

•综述•

DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2017.09.05

## 白细胞衍生趋化因子 2 及其受体介导的信号通路与疾病

王志亮<sup>1), 2)</sup>, 逢越<sup>1), 2)\*</sup>, 李庆伟<sup>1), 2)\*</sup>

(<sup>1)</sup> 辽宁师范大学生命科学学院, 辽宁 大连 116029; (<sup>2)</sup> 辽宁师范大学七鳃鳗研究中心, 辽宁 大连 116029)

**摘要** 白细胞衍生趋化因子 2 (leukocyte cell-derived chemotaxin-2, LECT2) 属于肽酶 M23 家族, 是具有趋化作用的蛋白质。LECT2 能趋化免疫细胞吞噬病原微生物, 抑制癌细胞的迁移, 对多种疾病如肝癌、败血症、动脉粥样硬化均有重要作用。为了深入了解 LECT2 在疾病中的作用机制, 本文对 LECT2 基因和蛋白质的结构、与间质表皮转化因子 (mesenchymal epithelial transition factor, MET)、C 型凝集素等受体的识别机制, 在  $\beta$ -联蛋白、Wnt 等信号通路中的调节作用, 以及与多种疾病的关系进行综述。

**关键词** 白细胞衍生趋化因子 2; 受体分子; 信号通路; 调节功能  
中图分类号 Q786

## LECT2 and Its Receptor-mediated Signaling Pathways in Diseases

WANG Zhi-Liang<sup>1), 2)</sup>, PANG Yue<sup>1), 2)\*</sup>, LI Qing-Wei<sup>1), 2)\*</sup>

(<sup>1)</sup> College of Life Sciences, Liaoning Normal University, Dalian 116029, Liaoning, China;

<sup>2)</sup> Lamprey Research Center, Liaoning Normal University, Dalian 116029, Liaoning, China)

**Abstract** Leukocyte-derived chemotaxin-2 (LECT2) is a chemotactic protein belonging to the peptidase M23 family. As a chemotaxis for the immune cell to phagocytize pathogens, it can inhibit cancer cell migration and plays an important role in the immunological regulation of a variety of diseases such as liver cancer, sepsis and atherosclerosis. In order to understand the role of LECT2 in these diseases, here we illustrate the sequences and structure of the LECT2 protein, the mechanism to recognize its receptors including mesenchymal epithelial transition factor (MET) and C-type lectin, as well as its regulatory role in the  $\beta$ -catenin and Wnt signaling pathway.

**Key words** leukocyte cell-derived chemotaxin-2 (LECT2); receptor molecule; signaling pathway; regulatory function

免疫系统主要由免疫分子、免疫细胞及免疫器官构成, 是人体抵御病原菌侵犯过程中最重要的识别和保卫系统。趋化因子是由一类高效的特异性地趋化免疫细胞产生的具有免疫作用的细胞因子, 其功能行使过程需要趋化因子受体的介导。趋化因子

在病原体的感染与清除、炎症反应、肿瘤转移和侵袭、免疫功能的维持平衡、造血调控等方面发挥至关重要的作用。

目前, 已经发现约 50 种趋化因子及 20 种趋化因子受体。根据其 N 端半胱氨酸间隔的类型, 趋化

收稿日期: 2017-02-23; 修回日期: 2017-04-03; 接受日期: 2017-05-08

国家重大基础研究发展规划 (973) 计划课题 (No. 2013CB835304); 全国海洋公益项目 (No. 201305016) 国家自然科学基金项目 (No. 31170353, 31202020); 辽宁省高等学校杰出青年学者成长计划项目 (No. LJQ2014117) 和大连市科技计划项目 (No. 2013E11SF056) 资助

\* 通讯作者 Tel: 0086-411-85827099; E-mail: liqw@263.net, pangyue01@163.com

Received: February 23, 2017; Revised: April 3, 2017; Accepted: May 8, 2017

Supported by National Major Basic Research Development Program of China (973 Program; No. 2013CB835304); Marine Public Welfare Project of State Oceanic Administration (No. 201305016); National Natural Science Foundation of China (No. 31170353 and 31202020), Research Project of Department of Education of Liaoning Province (No. LJQ2014117) and Science and Technology Project of Dalian City (No. 2013E11SF056)

\* Corresponding author Tel: 0086-411-85827099; E-mail: liqw@263.net, pangyue01@163.com

因子可分为 CC、CXC、CX3C 和 C 型。趋化因子与其他细胞因子特征相类似,主要由免疫细胞分泌,以旁分泌或自分泌的方式在机体内发挥免疫作用。巨噬细胞衍生的趋化因子是新发现的 CC 型趋化因子,在免疫原刺激后,由巨噬细胞等免疫类细胞产生,并由外周血中趋化粒细胞等免疫细胞分泌至炎症部位。白细胞衍生趋化因子 2 (leucocyte cell-derived chemotaxin 2, LECT2),最初从 T 细胞系的 SKW3 细胞培养液中筛选获得,分子量为 15~16 kD 的趋化性蛋白质<sup>[1]</sup>。目前,有关 LECT2 参与免疫的机制研究受到越来越多的关注,如对败血症的调节、肝癌细胞的调节、神经疾病的调控以及促进成骨细胞和软骨细胞的生长等方面的研究<sup>[2]</sup>。

