

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.30.050

· 专论与综述 ·

炎症小体在动脉粥样硬化发生发展中的研究进展*

赵迪¹ 王泽穆¹ 王连生²

(1 南京医科大学 江苏 南京 210029; 2 南京医科大学第一附属医院心血管内科 江苏 南京 210029)

摘要:炎症小体(inflammasome)是免疫细胞内由多种蛋白质所组成的复合体,属于胞浆型模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)。它作为固有免疫系统的重要组成部分在机体免疫反应和疾病发生过程中具有重要作用。近年来的研究表明炎症小体是炎症免疫反应的核心。由于能被多种类型的病原体或危险信号所激活,NLRP3(NOD样受体蛋白-3)炎症小体在多种疾病过程中,包括动脉粥样硬化症、家族性周期性自身炎症反应、阿尔海默茨病和2型糖尿病等都发挥了关键作用。因此,NLRP3(NOD样受体蛋白-3)炎症小体可能为各种炎症性疾病,包括动脉粥样硬化的治疗提供新的靶点。本文将对炎症小体在动脉粥样硬化发生发展中发挥的作用进行综述。

关键词:炎症小体;NLRP3 炎症小体;胆固醇晶体;动脉粥样硬化

中图分类号:R543.5;R392 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)30-5983-03

Role of Inflammasome in the Development of Atherosclerosis*

ZHAO Di¹, WANG Ze-mu¹, WANG Lian-sheng²

(1 Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, 210029, China;

2 Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, 210029, China;

3 Department of Cardiology, The first Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, 210029, China)

ABSTRACT: Inflammasome is composite body which composed of a variety of proteins in the immune cells, and it belongs to the cytoplasm type pattern recognition receptors (PRRs). As an important part of innate immune system, it plays a vital role in the process of the body's immune response and disease process. Recent studies show that inflammasome is the core of inflammatory immune response. As it can be triggered by a variety of types of pathogens or dangerous signals, NLRP3 Inflammasome plays a key role in a vast amount of diseases, including Atherosclerosis, Familial periodic inflammatory response itself, Alzheimer's disease, Type 2 diabetes mellitus and so on. Therefore, NLRP3 Inflammasome may provide new therapeutic targets for a multitude of inflammatory diseases, including Atherosclerosis. This article will focus on the role inflammasome plays in the development of Atherosclerosis.

Key words: Inflammasome; NLRP3 Inflammasome; Cholesterol crystals; Atherosclerosis

Chinese Library Classification(CLC): Q553 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)30-5983-03

炎症免疫反应是心血管疾病的最重要的发病机理。近年来发现,炎症小体是炎症免疫反应的核心,它不仅是炎症反应的“感受器”,亦是炎症反应的“反应器”和“调节器”。炎症小体属于胞浆型模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs),它作为固有免疫的重要组成部分在机体免疫反应和疾病发生过程中具有重要作用。由于能被多种类型的病原体或危险信号所激活,NLRP3(NOD-like receptor protein-3, NLRP3)炎症小体在多种疾病过程中,包括家族性周期性自身炎症反应、2型糖尿病、阿尔海默茨病和动脉粥样硬化症等都发挥了关键作用。因此,作为炎症反应的核心之一,NLRP3炎症小体可能为各种炎症性疾病,包括动脉粥样硬化的治疗提供新的靶点。本文主要介绍NLRP3炎症小体在动脉粥样硬化发生发展中的作用。

1 炎症小体概述

1.1 炎症小体来源和分类

炎症小体(inflammasome)是免疫细胞内由多种蛋白质组成的复合体,由胞浆内模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)参与组装而成,是固有免疫系统的重要组成部分。目前已发现的炎症小体主要有4种,即NLRP1炎症小体、NLRP3炎症小体、IPAF炎症小体和AIM2炎症小体。炎症小体需要对组成蛋白进行磷酸化修饰之后才能聚集形成并活化,发挥抗细菌感染的作用。通过细菌毒素或细菌分泌系统感受膜干扰信息或转运细菌成分进入胞质,NLRs(NOD-like receptors)家族成员在细菌感染后触发炎症小体的募集,因此其在调节炎症小

