

“反向免疫学”与免疫功能基因的发现

冯 晨 张 建 田志刚*

(山东大学药学院, 免疫药理与免疫治疗学研究所, 济南 250012)

摘要 人类基因组测序的结束为生命科学领域展开了全新的一章. 尽管已经得到了人类基因组的序列, 但是隐藏在 DNA 序列中的功能基因, 它们之间的相互作用以及对整个机体的意义大部分有待发掘. 近些年来形成的“反向生物学”为免疫功能基因的发现、功能的研究及其应用价值提供了一套全新的技术与思路.

关键词 反向免疫学, 功能基因, 蛋白质功能检测

学科分类号 Q3

传统的“正向生物学”遵循“功能蛋白-mRNA/cDNA-Genome”的研究顺序, 首先应用生化技术获取纯化的功能蛋白, 然后借助 mRNA 逆转录得到 cDNA, 从而获得功能基因的序列并最终获取基因在染色体上的定位及结构. 在人类基因组测序工程完成后, 一些实验室开始探索新的研究功能基因的方法, 即在染色体上探测可能有潜在功能的序列, 逆向沿着“Genome-mRNA/cDNA-protein”的研究顺序进行研究, 被称之为“反向生物学”. 反向生物学的发展与大量免疫相关功能基因的发现密切相关, 有很多利用反向生物学手段发现的新基因都是具有免疫学活性的细胞因子或者调节蛋白. 本文提出“反向免疫学”的概念, 综述反向生物学技术在免疫学领域的应用.

1 功能基因的发现

人类基因组测序工作提供了大量关于人类染色体的信息. 为了从冗长复杂的染色体 DNA 序列上寻找有功能的目的基因, 需要有效的、高通量的分析技术.

1.1 基因组学方法

1.1.1 比较基因组法. 通过已知的功能基因序列在人类染色体上寻找类似序列的基因组. 这种技术主要是借助现代计算机技术, 通过数学和统计学运算法则对染色体的相似性进行比对来寻找有意义的序列. 如 tBLASTn algorithm FAST、PSI-BLAST (Position Specific Iterative BLAST), HMMER (Hidden Markov Model profiler) and SAM (Sequence

Alignment Modeler)等都是常用的运算法则. 有些公司提供在线的基因组比对(comparative genomics)服务, 如 VISTA 计算工具. IL-19 和 IL-20 的发现都是通过使用高效的运算法则, 从 GenBank 或者 TIGR 数据库中筛选功能 DNA 序列得到 cDNA 序列的.

1.1.2 利用染色体基因分布结构的特点进行新基因的探索. 基因在染色体上的分布常常是成簇的. 一些功能相同或相近的基因位于同一染色体的同一位置, 组成一个基因家族. 因此, 功能基因家族簇附近的 DNA 序列中隐藏着未知功能基因的可能性比较高. 例如, IL-21、IL-2、IL-15 的基因位于同一染色体上, 人 IL-21 基因位于染色体 4q26-27, IL-2 基因定位于 4q26-28, 两者仅相隔 180 kb, 而 IL-15 基因则位于 IL-2 和 IL-21 基因的末端, 4q31. IL-2 与 IL-21 结构非常相似, 二者受体也非常相似. IL-21R 最初作为一个新的一类细胞因子受体引起人们的注意就是因为它与 IL-2 受体的相似性^[1]. 另外 IL-10 家族基因也成簇分布于两个区域^[2,3].

1.2 转录组学方法

消减杂交与基因芯片等差异表达基因克隆技术和定量反转录 PCR(quantitative reverse-transcription PCR, QRT-PCR), 是目前在转录组学水平上进行功能基因筛选的常用手段^[4]. 基于转录组学的这些技术, 可以用来分析不同类型的细胞以及同一细胞在不同生理状态甚至是病理情况下的基因表达差异.

