

- ol,2013,168(5):5097-5099.
- [15] Koning GG, Wetterslev J, Van Laarhoven CJ, et al. The totally extraperitoneal method versus Lichtenstein's technique for inguinal hernia repair; a systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials[J]. PLoS One,2013,8(1):e52599.
- [16] Van Der Tweel I, Bollen C. Sequential meta-analysis: an efficient decision-making tool[J]. Clin Trials,2010,7(2):136-146.
- [17] Thorlund K, Anema A, Mills E. Interpreting meta-analysis according to the adequacy of sample size. An example using isoniazid chemoprophylaxis for tuberculosis in purified protein derivative negative HIV-infected individuals [J]. Clin Epidemiol,2010,2:57-66.
- [18] He Q L, Zhong F, Ye F, et al. Does intraoperative ulinastatin improve postoperative clinical outcomes in patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Biomed Res Int,2014,2014:630835.
- [19] Piccolo R, Galasso G, Capuano E, et al. Transradial versus transfemoral approach in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. A meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials[J]. PLoS One,2014,9(5):e96127.
- [20] Thorlund K, Imberger G, Johnston BC, et al. Evolution of heterogeneity (I^2) estimates and their 95% confidence intervals in large meta-analyses[J]. PLoS One,2012,7(7):e39471.
- [21] Hemmingsen B, Lund S S, Gluud C, et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes; systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials [J]. BMJ, 2011, 343: d6898.
- [22] Caldeira D, Costa J, Fernandes RM, et al. Performance of the HAS-BLED high bleeding-risk category, compared to ATRIA and HEMORR2HAGES in patients with atrial fibrillation; a systematic review and meta-analysis[J]. J Interv Card Electrophysiol,2014,40(3):277-284.
- [23] Miladinovic B, Kumar A, Hozo I, et al. Trial sequential analysis May be insufficient to draw firm conclusions regarding statistically significant treatment differences using observed intervention effects: a case study of meta-analyses of multiple myeloma trials [J]. Contemp Clin Trials,2013,34(2):257-261.
- [24] Miladinovic B, Mhaskar R, Hozo I, et al. Optimal information size in trial sequential analysis of time-to-event outcomes reveals potentially inconclusive results because of the risk of random error[J]. J Clin Epidemiol,2013,66(6):654-659.
- [25] Tong A, Flemming K, McInnes E, et al. Enhancing transparency in reporting the synthesis of qualitative research: ENTREQ[J]. BMC Med Res Methodol,2012,12:181.

(收稿日期:2015-02-18 修回日期:2015-04-02)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.21.044

巨噬细胞在肺纤维化的发病机制研究进展*

黄雁超 综述,李流云,崔向清,黄春芳[△] 审校

(北京中医药大学基础医学院 100029)

[关键词] 巨噬细胞;肺纤维化;巨噬细胞分类

[中图分类号] R563.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)21-2999-04

巨噬细胞由组织中能增殖的巨噬细胞、造血干细胞、血液中的单核细胞增殖分化而来。传统观点认为,巨噬细胞作为机体防御系统的一部分防止外来入侵,但过去几十年研究表明巨噬细胞通过各种途径参与发育过程和维持组织稳态^[1]。巨噬细胞在肺纤维化的发病机理中起重要作用,参与肺纤维化中组织异常的调节修复,本文对巨噬细胞在肺纤维化中的作用作一综述。

1 巨噬细胞分类

根据体外研究巨噬细胞表型及功能,可以将其分为 M1 与 M2 两种:M1 巨噬细胞由 IFN- γ 和 TNF- α 诱导活化;M2 巨噬细胞由 IL-4 和 IL-13 激活,具有 M2a、M2b、M2c 3 种亚型。由于缺乏特异性的分子标记,很难将组织巨噬细胞按照这种分类方法进行分类。

根据巨噬细胞在肺部分布情况分为两个亚群:肺泡巨噬细胞(AMs)和间质巨噬细胞(IMs);AMs 排列在肺泡的表面,IMs 存在于肺泡上皮细胞与血管上皮细胞之间^[2]。AMs 并非直接来源于血液单核细胞,而是由 IM 分化而来。IM 是单核细胞与 AMs 之间的一种过渡类型。尽管 IM 与 AMs 存在功能差异,但他们都是维持肺组织稳态,对抗病原物的一线卫士。在不影响正常气体交换的情况下,他们的表型能够随周围组织环境而改变,能够快速处理病原物。肺纤维化时,巨噬细胞数量和表型都会发生改变。