## 1 白细胞衍生趋化因子 2 的基本特征

### 1.1 LECT2 基因

人类 LECT2 基因序列总长为 8 kb,包括 4 个外显子和 3 个内含子,转录起始点位于翻译起始密码子的上游 70~230 个核苷酸位点处。通过荧光原位杂交实验发现,人类 LECT2 基因定位在第 10 号染色体 5q31.1~q32,与其相邻的基因还有 *IL-4*、*IL-5*、*IL-9* 等<sup>[3]</sup>。通过质谱和 X-ray 研究表明,LECT2 为含有锌原子的蛋白质,属于肽酶 M23 家族,广泛存

在于脊椎动物中<sup>[2]</sup>。体外实验证明,LECT2 对中性粒细胞及单核/巨噬细胞等免疫细胞具有特异性的趋化作用,由 133 个氨基酸残基和 3 个二硫键构成<sup>[4,5]</sup>。人类的 LECT2 基因和牛科动物的 LECT2 基因有 86% 的同源性,其原始结构同源于人类的髓细胞血症转录因子 (myeloblastosis, MYB) 靶向作用的 mim-1 蛋白。LECT2 与鸡 mim-1 基因高度同源, mim-1 基因是 myb 靶基因,特异性表达在已成熟粒细胞中,具有中性粒细胞趋化性,透过血管壁被招募到感染位置<sup>[6]</sup>。

小鼠源 *Lect2* 基因序列全长为 8 kb,基因结构中包括 4 个内含子和 5 个外显子,与 *D13Mit13*、*D13Mit21*、*IL-9* 基因共定位在 13 号染色体上。研究发现 *Lect* 基因的转录起始点上游 -60~-210 之间核苷酸是肝细胞特异性转录因子 (hepatocyte nuclear factor-1, HNF-1) 的结合区域,这段核苷酸区域在高等动物中高度保守<sup>[7]</sup>。在虹鳟鱼中,LECT2 编码 156 个氨基酸残基,其同源性分别是人、鼠、鲤鱼的 40%、45% 和 61%。与哺乳类动物相比,虹鳟鱼的 LECT2 仅有 2 个糖基化位点<sup>[8,9]</sup>。LECT2 在各个物种中的进化具有重要的研究意义,因此将多种 LECT2 序列进行同源序列比对 (Fig. 1) 和进化树分析 (Fig. 2),可为 LECT2 的进化研究提供一定的帮助。

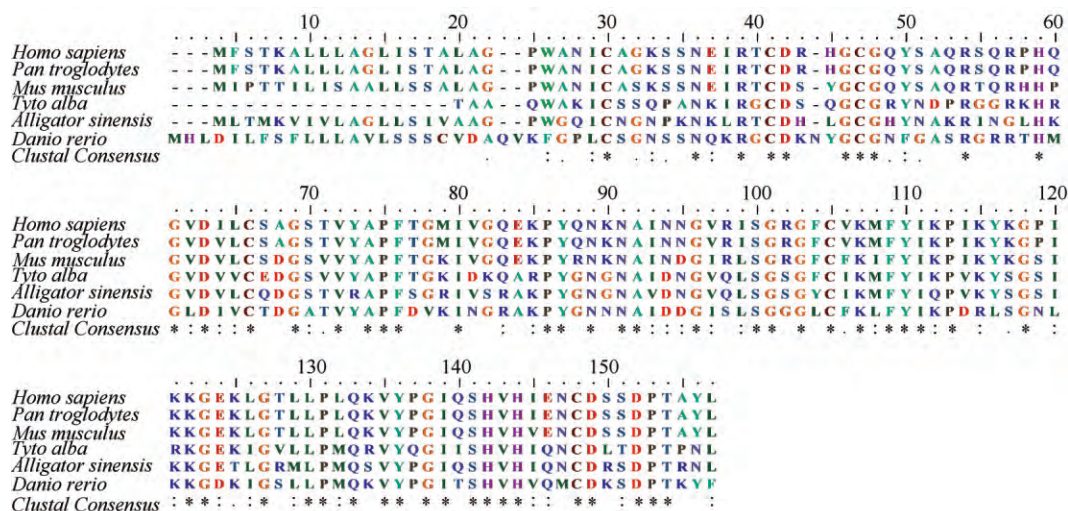


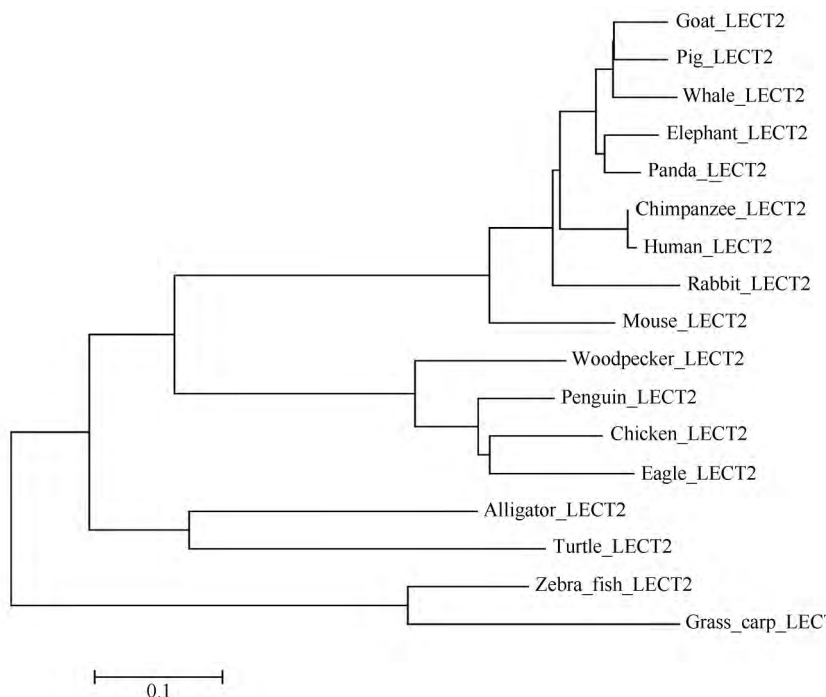
Fig. 1 Multiple sequence alignments of LECT2 from various species