*通讯联系人. Tel: 0531-88381980, E-mail: ustctzg@yahoo.com.cn

收稿日期: 2006-01-09, 接受日期: 2006-01-30

借助这种基因表达差异就可以找到与疾病发生发展有关的蛋白质和基因. 这种技术由其本身的原因决定了只能是探索性的研究. 很多学者报道, 通过 RNA 印迹 (Northern blot)^[5]、统计学分析和 QRT-PCR 技术^[6]可以很好地针对 cDNA 芯片技术得到的结果进行进一步的基因确定. 近些年来一些研究者对该项技术进行改良, 北京大学的韩文玲博士将该技术改良为抑制性减数杂交技术. 首先分别以刺激细胞因子合成的刺激剂和抑制细胞因子合成的抑制剂处理细胞, 然后对两组细胞进行 EST 比较, 得到新的细胞因子候选基因. 通过该技术成功克隆了趋化素样细胞因子 1 (chemokine like factor-1, CKLF I), 并发现了至少三种不同的变体. 同时发现 CKLF1 对中性粒细胞、淋巴细胞和单核细胞有明显的趋化作用^[7].

另外有研究提出了一种基于转录组学的功能基因筛选方法——针对瞬时表达的随机杂交核苷酸文库的分析技术^[8]. 该技术主要用来研究那些可以引起凋亡, 或者与凋亡密切相关的基因. 其基本过程是, 首先构建含有随机表达 Rz (randomized ribozyme) 文库的质粒, 并用质粒转染细胞, 然后用细胞因子刺激细胞引起凋亡, 分离存活细胞中的 Rz 质粒, 得到特殊的 Rz, Rz 结合的那段序列就是要寻找与该细胞因子引起的凋亡有关的目的基因, 最后再借助生物信息学的手段进行进一步的研究. 目前这项技术已经应用于对 Fas 或者 TNF 引起的凋亡的研究中^[8,9].

1.3 蛋白质组学方法

染色体庞大的序列中只有很少一部分是真正在细胞中表达出蛋白质的基因, 并且在不同的生理状态下基因的表达水平也有所不同. 在细胞表达的蛋白质中筛选瞬时表达的蛋白质然后进行功能基因的筛选也是一条简便有效的途径. 目前常用的蛋白质组学方法是双向电泳法, 这项技术的原理是对不稳定状态(病变或药物作用下)下细胞合成的蛋白质进行双向电泳, 与正常状态下的蛋白质电泳图进行对比, 选出一些表达明显有差异的蛋白质点进行进一步分析. 最近这项技术得到了新的发展, 出现了被称为 differential in-gel electrophoresis (DIGE) 的技术——两个样本的蛋白质分别用非专一的荧光染料进行标记, 将两种蛋白质混合后在同一块凝胶上进行双向电泳. 这样可以得到相互覆盖的用两个颜色标记的图像, 进而进行分析. 利用荧光标记技术后, 双向电泳有了更高的灵敏度. 确定了特异表达的蛋

白质后再借助广谱技术进行鉴定.

肿瘤免疫是免疫学中一个重要的部分, 肿瘤免疫学与蛋白质组学相结合产生了肿瘤血清蛋白质组分析方法. 该方法以免疫学的肿瘤原理和反向免疫学中的双向电泳技术对肿瘤细胞与正常细胞相比差异表达的蛋白质进行分析, 从中找到有效的肿瘤抗原或致癌的关键基因. 目前, 国外已采用肿瘤血清蛋白质分析方法对肺癌、乳腺癌、神经母细胞瘤、肾细胞癌、肝癌及卵巢癌等多种肿瘤进行了研究, 并取得了令人鼓舞的结果^[10-14], 如 Celis 等^[15]对膀胱鳞状细胞癌(SCC)和移行细胞癌(TCC)的蛋白质组进行比较, 发现了 4 种与膀胱癌相关的蛋白质. 传统的双向电泳可以分离 2 000 种蛋白质, 用更大的凝胶板可以检测 8 500 种蛋白质^[16]. 然而如此大的通量仍然是不足的, 而且双向电泳在技术上和实验方法上仍有许多无法解决的问题, 诸如如何确定优先蛋白质分析、如何进行脂溶性膜受体的分析、如何进行样品纯化、数据的综合与分析、目标蛋白的确认与确定等等, 这些都极大地限制了双向电泳技术在功能基因发现方面的发展^[17].

