

DOI:10.16781/j.0258-879x.2017.06.0769

• 综述 •

## 蛋白磷酸酶在抗病毒天然免疫应答中的调控作用

张贇恺,周庆卿,陈祥,刘星光\*

第二军医大学免疫学研究所暨医学免疫学国家重点实验室,上海 200433

**[摘要]** 真核细胞中蛋白磷酸酶(protein phosphatase)参与细胞分裂、凋亡,调控细胞周期,参与许多信号转导过程并发挥重要生物学功能。在天然免疫应答中,当病毒入侵机体后,多种蛋白磷酸酶能够通过控制其中关键蛋白的磷酸化水平,调控抗病毒免疫应答反应。本文将分别介绍丝/苏氨酸蛋白磷酸酶、酪氨酸蛋白磷酸酶和脂类磷酸酶在抗病毒天然免疫应答中的调控作用。

**[关键词]** 蛋白磷酸酶; I型干扰素; 抗病毒反应; 天然免疫

**[中图分类号]** R 392.12 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2017)06-0769-05

### Role of protein phosphatase in regulating antiviral innate immune response

ZHANG Yun-kai, ZHOU Qing-qing, CHEN Xiang, LIU Xing-guang\*

National Key Laboratory of Medical Immunology &amp; Institute of Immunology, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

**[Abstract]** Protein phosphatases play critical roles in regulating cell division, cell apoptosis, and cell cycle in eukaryotic cells, participating in numerous signal transduction processes and exerting a large amount of significant biological functions. A variety of protein phosphatases are identified to maintain the phosphorylation level of key proteins with a moderate level in the antiviral innate immune response to virus infection. In this paper, we reviewed the roles of serine/threonine protein phosphatases, tyrosine protein phosphatases, and lipid phosphatases in regulating antiviral innate immune responses.

**[Key words]** protein phosphatase; interferon type I; antiviral responses; natural immunity

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2017, 38(6): 769-773]

蛋白质的可逆磷酸化是真核细胞中最为普遍和重要的一种共价修饰,影响着蛋白质的活性、稳定性及其折叠,参与细胞增殖、分裂及凋亡等,并作为“分子开关”在细胞信号转导中发挥重要的生理作用<sup>[1]</sup>。传统观念认为,蛋白质磷酸化水平主要由蛋白激酶决定,而磷酸酶只是逆转激酶的功能。然而随着对蛋白磷酸酶了解的不断加深,人们发现并逐渐认识到蛋白磷酸酶在调节蛋白质磷酸化的稳态水平中发挥同样重要的生物学功能。有趣的是,许多蛋白磷酸酶在细胞某区域高表达,甚至仅在该区域表达,这就意味着它们可以特异性、高效地去磷酸化关键底物,参与各式各样的胞内活动及许多重要的信号转导过程。目前研究证实,蛋白磷酸酶在造血细胞分化、髓系细胞和淋巴细胞发育增殖以及细胞因子受体信号、B细胞

受体(B cell receptor, BCR)、T细胞受体(T cell receptor, TCR)和Fc受体(Fc receptor, FCR)信号活化过程中发挥关键性作用<sup>[2-3]</sup>。

近年来,蛋白磷酸酶参与抗病毒天然免疫应答的调控功能受到广泛关注。宿主细胞通过模式识别受体(pattern-recognition receptor, PRR)特异性识别病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)识别病毒的存在。PRR的激活触发下游信号级联反应,快速产生大量I型干扰素(interferon type I, IFN-I)和促炎症细胞因子从而清除入侵的病毒。IFN-I能够通过激活JAK和STAT信号通路,促进大量干扰素诱导基因(interferon-stimulated gene, ISG)表达。这种作用主要受到核转录因子 $\kappa$ B(nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)

**[收稿日期]** 2016-12-10 **[接受日期]** 2017-02-21

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81422021)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81422021)。

**[作者简介]** 张贇恺,硕士生。E-mail: hello\_zyk@icloud.com

\*通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-81871002, E-mail: liuxg@immunol.org