### 1.2 白细胞衍生趋化因子 2 的蛋白质结构特点

哺乳动物 LECT2 由 151 个氨基酸残基组成。而鱼类成熟期的 LECT2 蛋白为 133 个氨基酸残基,包括 6 个只存在于鲤鱼和鲶鱼中进化保守的半胱氨酸残基,大多数硬骨鱼缺少第 2 个和第 3 个半胱氨酸残基。为了进一步研究这些氨基酸残基之间是否

存在二硫键,研究人员将 LECT2 蛋白水解消化后,获得 Cys25、Cys60、Cys36、Cys41、Cys99、Cys142 共 6 个半胱氨酸残基,并用基质辅助激光解吸的方法确定 LECT2 包含 3 个分子内的二硫键 (Cys25-Cys60; Cys36-Cys41; Cys99-Cys142)<sup>[10]</sup>。

LECT2 属于肽酶 M23 家族。肽酶 M23 家族能



**Fig. 2 Phylogenetic tree for LECT2 based on the neighbor joining (NJ) method** An NJ tree was constructed using the amino acid sequences of proteins

使革兰氏阳性菌表面的相邻肽聚糖链交联,从而清除细菌。晶体结构分析发现,LECT2 有 HXXXD 和 HXH 基序形成的  $Zn(II)$  原子配合物保守结构,但是缺少 1 个具有催化作用的组氨酸残基。锌原子存在于单独的 N 端回文结构附近,回文结构能封闭水解作用的结合凹槽,防止蛋白质被水解<sup>[11]</sup>。锌原子的催化结构域维持 LECT2 的活性位点和正确的空间结构,有助于保持蛋白质活性。体外表达的鼠源和人源的 LECT2 重组蛋白质易形成寡聚化,分子内的二硫键与蛋白质缓冲液中的 EDTA 和 EDGA 引起蛋白质的寡聚化,然而锌原子存在时可以抑制寡聚化。所以,锌原子不但对 LECT2 蛋白的功能有影响,还扮演着维持 LECT2 蛋白结构稳定的角色,而蛋白质寡聚化是淀粉样蛋白形成的分子基础<sup>[12]</sup>。

## 2 白细胞衍生趋化因子 2 的受体与信号通路

### 2.1 LECT2 与间质表皮转化因子的相互作用

LECT2 在肝癌中是一种重要的肿瘤转移抑制因子。与间质表皮转化因子(mesenchymal epithelial transition factor, MET) 结合后,抑制肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF) 介导的 MET 磷酸化。LECT2 主要与间质表皮转化因子的  $\alpha$  链 92 ~ 175 位氨基酸残基结合,与免疫球蛋白

(immunoglobulin)、丛状蛋白(plexin)、类转录因子(transcription factor-like)和信号素结构域(semaphorins, SEMA)作用较弱。进一步研究发现,间质表皮转化因子的 159 ~ 175 位残基与 LECT2 的结合能抑制癌细胞的侵袭。对 LECT2 进行分段研究,发现第 55 ~ 77 的氨基酸位点与 MET 的 159 ~ 242 氨基酸位点结合,将引起间质表皮转化因子去磷酸化。通过比对 LECT2 的氨基酸序列发现,51 ~ 147 氨基酸位点是肽酶 M23 的结构域,并且在 53 到 57 氨基酸处包含 1 个高度保守的 HxGxD 基序。LECT2 与间质表皮转化因子的  $\alpha$  链结合后,招募蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (protein tyrosine phosphatase 1B, PTP1B) 到间质表皮转化因子的 C 端,使其去磷酸化,并和 Gab1、Grb2、p85、Src 转运蛋白解离,导致不能激活 AKT 和 ERK 通路,从而抑制癌细胞的迁移<sup>[13]</sup>。与上述作用机制类似,在肿瘤基质细胞的迁移和侵袭并造成血管生成的过程中,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)与血管内皮生长因子受体 2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2) 结合后,使 VEGFR2 形成二聚体,激活胞内信号通路,使 Src、AKT、ERK 等蛋白质活化,从而激活下游通路,进而促使肿瘤基质细胞发生迁移与增殖。LECT2 与细胞膜上 VEGFR2 的胞外域(1 ~ 746) 区段直接结合