1.4 通过模式生物之间的对比

物种之间的进化具有相当程度的保守性, 起重要调节作用的基因尤其如此. 一些动物模型的生物学、解剖学、遗传学和生理学等方面的特性已经有系统的理论基础. 同时, 利用动物模型研究也有繁育快、可操纵性强等优点.

有文献报道在 Alzheimer 病研究中用果蝇 *Drosophila melanogaster* (果蝇) 作为一种生物模型寻找与疾病相关的功能基因^[18]. 另外斑马鱼(zebrafish)也是一种非常好的动物模型. 与哺乳动物模型相比, zebrafish 可以更经济有效地进行目的基因确定. 需要指出的是, zebrafish 是进行鉴定血管生成抑制剂研究的非常好的模型^[19], 而血管生成抑制剂正是目前肿瘤免疫研究的一个重要方面. 预计 zebrafish 在发现抗肿瘤相关功能基因方面将会有长足的发展.

动物模型应用最多的是小鼠. 军事医学科学院在进行肿瘤相关基因研究中获得了一条在肿瘤中高表达的 ESTs(expressed sequence tags), 进行同源性比较分析时发现, 它与目前已知基因无同源性, 但是与鼠的 spindlin 基因的 3' 端高度同源, 由此认为有可能为鼠 spindlin 基因的同源基因. 该实验室最终获得了新基因的 cDNA 全长序列, 并将其命名为 spindlin1 基因, 被 GenBank 所接收^[20].

以上所提到的方法是目前进行功能基因研究的

常规方法. 这些方法从各个不同角度殊途同归地接近那些可能有重要功能的基因. 大部分情况下, 通过这些方法得到的 cDNA 序列都是一个基因的一部分或者是片段, 往往还要通过生物信息学的方法将得到的 cDNA 序列与 GenBank 进行比对才能得到完整的基因克隆.

2 候选基因的蛋白质结构及功能预测

获得候选基因序列后, 接下来要进行的工作就是推测基因表达的蛋白质的结构及生物学功能, 以便于了解候选基因表达的是一个膜蛋白或者是一个分泌蛋白、是一个结构性的蛋白质还是功能性的蛋白质或者是一个信号分子. 预测候选基因表达的蛋白质基本特性对于后续的工作有指导性意义, 是基因结构 - 蛋白质结构 - 蛋白质功能这一过程中关键的一步. 目前许多研究者使用生物信息学预测软件对蛋白质结构进行推测. 生物信息学软件通过对基因序列中一些有显著功能片段的分析, 可以大体上确定靶基因在细胞中的定位和可能的功能.

目前, 也有很多研究者使用不同的运算法则从不同的角度进行蛋白质结构预测. 分为以下几类: a. 完全基于 DNA 序列的方法, 不需要结构上的资料, 最具代表性的就是 BLAST 系列运算法则 (BLAST 或 FASTA); b. 使用模板结构信息的杂交分析运算法则 (ST02 或 3DPS); c. Meta predictors, 对各种方法所得的结构进行综合的统计学分析的运算法则 (PCO2 或 3DS3); d. 基于构象能量分析的 Practical ab initio 分析 (RBTA 或 PRCM). 有些研究人员针对不同分析法则的优点对蛋白质的不同功能区域进行分析, 取得了较好的效果. 例如, Katsushi 利用比较生物组学的方法在 16 号染色体上找到了一个新的一类细胞因子受体 (NILR), 在进行蛋白质结构预测时, 采用 ab initio gene 预测程序进行基因扫描, 使用 BLAST 运算法则用 ORFs 比照已知蛋白质, 使用 SIGNALP 预测信号序列, 使用 TMPRED (基于对跨膜序列数据库进行统计学分析的运算法则) 预测跨膜部分结构, 并克隆出该基因的功能蛋白^[1]. 现在已经确定这个蛋白质就是 IL-21 的受体. 最近的研究显示, IL-21 受体参与 TCR 活化过程中凋亡受体 PD-1 与其配体介导的信号转导途径, 具有重要的调节作用.

3 候选基因的表达及蛋白质功能检测

预测了结构和功能的蛋白质, 可以通过在细胞

中进行表达来验证蛋白质的确切功能, 进一步研究功能基因的作用方式及相关分子等.

