

Schlafen 家族蛋白在肿瘤和病毒感染中的研究进展

陈淑敏, 马铃, 岑山

中国医学科学院北京协和医学院医药生物技术研究所免疫生物学室, 北京 100050

摘要: Schlafen (SLFN) 家族基因是在人类与小鼠中首先被发现的具有调控细胞生长及 T 细胞分化等诸多生物学功能的重要基因。该家族基因在小鼠、马和人等各个物种中广泛存在并具有较高的同源性。研究表明, SLFN 蛋白在抑制细胞增殖、驱动减数分裂、调控造血细胞、下调血小板数量及调节免疫应答等方面均起到重要的作用, 同时还可抑制 HIV-1 和流感等病毒复制。此外, SLFN 蛋白还被发现与肿瘤的治疗密切相关, 可以作为预测肿瘤发展进程和化疗敏感性的分子标记。本文介绍了 SLFN 家族蛋白的分类、结构和主要特征、定位与功能, 重点综述了其在肿瘤和病毒感染等相关领域的研究进展, 以期为 SLFN 蛋白新功能的探究提供新思路, 对蛋白发挥作用的可能机制给予提示, 并为各相关领域的研究提供参考。

关键词: Schlafen; 细胞生活周期; 肿瘤; 病毒

Progress of SLFN family proteins in tumor and virus infection

Shumin Chen, Ling Ma, Shan Cen

Author Affiliation: Department of Immunology, Institute of Medicinal Biotechnology, Chinese Academy of Medical Sciences & Union Medical College, Beijing 100050, China

Abstract: Schlafen (SLFN) family genes were initially found in humans and rats to regulate cell growth and T cell differentiation, and exist widely in mice, horses, humans and other species and exhibit high homology. Lines of evidence suggest that SLFN proteins play important roles in inhibiting cell proliferation, promoting meiosis, regulating hematopoietic cells, reducing platelet numbers and the immune response, and also exert antiviral functions against several virus species including HIV-1, influenza virus and others. In addition, SLFN proteins have also been found to be closely related to cancer therapy, and act as a molecular marker to predict tumor development and the sensitivity to chemotherapy drugs. In this review, we discuss the classification, structures, characteristics, location and functions of SLFN family proteins, and focus on progress related to tumor and virus infection, aiming to provide new thoughts on exploration of SLFN protein functions and the underlying mechanisms.

Keywords: Schlafen; cell proliferation; tumor; virus

收稿日期: 2019-12-05; 修回日期: 2020-04-28

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(编号: 2018-I2M-3-004 SC)资助[Supported by CAMS innovation fund for Medical Sciences (No. 2018-I2M-3-004 SC)]

作者简介: 陈淑敏, 在读博士研究生, 专业方向: SLFN 蛋白抑制 HIV-1 机制研究。E-mail: chenshumin1993@163.com

通讯作者: 岑山, 博士, 研究员, 研究方向: 病毒学。E-mail: shancen@imb.pumc.edu.cn

DOI: 10.16288/j.ycz.19-311

网络出版时间: 2020/5/7 16:36:32

URI: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20200507.1156.002.html>

1998年, Schwarz等^[1]在研究小鼠(*Mus musculus*)胸腺发育过程中第一次发现了 Schlafen (SLFN) 家族基因。“Schlafen”来源于德语, 含义为“睡觉”, 首次发现的 SLFN 蛋白为 SLFN1, 当其在 NIH-3T3 成纤维细胞中异位表达时观察到 G₀/G₁ 细胞周期停滞的情况, 故而将其命名为 Schlafen1。后研究发现, 所有 SLFN 蛋白都含有一个 SLFN 盒, 是 SLFN 家族蛋白特有的结构域, 功能尚不清楚。SLFN 基因家族成员在 小鼠、马 (*Equus caballus*) 和人 (*Homo sapiens*) 等多个物种中广泛分布, 且具有较高的同源性。研究表明 SLFN 蛋白不仅在抑制细胞增殖、驱动减数分裂、调控造血细胞、T 细胞分化、下调血小板数量及调节免疫应答等方面均起到重要的作用^[2,3], 还具有抑制 HIV-1 (human immunodeficiency virus-1)、流感病毒等病毒复制的活性, 并且与肿瘤治疗密切相关^[4]。在某些恶性肿瘤中, SLFN 蛋白可以抑制癌细胞的锚定生长和侵袭, 提高肿瘤细胞对化学疗法的敏感性, 预测肿瘤发展进程, 并且有望成为新治疗靶标。本文对 SLFN 家族蛋白的结构和功能特征进行了介绍, 并对其细胞生物学功能、与肿瘤和病毒研究领域的相关进展进行了综述, 以期各相关领域的研究提供参考。

