

CD1 家族在脂类抗原呈递中的作用

蔡亮 综述 朱乃硕 审校(复旦大学生命科学学院,上海 200433)

关键词:CD1;抗原呈递;脂类抗原;免疫

中图分类号:R392.12 文献标识码:A

传统观点认为,具有抗原性能引起免疫应答的物质包括:细菌、病毒等颗粒物质、蛋白质类大分子及糖类分子等,而核酸和脂质则不行。最新研究表明,非肽类的物质(non-peptide antigen),同样也能被 T 细胞识别,直接引起免疫应答。这与 CD1 系统的作用密切相关。该系统能识别非肽类的脂类、糖脂类抗原并呈递信号,从而引起细胞免疫反应。

1 CD1 系统

CD1 表面的决定簇按不同的血清学、生物化学特性划分成了一个蛋白家族,细胞学研究表明,其可能参与了一条崭新的抗原呈递途径。

1.1 CD1 家族的分型 人 CD1 家族位于人第 1 号染色体长臂 2 区 2 带与 3 带(1q22-23)间,由 5 个不具有多态性的、紧密连锁的基因 *CD1A*、*CD1B*、*CD1C*、*CD1D* 和 *CD1E* 编码。这 5 个基因具有与 MHC-I 基因相似的内含子区域,而且编码的多肽链与 MHC-I 及 MHC-II 类蛋白有较高的同源性。它们分别编码 CD1a、CD1b、CD1c、CD1d 和 CD1e(图 1),代表 CD1 家族的 5 种同形异构体(isoform)。

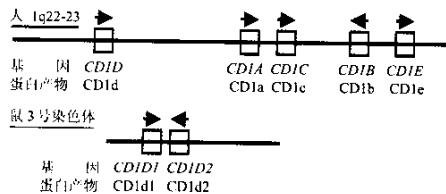


图 1 人与小鼠 CD1 等位基因的位点

[引自 *Annu Rev Immunol*, 17(1):297]

经对有蹄类(牛、羊)兔类(豚鼠、兔子^[1])和啮齿类(小鼠、家鼠)检测,发现哺乳类动物都存在 CD1 基因;只是在其家族复杂的程度上,有着明显的不同。

基于核苷酸与氨基酸序列,Calabi^[2]将 CD1 家族分成了两类。*CD1-I* 包括:人 *CD1A*、*CD1B*、*CD1C* 以及它们在其他哺乳动物中的同源基因;*CD1-II* 包括人 *CD1D* 及它在其他哺乳动物中的同源基因。这一分类方法得到了后来对 CD1 基因功能与表达研究所得证据的支持,并持续沿用至今。对于 *CD1E*,直到 2000 年才纯化得到 CD1e 的蛋白^[3],猜测可能是第 3 类的 CD1 分子,相关的功能研究尚未报道,故未列入本

文中。

通过对人与小鼠的 CD1 等位基因的研究,揭示不同哺乳动物的 CD1 家族存在着显著差异。如图 1 所示,小鼠缺乏人类所拥有的 *CD1-I* 的所有基因,而具有至少两类 *CD1-II* 基因:分别是 *CD1D1*(*MCD1.1*)和 *CD1D2*。在纯系 C57BL/6 小鼠中,*CD1D2* 产物的本质是 *CD1D1* 的开放读框部分移位(frame shift)后而表达的蛋白。这一蛋白产物与 *CD1D1* 蛋白产物在功能上有什么差别,目前尚不清楚^[4],但发现小鼠因 *CD1-I* 缺失而造成的功能空白,可在一定程度上由 *CD1-II* 所补偿。

1.2 人 CD1 家族蛋白的进化关系 对哺乳动物 CD1 家族基因的研究表明,CD1 家族起源古老,约在 60~80 百万年前就已存在。将 MHC-I 及 MHC-II 作为外类群,利用已有的核苷酸数据可得到以下 CD1 家族蛋白进化示意图(图 2)^[5]。虽然图中没有给出具体的进化时间,但可看出 CD1 家族显然与 MHC 家族的进化道路不同,受了不同的选择压力。虽说 CD1 家族蛋白在结构上与 MHC-I 有一定的同源性,通过对两者共有的 3 条重链 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 的比较发现,CD1 与 MHC-I $\alpha 1$ 的核苷酸或氨基酸的序列具有最低的同源性,而 $\alpha 2$ 与 $\alpha 3$ 的序列同源性也仅仅为 35%,远远小于 MHC-I 内部等位基因间的最低为 70%的同源性,更证实了两者在进化上的差异。