并使其去磷酸化,不能激活 AKT 和 ERK 通路,从而抑制肿瘤基质细胞迁移与增殖<sup>[14]</sup>。

## 2.2 LECT2 与转铁蛋白的相互作用

利用酵母双杂交方法筛选 LECT2 与香鱼肝的 cDNA 文库,筛出 9 个相互关联的基因,其中 2 个基因类似于 C 型凝集素受体,另外 7 个基因类似于转铁蛋白基因<sup>[15]</sup>。实验证明,香鱼的 LECT2 蛋白与转铁蛋白具有相互作用。在转铁蛋白结构中,185 ~ 289 区段包含 2 个位于转铁蛋白 N 端的铁结合残基,分别为 Tyr197 和 His253,该区段不能与成熟的 LECT2 结合。研究还发现,LECT2 中的转运肽不能与完整的转铁蛋白结合,而与转铁蛋白中 1 ~ 158 区段和 340 ~ 471 区段结合。在细菌感染动物细胞后产生嗜铁素,将转铁蛋白携带的铁解离。为了抵御细菌感染,动物体内能够产生 LECT2,与转铁蛋白相互作用,使嗜铁素失去作用<sup>[16]</sup>。

## 2.3 LECT2 与 C 型凝集素受体的相互作用

人类内皮细胞的黏附分子和炎症性细胞因子的表达,与 LECT2 的调节功能相关。在人脐静脉内皮细胞和人急性单核细胞白血病细胞中,Jun 氨基端激酶(Jun N-terminal kinase, JNK)磷酸化受 LECT2 的影响。用 LECT2 处理细胞后, JNK 磷酸化水平明显增强,但细胞被 CD209siRNA (LECT2 的受体)处理后,磷酸化明显减弱,说明 CD209 是 LECT2 促使细胞 JNK 磷酸化的受体分子。在 LECT2 处理后,细胞间黏附分子-1 (intracellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein, MCP-1)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor, TNF $\alpha$ ) 的表达量明显上调,但用 JNK 抑制剂作用后,它们的表达量又有所减少。说明 JNK 磷酸化处于 ICAM-1、TNF $\alpha$ 、MCP-1 上游,而内皮细胞发生黏附现象是 LECT2 的最终效应信号所致<sup>[17]</sup>。结果表明,LECT2 在人类动脉粥样硬化致病机制中发挥重要的作用 (Fig. 3A)。血小板应答蛋白 2 (thrombospondin-2, THBS-2) 作为内源性抑制因子,抑制内皮细胞的迁移和增殖来减轻动脉粥样硬化,通常可作为动脉粥样硬化的临床诊断指标。免疫组化结果表明,在动脉粥样硬化发病过程中,LECT2 的表达水平明显比 THBS-2 高,LECT2 在临床诊断中亦可作为生物标记<sup>[18]</sup>。

研究发现,LECT2 与 CD209 或 CLR 结合,激活下游通路,从而使巨噬细胞吞噬病原菌。同时,也发现相关调节因子,比如 C3 分子可增强 LECT2 与 CD209 结合,介导巨噬细胞吞噬病原菌的作用

(Fig. 3B)<sup>[19]</sup>。另有研究表明,LECT2 分子与破骨细胞和巨噬细胞表面的 CD209 分子特异性地结合,使 TNF 降低,这种协同作用促使 CD26 将 SDF-1 被分解成 SDF-1(3-86),从而促使造血干细胞向血液中转移。另外,协同作用能够使抑制造血干细胞迁移的 CXCR4 表达量下调<sup>[20]</sup>。

## 2.4 LECT2 参与 $\beta$ -联蛋白的信号通路

研究发现,小鼠肝癌细胞产生时,LECT2 蛋白成为  $\beta$ -联蛋白信号通路中的靶向蛋白质,参与调控癌细胞的炎症反应。当 Wnt 蛋白与细胞膜表面 Frizzled (FZD) 受体家族结合后,将激活 LECT2,并抑制下游 Axin、GSK-3 和 APC 组成的蛋白质降解复合物的活性<sup>[21]</sup>。正常情况下, Axin/GSK-3/APC 复合体能够使细胞内信号分子  $\beta$ -联蛋白降解。当 Axin/GSK-3/APC 复合体被 LECT2 抑制后,胞浆内的  $\beta$ -联蛋白含量保持稳定,  $\beta$ -联蛋白进入细胞核,与 TCF/LEF 转录因子家族相互作用,促进特定基因的表达 (Fig. 4)<sup>[22]</sup>。