1 SLFN 家族蛋白分类与结构

目前已知的小鼠 SLFN 蛋白包括 SLFN1、2、3、4、5、8、9、10 和 14, 人源 SLFN 蛋白包括 SLFN5、11、12、13 和 14^[5]。根据基因同源性和编码蛋白的大小, SLFN 蛋白被分成 3 组: 蛋白分子大小在 37~42 kDa 的 SLFN 蛋白为 Subgroup I, 包含 SLFN1、2; 蛋白分子大小在 58~68 kDa 的为 Subgroup II, 包含

SLFN3、4、12; 蛋白分子大小在 100~104 kDa 的为 Subgroup III, 包含 SLFN5、8、9、11、13 和 14^[6,7]。与鼠源 SLFN 不同, 人源 SLFN 中只有 SLFN12 缺乏解旋酶结构域, 是唯一的 Subgroup II 成员, 其余的人源 SLFN 均属于 Subgroup III, C 端包含一个解旋酶结构域, 其中含有细胞核定位信号^[5]。如图 1 所示, SLFN 盒结构域位于 SLFN 蛋白中 AAA_4 结构域附近, 可能具有参与结合细胞活性相关的 GTP/ATP 的功能, 从而进一步参与了哺乳动物免疫激活^[3,6], SWADL (Ser-Trp-Ala-Asp-Leu) 区选择性地表达在 SLFN 蛋白的 Subgroup II 和 Subgroup III 中^[6], 其功能尚未明确。SLFN 蛋白中只有 Subgroup III 具有 C 末端的延长结构, 与解旋酶超家族 I 中的解旋酶区同源, 这也是 SLFN 家族蛋白涉及到 RNA 代谢 (RNA metabolism) 和 RNA 结构模型活性 (RNA structure-modeling activity) 的证据, 揭示其可能是解旋酶超家族 I^[8] 中 ATP 酶新成员。

2 SLFN 家族蛋白定位与功能

研究发现, 通过 I 型干扰素 (interferon, IFN) 诱导的鼠源 SLFN 家族蛋白 Subgroup I 和 II 都定位在细胞质, 而 Subgroup III 除 SLFN14 蛋白外, 均包含了核定位序列, 主要定位在细胞核中^[6]。Subgroup I 中 SLFN2 直接参与了小鼠破骨细胞的细胞发育, 当 *SLFN2* 基因在小鼠细胞内被敲低后, 其破骨细胞数量显著减少, 小鼠表现出骨质疏松症相关表型^[9]。同时, SLFN2 还被发现在调节 IFN 介导的生物反应中也起关键作用。当细胞中 *SLFN2* 基因被定向敲低时, 这会导致 IFN 刺激基因 (IFN stimulate gene, ISG) 转录上调, 并显著增强 IFN- α 介导的抗病毒细胞免



图1 SLFN 家族蛋白结构

Fig. 1 Structure models of SLFN family proteins

疫反应^[10]。实验表明, SLFN2 蛋白通过与蛋白磷酸酶 6 调节亚单位 1 (protein phosphatase 6 regulation subunit 1, PPP6R1)相互作用, 从而下调 IFN- α 诱导因子 NF- κ B (nuclear factor- κ B)的信号转导, 进一步降低 ISG 的细胞表达^[11]。与 SLFN2 类似, 鼠源 SLFN 家族 Subgroup II 中的 SLFN3 在 T 细胞激活的过程中表达也上调。这间接性地说明 SLFN 家族蛋白主要通过促进 T 细胞的激活和分化来发挥免疫调节作用^[12]。在肠粘膜中, SLFN 蛋白在肠粘膜的分化和成熟起到了重要的作用, 研究表明位于 SLFN3 蛋白 N 端的 P-loop 结构域对诱导肠的分化至关重要^[13,14]。另外, SLFN3 的表达导致 p27 蛋白表达增加, p27 是细胞生长的负调节因子^[15], 这也表明 SLFN3 可以抑制细胞生长^[14]。目前对于 Subgroup III 的鼠源 SLFN 蛋白功能所知甚少, 然而对于 Subgroup III 的 SLFN 蛋白的细胞定位研究发现 SLFN9 与细胞中的磷酸化形式的 RNA 聚合酶 II 和 SC-35 蛋白呈现共定位, SC-35 蛋白是细胞中剪切体的组分, 这一现象表明 SLFN9 在 RNA 的转录和剪切中起到了一定的作用^[3,6]。