* 基金项目:国家自然科学基金重点项目(81270255);江苏省自然科学基金重点项目(BK2012880)

作者简介:赵迪(1989-),女,硕士研究生,主要研究方向:冠状动脉粥样硬化性心脏病,

E-mail: 1048366620@qq.com

(收稿日期:2013-12-04 接受日期:2013-12-28)

体的募集中有重要的作用。

1.2 炎症小体的结构和功能

已知发现的炎症小体主要由识别炎症的受体^[1](NOD 样受体家族蛋白(如 NLRP1)或 HIN200 家族蛋白(如 AIM2)、衔接蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing CARD, ASC, 凋亡相关微粒蛋白)和效应蛋白(Caspase 蛋白酶)三部分组成^[2]。其中识别炎症的受体是炎症小体的关键和核心,它主要由 N- 端的 PYD、中间的 NBD(NACHT)和 C- 末端的 LRRs 三个结构域组成,它还包含 CARD 等 Domain^[3]。

炎症小体能够识别病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)或者宿主来源的损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs), 招募和激活促炎性蛋白酶 Caspase-1^[4]。炎症小体的活化还能调节 Caspase-1 依赖的细胞的炎症坏死(pyroptosis)^[5],诱导细胞在炎性和应激的病理条件下死亡。目前已经确定多种炎症小体参与了针对多种病原体的宿主防御反应,病原体也已经进化出多种相应的机制来抑制炎症小体的活化。

炎症小体是炎症 - 免疫的桥梁, 它可以通过 Caspases-IL 途径维持和激发固有和适应性免疫, 抵御细菌和病毒感染,维持细胞生存,发挥细胞和机体保护作用;但炎症小体产生过多,存在时间过长,炎症和细胞因子的过量表达和持续作用,则可能造成细胞的炎症坏死^[6],引起慢性炎症、组织损伤和细胞死亡,产生多种疾病。它是一把双刃剑。因此,研究炎症小体激活和调节具有十分重要的生理和病理意义。

1.3 NLRP3 炎症小体

NLRP3 是 PRRs 大家族中 Nod 样受体亚家族成员之一^[7]。“感受器”蛋白 NLRP3 被触发后,其通过衔接蛋白 ASC 与效应蛋白(Caspase 蛋白酶)发生聚合^[8],自动催化激活“反应器”蛋白 Caspase-1,组装成有活性的炎症小体,活化后的 Caspase-1 蛋白酶对 IL-1 β 和 IL-18 等炎症因子的前体形式进行切割,使其成熟并释放到胞外,引起炎症反应^[9]。

NLRP3 炎症小体的活化可分别由致病性刺激物,如微生物的 DNA、RNA、细胞壁组件和毒素;以及内源性因素和环境物质,如尿酸水晶和石棉^[10,11]独自启动。这些物质缺乏类似的结构提示了存在一种保守的配体识别方式。相反,可以假设这些不同媒介物都可能是通过激活相同的炎症小体从而打乱细胞的内稳态参数^[12]。

2 炎症小体与动脉粥样硬化的关系研究进展

2.1 胆固醇晶体激活 NLRP3 炎症小体

长期以来胆固醇晶体被认为是沉积在动脉粥样硬化血管壁上,但未被当作疾病的致病原因,这可能是它们在常规的免疫组织化学过程中分解的缘故^[13]。最近的证据表明,胆固醇结晶存在于动脉粥样硬化病变的早期阶段,而此时恰巧炎症细胞第一次出现。在粥样硬化病变早期,微小的胆固醇晶体激活 mmLDL 启动的巨噬细胞中的 NLRP3,进而促进炎细胞浸润,加速动脉粥样硬化进展^[14]。

2.2 动脉钙化过程中的炎症小体

动脉钙化细胞中 Caspase-1、NLRP1、NLRP3 等相关基因表达水平比正常的血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell,