图 2 CD1 家族与 MHC 家族进化的关系

(根据 Blue ML 的数据制作)

对多种哺乳动物的 CD1 进一步研究表明,在 CD1 家族内部,不同的同形异构体间仍有较大的差异,表明在进化上,因为各自行使的功能不同,CD1 家族的 5 个基因很早就分离了。

1.3 人 CD1 家族蛋白的细胞表达及组织分布 *CD1-I* 类的蛋白主要在不成熟的皮质胸腺细胞中表达,也表达于抗原呈递细胞(如树突状细胞^[6])。在体外实验中,在 GM-CSF 刺激下,*CD1-I* 蛋白可大量表达,提示 *CD1-I* 在炎症反应中可能起一定的作用^[7]。成熟前的部分 B 细胞上可观察到 CD1c 的表达;在其淋巴囊泡缘带呈高表达。在胃肠上皮细胞中,仅见 CD1d 的表达,但表达的 CD1d 大多数缺乏糖基化,并且不与 $\beta 2$ -微球蛋白相连(*CD1-I* 蛋白都与 $\beta 2$ -微球蛋白非共价的结合)。在红细胞的表面可以观察到 *CD1-II* 蛋白的普遍表达。总之,CD1 家族两类蛋白在时空分布上存在显著的差异,进一步支持了 Calabi 的分类。

收稿日期:2002-06-03; 修回日期:2002-07-09

作者简介:蔡亮(1980-),男,浙江海宁人,99 级本科学员。

上海市邯郸路 220 号, Tel.(021)55070486

Email:cail9970@hotmail.com

1.4 CD1 家族蛋白的特性 图 3 展示了利用 X 射线衍射分析(X-ray diffraction)得到的小鼠(*Mus musculus*)CD1 家族蛋白的空间构象。整个 CD1 蛋白呈现强烈的疏水特性^[8]。

虽然人的 CD1 有 5 个等位基因,彼此在序列上存在差异,但编码的蛋白却拥有相同的重链空间结构—以异二聚体的形式与 β_2 -微球蛋白(β_2m)非共价相联^[9]。CD1 家族蛋白重链的保守性为研制特异性的疫苗提供了方向。CD1 家族蛋白的抗原结合域是由非极性或者疏水的氨基酸残基构成的空穴,有利于与脂质分子的结合,而不利于与蛋白抗原的结合(图 3、4)。



图 3 CD1 家族蛋白的空间构象

[引自 *Science*, 1997, 277: 339]

2 CD1 对脂质分子的识别及呈递

以被结核分支杆菌感染的树突状细胞为例,依赖于 CD1-1 的 T 细胞可识别结核分支杆菌表面的糖脂,并通过细胞毒作用将其杀伤裂解。此外, T 细胞还可通过分泌干扰素- γ (IFN- γ)与 granulysin 的作用,直接引起病原微生物细胞破解^[10]。而 CD2-II 的蛋白(CD1d)则参与体液免疫对付寄生虫,并引起相应细胞分泌大量的干扰素- γ (IFN- γ)和白介素-4(IL-4)与白介素-10(IL-10)参与细胞的裂解。上述这些免疫效应的前提是 CD1 家族对非肽类抗原的识别。

2.1 CD1 蛋白对脂质分子的识别 对结核分支杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)的研究首先发现,CD1 蛋白依赖的 T 细胞具有识别、呈递霉菌酸(mycolic acid),分支杆菌特有的长链分支脂肪酸)的能力,提示 CD1 蛋白具有呈递非肽类抗原给 T 细胞的能力^[11]。进一步研究表明,CD1b 及其关联的 T 细胞具有识别糖脂(glycolipid)的能力,CD1a 及 CD1c 具有识别、呈递分支杆菌脂类抗原的能力。

对已知的 CD1 家族蛋白可识别的脂质分子进行分析,发现具有共同的基序(motif):一个由分支的或者 dual acyl chain function 构成的疏水部分,可共价结合一个由极性的或者带电荷的脂单位及相关的碳原子组成的亲水的头部^[12]。而通过对空间构象的研究发现,CD1 蛋白对脂分子的识别,主要是蛋白 α_1 、 α_2 结构域的螺旋部分的参与,而结合的脂质分子疏水性长链的走向与 α -螺旋轴的走向有关^[13](图 4)。