## 3 白细胞衍生趋化因子 2 参与疾病的调节

### 3.1 LECT2 对病原菌感染的调节作用

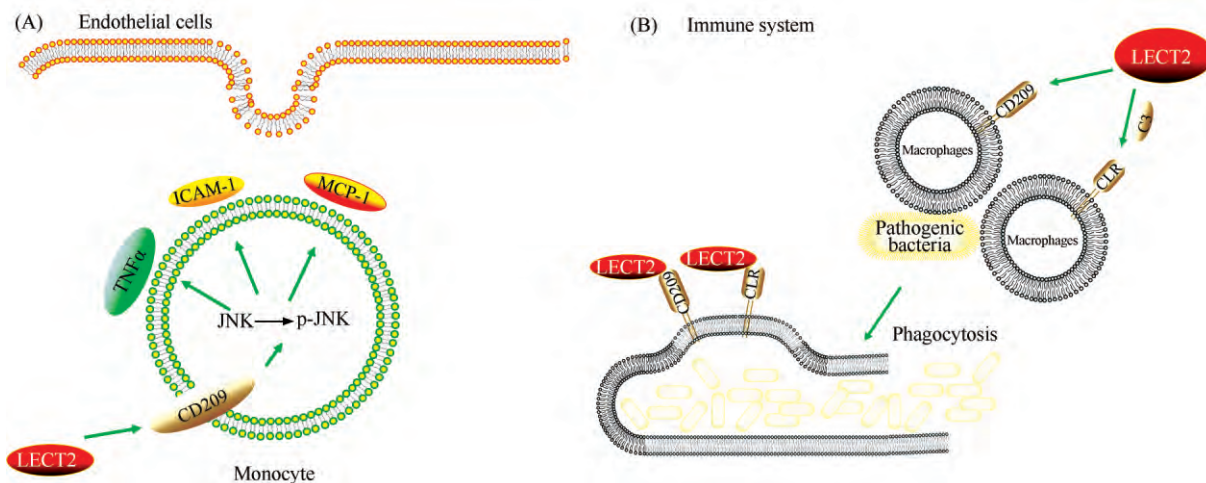
在败血症研究中,LECT2 是一种能改变血浆免疫能力的多功能细胞因子。体内实验发现,LECT2 对小鼠败血症模型的腹膜细菌清除有一定的作用。虽然具体的功能和机制研究仍不清楚,但体外实验发现,LECT2 能够改变巨噬细胞的基因表达和吞噬能力,LECT2 与巨噬细胞膜表面 C 型凝集素受体 (CD209、CLR) 作用后,促进巨噬细胞的吞噬作用,从而提高巨噬细胞的清除细菌能力<sup>[19]</sup>。另有研究表明,LECT2 对虹鳟鱼头肾部位的巨噬细胞具有增强呼吸爆发和清除细菌的能力<sup>[23]</sup>。

幽门螺杆菌感染引起慢性免疫反应,产生细胞毒素 A (VacA),抑制 T 细胞免疫功能。LECT2 通过 Raf-1 的介导促使 NF- $\kappa$ B 的活化,进而使 CD209 发生磷酸化,激活下游通路,增强巨噬细胞杀伤幽门螺杆菌的作用,并产生含氮氧化物。但目前对于 LECT2 作用于 CD209 后激活的具体通路尚未有明确的研究报道<sup>[24]</sup>。

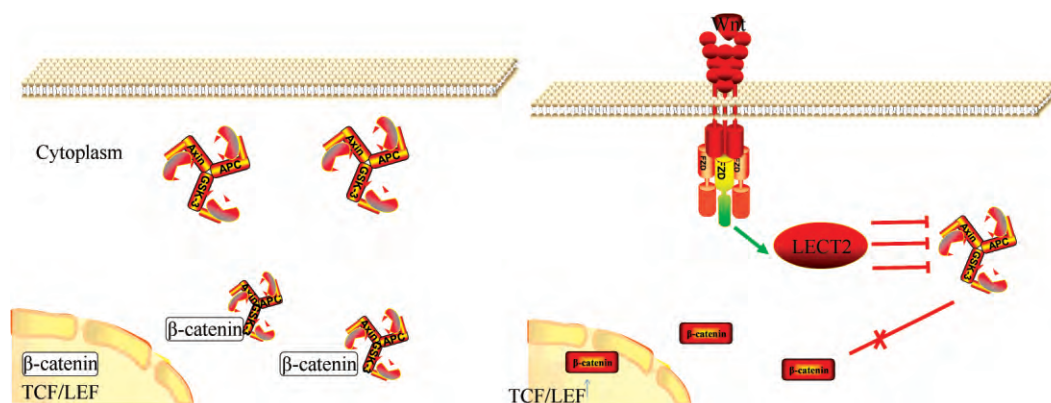
### 3.2 LECT2 对肾疾病的调节

肾淀粉样蛋白是难溶的蛋白纤维,沉积在各个组织中,造成器官功能障碍。从 127 位肾病患者中提取蛋白纤维,并采用激光显微解剖和质谱技术发现,淀粉性沉淀的蛋白质成分是 ALECT2。LECT2 单克隆抗体染色,并借助 DNA 分析方法证明,





**Fig. 3 The mechanism of LECT2 recognizing the C-type lectin receptor** (A) The membrane receptor CD209 recognizes LECT2 and promotes the phosphorylation of JNK, which leads to recruitment of  $\text{TNF-}\alpha$ , ICAM1, MCP1 to endothelial cells. (B) The membrane receptor CD209/CLR recognizes LECT2 and induces the phagocytosis of pathogens by macrophages. C3 promotes the recognition between LECT2 and CD209 and induces phagocytosis<sup>[17,19]</sup>



**Fig. 4 LECT2 participates in the molecular mechanisms of the Wnt signaling pathway**<sup>[22]</sup> (A) The complex is capable of degrading  $\beta$ -catenin which cannot enter the nucleus to promote the expression of TCF/LEF transcription factors without Wnt and LECT2; (B) The degrading of  $\beta$ -catenin is prevented by LECT2, which is activated by the Wnt pathway.  $\beta$ -Catenin can enter the nucleus to promote the expression of TCF/LEF transcription factors

ALECT2 蛋白与野生型 LECT2 蛋白相比,没有发生明显突变,只是在 172 个核苷酸处的第 3 个外显子处有 1 个 G/A 的多态性。而 G/A 等位基因的改变导致缬氨酸替换成异亮氨酸,从而使蛋白质的三级结构发生改变<sup>[25]</sup>。ALECT2 蛋白是肝癌发病过程中淀粉样变性蛋白质,造成原发性高血压和周期性静脉曲张性出血<sup>[26,27]</sup>。