VSMC)高^[15],提示我们炎症小体在动脉钙化中的重要性。有研究表明,尿酸单钠、双水焦磷酸钙结晶能够激活 NLRP3 炎症小体^[16],由于这些晶体太大而不能被细胞完全吞噬^[17],它们和细胞膜相互作用并通过对细胞膜和肌动蛋白纤维再生的干扰而传递信号给下游的炎症小体,从而激活炎症小体^[18]。VSMC 胞外的钙化结晶可以通过激活炎症小体^[19]来影响 VSMC,但其中具体的作用机制尚待研究。

2.3 代谢分子激活 NLRP3 炎症小体

研究发现,饱和脂肪酸和修饰脂蛋白(如 LDL)等代谢分子可能是一种炎症识别信号,称为营养相关的分子识别信号(Nutrition-associated molecular pattern signals, NAMPs)。它们可以通过 TLRs 促进炎症小体和 Pro-IL-1 β 相关基因的表达^[20]。这可能是炎症小体诱发如动脉粥样硬化的初级反应。随后,PAMPs 和 DAMPs 等各种危险因子,直接或间接通过不同炎症小体的识别受体,诱导炎症小体的产生,活化 Caspases,促进 IL-1 β 和 IL-18 等多种细胞因子的产生,引起心血管炎症免疫反应^[21],这可能是炎症小体的次级反应。接着,炎症小体又可进一步通过 Caspases-IL 的途径,引起单核、巨噬和树突状细胞的死亡^[22],其细胞损伤又可进一步作为 DAMPs,促进、维持和加强炎症小体的形成和作用,产生恶性循环,从而引起各种心脑血管病。

3 炎症小体对动脉粥样硬化防治的作用研究进展

3.1 炎症小体参与动脉粥样硬化发生发展中的研究进展

动脉粥样硬化的炎症性质已很明确,但引发动脉壁炎症的生物因子仍有许多是未知的。在粥样硬化斑块中,低密度脂蛋白与胆固醇堆积联系紧密,特别是在被称为“泡沫细胞”的巨噬细胞内。LDL 可以促进胆固醇晶体形成,进而激活炎症小体^[23]。然而通过增加 Pro-IL-1 β 的浓度,低密度脂蛋白还作为“信号”参与炎症小体的活化。这个活化过程通过刺激包含 Toll 样受体 4 (TLR4) 的复合物,很可能是由弱氧化修饰低密度脂蛋白(mmLDL)介导的。升高的 FFAs 是另一个代谢损伤,它可以激活 TLRs,从而在疾病状态下启动炎症小体^[24,25]。

炎症小体参与动脉粥样硬化的试验表明,低密度脂蛋白受体敲除的小鼠,易于产生胆固醇晶体沉积而形成的粥样斑块,而当与 NLRP3-,ASC-,和 IL-1- 基因缺陷的骨髓发生重组时^[26],则有效降低 IL-1 β 、IL-18 和 TNF α 的水平,抑制炎症细胞浸润,减少心肌纤维化,降低 I/R 所引起心肌梗塞和动脉粥样硬化斑块损伤的面积。这表明造血库里的 NLRP3 激活和 IL-1 的分泌是疾病的早期阶段的关键事件。体外胆固醇晶体刺激人类的巨噬细胞的实验中,运用 siRNAs 对 NLRP3 的靶向疗法,减少了 IL-1 β 的产生,已经成功复制了这些发现^[27]。

动脉粥样硬化研究的 ApoE-/- 小鼠模型中,当饲喂高脂饮食时,它会发生严重的高胆固醇血症和自发动脉粥样硬化^[28]。先前的报告表明,IL-1 受体缺陷的 ApoE-/- 小鼠和 IL-1RA 处理的 ApoE-/- 小鼠的粥样硬化有所减少,提示动脉粥样硬化的小鼠模型中炎症小体的作用^[29,30]。有趣的是,使用同时缺陷 ApoE 和 NLRP3 不同组件的小鼠试验,表明动脉粥样硬化的进展独立于 NLRP3^[31]。这两项研究之间差异的最合理解释,是基于动脉粥样硬化模型(ApoE-/- 相对于 Ldlr-/-)与 ApoE-/- 小鼠模型(包含 IL-1 α 假定的作用)之间的差异。然而,这也引出了一