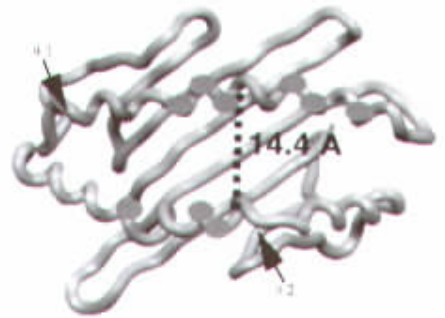


图 4 CD1b 抗原结合域构象

[引自 *J Immunol*, 2000: 4495-4505]

2.2 CD1 系统参与的抗原呈递

主要组织相容性复合物(MHC-I、MHC-II)参与了机体内蛋白抗原的呈递,对机体的免疫应答有着重要的功能。但在实际环境中,有不少的病毒或者细菌,可通过各种途径—产生逃避机制避免 MHC-I 途径的抗原呈递;避免细胞质内酸化或者抑制吞噬泡与溶酶体的融合逃避 MHC-II 的抗原呈递—继续感染个体。研究发现,机体中还存在着第 3 条抗原呈递的途径—不依赖于泡内酸化的(vacuolar acidification-independent pathways)CD1 家族蛋白参与的脂类(包括糖脂类)抗原的呈递系统。CD1 系统参与的脂类抗原的呈递,不牵涉细胞内的其他组分,可有效地对付各种逃逸机制,是机体免疫的重要组成部分。

2.2.1 内质网上 CD1 复合物的装配^[14] 由核糖体合成的新生的 CD1b 蛋白与分子伴侣 calnexin 结合后,转位进入内质网(ER)的内腔;再与 β_2 -微球蛋白(β_2m)结合、交换脱去 calnexin,形成不稳定的 CD1-I- β_2m 复合物^[15];然后经高尔基体的分泌作用,出现在细胞表面,参与抗原的识别。当其于脂类抗原结合后,构象变得稳定,随后由细胞内吞噬的过程进行抗原的呈递。与 MHC-I 蛋白参与的抗原呈递相比较,CD1b 蛋白在内质网的组装过程中,仅有一种蛋白(calnexin)参与复合物的形成,而 MHC-I 复合物的组装则至少有 3 种蛋白分子(calnexin, calreticulin 和 tapasin)。

对鼠 CD1d 蛋白的研究表明,CD1 蛋白在内质网组装形成复合物的过程中,可与内质网上的内源性的脂质分子(如 glycosylphosphatidylinositol, 内质网上分布的天然含有脂质分子的配基)结合,这可能与稳定复合物的构象以利于 CD1 呈递抗原有关^[16](图 5)。

2.2.2 细胞内 CD1b 复合物的传递 与 MHC-II 蛋白呈递肽类抗原相似,CD1b 要实现脂类抗原的呈递需要将抗原物质内源化,包入酸性泡状结构中,而后呈递给相应的 T 细胞。在内源化传递的过程中,CD1b 复合物被 MHC-II 复合物(MIIC)吞噬,在有限的空间、在相对大的 MIIC 膜上,及酸性的微环境中,CD1b 可识别的外源性脂质分子(如结核分支杆菌特有的糖脂 lipoarabinomannan)有效结合,形成稳定的结构,激活后续的免疫反应。Niazf^[17]等的研究表明,CD1b 分子对脂类抗原的识别、呈递与其本身形成的 A'F'口袋的三级结构有关。

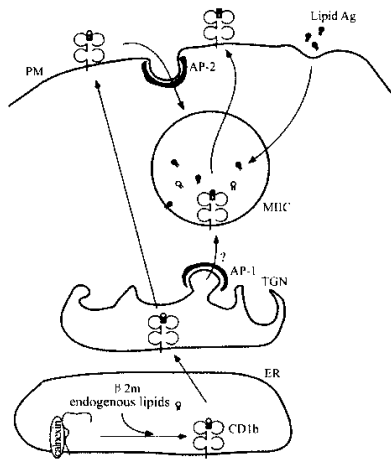


图5 CD1复合物的组装及脂类抗原的呈递

[引自 *Traffic*, 2000, 1: 295-300]