在人源 SLFN 蛋白中, 除 SLFN12 未有报道其定位信息外, 其余蛋白均被定位于细胞核中^[16-18]。目前对人源 SLFN 蛋白的研究表明, 各 SLFN 因子均参与了单核细胞(monocytes)到树突状细胞(dendritic cells, DCs)的分化过程, 在单核细胞被诱导分化成为 DCs 过程中, SLFN13 表达被检测到大幅增加, 表明其在细胞分化过程中发挥着促分化的功能, 而 SLFN12 的表达水平则明显下调^[19], 表明它可能在 DCs 分化过程起负面调节作用, 但在 T 细胞活化的过程中 SLFN12 蛋白水平上调显著, 反映了 SLFN 家族蛋白在人体免疫细胞分化过程及功能调节中起着重要作用, 但其具体机制仍不明确。此外, SLFN13 还能靶向剪切哺乳动物 tRNA/rRNA, 分子结构研究揭示 SLFN13 N 端结构域具有独特的假二聚 U 形结构, 可以夹住碱基配对的 RNA, 进一步抑制细胞中的蛋白质的合成^[20]。Pisareva 等^[18]研究发现在兔 (*Oryctolagus cuniculus*) 成熟的网状红细胞内, 被剪切的 SLFN14 蛋白可以识别并结合核糖体, 并且非特异性地识别并剪切细胞中的 rRNA 与 mRNA, 而人源全长的 SLFN14 蛋白经特定氨基酸突变及剪

切后也会显示相同的生物学活性, 提示 SLFN14 在血细胞的功能行使中起着重要的作用。Saes 等^[21]和 Stapley 等^[22]在大量遗传性血小板减少症患者中发现, 正是 SLFN14 GTP/ATP 结合区的杂合错义突变导致其遗传性血小板致密颗粒数量减少, 并伴随大量出血, 表明 SLFN14 在血小板形成过程中发挥着重要作用。临床研究发现, 人体内 c.2557insC 突变后的 *SLFN14* 基因可与 c.1187delT 突变的原钙粘蛋白 γ -A4 (protocadherin gamma-A4, PCDHGA4)基因协同作用, 从而导致心房间隔缺损, 诱发先天性紫癜性心脏病^[23]。而 SLFN5、11、13 和 14 也已经被证实均在肿瘤或抗病毒方面有着重要的生物学活性。

3 SLFN 家族蛋白在肿瘤中的研究

SLFN 家族基因在调控细胞增殖和调节免疫应答等过程中均发挥着重要作用, 提示其极有可能参与了肿瘤发生发展过程, 促使研究者开展了在肿瘤领域对 SLFN 各蛋白的功能探索。研究发现, SLFN 家族蛋白与肿瘤发生^[24-28]、肿瘤锚定^[16,27,29]以及肿瘤细胞耐药性^[30-34]密切相关, 其中与肿瘤细胞增殖调控相关的有 SLFN2、3、5、11 及 12 (表 1)。

SLFN2 基因敲除后的肿瘤细胞, 其锚定依赖性生长会增加, 而锚定依赖性生长是肿瘤生长转移的重要方式, 因此 SLFN2 对肿瘤细胞转移具有负调节作用^[29]。SLFN2 蛋白具有诱导破骨细胞生成肿瘤的潜力, 坏死因子家族成员 NF- κ B 受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)具有诱导 SLFN2 的合成的功能, 从而进一步通过激活 c-Jun (proto-oncogene c-Jun)和活化 T-细胞核因子 1 (nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic 1, NFATc1)的表达促进破骨细胞生成^[24]。除此之外, SLFN2 还可抑制黑色素瘤细胞的增殖^[29]。对 Elektra 小鼠的研究发现, 当 SLFN2 蛋白第 135 位的异亮氨酸突变为天冬酰胺时, 会导致小鼠的免疫反应异常, 其由病毒和细菌感染所导致的死亡率明显高于普通小鼠^[25]。

SLFN3 的异位表达能抑制结肠癌中肿瘤干细胞 (cancer stem cells, CSCs)的增殖分化。SLFN3 蛋白在 FOLFOX 化疗方案中耐药的结肠癌 HCT-116 细胞中

表 1 SLFN 在肿瘤研究中的进展
Table 1 Progress of SLFN family proteins in tumors

SLFN	对肿瘤细胞的影响	参考文献
m-SLFN2	抑制肿瘤细胞转移; 激活 c-Jun、NFATc1 蛋白表达, 诱导破骨细胞癌变; 抑制黑色素瘤细胞增殖	[24,25,29]
m-SLFN3	抑制 CSC 增殖分化, 提高结肠癌细胞对抗肿瘤药物敏感性	[30]
h-SLFN5	抑制黑色素瘤细胞锚定依赖生长; 胃癌细胞高表达, 可作为胃癌发展过程组织学诊断标志	[13,26]
h-SLFN11	靶向剪切胞内 ATR/ATM 蛋白翻译所需 tRNA, 提高肿瘤细胞对电离辐射、拓扑异构酶抑制剂以及 DDA 敏感性, 促进肿瘤细胞周期停滞和凋亡	[31~35]
h-SLFN12	SLFN12-PDE3A 复合物下调胞内 Bcl-2 和 Mcl-1 蛋白水平, 靶向诱导 PDE3A 高表达肿瘤细胞凋亡	[27,28,36,37]

m-SLFN: 鼠源 SLFN 蛋白; h-SLFN: 人源 SLFN 蛋白。

过表达时, 观察到 CSCs 细胞中转化生长因子 α (transforming growth factor- α , TGF- α) mRNA 水平和蛋白水平均有明显下降^[30]。此外, SLFN3 蛋白的外源表达使 CSCs 排出的化疗耐药的指示剂减少, 并刺激肿瘤细胞凋亡, 从而明显提高结肠癌细胞对抗肿瘤药物的敏感性^[30]。