和干扰素调节因子(interferon regulatory factor, IRF)3及IRF7的调节,前者的激活需要I $\kappa$ B激酶(I $\kappa$ B kinase, IKK)催化的I $\kappa$ B磷酸化,抑制其多聚泛素化及溶酶体依赖的蛋白降解途径,最终释放NF- $\kappa$ B入核发挥调控下游基因转录;而IKK相关激酶TBK1(TANK binding kinase 1)和IKK $\epsilon$ 催化后两者磷酸化,随后经过同源二聚化并发生核转位,启动IFN- $\alpha$ 的转录<sup>[4-5]</sup>。蛋白磷酸酶能下调包括以上多个蛋白在内的关键信号分子的磷酸化水平,并对其活性和功能进行调控,参与调控抗病毒天然免疫应答,在抵抗病毒感染过程中扮演重要角色。

蛋白质磷酸化可以发生在多种氨基酸上,以丝氨酸最多,还包括苏氨酸、酪氨酸等含羟基的氨基酸,使蛋白质结构发生变化,从而改变活性。根据发生脱磷酸化的肽链上的氨基酸种类不同,蛋白磷酸酶主要分为丝/苏氨酸蛋白磷酸酶、酪氨酸蛋白磷酸酶和双重特异性蛋白磷酸酶(dual specificity protein phosphatase, DSP)<sup>[6-7]</sup>。DSP既能使丝氨酸和苏氨酸脱磷酸化,又能使酪氨酸发生脱磷酸化反应。此外,还有一类蛋白磷酸酶能催化磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸发生去磷酸化,例如含SH2结构域的II型肌醇5'磷酸酶(SHIP)、磷酸酶与张力蛋白同源物基因(PTEN)等,被称为脂类磷酸酶。

## 1 丝/苏氨酸蛋白磷酸酶家族

丝/苏氨酸蛋白磷酸酶是蛋白磷酸酶中拥有最多成员的一个家族,它是以前述丝氨酸、苏氨酸为特异性底物的蛋白磷酸酶家族,催化机制相似,但根据分子结构分为3类:磷酸化丝/苏氨酸残基蛋白磷酸酶(phosphoserine and phosphothreonine residues phosphatase, PPP),以1型(PP1)、2A型(PP2A)、2B型(PP2B)为代表;金属离子依赖的磷酸化丝/苏氨酸残基蛋白磷酸酶(metal dependent phosphoserine and phosphothreonine residues phosphatase, PPM),以2C型(PP2C)为代表;基于天冬氨酸的蛋白磷酸酶(aspartate-based phosphatases),以FCP/SCP为代表。

1.1 PP1 PP1是最具代表性的PPP,广泛存在于真核细胞中。通过使蛋白质肽链上的丝氨酸残基或苏氨酸残基发生去磷酸化调控多种真核细胞的细胞活动,包括细胞分裂、凋亡,蛋白质合成,代谢,细胞骨架的重组,以及膜受体和通道的调节等<sup>[8]</sup>。

Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)和维甲酸诱导基因1(retinoic acid-inducible gene 1, RIG-1)

样受体(RIG-1 like receptor, RLR)的信号活化均可以使PP1的活性降低。在巨噬细胞中,PP1扮演IRF3磷酸酶的角色,直接与IRF3结合抑制IRF3上Ser396和Ser385的磷酸化,从而负向调控IRF3的转录活性,最终导致IFN- $\alpha$ 的产生减少<sup>[9]</sup>。例如,裂谷热病毒(Rift Valley fever virus, RVFV)感染时,PP1在病毒生命周期的早期可以增强病毒RNA的复制,因此PP1被视为此类病毒感染的一个治疗靶点<sup>[10]</sup>。