### 3.3 LECT2 对肝病的调节作用

在肝炎的发病过程中,LECT2 以最基本的分子结构优先表达在肝细胞中,并进入血液参与炎症反应。半乳糖酰基鞘氨醇可以特异性地活化 NKT 细胞,利用其刺激 LECT2 缺陷型小鼠。与正常组小鼠相比,NKT 细胞被激活,IL-4、IFN- $\gamma$  的表达量增加。

用伴刀豆蛋白处理 LECT2 缺陷型小鼠后,发现肝损伤加重,这可能是因为  $\text{CD4}^+$  T 淋巴细胞、巨噬细胞等免疫细胞受到 LECT2 缺失的影响,而特异性高表达 IL-4 和细胞凋亡相关因子配体 (factor associated suicide ligand, FasL) 所导致的<sup>[28]</sup>。

在脂肪肝的发病过程中,发现 231 位患者血清中 LECT2 的水平受到肥胖症和脂肪肝的影响。通过对腰围等人体指数的多重回归分析显示,成年男性中,LECT2 的表达水平与谷氨酰转氨酶和甘油三酯有关。而稳态模式评估,成年女性中,LECT2 表达水平与血尿素氮、高密度脂蛋白和三磷酸鸟苷有关<sup>[29]</sup>。血浆中 LECT2 的水平与内脏脂肪面积 (visceral fat area, VFA) 呈正相关,其表达差异与新

陈代谢和血脂异常有关,与高血压和胰岛素耐受性无关<sup>[30]</sup>。

在肝癌发病过程中,LECT2 与肝癌细胞的跨膜蛋白 VEGFR2 相互作用,阻碍 VEGFR2 磷酸化,从而不能招募 PTP1B 引起肝癌细胞的侵袭和转移。用基因突变的方法研究发现,LECT2 的 HxGxD 基序是发挥该功能的关键,通过与 MET 结合发挥拮抗效应<sup>[31]</sup>。与此调节方式类似,在异种肿瘤移植模型中,LECT2 能够抑制肿瘤的生长。进一步研究发现,LECT2 选择性地抑制 VEGF<sub>165</sub> 的表达,并与 VEGF<sub>165</sub> 受体结合,使 VEGFR2 磷酸化,不能激活下游通路,从而抑制癌细胞的迁移<sup>[14]</sup>。

临床发现  $\beta$ -联蛋白基因突变的肝癌患者血浆中 LECT2 水平明显低于非肿瘤性的慢性肝病患者或健康的志愿者,LECT2 在血浆中的水平与肿瘤细胞中 LECT2 的负转录调控有相关性。在患肝癌并缺失  $\beta$ -联蛋白基因的小鼠模型中,LECT2 表达水平比正常小鼠明显上调,LECT2 在 Hep3B 细胞中比 Hep3B<sup>WT</sup> 细胞中的表达和分泌程度明显增多。从中可以推测,在血浆中 LECT2 的含量可以监测由于  $\beta$ -联蛋白基因突变造成的肿瘤负荷。在临床治疗中可将血浆中 LECT2 的水平作为肝癌病变程度的衡量标准。当患者血浆中 LECT2 水平达到 50 ng/mL 时,可诊断为肝癌。LECT2 可作为肝癌患者的生物分子标记物<sup>[32, 33]</sup>。

### 3.4 LECT2 对风湿性关节炎的调节作用

在风湿性关节炎中 LECT2 可作为软骨调节素,即软骨细胞和成骨细胞的生长刺激因子。LECT2 对鼠抗二型胶原抗体诱发的关节炎有抑制作用,LECT2 的等位基因 Val58Ile 多态性与风湿性关节炎致病机制密切相关。LECT2 可能通过影响中性粒细胞和软骨细胞的免疫学功能,最终影响风湿性关节炎的进程。LECT2 缺陷型小鼠的 IL-1 $\beta$ 、IL-6 表达水平比野生型的小鼠高。LECT2 主要表达在滑液中的纤维母细胞和单核细胞中,在关节接缝处不表达。这种表达差异,是因为基因多态性影响蛋白质结构。通过蛋白质结构预测发现,LECT2 中第 58 位缬氨酸突变成异亮氨酸,即等位基因 Val58Ile 突变为 Ile<sup>58</sup> 的 LECT2 蛋白,风湿性关节炎患者的病情将更严重。目前,临床上对于风湿性关节炎提出新的诊断指标,在尿液、血液、关节滑液中检测 LECT2 的含量,反映风湿性关节炎的严重程度<sup>[34, 35]</sup>。

### 3.5 LECT2 的其他调节作用

研究表明,小鼠的海马神经元细胞中缺失 *Lect2*

基因。通过检测神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、神经营养因子 3(neurotrophin-3, NT-3)及其受体 TrkA、TrkB、TrkC、p75NTR 的表达水平发现,缺失 *Lect2* 基因的小鼠神经营养因子和受体表达明显降低,并且轴突和树突的延长与野生型小鼠相比明显短小且数量减少,说明 LECT2 可以影响 NGF、BDNF 和 NT-3 的表达,进而影响轴突和树突的延长<sup>[36]</sup>。