SLFN5 对恶性黑色素瘤细胞的锚定依赖性生长及侵犯胶原质具有负调节作用。Katsoulidis 等^[16]在检测恶性黑色素瘤细胞系中 mRNA 总体水平时发现, 与正常黑色素细胞相比, SLFN5 基因的 mRNA 表达被显著抑制, 表明在恶性肿瘤细胞锚定表型出现时会选择性抑制 SLFN5 基因的表达水平。除此之外, SLFN5 蛋白在由肠上皮化生症(intestinal metaplasia, IM)发展至胃癌的病人体内表达也有显著增强, 通过统计学分析认定, SLFN5 有成为胃癌发展过程组织学诊断标志的潜能^[26]。

Barretina 等^[31]在建立肿瘤细胞系百科全书(cancer cell line encyclopedia, CCLE)过程中, 结合 24 种具有代表性的抗肿瘤药物的药理学特点, 预测了 947 个人类肿瘤细胞系的基因对这 24 种药物的敏感性, 发现 SLFN11 表达与肿瘤细胞对拓扑异构酶抑制剂的敏感性密切相关。研究推断 SLFN11 具有预测肿瘤细胞对 DNA 损伤药物(DNA damage agent, DDA)类化疗药物敏感性的能力^[32]。对具有高和低内源性 SLFN11 蛋白表达的细胞进行 siRNA 介导的沉默, 分析发现 SLFN11 促进肿瘤细胞在 DDA 类药物作用下的细胞周期停滞, 进而引起细胞死亡。能够将肿瘤细胞对 DDA 类药物的敏感性提高 5 倍, 但并不影响肿瘤细胞对微管蛋白或蛋白酶抑制剂等的反

应^[32]。此外, SLFN11 基因的表达水平或许还可预测经含顺铂方案治疗的卵巢癌病人的总生存时间。在统计诸多经过含顺铂方案治疗的卵巢癌病人的芯片数据后发现 SLFN11 高表达者平均总生存时间显著高于低表达者^[32]。Kaur 等^[33]和 Marzi 等^[34]的研究进一步证实了 SLFN11 会通过影响 CD47 的信号传导途径, 提升肿瘤细胞对电离辐射及拓扑异构酶抑制剂的敏感性, 增强以茚并异喹啉等药物对肿瘤细胞的抑制。近期 Malone 等^[35]研究发现了 SLFN11 提高肿瘤细胞对 DDA 敏感性的潜在机制, SLFN11 具有 tRNA 核酸内切酶活性, 靶向剪切用于共济失调毛细血管扩张突变(ataxia telangiectasia mutated, ATM)及 ATR (ATM- and Rad3-related)丝氨酸/苏氨酸激酶蛋白翻译的 tRNA, 从而在细胞应答过程中增强细胞受损情况下的细胞周期停滞和凋亡。

SLFN12 在前列腺癌细胞的分化及化合物靶向诱导肿瘤细胞死亡的过程中也具有着重要作用。Kovalenko 等^[27]发现, SLFN12 蛋白在前列腺上皮细胞中的过表达可以显著降低细胞内前列腺特异性抗原(prostate- specific antigen, PSA)基因的 mRNA 水平, 并明显增强二肽基肽酶 4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP4)基因的转录, 而这两种蛋白已确定是前列腺癌的标志性蛋白^[36], 表明 SLFN12 很有可能参与了前列腺癌细胞的分化过程。Wu 等^[28]研究表明, 某些特定化合物, 如 6-[4-(二乙氨基)-3-硝基苯基]-5-甲基-4,5-二氢吡嗪-3-酮(6-(4-(diethylamino)-3-nitrophenyl)-5-methyl-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-one, DNMDP), 可以诱导肿瘤细胞中 SLFN12 与磷酸二酯酶 3A (phosphodiesterase 3A, PDE3A)蛋白复

合物的形成。SLFN12-PDE3A 蛋白复合物在肿瘤细胞凋亡过程中起到重要的调节功能,可下调胞内 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)和髓细胞白血病-1 (myeloid cell leukemia-1, Mcl-1)蛋白水平,触发细胞凋亡^[37]。利用此调节机制研发 PDE3A 高表达的肿瘤细胞的靶向治疗药物,对未来研究癌症靶向治疗提供了有利方向。

4 SLFN 家族蛋白在病毒中的研究

除了在肿瘤细胞中发挥着重要的生物学功能,近年研究发现 SLFN11、12、13 和 14 蛋白具有抑制多种病毒复制尤其是抑制流感病毒和 HIV-1 的功能(表 2)。