具体研究候选蛋白的功能可采用以下的方法:

选择表达体系进行表达. 借助载体在细胞中表达出完整的蛋白质结构是检测蛋白质功能的一个非常有效的方法, 可以采用真核或原核表达体系来表达目的蛋白. 但一般来说, 原核体系表达目的蛋白是将功能基因嵌入质粒中进行扩增, 该体系所表达的蛋白质结构与天然蛋白质结构有一定区别, 所以用原核体系研究真核细胞基因的意义不大. 真核系统有着极其复杂的调控机制, 这使得操纵基因表达和检测蛋白质功能变得极为复杂. 因此, 在真核系统中我们往往借助其他手段强化功能基因的效果, 例如: a. 使用小干扰 RNA 造成特定基因的下调、基因沉默甚至敲除基因, 观察细胞的变化; b. 过度表达该基因的野生型或者突变型; c. 造成目的蛋白的药理学紊乱. 这些方法是常规的用作蛋白质功能检测的方法, 也是发现已知蛋白质新功能的手段.

除去在细胞水平进行的研究, 我们也可以借助构建转基因动物的整体模型进行研究. 将功能基因插入合适的载体中并转入动物的受精卵中来培育转基因动物. 例如 Blumberg 等^[2]在角质形成细胞的 cDNA 文库中发现了新的细胞因子 IL-20, 并培育了 IL-20 高表达的转基因小鼠. 转基因小鼠皮肤表现出异常的角蛋白表达并在出生数天内死亡. 皮肤病理切片与银屑病患者皮肤病理改变极为相似, 由此推断 IL-20 的主要靶器官是皮肤, 有促进炎症细胞在表皮聚集、引起皮肤炎症和促进皮肤修复、调节局部免疫细胞功能的作用. 与此技术相对应的是构建基因敲除动物模型, 其中基因敲除小鼠最常见. 目前基因敲除小鼠已经应用于高通量的基因功能研究.

4 “反向免疫学”的应用与前景

“反向免疫学”发现功能基因的主要目的是将它应用于医药领域及疾病治疗. 通过“反向免疫学”发现的新功能基因多数是细胞因子类的蛋白质, 是调节机体的免疫功能或在疾病发生发展起重要作用的功能蛋白, 因而具有很高的药用价值. 例如用 IFN α 、IFN γ 、G-CSF 治疗感染和传染病, 用 IL-2、IFN α 治疗肿瘤, 用细胞因子抑制剂 (如 anti-TNF α) 和可溶性细胞因子受体 (如 IL-1、TNF α) 治疗炎症反应引起的疾病等. 细胞因子也可在体外用于肿瘤的过继免疫治疗, 刺激已经造成肿瘤耐受病人的免疫系统发挥更好的抗癌作用. 另外, 与肿瘤专一性

相关的、非致病蛋白若可以引起免疫系统对肿瘤的攻击, 则必将成为诱人的肿瘤疫苗. 例如, 目前有一个正在 I 期临床试验阶段通过诱导 WT1(Wilms' tumor gene) 肽段引起专一的 T 细胞细胞毒作用的疫苗^[22].

新的免疫功能基因应用于医药学需要先阐明该基因的各项功能, 需要进行长期的基础研究积累. 同时, 实现功能基因的应用价值, 工业化规模生产也是关键的环节, 在这方面有一些非常成功的例子可供参考. Chinese National Human Genome Center 借助 cDNA 芯片技术通过对 HHC (human hepatocellular carcinoma) 和非癌症的肝细胞基因表达测序的比较, 筛选出 2 253 个基因作为候选功能基因, 并对其的一部分基因进行半定量 RT-PCR 分析, 最终发现了一个与肝癌密切相关的基因^[23]. 研究人员也展开了肝癌治疗方面的研究, 相信该新基因的发现将会引出一系列针对肝癌的崭新的治疗方案. 另一项试验则是针对基因组中 AREs

