WL, Arlaud GJ. Complement protein C1q recognizes enzymatically modified low-density lipoprotein through unesterified fatty acids generated by cholesterol esterase. *Biochemistry*, 2010, 49(10): 2167–2176. [DOI](#)
- [26] Païdassi H, Tacnet-Delorme P, Verneret M, Gaboriaud C, Houen G, Duus K, Ling WL, Arlaud GJ, Frachet P. Investigations on the C1q-calreticulin-phosphatidylserine interactions yield new insights into apoptotic cell recognition. *J Mol Biol*, 2011, 408(2): 277–290. [DOI](#)
- [27] Fraser DA, Laust AK, Nelson EL, Tenner AJ. C1q differentially modulates phagocytosis and cytokine responses during ingestion of apoptotic cells by human monocytes, macrophages, and dendritic cells. *J Immunol*, 2009, 183(10): 6175–6185. [DOI](#)
- [28] Tahtouh M, Croq F, Vizioli J, Sautiere PE, Van Camp C, Salzet M, Daha MR, Pestel J, Lefebvre C. Evidence for a novel chemotactic C1q domain-containing factor in the leech nerve cord. *Mol Immunol*, 2009, 46(4): 523–531. [DOI](#)
- [29] Azumi K, De Santis R, De Tomaso A, Rigoutsos I, Yoshizaki F, Pinto MR, Marino R, Shida K, Ikeda M, Ikeda M, Arai M, Inoue Y, Shimizu T, Satoh N, Rokhsar DS, Du Pasquier L, Kasahara M, Satake M, Nonaka M. Genomic analysis of immunity in a Urochordate and the emergence of the vertebrate immune system: "waiting for Godot". *Immunogenetics*, 2003, 55(8): 570–581. [DOI](#)
- [30] Yu YH, Huang HQ, Wang Y, Yu YC, Yuan SC, Huang SF, Pan MM, Feng KX, Xu AL. A novel C1q family member of amphioxus was revealed to have a partial function of vertebrate C1q molecule. *J Immunol*, 2008, 181(10): 7024–7032. [DOI](#)
- [31] Matsushita M, Matsushita A, Endo Y, Nakata M, Kojima N, Mizuochi T, Fujita T. Origin of the classical complement pathway: Lamprey orthologue of mammalian C1q

- acts as a lectin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(27): 10127–10131. [DOI](#)
- [32] Hu YL, Pan XM, Xiang LX, Shao JZ. Characterization of C1q in teleosts: insight into the molecular and functional evolution of C1q family and classical pathway. *J Biol Chem*, 2010, 285(37): 28777–28786. [DOI](#)
- [33] Schäffler A, Buechler C. CTRP family: linking immunity to metabolism. *Trends Endocrinol Metab*, 2012, 23(4): 194–204. [DOI](#)
- [34] Gestal C, Pallavicini A, Venier P, Novoa B, Figueras A. MgC1q, a novel C1q-domain-containing protein involved in the immune response of *Mytilus galloprovincialis*. *Dev Comp Immunol*, 2010, 34(9): 926–934. [DOI](#)
- [35] Kong PF, Zhang H, Wang LL, Zhou Z, Yang J, Zhang Y, Qiu LM, Wang LL, Song LS. AiC1qDC-1, a novel gC1q-domain-containing protein from bay scallop *Argopecten irradians* with fungi agglutinating activity. *Dev Comp Immunol*, 2010, 34(8): 837–846. [DOI](#)
- [36] Wang LL, Wang LL, Kong PF, Yang JL, Zhang H, Wang MQ, Zhou Z, Qiu LM, Song LS. A novel C1qDC protein acting as pattern recognition receptor in scallop *Argopecten irradians*. *Fish Shellfish Immunol*, 2012, 33(2): 427–435. [DOI](#)
- [37] Zhang H, Song LS, Li CH, Zhao JM, Wang H, Qiu LM, Ni DJ, Zhang Y. A novel C1q-domain-containing protein from Zhikong scallop *Chlamys farreri* with lipopolysaccharide binding activity. *Fish Shellfish Immunol*, 2008, 25(3): 281–289. [DOI](#)
- [38] Wang LL, Wang LL, Zhang H, Zhou Z, Siva VS, Song LS. A C1q domain containing protein from scallop *Chlamys farreri* serving as pattern recognition receptor with heat-aggregated IgG binding activity. *PLoS ONE*, 2012, 7(8): e43289. [DOI](#)
- [39] Rykunov D, Steinberger E, Madrid-Aliste CJ, Fiser A. Improved scoring function for comparative modeling using the M4T method. *J Struct Funct Genomics*, 2009, 10(1): 95–99. [DOI](#)
- [40] Solomon S, Xu YX, Wang B, David MD, Schubert P, Kennedy D, Schrader JW. Distinct structural features of caprin-1 mediate its interaction with G3BP-1 and its induction of phosphorylation of eukaryotic translation initiation factor 2 α , entry to cytoplasmic stress granules, and selective interaction with a subset of mRNAs. *Mol Cell Biol*, 2007, 27(6): 2324–2342. [DOI](#)