个有趣的可能性:环境因素可以用来解释这个矛盾的现象。显然,需要进一步研究的是,炎症小体在动脉粥样硬化发病机理中的关联,以及在动脉粥样硬化斑块的形成过程中,他们在非造血细胞中的作用。动脉硬化病变中显著增强的氧化应激反应同样值得关注,这表明可能是线粒体的 ROS 激活了 NLRP3 炎症小体,IL-1 β 随之升高^[20]。

3.2 抑制炎症小体对动脉粥样硬化的治疗作用

炎症小体的产生和作用,不仅可以促进和加重心血管炎症反应和心血管病变,还可能是粥样斑块不稳定、破裂和心血管突发事件的重要原因。因此,抑制炎症小体的生成,阻断其作用的恶性循环,是防治心血管病的有效靶点。

目前,正在研发的制剂包括炎症小体和 Caspases-1 的抑制剂,IL-1 β 、IL-18 和 TLRs 的拮抗剂;以及其它多种信号传导途径的拮抗剂等。这些都可抑制心血管炎症的发生,防治实验性心血管疾病。不过这些制剂尚处在临床前和临床试验阶段。

通过抑制 NLRP3 炎症小体,特别是如果随着治疗跟踪检测标志物,防止疾病的进展也能成为重要的治疗手段。选择性的生物标记和更先进的显像技术,结合 IL-1 β 关联疗法,可能促进更具个性化和成熟的方法来预防动脉粥样硬化。

4 展望

现有研究表明,炎症小体与动脉粥样硬化发病机理及粥样硬化斑块的形成过程密切相关,这为动脉粥样硬化的预防和治疗提供了新的思路。但仍有许多问题没有解决,包括 NLRP3 炎症小体激活过程中,ROS、钾离子流以及溶酶体损伤导致 NLRP3 的活化及其分子机制。同时,对于 NLRP3 炎症小体激活的调控也不是很清楚,包括在其激活过程中,是否还有其他分子参与,以及 NLRP3 炎症小体的负性调控等。此外,NLR 家族中其他分子在体内是否也能够形成炎症小体也是一个需要解答的问题。解决这些问题有利于为治疗动脉粥样硬化以及其他炎症引发的疾病提供新的靶点。

参考文献(References)

- [1] Chen G, Shaw MH, Kim YG, et al. NOD-like receptors; role in innate immunity and inflammatory disease [J]. *Annu Rev Pathol*, 2009, 4: 365-398
- [2] Strowig T, Henao-Mejia J, Elinav E, et al. Inflammasomes in health and disease[J]. *Nature*, 2012, 81(7381):278-286
- [3] Ellebedy AH, Lupfer C, Ghoneim HE, et al. Inflammasome-independent role of the apoptosis-associated speck-like protein containing CARD (ASC) [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(7):2927-2932
- [4] Janeway CA Jr, Medzhitov R. Innate immune recognition [J]. *Annu Rev Immunol*, 2002, 20:197-216
- [5] Miao EA, Leaf IA, Treuting PM, et al. Caspase-1-induced pyroptosis is an innate immune effector mechanism against intracellular bacteria [J]. *Nature Immunol*, 2010, 11(12):1136-1142
- [6] Bergsbaken T, Fink SL, Cookson BT. Pyroptosis: Host cell death and inflammation[J]. *Nat. Rev. Microbiol*, 2009, 7(2):99-109
- [7] Kanneganti TD, Lamkanfi M, Núñez G. Intracellular NOD-like receptors in host defense and disease [J]. *Immunity*, 2007, 27(4): 549-559
- [8] T. Fernandes-Alnemri, J. Wu, J. W. Yu, et al. The pyroptosome: A