研究证明, *Lect2* 缺失的小鼠,在注射 20 mg 半乳糖胺和 0.1  $\mu$ g 金黄色葡萄球菌肠毒素 A 72 h 与野生型小鼠相比,存活率明显降低。*Lect2* 缺失型小鼠,多数产生严重肝坏死和肝、肺出血。LECT2 在调节金黄色葡萄球菌肠毒素 A 引起的炎症时,明显下调 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的表达<sup>[37]</sup>。当鱼类感染鳃弧菌时,LECT2 基因高表达。鱼类的鳃弧菌病治疗过程中,口腔插管法输入鸡卵黄免疫球蛋白(IgY)后,存活率明显增高。IgY 的处理对 LECT2 的表达有抑制作用,说明 LECT2 对炎症的调节过程有一定的作用<sup>[38]</sup>。

## 4 问题与展望

LECT2 及其受体在生物学功能方面的研究,揭示其为目前最具前景的治疗炎症性疾病的调节因子。从基因的特征到蛋白质结构功能以及信号通路和疾病的调节研究,逐步阐明了 LECT2 的生物学意义。然而,在生物学研究过程中,依然面临着诸多的挑战。最亟待解决的,是明确 LECT2 和其受体 C 型凝集素介导的下游通路的运行机制。这将为转化临床医学提供更可靠的数据支持。LECT2 作为机体内重要的趋化因子,其在肝癌的发生发展过程中具有抑制迁移和血管生成的作用。这一重要功能可作为 LECT2 生物学功能的重点和深入研究的方向。LECT2 的表达,可作为肝病、肾病、风湿性关节炎等疾病的诊断指标,并且比目前临床研究所使用的检测指标更为灵敏。

## 参考文献(References)

- [1] Yamagoe S, Yamakawa Y, Matsuo Y, et al. Purification and primary amino acid sequence of a novel neutrophil chemotactic factor LECT2 [J]. Immunol Lett, 1996, 52(1): 9-13
- [2] Zheng H, Miyakawa T, Sawano Y, et al. Crystallization and preliminary X-ray analysis of human leukocyte cell-derived chemotaxin 2 (LECT2) [J]. Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun, 2013, 69(Pt 3): 316-319
- [3] Yamagoe S, Kameoka Y, Hashimoto K, et al. Molecular cloning, structural characterization, and chromosomal mapping of