将 CD1b 复合物定位到 MIIC 上, 与细胞表面 CD1b 蛋白复合物所特有的位于细胞质中的结构域有关。该结构域拥有序列 YXXZ (Y 代表酪氨酸, X 代表任意氨基酸, Z 代表疏水氨基酸), 能够与接头蛋白 (adaptor protein, AP) 发生直接作用; 而 AP 参与细胞内蛋白的分类、运输。CD1b 复合物利用特定的序列与 AP-2 结合, 经过细胞的内吞运输途径, 被定位在 MIIC (也称为后内粒体, late endosome)。类似的酪氨酸基序也见于 CD1c 与 CD1d 蛋白的结构域中, 提示两者采用与 CD1b 类似的呈递途径^[18]。

2.2.3 CD1a 采用与 CD1b 不同的细胞内抗原呈递途径 因结构域中缺乏基于酪氨酸的内源化定位基序, CD1a 蛋白采用了与 CD1b、CD1c、CD1d 蛋白完全不同的抗原内源化途径。CD1a 复合物被内涵素包裹, 利用表皮朗格罕氏细胞 (Langerhans cell) 的细胞膜内陷形成的具有微管结构的 Birbeck 颗粒 (Birbeck granules) 实现内吞, 从而被转运、定位到细胞内吞噬系统的特定部位。而运输 CD1a 复合物的囊泡存在再生途径, 可再次积累在细胞膜表面参与后续分子的运输。为区别于 CD1b 的细胞内定位, 将 CD1a 定位的细胞器称为循环内粒体 (recycling endosome)^[19]。

2.2.4 CD1c 具有复杂的抗原呈递机制^[20] CD1c 广泛分布在细胞内的吞噬系统, 在循环内粒体、后内粒体、表皮朗格罕氏细胞 (缺乏 CD1b) 及 B 细胞 (缺乏 CD1a、CD1b) 上都有表达, 且 CD1c 的抗原呈递不需要酸性微环境, 提示 CD1c 采用一种不同于 CD1a、CD1b 的复杂的抗原呈递机制。CD1c 具有 YXXZ 结构域, 对酸性环境敏感。但研究表明, CD1c 的抗原呈递不依赖于酸性环境, 在非酸性的吞噬泡中同样有 CD1c 参与的抗原呈递; 而酸度过高反而会影响 CD1b 的抗原呈递。CD1c 不仅具有与 CD1b 类似的渗透进入后内粒体的抗原呈递途径, 而且可参与循环途径, 进行与 CD1a 类似的抗原呈递。在缺乏 CD1a 与 CD1b 的免疫细胞中, 由 CD1c 参与的免疫识别就显得相当的重要。

2.2.5 CD1d 参与的细胞内抗原运输 CD1d 分子与 li 分子在细胞内共同表达, 在脂类抗原呈递中一起发挥作用^[21, 22]。

li 分子指导 CD1d 分子进入细胞内, 定位到后内粒体 (MIIC)。li 分子可修饰 CD1d 分子中的 YXXZ 结构域 (图 6 中的星号部分), 影响 CD1d 分子与 AP 的结合, 对脂类抗原分子的呈递具有重要的作用^[23]。MHC 分子呈递肽类抗原也需要 li 分子, 因而在 CD1d 分子与 MHC 分子之间存在着竞争, 这是 CD1a、CD1b 和 CD1c 分子在抗原传递中所没有的。但是, li 的存在并不影响 CD1d 分子呈递脂类抗原的独立性。Riese 还指出, CD1d 分子与 T/NK 细胞的激活及发育有着密切的联系, 暗示 CD1d 分子可能参与细胞免疫作用^[24]。

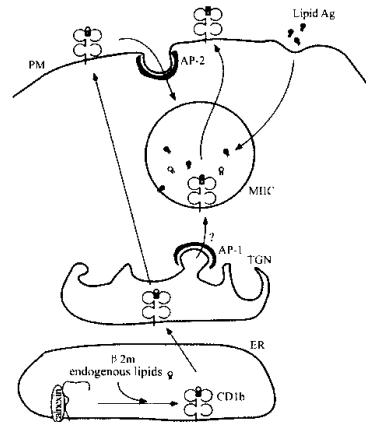


图6 CD1d 参与细胞内抗原运输 (S 代表组织蛋白酶)

[引自 *Cell Immunol*, 21(1): 49-55]

2.2.6 CD1 系统对内源性病原菌的识别 结核分支杆菌可以在吞噬泡内存活, 通过阻止吞噬泡与溶酶体的结合, 逃避基于 MHC 的免疫系统的作用。结核分支杆菌可分泌一种衣壳蛋白 (TACO), 保护自己免受吞噬泡内酸性环境的损伤; 并可通过选择性地清除吞噬泡内的 rab7 蛋白 (控制膜融合的 GTP 结合蛋白) 抑制吞噬系统的作用。