- supramolecular assembly of ASC dimers mediating inflammatory cell death via caspase-1 activation [J]. *Cell Death Differ*, 2007, 14: 1590-1604
- [9] A. Sekiyama, H. Ueda, S. Kashiwamura, et al. Okamura, A stress-induced, superoxide-mediated caspase-1 activation pathway causes plasma IL-18 upregulation[J]. *Immunity*, 2005, 22: 669-677
- [10] E. Latz. The inflammasomes: Mechanisms of activation and function [J]. *Curr. Opin. Immunol*, 2010, 22(1):28-33
- [11] F. Martinon, A. Mayor, J. Tschopp. The inflammasomes: Guardians of the body[J]. *Annu. Rev. Immunol*, 2009, 27:229-265
- [12] J. P. Ting, B. K. Davis. Caterpillar: A novel gene family important in immunity, cell death, and diseases [J]. *Annu. Rev. Immunol*, 2005, 23: 387-414
- [13] Dostert C, Petrilli V, van Bruggen R, et al. Innate immune activation through Nalp3 inflammasome sensing of asbestos and silica [J]. *Science*, 2008, 320:674-677
- [14] Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals [J]. *Nature*, 2010, 464(7293):1357-1361
- [15] L. A. Joosten, M. G. Netea, E. Mylona, et al. Engagement of fatty acids with Toll-like receptor 2 drives interleukin-1 β production [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62:3237-3248
- [16] Johnson R C, Leopold J A. Vascular calcification pathobiological mechanisms and clinical implications [J]. *Circ Res*, 2006, 99: 1044-1059
- [17] McIntire C R, Yeretsian G, Saleh M. Inflammasomes in infection and in inflammation[J]. *Apoptosis*, 2009, 14:522-535
- [18] Martinon F, Petrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome [J]. *Nature*, 2006, 440: 237-241
- [19] Pazár B, Ea HK, Narayan S, et al. Basic calcium phosphate crystals induce monocyte/macrophage IL-1 β secretion through the NLRP3 inflammasome in vitro[J]. *J Immunol*, 2011, 186(4):2495-2502
- [20] Agostini L, Martinon F, Burns K, et al. NALP3 forms an IL-1 β -processing inflammasome with increased activity [J]. *Immunity*, 2004, 20(3):319-325
- [21] Tan HW, Liu X, Bi XP, et al. IL-18 overexpression promotes vascular inflammation and remodeling in a rat model of metabolic syndrome[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 208(2): 350-357
- [22] Kool M, Petrilli V, De Smedt T, et al. Alum adjuvant stimulates inflammatory dendritic cells through activation of the NALP3 inflammasome[J]. *J Immunol*, 2008, 181(6): 3755-3759
- [23] P. Duewell, H. Kono, K. J. Rayner, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals [J]. *Nature*, 2010, 464:1357-1361
- [24] Nakahira K, Haspel JA, Rathinam VA, et al. Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome [J]. *Nature Immunol*, 2011, 12(3):222-230
- [25] M. B. ni-Schnetzler, S. Boller, S. Debray, et al. Free fatty acids induce a proinflammatory response in islets via the abundantly expressed interleukin-1 receptor I[J]. *Endocrinology*, 2009, 150:5218-5229