(adenylate uridylate-rich sequence elements) 的探索实验. 体内许多关键性的生化过程(如细胞增殖、信号转换、针对外源物质刺激的反应等)是借助顺势表达元件调控的, 其特征之一就是表达半衰期较短的 mRNA 并通过该 mRNA 调控下游基因的表达. 该实验通过精密的计算手段描绘这些基因, 并利用 3'UTR-specific ARE 对整个基因组进行探测, 建立了一个 ARE 基因数据库. 该方法对于研究疾病发生的特异性有重要意义^[24]. 同时利用激光捕获微解剖技术从口腔鳞片细胞癌病人身上得到纯度极高的细胞群体, 进行 cDNA 芯片分析, 发现了 132 个新基因, 并且探索了在 OSCC (oral squamous cell carcinomas) 组织建立高质量、具有代表性的 cDNA 文库的方法^[25].

随着人类基因序列的全面解密, 生命科学的发展进入了一个新的里程. 与“正向生物学”相对比, “反向免疫学”直接从基因水平出发, 寻找功能基因, 大大缩短了科学与应用的距离(图 1). 在免

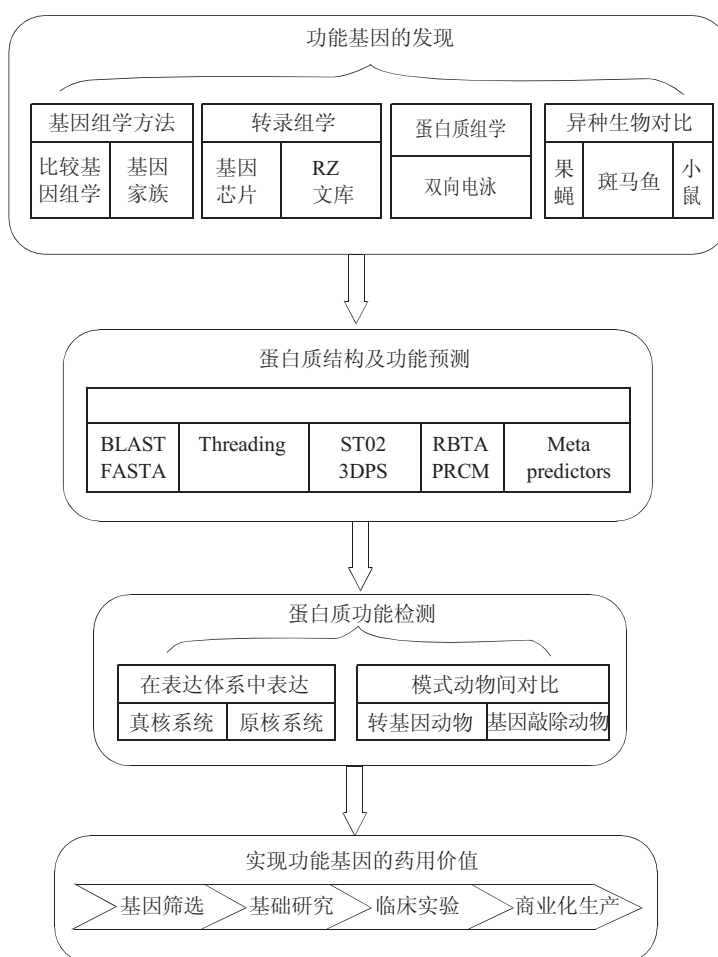


Fig. 1 Approaches for target gene discovery and validation

图 1 “反向免疫学”技术流程图

疫学领域, 通过反向免疫学技术发现了大批的新功能基因并促进了免疫学的进步, 为肿瘤、自身免疫学疾病、移植等免疫学领域的发展增添了新的内容 (表 1). 虽然一些关键的技术和方法仍待改良, 然而随着这些技术的逐步完善, “反向免疫学” 定会发挥越来越重要的作用.