此外研究表明,在识别RNA病毒(包括流感病毒、登革热病毒、小RNA病毒)的过程中,PP1 $\alpha$ 和PP1可以通过去磷酸化RNA识别受体RIG-1和黑素瘤分化相关基因5(melanoma differentiation-associated gene 5, MDA5)的caspase募集结构域(caspase recruitment domain, CARD),使其激活并促进IFN诱导基因的表达,最终达到干扰RNA病毒复制并将其清除的目的<sup>[11]</sup>。

1.2 PP2A PP2包括PP2A、PP2B、PP2C,和PP1一样作为控制蛋白质磷酸化水平的主要磷酸酶,共同调控真核细胞的细胞活动。PP2A几乎存在于所有种类的细胞中,是一种重要的肿瘤抑制因子,在细胞增殖和死亡、细胞迁移、细胞骨架运动、细胞周期的控制和众多的信号通路的调控中发挥至关重要的作用<sup>[12]</sup>。

在TLR3/4信号活化后,接头蛋白活化的蛋白激酶C受体1(receptor for activated C kinase 1, RACK1)招募蛋白磷酸酶PP2A形成PP2A-RACK1复合物,使IRF3去磷酸化并降解,终止IRF3-IFN- $\alpha$ 信号通路<sup>[13]</sup>。此外,PP2A被发现能与50多种蛋白发生作用,影响多种转录因子的活性,包括p38、p53和NF- $\kappa$ B等<sup>[14]</sup>。H1N1和H9N2/G1病毒感染时,PP2A能够抑制p38的激活以及丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路的多个下游激酶。许多病毒利用这种抑制功能靶向PP2A中和宿主的抗病毒反应,以实现免疫逃逸。

PP2A催化亚基(PP2A catalytic subunit, PP2Ac)的翻译后修饰可以调节其活性,307位的酪氨酸被磷酸化可以导致其失活。PP2Ac表达的上调能够抑制JAK/STAT信号通路和IFN- $\alpha$ 信号通路,从而中和早期的免疫应答、促进丙型肝炎病毒的复制<sup>[15]</sup>。这一发现表明PP2A在慢性感染中发挥重要作用。

1.3 PPM1B PPM1B(protein phosphatase,

Mg<sup>2+</sup>/Mn<sup>2+</sup> dependent 1B)是丝/苏氨酸蛋白磷酸酶 PPM/PP2C 家族中的一员,由 *PPM1B* 基因编码。研究表明 PPM1B 可以作用于 IKK,扮演 IKK 磷酸酶的角色,从而负向调节 TNF- $\alpha$  诱导的 NF- $\kappa$ B 活性<sup>[16]</sup>。PPM1B 在识别 RNA 病毒感染后能够直接结合 IKK 相关激酶 TBK1,通过使 TBK1 的 Ser172 去磷酸化,终止 TBK1 介导的 IRF3 激活,为病毒的复制提供条件<sup>[17]</sup>。以上结果证明,PPM1B 能够负向调控 IKK 和 IKK 相关激酶 TBK1 的激活,从而限制这些激酶介导的抗病毒天然免疫应答。

尽管 PPM1A 和 PPM1B 在氨基酸序列上的相似性高达 76%,但有趣的是,PPM1B 在抑制 TBK1 诱导的 IFN- $\beta$  产生和 IRF3 磷酸化上发挥更大的作用<sup>[18]</sup>。这些现象显示二者的生物学功能截然不同。Li 等<sup>[19]</sup>研究证实,PPM1A 可以通过使 STING 和 TBK1 去磷酸化而失活,最终减少 IFN- I 的产生并抑制 STING 介导的抗病毒反应。综上,PPM1B 在抗病毒天然免疫应答中发挥重要的负向调控作用。

## 2 酪氨酸蛋白磷酸酶家族

酪氨酸蛋白磷酸酶是以酪氨酸为特异性底物的蛋白磷酸酶,具有代表性的酪氨酸磷酸酶有含 SH2 结构域的蛋白酪氨酸磷酸酶 (SH2-containing protein tyrosine phosphatase, SHP)-1、SHP-2、CD45 等。在其活性位点上的半胱氨酸能与特异性酪氨酸磷酸底物之间形成共价体,是酪氨酸蛋白磷酸酶家族的特点。酪氨酸蛋白磷酸酶具有受体样跨膜结构,可以在信号转导中发挥独特的生物学功能。酪氨酸蛋白磷酸酶的二聚体化、磷酸化和可逆的氧化作用均可调节其自身活性<sup>[20]</sup>。