然而, 结核分支杆菌所特有的脂质与糖脂分子, 仍能够透过吞噬泡扩散到细胞内, 从而激活依赖于 CD1 系统的 T 细胞的免疫反应 (图 7)。脂质分子中具有不同的疏水性酸基长链, 是细胞内抗原传递时的分选信号; 不同的脂质分子参与不同的 CD1 蛋白介导的呈递过程。由于 CD1a 与 CD1b 的呈递途径不同, 使得脂质分子分别被呈递到循环内粒体与后内粒体。

结核分支杆菌具有阻抑吞噬泡酸化的能力, 这将影响 CD1b 正常呈递功能的发挥—因为 CD1b 要在酸性微环境中才能与外源性脂类抗原有效地结合。但是, CD1a 呈递抗原不需要进入后内粒体, 不需要溶酶体及酸性的环境, 从而使机体具有了检测结核分支杆菌, 引起免疫应答, 并杀死相应细胞的能力^[25]。

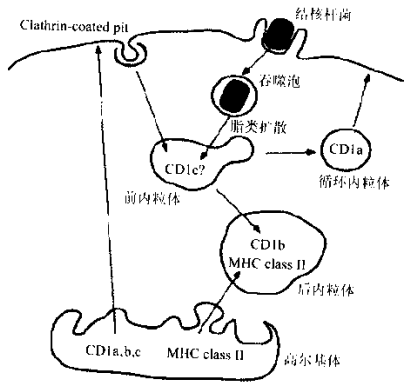


图7 CD1系统对结核杆菌的识别及呈递

[引自 *Traffic*, 2000, 1: 295-300 \]

3 CD1与NK细胞^[26]

NK细胞是一种大颗粒的淋巴细胞,在自然免疫应答中起着重要的作用。脂质分子可通过激活NK细胞,引起免疫应答。

NK细胞表面有TCR α 链(V α 14-J α 281) TCR β 链,因而具有一定的抗原识别能力。而NK细胞的正常发育需要CD1蛋白的参与。基因敲除(knock-out)CD1的小鼠模型,无法检测到NK/T细胞,NK细胞的正常功能也受到了影响^[27]。可见,CD1家族不仅在识别、呈递非肽类抗原物质方面起着重要作用,而且在机体的其他免疫反应中也发挥着一定的作用。

Wang等^[28]通过对CD1依赖型NK细胞的研究,发现CD1分子在调控T/NK细胞发育的同时,可大大降低个体患自身免疫病的概率,为自身免疫病的预防、治疗提供了新的思路。

4 CD1给药物开发的启示

CD1系统在脂类抗原的识别中居于中心位置,从而为新型疫苗的研究提供了方向。不少内源性病原微生物,存在一定的机制逃避产生肽类抗原,但是脂类物质仍不可避免地扩散到细胞中,成为CD1蛋白识别的“靶”,而激活免疫程序,最终被机体清除。

CD1系统的蛋白识别脂类抗原的关键在于保守的 α 链结构域,因其具有保守性为疫苗的制备提供了方便。各类的病原微生物都有自身特定的脂类成分。脂质分子的不同空间构象及分子组成,可使其成为具有种间特异性的抗原物质,从而大大提高疫苗免疫的专一性。

常规疫苗的设计,多采用肽类大分子,其在体内运输过程中,可到处诱发免疫反应,没有作用位点的特异性。虽说能免疫个体,但对机体的损伤不小;如注射后可引起发热、肿胀等症状,因此寻找一种特异性激活免疫系统的疫苗一直

是医学工作者的梦想。

在Baca等^[29]成功地开发了基于脂质分子的疫苗传输系统,即利用特制的脂质分子包裹基因工程的蛋白产物而制成的疫苗可成功地运送到“目的地”,激发粘膜免疫,收到了良好的效果。与传统的疫苗相比较,基于脂质分子的疫苗在运输过程中几乎不引起无关组织部位的免疫反应,专一性良好。Ahmad等^[30]利用从大肠杆菌中提取的融合脂类分子(fusionogenic lipid),包裹HIV衣壳蛋白gp120制成的疫苗免疫动物后,成功地诱导出针对HIV的细胞免疫与体液免疫。而常规用完整HIV颗粒制成的疫苗,因存在较高的回复变异而无法推广。利用病毒的亚单位制成的疫苗仅能激发体液免疫,效果也不佳。而基于脂类外壳的新型疫苗则成功地解决了上述难题,为人类攻克AIDS(获得性免疫缺陷综合症)提供了有利的保证。