Table 1 Part of the immoral function genes discovered by reverse-immunology
表 1 “反向免疫学” 技术发现的部分免疫功能基因

方法	发现的新基因	参考文献
基因组学:		
比较基因组	IL-19、IL-20、IL-22 结合蛋白	[26], [23], [27]
基因家族	IL-21R	[1]
转录组学:		
消减杂交	CKLF1-4, 癌症相关基因, TFAR19, IL-TIF (IL-10-related T cell-derived inducible factor), ak155, IL-24	[7], [23], [24], [25], [28], [3], [29], [30]
Rz 文库	Fas、TNF 相关凋亡基因	[8], [9]
蛋白质组学:		
双向电泳	癌症相关蛋白	[10~15]
异种生物对比:		
模式生物	Alzheimer病相关基因, spindlin1 基因	[18], [20]

参 考 文 献

1 Ozaki K, Kikly K, Michalovich D, *et al.* Cloning of a type I cytokine receptor most related to the IL-2 receptor β chain. *Proc Natl Acad Sci USA.*, 2000, **97** (21): 11439~11444

2 Gallagher G, Dickensheets H, Eskdale J, *et al.* Cloning, expression and initial characterization of interleukin-19 (IL-19), a novel homologue of human interleukin-10 (IL-10). *Genes Immun*, 2000, **1** (7): 442~450

3 Dumoutier L, Louahed J, Renauld J C. Cloning and characterization of IL-10-related T cell-derived inducible factor (IL-TIF), a novel cytokine structurally related to IL-10 and inducible by IL-9. *J Immunol*, 2000, **164** (4): 1814~1819

4 Brazeau D A. Combining genome-wide and targeted gene expression profiling in drug discovery: microarrays and real-time PCR. *Drug Discov Today*, 2004, **9** (19): 838~845

5 Taniguchi M, Miura K, Iwao H, *et al.* Quantitative assessment of DNA microarrays: comparison with Northern blots. *Genomics*, 2001, **71** (1): 34~39

6 Yuen, T, Wurmbach E, Pfeffer R L, *et al.* Accuracy and calibration of commercial oligonucleotide and custom cDNA microarrays. *Nucleic Acids Res*, 2002, **30** (10): 48

7 Han W, Luo Y, Tang J, *et al.* Molecular cloning and characterization of chemokine-like factor1 (CKLF1), a novel human cytokine with unique structure and potential chemotactic activity. *J Biochem*, 2001, **357** (1): 127~135

8 Kawasaki H, Taira K. A functional gene discovery in the Fas-mediated pathway to apoptosis by analysis of transiently expressed randomized hybrid-ribozyme libraries. *Nucleic Acids Res*, 2002, **30** (16): 3609~3614

9 Takagi Y, Suyama E, Kawasaki H, *et al.* Mechanism of action of hammerhead ribozymes and their applications *in vivo*: rapid identification of functional genes in the post-genome era by novel hybrid ribozyme libraries. *Biochem Soc Trans*, 2002, **30** (6): 1145~1149

10 Kellner R, Lichtenfels R, Atkins D, *et al.* Targeting of tumor associated antigens in renal cell carcinoma using proteome-based analysis and their clinical significance. *Proteomics*, 2002, **2** (12): 1743~1751

11 Klade C S, Voss T, Krystek E, *et al.* Identification of tumor antigens in renal cell carcinoma by serological proteome analysis. *Proteomics*, 2001, **1** (7): 890~898

12 Prasannan L, Misek D E, Hinderer R, *et al.* Identification of beta-tubulin isoforms as tumor antigens in neuroblastoma. *Clin Cancer Res*, 2000, **6** (10): 3439~3956

13 Le Naour F, Misek D E, Krause M C, *et al.* proteomics-based identification of RS/DJ-1 as a novel circulating tumor antigen in breast cancer. *Clin Cancer Res*, 2001, **7** (11): 3328~3335

14 Brichory F, Beer D, Le Naour F, *et al.* Proteomics-based identification of protein gene product 9.5 as a tumor antigen that induces a humoral immune response in lung cancer. *Cancer Res*, 2001, **61** (21): 7908~7912

15 Celis J E, Wolf H, Ostergaard M. Bladder squamous cell carcinoma biomarkers derived from proteomics. *Electrophoresis*, 2000, **21** (11): 2115~2121

16 Klose J, Nock C, Herrmann M, *et al.* Genetic analysis of the mouse brain proteome. *Nat Genet*, 2002, **30** (4): 385~393