2.1 SHP-1 SHP-1 由 *Ptpn6* 基因编码,拥有 595 个氨基酸残基,包括 2 个 N 端 SH2 结构域、1 个催化区和 1 个含 2 个可磷酸化酪氨酸残基的 C 端尾,主要表达于造血干细胞中,而在上皮细胞中表达极低<sup>[21]</sup>。

在天然免疫应答中,可识别 PAMP 的 TLR 活化并招募接头分子髓样分化因子 88 (MyD88)、白介素 (interleukin, IL)-1 受体相关激酶 (IRAK) 和肿瘤坏死因子受体相关因子 (TRAF),继而触发大量胞内信号级联反应,包括 MAPK 信号通路和 NF- $\kappa$ B 信号通路<sup>[22]</sup>。SHP-1 对炎症细胞因子和 IFN- I 发挥不同的调控作用。一方面,SH P-1 能够直接使 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 去磷酸化从而阻止它们的激活,负向调控 TLR 介导的炎症细胞因子如肿瘤坏死因子

$\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 和 IL-6 的产生。另一方面,SH P-1 促进 IFN- I 的产生,其机制是抑制 IRAK1 的活性。IRAK1 与 MyD88、TIR 基域接头分子 (TRIF)、RIG-1 的激活有关,SH P-1 能够直接与 IRAK1 结构域的 ITIM 序列相结合,抑制其活性,最终上调 TLR 和 RIG-1 诱导的 IFN- I 的产生<sup>[23]</sup>。由此可见,在天然免疫应答中,SH P-1 通过调控炎症细胞因子和 IFN- I 的表达,协调抗病毒反应的强度。

2.2 SHP-2 SHP-2 由 *Ptpn11* 基因编码,在进化上相对保守,在结构上与 SHP-1 相似,由 N 端 2 个 SH2 区、1 个中心催化结构域和 1 个 C 端尾组成<sup>[24]</sup>。与 SHP-1 不同的是,SH P-2 表达于多种哺乳动物的组织和细胞中,特别是高表达于各种肿瘤组织中,包括乳腺癌、宫颈癌和淋巴瘤等。此外,SH P-1 是许多细胞信号通路的负向调控因子,而 SH P-2 则促进细胞增殖、分化和生长<sup>[25]</sup>。

当 TLR3/4 信号活化时,SH P-2 负向调控 TRIF 依赖的 IFN- I 的产生,同时选择性抑制 TLR3 介导的炎症细胞因子产生。SH P-2 下调宫颈癌中 IFN- $\beta$  的表达和信号转导,进而促进肿瘤的发展<sup>[26]</sup>。SH P-2 对抗病毒天然免疫应答的负向调控作用不依赖于它的酪氨酸蛋白磷酸酶活性,而是通过 C 端直接结合 TBK1 结构域,阻止 TBK1 介导的下游底物磷酸化,从而发挥抑制功能<sup>[27]</sup>。

值得注意的是,SH P-2 不仅与 SH P-1 发挥相反的调控功能,而且前者对后者的表达具有抑制作用,在天然免疫应答的调控中发挥主导作用。研究发现,在小鼠胚胎成纤维细胞 (mouse embryonic fibroblast, MEF) 中,SH P-2 通过激活 STAT1 下调 *Ptpn6* 表达,拮抗 SH P-1 介导 IFN- I 的产生<sup>[28]</sup>。这种拮抗作用可能是由于它们序列相似性低和底物特异性不同所致。总之,SH P-1 和 SH P-2 在抗病毒免疫中不同的调控作用已被初步阐述,然而两者之间的相互联系及作用方式仍有待明确。