- the human LECT2 gene[J]. *Genomics*, 1998, **48**(3): 324-329
- [4] Okumura A, Suzuki T, Dohmae N, *et al.* Identification and assignment of three disulfide bonds in mammalian leukocyte cell-derived chemotaxin 2 by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry [J]. *Biosci Trends*, 2009, **3**(4): 139-143
  - [5] Nagai H, Hamada T, Uchida T, *et al.* Systemic expression of a newly recognized protein, LECT2, in the human body [J]. *Pathol Int*, 1998, **48**(11): 882-886
  - [6] Yamagoe S, Mizuno S, Suzuki K. Molecular cloning of human and bovine LECT2 having a neutrophil chemotactic activity and its specific expression in the liver [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1998, **1396**(1): 105-113
  - [7] Yamagoe S, Watanabe T, Mizuno S, *et al.* The mouse Lect2 gene: cloning of cDNA and genomic DNA, structural characterization and chromosomal localization [J]. *Gene*, 1998, **216**(1): 171-178
  - [8] Talbot AT, Pottinger TG, Smith TJ, *et al.* Acute phase gene expression in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) after exposure to a confinement stressor: A comparison of pooled and individual data [J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2009, **27**(2): 309-317
  - [9] Kokkinos PA, Kazantzis A, Sfyroera G, *et al.* Molecular cloning of leukocyte cell-derived chemotaxin 2 in rainbow trout [J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2005, **18**(5): 371-380
  - [10] Yuan T, Li C, Gu JR, *et al.* Cloning, characterization and expression of the LECT2 gene in grass carp [J]. *Fish Physiol Biochem*, 2013, **39**(4): 829-835
  - [11] Zheng H, Miyakawa T, Sawano Y, *et al.* Crystal structure of human leukocyte cell-derived chemotaxin 2 (LECT2) reveals a mechanistic basis of functional evolution in a mammalian protein with an M23 metalloendopeptidase fold [J]. *J Biol Chem*, 2016, **291**(33): 17133-17142
  - [12] Okumura A, Suzuki T, Miyatake H, *et al.* Leukocyte cell-derived chemotaxin 2 is a zinc-binding protein [J]. *FEBS Lett*, 2013, **587**(5): 404-409
  - [13] Ong HT, Tan PK, Wang SM, *et al.* The tumor suppressor function of LECT2 in human hepatocellular carcinoma makes it a potential therapeutic target [J]. *Cancer Gene Ther*, 2011, **18**(6): 399-406
  - [14] Chen CK, Yu WH, Cheng TY, *et al.* Inhibition of VEGF165/VEGFR2-dependent signaling by LECT2 suppresses hepatocellular carcinoma angiogenesis [J]. *Sci Rep*, 2016, **6**: 31398
  - [15] Chen J, Lu XJ, Yang HY, *et al.* An interaction between a C-type lectin receptor and leukocyte cell-derived chemotaxin 2 of ayu, *Plecoglossus altivelis* [J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2010, **28**(1): 245-248
  - [16] Chen J, Yang HY, Shi YH, *et al.* An interaction between leukocyte cell-derived chemotaxin 2 and transferrin of ayu, *Plecoglossus altivelis* [J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2009, **26**(3): 536-542
  - [17] Hwang HJ, Jung TW, Hong HC, *et al.* LECT2 induces atherosclerotic inflammatory reaction via CD209 receptor-mediated JNK phosphorylation in human endothelial cells [J]. *Metabolism*, 2015, **64**(9): 1175-1182
  - [18] Sonmez FC, Yildiz P, Akhtar MS, *et al.* New markers in atherosclerosis: thrombospondin-2 (THBS-2) and leukocyte cell-derived chemotaxin-2 (LECT-2); an immunohistochemical study [J]. *Med Sci Monit*, 2016, **22**: 5234-5239
  - [19] Lu XJ, Chen J, Yu CH, *et al.* LECT2 protects mice against bacterial sepsis by activating macrophages via the CD209a receptor [J]. *J Exp Med*, 2013, **210**(1): 5-13
  - [20] Lu XJ, Chen Q, Rong YJ, *et al.* LECT2 drives haematopoietic stem cell expansion and mobilization via regulating the macrophages and osteolineage cells [J]. *Nat Commun*, 2016, **7**: 12719
  - [21] Ovejero C, Cavard C, Périain A, *et al.* Identification of the leukocyte cell-derived chemotaxin 2 as a direct target gene of beta-catenin in the liver [J]. *Hepatology*, 2004, **40**(1): 167-176
  - [22] Colnot S, Decaens T, Niwa-Kawakita M, *et al.* Liver-targeted disruption of Apc in mice activates beta-catenin signaling and leads to hepatocellular carcinomas [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, **101**(49): 17216-17221
  - [23] Zhang RC, Chen J, Li CH, *et al.* Prokaryotic expression, purification, and refolding of leukocyte cell-derived chemotaxin 2 and its effect on gene expression of head kidney-derived macrophages of a teleost fish, ayu (*Plecoglossus altivelis*) [J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2011, **31**(6): 911-918
  - [24] Shen HX, Li L, Chen Q, *et al.* LECT2 association with macrophage-mediated killing of *Helicobacter pylori* by activating NF- $\kappa$ B and nitric oxide production [J]. *Genet Mol Res*, 2016, **15**(4). doi: 10.4238/gmr15048889
  - [25] Comenzo RL. LECT2 makes the amyloid list [J]. *Blood*, 2014, **123**(10): 1436-1437
  - [26] Damlaj M, Amre R, Wong P, *et al.* Hepatic ALECT-2 amyloidosis causing portal hypertension and recurrent variceal bleeding: a case report and review of the literature [J]. *Am J Clin Pathol*, 2014, **141**(2): 288-291
  - [27] Sethi S, Vrana JA, Theis JD, *et al.* Laser microdissection and mass spectrometry-based proteomics aids the diagnosis and typing of renal amyloidosis [J]. *Kidney Int*, 2012, **82**(2): 226-234
  - [28] Saito T, Okumura A, Watanabe H, *et al.* Increase in hepatic NKT cells in leukocyte cell-derived chemotaxin-2-deficient mice contributes to severe concaavalin A-induced hepatitis [J]. *J Immunol*, 2004, **173**(1): 579-585
  - [29] Okumura A, Unoki-Kubota H, Matsushita Y, *et al.* Increased serum leukocyte cell-derived chemotaxin 2 (LECT2) levels in obesity and fatty liver [J]. *Biosci Trends*, 2013, **7**(6): 276-283
  - [30] Tanisawa K, Taniguchi H, Sun X, *et al.* Visceral fat area is a strong predictor of leukocyte cell-derived chemotaxin 2, a potential biomarker of dyslipidemia [J]. *PLoS One*, 2017, **12**(3): e0173310
  - [31] Chen CK, Yang CY, Hua KT, *et al.* Leukocyte cell-derived chemotaxin 2 antagonizes MET receptor activation to suppress hepatocellular carcinoma vascular invasion by protein tyrosine phosphatase 1B recruitment [J]. *Hepatology*, 2014, **59**(3): 974-985
  - [32] Ikeda D, Ageta H, Tsuchida K, *et al.* iTRAQ-based proteomics reveals novel biomarkers of osteoarthritis [J]. *Biomarkers*, 2013, **18**(7): 565-572
  - [33] Okabe H, Delgado E, Lee JM, *et al.* Role of leukocyte cell-derived chemotaxin 2 as a biomarker in hepatocellular carcinoma [J]. *PLoS One*, 2014, **9**(6): e98817
  - [34] Okumura A, Saito T, Otani I, *et al.* Suppressive role of leukocyte cell-derived chemotaxin 2 in mouse anti-type II collagen antibody-induced arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, **58**(2): 413-421
  - [35] Kameoka Y, Yamagoe S, Hatano Y, *et al.* Val58Ile polymorphism of the neutrophil chemoattractant LECT2 and rheumatoid arthritis in the Japanese population [J]. *Arthritis Rheum*, 2000, **43**(6): 1419-1420
  - [36] Koshimizu Y, Ohtomi M. Regulation of neurite extension by expression of LECT2 and neurotrophins based on findings in LECT2-knockout mice [J]. *Brain Res*, 2010, **1311**: 1-11
  - [37] Dang MH, Kato H, Ueshiba H, *et al.* Possible role of LECT2 as an intrinsic regulatory factor in SEA-induced toxicity in d-galactosamine-sensitized mice [J]. *Clin Immunol*, 2010, **137**(3): 311-321
  - [38] Li CH, Lu XJ, Li DF, *et al.* Passive protective effect of chicken egg yolk immunoglobulins against experimental *Vibrio anguillarum* infection in ayu (*Plecoglossus altivelis*) [J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2014, **37**(1): 108-114