其实,基于脂类疫苗的传输系统是受到脂质体(liposome,一种脂类囊泡)的启发。脂质体已经被开发成为一种运输特定药物到特定组织的载体。由于个体对脂类的免疫识别由CD1蛋白决定,而不同组织的CD1蛋白的种类、分布各不相同,因此,通过设计特定构象的脂质分子作为药物的外壳,便可使特定药物在特定部位释放,不仅使药效达到最大,同时也减少了对其他组织、器官的损伤。

综上所述,鉴于机体对脂质分子免疫的特殊性及CD1蛋白在相关结构域的保守性,开发基于脂类外壳的疫苗及药物,将可能实现治疗的定点、定时、定量。

参考文献:

- [1] Hayes SM, Knight KL. Group 1 CD1 genes in rabbit [J]. *J Immunol*, 2001, 166(1): 403-411
- [2] Calabi R, Jarvis M, Martin L, et al. Two classes of CD1 genes [J]. *Eur J Immunol*, 1989, 19: 285-292.
- [3] Angenieux C, Salamero J, Fricker D, et al. Characterization of CD1e, a third type of CD1 molecule expressed in dendritic cells [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275: 37757-37764.
- [4] Park SH, Roark JH, Bendelac A. Tissue-specific recognition of mouse CD1 molecules [J]. *J Immunol*, 1998, 160: 3128-3134.
- [5] Blue ML, Levine H, Daley JF. Expression of CD1 and class I MHC antigens by human thymocytes [J]. *J Immunol*, 1989, 142: 2714-2720.
- [6] Gerlini G, Hefti HP, Kleinhans M, et al. CD1d is expressed on dermal dendritic cells and monocyte-derived dendritic cells [J]. *J Invest Dermatol*, 2001, 117: 576-584.
- [7] Kasinrerk W, Baumniker T, Majdic O. CD1 molecule expression on human monocytes induced by granulocyte macrophage colony stimulating factor [J]. *J Immunol*, 1993, 150: 579-584.
- [8] PDB数据库 <http://www.rcsb.org/pdb/>.
- [9] Porcelli SA. The CD1 family: a third lineage of antigen-presenting molecules [J]. *Adv Immunol*, 1995, 59: 91-98.
- [10] Masahiko S, Peter JP, Michael BB. Pathways for lipid antigen presentation by CD1 molecules: nowhere for intracellular pathogens to hide [J]. *Traffic*, 2002, 1: 295-300.

(下转第658页)

- [15]Padrid PA , Mathur M , Li X , *et al.* CTLA4 Ig inhibits airway eosinophilia and hyperresponsiveness by regulating the development of Th1/Th2 subsets in a murine model of asthma[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol* , 1998 , 18 : 453-462.
- [16]Larche M , Till SJ , Haselden BM , *et al.* Costimulation through CD86 is involved in airway antigen-presenting cell and T cell response to allergen in atopic asthmatics[J]. *J Immunol* , 1998 , 161 : 6375-6382.
- [17]Affar Z , Roberts K , Pandit A , *et al.* B7 costimulation is required for IL-5 and IL-13 secretion by bronchial biopsy tissue of atopic asthmatic subjects in response to allergen stimulation[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol* , 1999 , 20 : 153-162.
- [18]Hidi R , Riches V , Al-Ali M , *et al.* Role of B7-CD28/CTLA-4 costimulation and NF- κ B in allergen-induced T cell chemotaxis by IL-16 and RANTES[J]. *J Immunol* , 2000 , 164 : 412-418.
- [19]Le-Gros G , Erb K , Harris N , *et al.* Immunoregulatory networks in asthma[J]. *Clin Exp Allergy* , 1998 , 28 (Suppl 5) : 92-96.
- [20]Hackett CJ , Dickler HB. Immunologic tolerance for immune system-mediated diseases[J]. *J Allergy Clin Immunol* , 1999 , 103 : 362-370.

