

# 中国科学技术大学优秀博士学位论文推荐表

作者姓名	唐甜甜	学号	BA12008087	出生年月	1988.12	民族	汉
院系名称	生命科学学院	联系电话	13739261003	毕业去向	北京市儿童医院儿研所		
指导教师	周荣斌		获博士学位日期		2016.11.28		
一级学科名称	生物学		二级学科名称		细胞生物学		
本科毕业院校	安徽大学		硕士毕业院校		硕博连读		
承担主要社会工作	2013-2014 中国科学技术大学生命学院研究生第二党支部组织委员						
获奖情况	2012年，研究生国家奖学金 2012年，中国科学技术大学生命科学学院微生物与免疫学研究部第一届年度研讨会获“优秀报告奖” 2014年，中国科学技术大学生命科学学院“第七届研究生学术年会”获“最萌墙报奖”						
学位论文题目	CLICs 介导的氯离子外流在 NLRP3 炎症小体活化中的作用和机制探究						
学位论文研究方向	固有免疫信号转导与调控						
学位论文评阅专家	孙洋	崔隽	梅一德	白丽	金腾川		
学位论文答辩专家	孙洋	杨振业	梅一德	王育才	金腾川		
论文答辩日期	2016.10.26		论文答辩结果 (通过票数/不通过票数)		5/0		
学位论文中文摘要							
<p>固有免疫系统作为宿主抵御病原体入侵的第一道防线，能迅速并广谱地发挥作用阻止病原体的入侵及复制，因而在维持机体健康方面发挥关键作用。NOD 样受体 (NOD-like receptors, NLRs) 是固有免疫系统的重要调节分子，其作为胞内模式识别受体 (PRRs) 能够识别多种病原微生物相关的分子模式 (PAMPs) 和危险相关的分子模式 (DAMPs)，启动一系列免疫和炎症相关信号通路，帮助免疫细胞快速有效清除病原微生物和体内“异常”成分，从而维持机体健康。</p> <p>NLRs 中的许多成员可以作为细胞的感受器，感知病原微生物感染或者危险信号并募集下游的接头蛋白 ASC 和 Pro-Caspase-1，形成一个大的蛋白复合物，称之为炎症小体。这种蛋白复合体可以激活 Caspase-1 信号，诱导促炎性细胞因子的成熟与分泌，如 IL-1 和 IL-18。目前有 5 种炎症小体被报道，它们包括：NLRP1 炎症小体、NLRP3 炎症小体、NLRP6 炎症小体、NLRP7 炎症小体和 NLRC4 炎症小体。其中，NLRP3 炎症小体与其它几种炎症小体不同，它不仅能够识别病毒或细菌等病原微生物，也能识别多种危险信号，例如环境压力、代谢失调和组织损伤。因此 NLRP3 炎症小体不仅在机体抗感染免疫中起着关键作用，也参与了多种人类重大疾病的发生发展过程，例如 2 型糖尿病、阿尔茨海默病、痛风等。更重要的是，活化 NLRP3 炎症小体的激动剂具有广泛且不同的特征或结构，而 NLRP3 炎症小体识别如此广泛的激动剂并向下游传递信号的机制并不明确。目前主要存在三种假说：线粒体损伤以及活性氧 (ROS) 假说、溶酶体破碎假说和钾离子外流假说。这些假说各有依据，但是并没有一种假说可以解释</p>							

所有的 NLRP3 活化信号，特别是胞内离子平衡稳态与 NLRP3 炎症小体之间的关系目前知之甚少。研究表明，胞内离子的平衡对于细胞内环境的稳态起到关键的作用，而这种平衡的打破对 NLRP3 炎症小体的活化至关重要。钾离子外流目前被认为是 NLRP3 炎症小体激活的关键，但是控制钾离子外流的离子通道尚未确定。一些研究也提示钙内流或者内质网内钙离子的动员是 NLRP3 炎症小体活化的必要条件，并且瞬时受体电位阳离子通道 TRPM2 和 TRPV2 能部分参与到这个过程中。另有一些报道指出，NLRP3 炎症小体的活化可以被一些广谱的氯离子通道的抑制剂所抑制，并且无氯离子的胞外环境可以促进 ATP 诱导的 NLRP3 炎症小体的活化，这说明氯离子外流可能有助于激活 NLRP3 炎症小体。然而，氯离子通道和氯离子外流调节 NLRP3 炎症小体活化的具体机制尚不清楚。

胞内氯离子通道蛋白家族 (CLICs) 包括六个成员 (CLIC1-CLIC6)，CLICs 被报道参与细胞膜的重构、细胞内膜体系的转运、液泡的形成以及肌动蛋白的重组和其他进程。CLICs 存在两种蛋白形式：可溶性状态和膜结合状态。在细胞压力条件 (如氧化应激) 下，可溶性 CLICs 可以通过蛋白质的结构重排，转运到细胞膜上介导胞内氯离子的外流，因此 CLICs 很可能是细胞氧化状态的一个感受器。其中 CLIC4 还被证实参与天然免疫信号通路，研究表明 CLIC4 缺陷小鼠可以有效抵抗 LPS 引起的急性败血症，但机制尚不清楚。那么其他 CLICs 蛋白是否也参与天然免疫信号和 NLRP3 炎症小体的活化，及其具体机制是什么，目前无从知晓。本文致力于胞内离子平衡与 NLRP3 炎症小体活化机制的研究，发现 CLICs 介导的氯离子外流在 NLRP3 炎症小体组装和活化过程中起到关键作用。

本文研究显示 NLRP3 炎症小体的活化依赖于胞内氯离子通道蛋白 (CLICs)。降低 CLICs 的蛋白表达或抑制其活性可显著抑制 NLRP3 炎症小体的活化及其介导的 Caspase-1 的激活和 IL-1 $\beta$  分泌。钾离子外流和线粒体 ROS 的上调促进 CLICs 转移到细胞膜，介导胞内氯离子的外流，进一步促进 NEK7-NLRP3 的相互作用与 NLRP3 炎症小体的组装。另外，CLICs 对 MSU 引起的小鼠的急性腹膜炎起重要作用。总之，本文研究结果表明，CLICs 所介导的氯离子的外流位于钾离子外流和线粒体 ROS 产生的下游，作为一个最靠近 NLRP3 炎症小体的上游事件，介导 NLRP3 炎症小体的活化。本文的研究不仅有助于阐明 NLRP3 炎症小体激活的相关调控机制和网络，明确炎症相关重大疾病的发病机制，而且能够为炎症相关疾病的治疗提供潜在的治疗靶点和新的治疗策略。

攻读博士期间与博士学位论文相关的代表性成果 (限列 10 项)

发表学术论文数	1	本人第一论文数 (含导师第一本人第二)	1	专利及其它成果数	1
序号	成果名称	作者排名	期刊名称	发表时间	收录情况
1	CLICs-dependent Chloride Efflux is an Essential and Proximal Upstream Event for NLRP3 Inflammasome Activation	<b>Tiantian Tang</b> , Xueting Lang(co-first author), Congfei Xu, Jun Wang, Rongbin Zhou, Wei Jiang	Nature Communications	2017年6月1日接收	SCI 一区 IF 11.329
2	TRIM65-catalyzed ubiquitination is essential for MDA5-mediated antiviral innate immunity	Xueting Lang, <b>Tiantian Tang</b> (co-first author), Tengchuan Jin, Chen Ding, Rongbin Zhou, Wei Jiang.	Journal of Experimental Medicine	2016年12月28日	SCI 一区 IF 11.240