1.1 M1 巨噬细胞 IFN- γ 、TNF- α 及 LPS 能够诱导 M1 巨噬细胞活化,M1 上调 NO 合成酶形成 ROS 和 NO;M1 巨噬细胞分泌 IL-6、IL-12、IL-1 β 、TNF- α 等前炎症因子增加 Th1 应答反应,来对抗细胞内病原物。此外,M1 巨噬细胞具有较强的吞噬

* 基金项目:北京中医药大学校级课题(53201005600130)。 作者简介:黄雁超(1992-),在读硕士,主要从事慢性呼吸系统疾病的研究。

[△] 通讯作者, Tel:13691273160; E-mail:huangcf10@hotmail.com。

病原微生物及抗原呈递能力,分泌 MMP(如 MMP7、MMP9)的能力也很强。MMP 能够增加 M1 迁移能力,但 MMP 过度分泌会导致组织损伤^[3]。

1.2 M2 巨噬细胞 在转录因子(IRF4)的影响下,M2 由 IL-4/IL-13 诱导活化,M2 与组织损伤修复有关。在人类和小鼠,甘露糖受体及谷氨酰胺转移酶(TGM2)表达上升,Ym1、FIZZ1、Arg-1 仅在小鼠表达上调。M2 抗原呈递能力差,清除凋亡细胞及细胞外基质能力强^[4-5]。

1.3 M2-like 巨噬细胞 M2-Like 巨噬细胞表达甘露糖受体,高表达 IL-10。糖皮质激素、前列腺素(PGE2)、抗原抗体复合物、TGF- β 及 IL-10 能够刺激 M2-like 巨噬细胞产生 IL-10^[5]。由于 IL-10 大量表达,M2-Like 巨噬细胞具有很强的抗炎活性,有利于炎症反应晚期降低炎症反应。M2 和 M2-like 巨噬细胞很难区分,因其具有共同标志物,如甘露糖受体。IL-10 是可靠的标记物,但很少用 IL-10 来鉴别 M2-Like 巨噬细胞。因此,很难区分这两种巨噬细胞在组织分布及功能上的差异。

2 肺纤维化的发病机制

肺纤维化是由细胞外基质过度沉积导致的肺部疾病。细胞外基质形成是肺损伤后组织修复的一个重要过程;持续损伤会导致异常修复,从而导致纤维化。纤维化病灶可局部存在于肺部,例如在肺结核和真菌感染之后。弥漫性纤维化,如结节病、特发性肺纤维化(IPF)、纤维化过程则弥漫贯穿整个肺部^[6]。

为了更好地阐明肺纤维化发病机制与巨噬细胞的作用,将组织损伤修复分为 4 个阶段:急性修复的凝血阶段;炎症阶段;永久修复的瘢痕形成,组织纤维化阶段;瘢痕组织分离,组织稳态恢复阶段。在纤维化进程中的某个阶段,甚至 4 阶段都有可能失控。

肺纤维化是肺泡上皮细胞持续损伤的结果。损伤始于凝血,凝血可以防止严重失血,维持组织稳态,包括血小板凝聚和上皮细胞产生纤维蛋白。为了恢复受损组织功能,纤溶酶原激活物(PA)分解纤维蛋白。凝血异常,或是组织损伤修复异常都会导致肺纤维化^[7]。纤维蛋白降解异常会影响上皮细胞存活。PA 的缺失或 PA 抑制剂 PAI-1、PAI-2 的增多,引起纤维蛋白降解异常。

细胞损伤会在肺组织中触发炎症反应,此阶段很难被发现,发现时通常已经是疾病晚期。脂多糖(LPS)诱导的炎症反应曾被广泛研究^[8]。上皮细胞损伤会诱导释放一些生长因子或趋化因子,引起中性粒细胞渗出,随后单核细胞会出现在损伤部位。上皮细胞还分泌生长因子,如 TGF- β 、TNF- α 、EGF α ,通过激活成纤维细胞分泌胶原蛋白和其他细胞外基质(ECM)来促进组织修复^[9]。

控制炎症反应,对正常损伤修复是非常重要的。炎症被认为是肺纤维化发展的重要因素。IL-10 和 TGF- β 可以抑制炎症反应,并促进肌成纤维细胞分泌细胞外基质。损伤上皮细胞及血小板分泌的 TGF- β 和 PDGF,促进成纤维细胞增殖并分化为肌成纤维细胞,产生细胞外基质 ECM。此外,成纤维细胞自身分泌 TGF- β 促进组织修复。由于肌成纤维细胞数量增加、过多细胞外基质合成,导致组织修复异常而促进肺纤维化形成。M2 巨噬细胞数量增加也与组织修复异常有关,提示 M2 巨噬细胞在肺纤维化形成过程中起重要作用。