2012 年, Li 等^[17]研究发现 SLFN11 可以特异性抑制 HIV-1 的复制,推测其可通过识别 HIV-1 的密码子的偏好性而抑制 HIV-1 蛋白的表达。Lin 等^[38]发现马 SLFN11 蛋白也会以相同的密码子识别机制来降低同为慢病毒属的 EIAV (equine infectious anemia virus)在细胞内的 mRNA 水平,从而抑制 EIAV 的复制。由于 SLFN11 可以由 IFN- α 诱导产生,因此推定 SLFN11 是继 APOBEC3G (apolipoprotein B mRNA-editing enzyme catalytic polypeptide-like protein 3G), TRIM5 (tripartite motif-containing protein 5), BST2 (bone marrow stromal antigen 2), SAMHD1 (deoxynucleoside triphosphate triphosphohydrolase SAMHD1)后新发现的宿主限制因子。Valdez 等^[39]进一步研究发现, SLFN11 对 RNA 病毒的抑制有选择性, SLFN11 通过调节胞内宿主 tRNA 丰度从而抑制单正链 RNA 病毒(如 WNV/west nile

virus、DENV/dengue virus、ZIKV/zika virus 等)的蛋白合成,但对单负链 RNA 病毒(如 VSV/vesicular stomatitis virus、RVFV/rift valley fever virus 等)的感染性并无影响。对后期 SLFN11 抗病毒机制的深度探究有关键性提示作用。

Melissa 等^[40]在筛查干扰素刺激因子的抗病毒活性的实验中发现人源 SLFN12 蛋白同样也对 HIV-1、EIAV 有显著的抑制作用,除此以外, SLFN12 也对 HERV-K (human endogenous retrovirus-K)、MLV (murine leukemia virus)及 PFV (prototype foamy virus)等逆转录病毒有极强的抑制作用。本研究团队也有类似的发现,微量的 SLFN12 蛋白表达即可显著抑制 HIV-1 病毒感染性达一百多倍(结果未发表),但其具体的分子机制尚不清楚。

SLFN13 作为一种新发现的 tRNA / rRNA 的核糖核酸内切酶,其核糖核酸内切酶的能力与其抗 HIV-1 病毒的水平呈正相关。现有研究者推测, SLFN13 有可能是在胞浆当中,利用其 N 端结构域中 U 型枕样累二聚体折叠结构识别 tRNA / rRNA 分子碱基配对的 RNA 结构,选择性地剪切病毒 RNA 使其丧失翻译能力,从而达到抑制病毒复制的目的。除此以外, SLFN13 对黄病毒属的 ZIKV 也有一定程度的抑制功能^[20]。

Rak-Kyun 等^[41]在探究 SLFN14 抗病毒能力时发现, SLFN14 可强烈抑制流感病毒的复制并增强 IFN 的抗病毒活性, Toll 样受体 3 (Toll-like receptor 3, TLR3)激动剂可调控鼠源 SLFN14 蛋白的内源表达。本研究团队发现人源 SLFN14 蛋白具有较好的抑制 HIV-1 病毒的活性,可有效抑制病毒转录从而下调其 mRNA 水平(结果未发表),但具体机制尚不清楚。

表 2 SLFN 在病毒感染研究中的进展

Table 2 Progress of SLFN family proteins in virus infection

SLFN	对病毒的影响	参考文献
h-SLFN11	识别 HIV-1 密码子偏好性,抑制 HIV-1 病毒复制; 下调宿主细胞 tRNA 丰度,选择性抑制单正链 RNA 病毒(WNV、DENV 和 ZIKV 等)复制	[17,38,39]
h-SLFN12	抑制 HIV-1、EIAV、HERV-K、MLV 及 PFV 等逆转录病毒复制	[40]
h-SLFN13	选择性地剪切病毒 RNA,抑制 HIV-1;抑制 ZIKV 病毒复制	[20]
h-SLFN14	增强 IFN 抗病毒活性,抑制流感病毒复制;抑制 HIV 病毒复制	[41]

h-SLFN: 人源 SLFN 蛋白。

5 结语与展望

近年来,随着对 SLFN 家族蛋白的研究不断深入,关于 SLFN 家族蛋白的功能探索取得了一定的进展。现研究表明,SLFN 家族蛋白在调节免疫应答、调控细胞周期方面发挥着重要的作用,其中的某些蛋白与肿瘤敏感性和耐药性均相关,在肿瘤发展的不同阶段有差别表达,对肿瘤细胞的锚定生长起重要作用,SLFN 家族蛋白在肿瘤细胞内的生物学功能为肿瘤的检测和治疗提供了新的方法和思路。此外,SLFN 家族中诸多蛋白对逆转录病毒初步呈现出较为广泛的抑制作用,参与人体抗病毒天然免疫,显著降低 HIV-1 及流感病毒的 RNA 水平和复制能力,对病毒感染和复制过程有着重要的调控作用。