- [9] Biagi J J, Raphael M J, Mackillop W J, et al. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Jama*, 2011, 305(22): 2335-2342
- [10] 石梅,李亚萍.腹腔镜和腹式子宫肌瘤切除术效果对比[J].宁夏医科大学学报, 2011, 33(8): 773-774
Shi Mei, Li Ya-ping. Comparison of the effect of Laparoscopic and abdominal hysterectomy myomectomy [J]. *Journal of Ningxia Medical University*, 2011, 33(8): 773-774
- [11] Champagne B J, Lee E C, Leblanc F, et al. Single-incision vs straight laparoscopic segmental colectomy: a case-controlled study [J]. *Diseases of the Colon & Rectum*, 2011, 54(2): 183-186
- [12] Park J S, Choi G S, Jun S H, et al. Laparoscopic versus open intersphincteric resection and coloanal anastomosis for low rectal cancer: intermediate-term oncologic outcomes [J]. *Annals of surgery*, 2011, 254(6): 941-946
- [13] Wasserberg N. Laparoscopic colectomy for colorectal cancer [J]. *Isr Med Assoc J*, 2010, 12(9): 572-576
- [14] Zheng C, Wu Y L, Li Q. Preoperative intestinal stent decompression with primary laparoscopic surgery to treat left-sided colorectal cancer with obstruction: a report of 21 cases[J]. *Cancer biology & medicine*, 2013, 10(2): 99
- [15] Rothwell P M, Wilson M, Elwin C E, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials[J]. *The Lancet*, 2010, 376(9754): 1741-1750
- [16] 胡伟文,陈星明,刘俊林,等.腹腔镜与开腹手术治疗结肠癌疗效分析[J].中国医药导报, 2011, 8(14): 50-51
Hu Wei-wen, Chen Ming-xing, Liu Jun-lin, et al. Analysis of the outcomes of laparoscopic and open surgery for colon cancer [J]. *China Medical Herald*, 2011, 8(14): 50-51
- [17] Pernazza G, Monsellato I, Alfano G, et al. Laparoscopic treatment of a carcinoma of the cecum incarcerated in a right groin hernia: report of a case[J]. *Surgery today*, 2011, 41(3): 422-425
- [18] Altuntas Y E, Gezen C, Vural S, et al. Laparoscopy for sigmoid colon and rectal cancers in septuagenarians: a retrospective, comparative study[J]. *Techniques in coloproctology*, 2012, 16(3): 213-219
- [19] Xiao Y, Sun XY, Niu BZ, et al. acquiring laparoscopic skill for colorectal surgery: based on the experience of a colorectal surgeon[J]. *Chinese Journal of Surgery*, 2012, 50(12): 1063-1067
- [20] Han K S, Choi G S, Park J S, et al. Short-term outcomes of a laparoscopic left hemicolectomy for descending colon cancer: retrospective comparison with an open left hemicolectomy[J]. *Journal of the Korean Society of Coloproctology*, 2010, 26(5): 347-353
- [21] Yamamoto M, Okuda J, Tanaka K, et al. Effect of Previous Abdominal Surgery on Outcomes Following Laparoscopic Colorectal Surgery [J]. *Diseases of the Colon & Rectum*, 2013, 56(3): 336-342
- [22] Milbury K, Cohen L, Jenkins R, et al. The association between psychosocial and medical factors with long-term sexual dysfunction after treatment for colorectal cancer [J]. *Supportive Care in Cancer*, 2013, 21(3): 793-802

(上接第 5985 页)

- [26] P. Duewell, H. Kono, K. J. Rayner, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals[J]. *Nature*, 2010, 464:1357-1361
- [27] K. Rajam ki, J. Lappalainen, K. O rni, et al. Cholesterol crystals activate the NLRP3 inflammasome in human macrophages: A novel link between cholesterol metabolism and inflammation [J]. *PLoS One*, 2010, 5(7):117-165
- [28] Plump AS, Smith JD, Hayek T, et al. Severe hypercholesterolemia and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice created by homologous recombination in ES cells[J]. *Cell*, 1992, 71(2): 343-353
- [29] Chi, H. Messas, E. Levine, et al. Interleukin-1 receptor signaling mediates atherosclerosis associated with bacterial exposure and/or a high-fat diet in a murine apolipoprotein E heterozygote model: pharmacotherapeutic implications [J]. *Circulation*, 2004, 110:1678-1685
- [30] Isoda, K. Ohsuzu, F. The effect of interleukin-1 receptor antagonist on arteries and cholesterol metabolism. *J. Atheroscler [J]. Thromb*, 2006, 13:21-30
- [31] Menu P, Pellegrin M, Aubert JF, et al. Atherosclerosis in ApoE-deficient mice progresses independently of the NLRP3 inflammasome [J]. *Cell Death Dis*, 2011, 2: 137
- [32] Zhou R, Yazdi AS, Menu P, et al. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation[J]. *Nature*, 2011, 475(7354):122