在正常的组织修复中,过多的 ECM 被清除以恢复肺功能。巨噬细胞是降解和吸收 ECM 的重要细胞。为了行使这项功能,巨噬细胞合成 MMP 及其抑制剂 TIMP。MMP 与 TIMP 之间的动态平衡对维持组织稳态非常重要^[10]。在肺纤

维化患者和鼠模型中,MMP 和 TIMP 的水平都会升高,但是,如果肺中 ECM 分泌过多,MMP 和 TIMP 的平衡最终会被打破。

3 巨噬细胞与肺纤维化

3.1 M1 巨噬细胞与肺纤维化 研究发现,在特发性肺间质纤维化(IPF)患者中,叶酸受体- β (FR- β)阳性患者的巨噬细胞高于对照组,这些巨噬细胞产生 TNF- α 和氧自由基,他们极有可能是 M1 型巨噬细胞^[11]。

研究表明,M1 巨噬细胞不仅在炎症阶段发挥作用,在炎症的消退期也发挥作用。上皮细胞损伤时,单核细胞聚集到炎症部位,在促炎症因子的影响下,分化为 M1 巨噬细胞。M1 巨噬细胞一旦激活,会产生 TNF α ,IL-1 β 和氧自由基杀灭和吞噬微生物以对抗感染或清除外源物^[12]。研究表明这些促炎症因子和氧自由基与肺纤维化发生发展有关。有研究表明,博来霉素诱导的肺纤维化模型,在炎症阶段,抑制 M1 巨噬细胞 FR- β 表达,可以减轻肺纤维化^[11]。然而,抗感染治疗对肺纤维化患者无疗效,炎症在肺纤维化中的作用受到质疑。Gibbons^[13]用博来霉素造小鼠肺纤维化模型,研究发现炎症阶段清除掉小鼠肺部固有巨噬细胞和循环单核细胞,不影响肺纤维化的发生和发展。另有研究指出,M1 型巨噬细胞细胞因子 TNF- α 有利于肺泡上皮细胞损伤修复,对肺纤维化恢复有利^[14]。

在消退期,巨噬细胞参与过量细胞外基质的降解和基质成分吸收。在修复阶段,清除巨噬细胞,可以减少 ECM 的降解,形成纤维化。但哪种类型巨噬细胞降解 ECM,目前还不清楚。M1 巨噬细胞可以产生几种基质金属蛋白酶包括 MMP7 和 MMP9。实验发现,IPF 患者 MMP9 水平增加,至于为何没有降解过多的 ECM,可能与 TIMP-1 水平增加有关。

总之,在炎症阶段,M1 巨噬细胞具有重要作用,但 M1 不会影响随后的纤维化阶段。在瘢痕组织消退时,巨噬细胞降解 ECM,这可能与 M1 的表型有关,因此,刺激 M1 巨噬细胞聚集有利于抗纤维化。

3.2 M2 巨噬细胞与肺纤维化 M2 巨噬细胞分泌的 IL-13 是纤维化反应中主要的细胞因子。与对照组相比,肺纤维化患者 IL-13 的水平较高。尽管没有研究报道称肺纤维化患者肺组织 M2 巨噬细胞数量增多,但 M2 巨噬细胞与肺纤维化具有相关性。有报道称,IPF 患者肺泡灌洗液中 M2 巨噬细胞数量增加。另有报道称,IPF 患者的肺组织胰岛素样生长因子-1(IGF-1)阳性肺间质巨噬细胞和 PDGF 阳性肺间质巨噬细胞数量增多,这两种细胞因子是促进肺纤维化的介质。Chen 等^[15]研究小鼠结果表明,巨噬细胞同时表达 IGF-1 与精氨酸酶,而不表达 IL-10,提示其为 M2 巨噬细胞而非 M2-like 巨噬细胞。

肺纤维化时 M2 细胞的标记物增多,半乳糖凝集素-3 在 IPF 患者的肺泡灌洗液中也高,IPF 患者的巨噬细胞分泌的 M2 巨噬细胞标记物 CCL18 增多,这与肺功能呈负相关性。研究发现 IPF 患者血清和肺组织几丁质酶 YKL-40 水平增高,几丁质酶是否是人类巨噬细胞的标志物还不确定^[16]。精氨酸酶是小鼠巨噬细胞的标记物,但精氨酸酶是否是人类巨噬细胞的标记物尚存争议。然而,IPF 患者的巨噬细胞高表达精氨酸酶。有肺纤维化合并系统性硬化症患者循环单核细胞 CD163 表达增加,CD163 具有促纤维化作用^[17]。

研究表明,在肺纤维化阶段清除巨噬细胞,能减少肺部 ECM 沉积。为了确定 M2 巨噬细胞的作用,分别测定清除巨噬细胞前后 Ym1、精氨酸酶 1 水平。清除巨噬细胞之后,Ym1、精氨酸酶 1 的表达均下降。M1 标记物 iNOS 表达没有