当然,目前对 SLFN 家族蛋白的功能研究仍处于初期阶段,仍有诸多问题亟待解决。如:(1) SLFN 家族蛋白在抑制肿瘤发生发展及病毒复制的详细功能机制仍需进一步探究。尽管目前发现 SLFN5 蛋白可作为胃癌发展过程组织学诊断标志、SLFN11 可增强抗肿瘤药物治疗效果,但其具体功能机制仍未可知,限制了其在疾病临床治疗中的应用。(2) SLFN 蛋白结构亦需深入分析。SLFN 蛋白在多个物种中广泛分布,且具有较高的同源性,但其蛋白结构域及功能探究仍处于起始阶段,SLFN 家族蛋白的详细结构特征和功能机制不明确,大大限制了其临床应用,目前 SLFN13 蛋白晶体结构已被解析,对 SLFN 家族蛋白的后续研究和应用提供了研究参考,对于 SLFN 家族蛋白进行进一步地深入研究具有重要意义。

参考文献(References):

- [1] Schwarz DA, Katayama CD, Hedrick SM. Schlafen, a new family of growth regulatory genes that affect thymocyte development. *Immunity*, 1998, 9(5): 657–668. [DOI]
- [2] Lund S, Christensen KV, Hedtj rn M, Mortensen AL, Hagberg H, Falsig J, Hasseldam H, Schrattenholz A, P rziggen P, Leist M. The dynamics of the LPS triggered inflammatory response of murine microglia under different culture and *in vivo* conditions. *J Neuroimmunol*, 2006, 180(1–2): 71–87. [DOI]
- [3] Geserick P, Kaiser F, Klemm U, Kaufmann SH, Zerrahn J. Modulation of T cell development and activation by novel members of the Schlafen (slfn) gene family harbouring an RNA helicase-like motif. *Int Immunol*, 2004, 16(10): 1535–1548. [DOI]
- [4] Razzak M. Genetics: Schlafen 11 naturally blocks HIV. *Nat Rev Urol*, 2012, 9(11): 605. [DOI]
- [5] Bustos O, Naik S, Ayers G, Casola C, Perez-Lamigueiro MA, Chippindale PT, Pritham EJ, de la Casa-Esper n E. Evolution of the Schlafen genes, a gene family associated with embryonic lethality, meiotic drive, immune processes and orthopoxvirus virulence. *Gene*, 2009, 447(1): 1–11. [DOI]
- [6] Neumann B, Zhao L, Murphy K, Gonda TJ. Subcellular localization of the Schlafen protein family. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 370(1): 62–66. [DOI]
- [7] Brady G, Boggan L, Bowie A, O'Neill LA. Schlafen-1 causes a cell cycle arrest by inhibiting induction of cyclin D1. *J Biol Chem*, 2005, 280(35): 30723–30734. [DOI]
- [8] Liu XJ, Lou HQ. Single molecular biology: coming of age in DNA replication. *Hereditas(Beijing)*, 2017, 39(9): 771–774.
刘 晓 晶 , 楼 慧 强 . DNA 复制研究步入单分子时代. *遗传*, 2017, 39(9): 771–774. [DOI]
- [9] Omar I, Guterman-Ram G, Rahat D, Tabach Y, Berger M, Levaot N. Schlafen2 mutation in mice causes an osteopetrotic phenotype due to a decrease in the number of osteoclast progenitors. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 13005. [DOI]
- [10] Cui JJ, Tian GS, Tian D, Zeng Z. An integrated biological model for interferon signaling pathway and its gene polymorphisms. *Hereditas(Beijing)*, 2008, 30(6): 788–794.
崔 建 军 , 田 庚 善 , 田 地 , 曾 争 . 干 扰 素 信 号 传 导 通 路 与 其 基 因 组 多 态 性 网 络 模 型 的 建 立 . *遗传*, 2008, 30(6): 788–794. [DOI]
- [11] Fischietti M, Arslan AD, Sassano A, Saleiro D, Majchrzak-Kita B, Ebine K, Munshi HG, Fish EN, Platanias LC. Slfn2 regulates type I interferon responses by modulating the NF- B pathway. *Mol Cell Biol*, 2018, 38(16): e00053-18. [DOI]
- [12] Condamine T, Le Lu duc JB, Chiffolleau E, B riou G, Louvet C, Heslan M, Tilly G, Cuturi MC. Characterization of Schlafen-3 expression in effector and regulatory T cells. *J Leukoc Biol*, 2010, 87(3): 451–456. [DOI]
- [13] Walsh MF, Hermann R, Sun KL, Basson MD. Schlafen 3 changes during rat intestinal maturation. *Am J Surg*, 2012, 204(5): 598–601. [DOI]
- [14] Patel BB, Yu YJ, Du JH, Rishi AK, Sarkar FH, Tarca AL, Wali A, Majumdar APN. Schlafen 3, a novel gene, regulates colonic mucosal growth during aging. *Am J Physiol*