## 3 脂类磷酸酶家族

除了使含羟基的丝/苏氨酸和酪氨酸等底物发生去磷酸化,蛋白磷酸酶也催化以脂质为底物的脱磷酸化反应,这类蛋白磷酸酶被称为脂类磷酸酶。脂类磷酸酶可以调控细胞的胞内活动,影响细胞的增殖、分化、凋亡等生物学功能。尤其是脂类磷酸酶 PTEN 因其对肿瘤细胞的抑制作用而得到关注。近年来,脂类磷酸酶调控天然免疫应答的非经典功能

受到越来越多的关注。

脂类磷酸酶 PTEN 的编码基因是突变频率最高的一种肿瘤抑制因子编码基因。PTEN 既能发挥脂类磷酸酶的催化活性,催化磷脂酰肌醇去磷酸化,又能发挥蛋白磷酸酶的催化活性,使酪氨酸发生去磷酸化<sup>[29]</sup>。PTEN 的脂类磷酸酶活性能够拮抗 PI3K/Akt 信号通路,参与细胞活动的调节,并在抑制肿瘤发生、发展中发挥重要作用<sup>[30]</sup>。

此外,PTEN 在抗微生物天然免疫应答,尤其是抗病毒反应中至关重要。使用 RNA 病毒水泡口炎病毒(vesicular stomatitis virus, VSV) 感染 PTEN 缺陷的巨噬细胞,发现 *Ifn1* 和 *Irf7* 的 mRNA 水平上升,其抗病毒反应较对照组更明显。同时,PTEN 使磷脂酰肌醇去磷酸化拮抗 PI3K/Akt 通路,有效抑制 TLR4 介导的抗病毒反应,促进病毒的复制,证实 PTEN 具有下调抗病毒免疫应答的负向调控功能<sup>[31]</sup>。

最新研究证明,IRF3 是 PTEN 发挥磷酸酶活性的特异性底物,PTEN 通过使 IRF3 的 Ser97 发生磷酸化,激活 IRF3 并控制其入核<sup>[32]</sup>。既往研究认为 IRF3 的 C 端磷酸化、二聚体化是其激活的主要方式,PTEN 调控抗病毒天然免疫应答作用的发现证明其 N 端的去磷酸化也可以激活 IRF3,控制 IRF3 的入核,发挥转录作用,极大地丰富了对调控 IFN- $\alpha$  产生机制的认识<sup>[33]</sup>。

#### 4 展 望

随着对不同蛋白磷酸酶研究的逐步加深,其对抗病毒天然免疫应答的调控作用逐渐得到关注和重视。蛋白磷酸酶参与免疫调控的重大发现丰富了免疫应答的调控网络,一方面可为自身免疫性疾病的临床治疗提供新的治疗靶点,另一方面也为解决病毒免疫逃逸、抵抗病毒感染提供理论基础。然而,目前仍存在许多未解之谜:蛋白磷酸酶在 DNA 病毒诱导的抗病毒反应中是否同样发挥调控作用? 已知的蛋白磷酸酶都在胞质中发挥调节作用,在核内是否存在其他有调控功能的磷酸酶? 病毒感染引起蛋白磷酸酶的时相变化,它所催化的蛋白磷酸化水平在病毒感染不同时期也呈现动态变化,这种蛋白质的可逆磷酸化在信号通路中有何种意义? 在调控抗病毒天然免疫应答的过程中,蛋白磷酸酶是否存在催化去磷酸化以外的非经典功能,以发挥免疫调节的作用? 多个蛋白磷酸酶发挥作用的信号通路和信号分子存在很多共同点和交汇点,它们之间存在怎样的相互作用及如何共同决定免疫应答的效应和结