17 Kopeck K K, Bozyczko-Coyne D, Williams M. Target identification and validation in drug discovery: the role of proteomics. *Biochem Pharmacol*, 2005, **69** (8): 1133~1139

- 18 Finelli A, Kelkar A, Song H J, *et al.* A model for studying Alzheimer's A β 42-induced toxicity in *Drosophila melanogaster*. *Mol Cell Neurosci*, 2004, **26** (3): 365~375
- 19 Stern H M, Li Z. Cancer genetics and drug discovery in the zebrafish. *Nat Rev Cancer*, 2003, **3** (7): 533~539
- 20 Yue W, Sun L, Li C, *et al.* Screening, cloning and mechanism study of new ovarian cancer related genes. *J Tumor Marker Oncology*, 2001, **16** (4): 257
- 21 Blumberg H, Conklin D, Xu W F, *et al.* Interleukin 20: discovery, receptor identification, and role in epidermal function. *Cell*, 2001, **104** (1): 9~19
- 22 Oka Y, Tsuboi A, Taguchi T, *et al.* Induction of WT1 (Wilms' tumor gene)-specific cytotoxic T lymphocytes by WT1 peptide vaccine and the resultant cancer regression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101** (38): 13885~13890
- 23 Xu X R, Huang J, Xu Z G, *et al.* Insight into hepatocellular carcinogenesis at transcriptome level by comparing gene expression profiles of hepatocellular carcinoma with those of corresponding noncancerous liver. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98** (26): 15089~15094
- 24 Khabar K S, Bakheet T, Williams B R. AU-rich transient response transcripts in the human genome: expressed sequence tag clustering and gene discovery approach. *Genomics*, 2005, **85** (2): 165~175
- 25 Leethanakul C, Patel V, Gillespie J, *et al.* Gene expression profiles in squamous cell carcinomas of the oral cavity: use of laser capture microdissection for the construction and analysis of stage-specific cDNA libraries. *Oral Oncology*, 2000, **36** (5): 474~483
- 26 Gallagher G, Dickensheets H, Eskdale J, *et al.* Cloning, expression and initial characterisation of interleukin-19 (IL-19), a novel homologue of human interleukin-10 (IL-10). *Genes Immun*, 2000, **1** (7): 442~450
- 27 Dumoutier L, Lejeune D, Colau D, *et al.* Cloning and characterization of IL-22 binding protein, a natural antagonist of IL-10-related T cell-derived inducibleFactor/IL-22. *J Immunol*, 2001, **166** (12): 7090~7095
- 28 Liu H, Wang Y, Zhang Y, *et al.* TFAR19, a novel apoptosis-related gene cloned from human leukemia cell line TF-1, could enhance apoptosis of some tumor cells induced by growth factor withdrawal. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, **254** (1): 203~210
- 29 Knappe A, Hor S, Wittmann S, *et al.* Induction of a novel cellular homolog of interleukin-10, AK155, by transformation of T lymphocytes with herpesvirus saimiri. *J Virol*, 2000, **74** (8): 3881~3887
- 30 Jiang H, Su Z Z, Lin J J, *et al.* The melanoma differentiation associated gene mda-7 suppresses cancer cell growth. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, **93** (17): 9160~9165

“Reverse Immunology” and The Discovery of Immune-related Functional Genes

FENG Chen, ZHANG Jian, TIAN Zhi-Gang*

(Shandong University, Institute of Immunopharmacology and Immunotherapy, Jinan 250012, China)

Abstract The completion of sequencing human genome creates a new era of biological science and technology. Although the sequence of the human genome has been known, it is still hard to rapidly explore the whole functional genes, especially, their interaction with each other and the meaning to the body. However, the “reverse biology” which comes into being in the recent years provides us a series of novel ideas and technologies for discovering new functional gene, among which the immune-related genes have attracted more attentions, clarifying how functional gene works and their potential value in application.

Key words reverse immunology, functional gene, immune protein, drug discovery

*Corresponding author . Tel: 86-531-88381980, E-mail: ustctzg@yahoo.com.cn

Received: January 9, 2006 Accepted: January 30, 2006