- Gastrointest Liver Physiol*, 2009, 296(4): G955–G962. [DOI]
- [15] Guo F, Luo ZW, Liu ZY, Li YQ, Li HJ, Zhou TH. Studies of effect of prosaposin on cell proliferation, cell apoptosis and its possible molecular mechanism. *Hereditas(Beijing)*, 2009, 31(12): 1226–1232.
郭芬, 罗志文, 刘兆宇, 李月琴, 李泓剑, 周天鸿. prosaposin 对细胞增殖和凋亡的调控及其分子机制. 遗传, 2009, 31(12): 1226–1232. [DOI]
- [16] Katsoulidis E, Mavrommatis E, Woodard J, Shields MA, Sassano A, Carayol N, Sawicki KT, Munshi HG, Platanias LC. Role of interferon $\{\alpha\}$ (IFN $\{\alpha\}$)-inducible Schlafen-5 in regulation of anchorage-independent growth and invasion of malignant melanoma cells. *J Biol Chem*, 2010, 285(51): 40333–40341. [DOI]
- [17] Li MQ, Kao E, Gao X, Sandig H, Limmer K, Pavon-Eternod M, Jones TE, Landry S, Pan T, Weitzman MD, David M. Codon-usage-based inhibition of HIV protein synthesis by human schlafen 11. *Nature*, 2012, 491(7422): 125–128. [DOI]
- [18] Pisareva VP, Muslimov IA, Tcherepanov A, Pisarev AV. Characterization of novel ribosome-associated endoribonuclease SLFN14 from rabbit reticulocytes. *Biochemistry*, 2015, 54(21): 3286–3301. [DOI]
- [19] Puck A, Aigner R, Modak M, Cejka P, Blaas D, Stöckl J. Expression and regulation of Schlafen (SLFN) family members in primary human monocytes, monocyte-derived dendritic cells and T cells. *Results Immunol*, 2015, 5: 23–32. [DOI]
- [20] Yang JY, Deng XY, Li YS, Ma XC, Feng JX, Yu B, Chen Y, Luo YL, Wang X, Chen ML, Fang ZX, Zheng FX, Li YP, Zhong Q, Kang TB, Song LB, Xu RH, Zeng MS, Chen W, Zhang H, Xie W, Gao S. Structure of Schlafen13 reveals a new class of tRNA/rRNA- targeting RNase engaged in translational control. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1165. [DOI]
- [21] Saes JL, Simons A, de Munnik SA, Nijziel MR, Blijlevens NMA, Jongmans MC, van der Reijden BA, Smit Y, Brons PP, van Heerde WL, Schols SEM. Whole exome sequencing in the diagnostic workup of patients with a bleeding diathesis. *Haemophilia*, 2019, 25(1): 127–135. [DOI]
- [22] Stapley RJ, Pisareva VP, Pisarev AV, Morgan NV. SLFN14 gene mutations associated with bleeding. *Platelets*, 2019, 31(3): 407–410. [DOI]
- [23] Su W, Wang RC, Lohano MK, Wang L, Zhu P, Luo Y, Guo LJ, Lv Q, Jiang H, Wang JH, Mei L, Weng J, Su L, Dong NG. Identification of two mutations in PCDHGA4 and SLFN14 genes in an atrial septal defect family. *Curr Med Sci*, 2018, 38(6): 989–996. [DOI]
- [24] Lee NK, Choi HK, Yoo HJ, Shin J, Lee SY. RANKL-induced schlafen2 is a positive regulator of osteoclastogenesis. *Cell Signal*, 2008, 20(12): 2302–2308. [DOI]
- [25] Horton MR, Powell JD. Quieting T cells with Slfn2. *Nat Immunol*, 2010, 11(4): 281–282. [DOI]
- [26] Companioni Nápoles O, Tsao AC, Sanz-Anquela JM, Sala N, Bonet C, Pardo ML, Ding L, Simo O, Saqui-Salces M, Blanco VP, Gonzalez CA, Merchant JL. SCHLAFEN 5 expression correlates with intestinal metaplasia that progresses to gastric cancer. *J Gastroenterol*, 2017, 52(1): 39–49. [DOI]
- [27] Kovalenko PL, Basson MD. Schlafen 12 expression modulates prostate cancer cell differentiation. *J Surg Res*, 2014, 190(1): 177–184. [DOI]
- [28] Wu XY, Schnitzler GR, Gao GF, Diamond B, Baker AR, Kaplan B, Williamson K, Westlake L, Lorrey S, Lewis TA, Garvie CW, Lange M, Hayat S, Seidel H, Doench J, Cherniack AD, Kopitz C, Meyerson M, Greulich H. Mechanistic insights into cancer cell killing through interaction of phosphodiesterase 3A and schlafen family member 12. *J Biol Chem*, 2020, 295(11): 3431–3446. [DOI]
- [29] Katsoulidis E, Carayol N, Woodard J, Konieczna I, Majchrzak-Kita B, Jordan A, Sassano A, Eklund EA, Fish EN, Platanias LC. Role of Schlafen 2 (SLFN2) in the generation of interferon α -induced growth inhibitory responses. *J Biol Chem*, 2009, 284(37): 25051–25064. [DOI]
- [30] Oh PS, Patel VB, Sanders MA, Kanwar SS, Yu Y, Nautiyal J, Patel BB, Majumdar AP. Schlafen-3 decreases cancer stem cell marker expression and autocrine/juxtacrine signaling in FOLFOX-resistant colon cancer cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2011, 301(2): G347–G355. [DOI]
- [31] Barretina J, Caponigro G., Stransky N, Venkatesan K, Margolin AA, Kim S, Wilson CJ, Lehar J, Kryukov GV, Sonkin D, Reddy A, Liu M, Murray L, Berger MF, Monahan JE, Morais P, Meltzer J, Korejwa A, Jané-Valbuena J, Mapa FA, Thibault J, Bric-Furlong E, Raman P, Shipway A, Engels IH, Cheng J, Yu GK, Yu J, Aspesi P, de Silva M, Jagtap K, Jones MD, Wang L, Hatton C, Palescandolo E, Gupta S, Mahan S, Sougnez C, Onofrio RC, Liefeld T, MacConaill L, Winckler W, Reich M, Li N, Mesirov JP, Gabriel SB, Getz G, Ardlie K, Chan V, Myer VE, Weber BL, Porter J, Warmuth M, Finan P, Harris JL,