局? 这些难题都将伴随对更多蛋白磷酸酶作用靶分子的明确、作用机制和相互作用的深入研究而逐步被阐明。

#### [参 考 文 献]

- [1] FISCHER E H. Cellular regulation by protein phosphorylation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 430: 865-867.
- [2] HUMPHREY S J, JAMES D E, MANN M. Protein phosphorylation: a major switch mechanism for metabolic regulation[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2015, 26: 676-687.
- [3] DOODY K M, BOURDEAU A, TREMBLAY M L. T-cell protein tyrosine phosphatase is a key regulator in immune cell signaling: lessons from the knockout mouse model and implications in human disease[J]. *Immunol Rev*, 2009, 22: 325-341.
- [4] BRUBAKER S W, BONHAM K S, ZANONI I, KAGAN J C. Innate immune pattern recognition: a cell biological perspective[J]. *Annu Rev Immunol*, 2015, 33: 257-290.
- [5] TAKEUCHI O, AKIRA S. Pattern recognition receptors and inflammation[J]. *Cell*, 2010, 140: 805-820.
- [6] BASTAN R, ESKANDARI N, SABZGHABAEI A M, MANIAN M. Serine/threonine phosphatases: classification, roles and pharmacological regulation[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2014, 27: 473-484.
- [7] TABERNERO L, ARICESCU A R, JONES E Y, SZEDLACSEK S E. Protein tyrosine phosphatases: structure-function relationships[J]. *FEBS J*, 2008, 275: 867-882.
- [8] REBELO S, SANTOS M, MARTINS F, DA CRUZ E SILVA E F, DA CRUZ E SILVA O A. Protein phosphatase 1 is a key player in nuclear events[J]. *Cell Signal*, 2015, 27: 2589-2598.
- [9] GU M, ZHANG T, LIN W, LIU Z, LAI R, XIA D, et al. Protein phosphatase PP1 negatively regulates the Toll-like receptor- and RIG-1-like receptor-triggered production of type I interferon by inhibiting IRF3 phosphorylation at serines 396 and 385 in macrophage[J]. *Cell Signal*, 2014, 26: 2930-2939.
- [10] BAER A, SHAFAGATI N, BENEDICT A, AMMOSOVA T, IVANOV A, HAKAMI R M, et al. Protein phosphatase-1 regulates Rift Valley fever virus replication[J]. *Antiviral Res*, 2016, 127: 79-89.
- [11] WIES E, WANG M K, MAHARAJ N P, CHEN K, ZHOU S, FINBERG R W, et al. Dephosphorylation of the RNA sensors RIG-1 and MDA5 by the