(上接第 652 页)

- [11]Beckman EM , Porcelli SA , Morita CT. Recognition of a lipid antigen by CD1-restricted $\alpha\beta$ T cells [J]. *Nature* , 1994 , 372 : 691-694.
- [12]Briken V , Moody DB , Porcelli SA. Diversification of CD1 proteins : sampling the lipid content of different cellular compartments [J]. *Semin Immunol* , 2000 , 12 : 517-522.
- [13]Agustl'n M , Gerald FM , Abdijapar S. Molecular recognition of human CD1b antigen complexes : evidence for a common pattern of interaction with $\alpha\beta$ TCRs [J]. *J Immunol* , 2000 , 165 : 4494-4504.
- [14]De Silva AD , Park JJ , Matsuki N. Lipid protein interactions : the assembly of CD1d1 with cellular phospholipids occurs in the endoplasmic reticulum [J]. *J Immunol* , 2002 , 168 : 723-733.
- [15]Huttinger R , Staffler G , Majdic O , *et al.* Analysis of the early biogenesis of CD1b : involvement of the chaperones calnexin and calreticulin , the proteasome and beta(2)-microglobulin [J]. *Int Immunol* , 1999 , 11 : 1615-1623.
- [16]Joyce S , Woods AS , Yewdell JW , *et al.* Natural ligand of mouse CD1d1 : cellular glycosylphosphatidylinositol [J]. *Science* , 1998 , 279 : 1541-1544.
- [17]Niazi KR , Chiu MW , Mendoza RM , *et al.* The A and F pockets of human CD1b are both required for optimal presentation of lipid antigens to T cells [J]. *J Immunol* , 2001 , 166 : 2562-2570.
- [18]Rodionov DG , Nordeng TW , Pedersen K , *et al.* A critical tyrosine residue in the cytoplasmic tail is important for CD1d internalization but not for its basolateral sorting in MDCK cells [J]. *J Immunol* , 1999 , 162 : 1488-1495.
- [19]Bendelac A , Teyton L , Savage PB. Lipid presentation by CD1 : the short and the long lipid story [J]. *Nature Immunol* , 2002 , 3 : 421-422.
- [20]Masahiko S , Nicole VDW , Rick AR. CD1c molecules broadly survey the endocytic system [J]. *PNAS* , 2000 , 97 : 8445-8450.
- [21]Jayawardena-Wolf J , Benlagha K , Chiu YH , *et al.* CD1d endosomal trafficking is independently regulated by an intrinsic CD1d-encoded tyrosine motif and by the invariant chain [J]. *Immunity* , 2001 , 15 : 897-908.
- [22]Moody , Porcelli. CD1 trafficking : invariant chain gives a new twist to the tale [J]. *Immunity* , 2001 , 15 : 861-865.
- [23]Chiu YH , Park SH , Benlagha K , *et al.* Multiple defects in antigen presentation and T cell development by mice expressing cytoplasmic tail-truncated CD1d [J]. *Nature Immunol* , 2002 , 3 : 55-60.
- [24]Riese RJ , Guo-Ping Shi , Jose V. Regulation of CD1 function and NK1.1+ T cell selection and maturation by cathepsin S [J]. *Immunity* , 2001 , 15 : 909-919.
- [25]Mukherjee S , Soe TT , Maxfield FR. Endocytic sorting of lipid analogues differing solely in the chemistry of their hydrophobic tails [J]. *J Cell Biol* , 1999 , 144 : 1271-1284.
- [26]Jahng AW , Maricic L , Pedersen B. Activation of Natural Killer T Cells Potentiates or Prevents Experimental Autoimmune Encephalomyelitis [J]. *J Expe Med* , 2001 , 194 : 1789-1794.
- [27]Baron JL , Gardiner L , Nishimura S , *et al.* Activation of a nonclassical NK T cell subset in a transgenic mouse model of hepatitis B virus infection [J]. *Immunity* , 2002 , 16 : 583-594.
- [28]Wang Bin , Geng YB , Wang CR. CD1-restricted NK T Cells Protect Nonobese Diabetic Mice from Developing Diabetes [J]. *J Expe Med* , 2001 , 194 : 313-322.
- [29]Baca-Estrade ME , Foldvari M , Babiuk SL. Vaccine delivery : lipid-based delivery systems [J]. *J Biotechnol* , 2000 , 83 : 91-104.
- [30]Ahmad , Khan , Owais. Liposome mediated antigen delivery leads to induction of CD8+ T lymphocyte and antibody responses against the V3 loop region of HIV gp120 [J]. *Cell Immunol* , 2001 , 210 : 49-55.