- Meyerson M, Golub TR, Morrissey MP, Sellers WR, Schlegel R, Garraway LA. The Cancer Cell Line Encyclopedia enables predictive modelling of anticancer drug sensitivity. *Nature*, 2012, 483(7391): 603–607. [DOI]
- [32] Zoppoli G, Regairaz M, Leo E, Reinhold WC, Varma S, Ballestrero A, Doroshow JH, Pommier Y. Putative DNA/RNA helicase Schlafen-11 (SLFN11) sensitizes cancer cells to DNA-damaging agents. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(37): 15030–15035. [DOI]
- [33] Kaur S, Schwartz AL, Jordan DG, Soto-Pantoja DR, Kuo B, Elkahoul AG, Mathews GL, Thomas CJ, Ferrer M, Thomas A, Tang SW, Rajapakse VN, Pommier Y, Roberts DD. Identification of Schlafen-11 as a target of CD47 signaling that regulates sensitivity to ionizing radiation and topoisomerase inhibitors. *Front Oncol*, 2019, 9: 994. [DOI]
- [34] Marzi L, Szabova L, Gordon M, Weaver Ohler Z, Sharan SK, Beshiri ML, Etemadi M, Murai J, Kelly K, Pommier Y. The indenoisoquinoline TOP1 inhibitors selectively target homologous recombination-deficient and Schlafen 11-positive cancer cells and synergize with olaparib. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(20): 6206–6216. [DOI]
- [35] Malone D, Lardelli RM, Li M, David M. Dephosphorylation activates the interferon-stimulated Schlafen family member 11 in the DNA damage response. *J Biol Chem*, 2019, 294(40): 14674–14685. [DOI]
- [36] Wang J, Zhou JG, Huang CF. Structure of the PSA promoter and the mechanisms of its expression regulation. *Hereditas(Beijing)*, 2004, 26(5): 739–744.
王健, 周建光, 黄翠芬. PSA 启动子结构和表达调控研究进展. *遗传*, 2004, 26(5): 739–744. [DOI]
- [37] Li DR, Chen J, Ai YW, Gu XQ, Li L, Che D, Jiang ZD, Li L, Chen S, Huang HW, Wang JW, Cai T, Cao Y, Qi XB, Wang XD. Estrogen-related hormones induce apoptosis by stabilizing schlafen-12 protein turnover. *Mol Cell*, 2019, 75(6): 1103–1116.e9. [DOI]
- [38] Lin YZ, Sun LK, Zhu DT, Hu Z, Wang XF, Du C, Wang YH, Wang XJ, Zhou JH. Equine schlafen 11 restricts the production of equine infectious anemia virus via a codon usage-dependent mechanism. *Virology*, 2016, 495: 112–121. [DOI]
- [39] Valdez F, Salvador J, Palermo PM, Mohl JE, Hanley KA, Watts D, Llano M. Schlafen 11 restricts flavivirus replication. *J Virol*, 2019, 93(15): e00140–19. [DOI]
- [40] Kane M, Zang TM, Rihn SJ, Zhang F, Kueck T, Alim M, Schoggins J, Rice CM, Wilson SJ, Bieniasz PD. Identification of interferon-stimulated genes with antiretroviral activity. *Cell Host Microbe*, 2016, 20(3): 392–405. [DOI]
- [41] Seong RK, Seo SW, Kim JA, Fletcher SJ, Morgan NV, Kumar M, Choi YK, Shin OS. Schlafen 14 (SLFN14) is a novel antiviral factor involved in the control of viral replication. *Immunobiology*, 2017, 222(11): 979–988. [DOI]

(责任编辑: 谢建平)