- phosphatase PP1 is essential for innate immune signaling[J]. *Immunity*, 2013, 38: 437-449.
- [12] SANGODKAR J, FARRINGTON C C, McCLINCH K, GALSKEY M D, KASTRINSKY D B, NARLA G. All roads lead to PP2A; exploiting the therapeutic potential of this phosphatase[J]. *FEBS J*, 2016, 283: 1004-1024.
- [13] LONG L, DENG Y, YAO F, GUAN D, FENG Y, JIANG H, et al. Recruitment of phosphatase PP2A by RACK1 adaptor protein deactivates transcription factor IRF3 and limits type I interferon signaling [J]. *Immunity*, 2014, 40: 515-529.
- [14] LAW A H, TAM A H, LEE D C, LAU A S. A role for protein phosphatase 2A in regulating p38 mitogen activated protein kinase activation and tumor necrosis factor- $\alpha$  expression during influenza virus infection[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14: 7327-7340.
- [15] SHANKER V, TRINCUCCI G, HEIM H M, DUONG H T. Protein phosphatase 2A impairs IFN $\alpha$ -induced antiviral activity against the hepatitis C virus through the inhibition of STAT1 tyrosine phosphorylation[J]. *J Viral Hepat*, 2013, 20: 612-621.
- [16] SUN W, YU Y, DOTTI G, SHEN T, TAN X, SAVOLDO B, et al. PPM1A and PPM1B act as IKK $\beta$  phosphatases to terminate TNF $\alpha$ -induced IKK $\beta$ -NF- $\kappa$ B activation[J]. *Cell Signal*, 2009, 21: 95-102.
- [17] ZHAO Y, LIANG L, FAN Y, SUN S, AN L, SHI Z, et al. PPM1B negatively regulates antiviral response via dephosphorylating TBK1[J]. *Cell Signal*, 2012, 24: 2197-2204.
- [18] YANG X, TENG Y, HOU N, FAN X, CHENG X, LI J, et al. Delayed re-epithelialization in *Ppm1a* gene-deficient mice is mediated by enhanced activation of Smad2[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286: 42267-42273.
- [19] LI Z, LIU G, SUN L, TENG Y, GUO X, JIA J, et al. PPM1A regulates antiviral signaling by antagonizing TBK1-mediated STING phosphorylation and aggregation [J/OL]. *PLoS Pathog*, 2015, 11: e1004783. doi: 10.1371/journal.ppat.1004783.
- [20] ZHANG Z Y. Protein tyrosine phosphatases; structure and function, substrate specificity, and inhibitor development[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2002, 42: 209-234.
- [21] SHARMA Y, BASHIR S, BHARDWAJ P, AHMAD A, KHAN F. Protein tyrosine phosphatase SHP-1; resurgence as new drug target for human autoimmune disorders[J]. *Immunol Res*, 2016, 64: 804-819.
- [22] ZHANG Z, JIMI E, BOTHWELL A L. Receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand stimulates recruitment of SHP-1 to the complex containing TNFR-associated factor 6 that regulates osteoclastogenesis [J]. *J Immunol*, 2003, 171: 3620-3626.
- [23] AN H, HOU J, ZHOU J, ZHAO W, XU H, ZHENG Y, et al. Phosphatase SHP-1 promotes TLR- and RIG-1-activated production of type I interferon by inhibiting the kinase IRAK1[J]. *Nat Immunol*, 2008, 9: 542-550.
- [24] FENG G S, HUI C C, PAWSON T. SH2-containing phosphotyrosine phosphatase as a target of protein-tyrosine kinases[J]. *Science*, 1993, 259: 1607-1611.
- [25] LORENZ U. SHP-1 and SHP-2 in T cells: two phosphatases functioning at many levels[J]. *Immunol Rev*, 2009, 228: 342-359.
- [26] MENG F, ZHAO X, ZHANG S. SHP-2 phosphatase promotes cervical cancer cell proliferation through inhibiting interferon- $\beta$  production [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2013, 39: 272-279.
- [27] AN H, ZHAO W, HOU J, ZHANG Y, XIE Y, ZHENG Y, et al. SHP-2 phosphatase negatively regulates the TRIF adaptor protein-dependent type I interferon and proinflammatory cytokine production [J]. *Immunity*, 2006, 25: 919-928.
- [28] WU T R, HONG Y K, WANG X D, LING M Y, DRAGOI A M, CHUNG A S, et al. SHP-2 is a dual-specificity phosphatase involved in Stat1 dephosphorylation at both tyrosine and serine residues in nuclei[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277: 47572-47580.
- [29] MAEHAMA T, OKAHARA F, KANAHO Y. The tumour suppressor PTEN; involvement of a tumour suppressor candidate protein in PTEN turnover[J]. *Biochem Soc Trans*, 2004, 32(Pt 2): 343-347.
- [30] PULIDO R. PTEN; a yin-yang master regulator protein in health and disease[J]. *Methods*, 2015, 77-78: 3-10.
- [31] YIN H, TAN Y, WU X, YAN H, LIU F, YAO Y, et al. Association between TLR4 and PTEN involved in LPS-TLR4 signaling response[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 6083178. doi: 10.1155/2016/6083178.
- [32] LI S, ZHU M, PAN R, FANG T, CAO Y Y, CHEN S, et al. The tumor suppressor PTEN has a critical role in antiviral innate immunity[J]. *Nat Immunol*, 2016, 17: 241-249.
- [33] HISCOTT J. Triggering the innate antiviral response through IRF-3 activation[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282: 15325-15329.