减少,表明 M2 巨噬细胞促进肺纤维化发展。此外,M2 巨噬细胞标记物 MMP12 对肺纤维化具有至关重要作用。

抵抗素样分子 α (FIZZ1)可以增加成纤维细胞分泌细胞外基质;Pesce 等^[18]研究表明,FIZZ1 通过负调控 Th2 应答反应,减轻纤维化发展。这一结果提示,M2 巨噬细胞可能具有抗纤维化作用。以肝吸虫诱导肝纤维化模型为研究对象,并特异性清除骨髓细胞 IL-4R α ,抑制巨噬细胞活化,研究发现,M2 巨噬细胞对纤维化并不是必需的。研究表明,M2 巨噬细胞表达精氨酸酶 1 可抑制纤维化。吸收 ECM 似乎由 M2 巨噬细胞所介导。吸收 ECM 是由多种甘露糖受体和糖蛋白乳脂肪球表皮生长因子 8(MFGE8)所介导。已知甘露糖受体是 M2 巨噬细胞标记物,但并不清楚 MFGE8 是否是 M2 巨噬细胞标记物。研究表明,甘露糖 2 型受体和 MFGE8 都具有抗纤维化作用^[19-20]。

总之,M2 巨噬细胞与纤维化发展密切相关,研究表明,M2 巨噬细胞实际上在纤维化吸收阶段起作用。纤维化过程中,M2 巨噬细胞试图清除细胞外基质,此过程异常将发展为纤维化。文献中报道 M2 巨噬细胞在纤维化中相反作用,可能是由于难于区分 M2 巨噬细胞和 M2 样巨噬细胞的作用,M2 样巨噬细胞似乎具有促纤维化作用。

3.3 M2-like 巨噬细胞与肺纤维化 M2-like 巨噬细胞在肺纤维化中的确切作用,还没人研究。M2-like 巨噬细胞可能在炎症阶段向组织修复阶段转化过程中起着重要作用。M2-like 巨噬细胞的特征标记物为 IL-10,IL-10 是抗炎因子且具有促纤维化作用。在 IPF 和系统性硬化症兼肺间质疾病患者,IL-10 水平增多,肺泡巨噬细胞分泌 IL-10 升高。有研究表明,IL-10 抑制巨噬细胞合成 TNF α ;博来霉素诱导的纤维化模型小鼠研究表明,IL-10 能够减弱博来霉素诱导的小鼠炎症反应,并减轻肺纤维化。然而,小鼠肺 IL-10 过度表达具有促肺纤维化作用^[21]。Sun 等^[21]发现,诱导 IL-10 在 Clara 细胞高表达,介导循环纤维细胞聚集、激活巨噬细胞向 M2 巨噬细胞转变,从而导致肺纤维化。IPF 患者肺内 IL-10 水平升高提示纤维化发展。TGF- β 可能也是通过 M2-like 巨噬细胞来清除炎症并促进组织修复。TGF- β 是否仅在 M2-like 巨噬细胞表达需进一步研究。

综上所述,M2-like 巨噬细胞更大程度上是促进纤维化。M2-like 巨噬细胞被损伤上皮细胞趋化和诱导,从而抑制炎症,参与组织修复。在持续组织损伤的情况下,M2-like 巨噬细胞不断被诱导或趋化,并可过度表达 IL-10,促进纤维化形成。由于糖皮质激素可以诱导 M2-like 巨噬细胞,这解释了糖皮质激素治疗在一些纤维化患者不但无效,还有一定害处。这一结论基于肝纤维化动物模型研究,将糖皮质激素特异性输入到肝脏巨噬细胞,结果表明,纤维化更加严重。

总之,巨噬细胞在肺纤维化发生发展过程中起重要作用。M1 巨噬细胞在炎症阶段发挥重要作用,参与组织修复。M2 巨噬细胞与 M2-like 巨噬细胞与肺纤维化形成高度相关,新实验证据显示,M2 巨噬细胞可能有抗纤维化作用,而 M2-like 巨噬细胞促进纤维化的发生。

4 展 望

巨噬细胞对维持肺组织稳态起着重要作用。巨噬细胞通过改变表型,在不损害器官功能的情况下,维持组织稳态。当表型转换失调,或当特定表型异常,可导致病变。人类及呼吸系统疾病动物模型,健康肺组织和疾病状态下巨噬细胞亚群分布的相关数据极度缺乏。

肺部巨噬细胞亚群表型改变是肺纤维化发生发展的特征之一。M1、M2 和 M2-like 之间相互作用改变及其功能改变可能是疾病发生发展的原因之一。因此,或可通过特异性改变体内巨噬细胞亚群的功能或表型,作为一种新的治疗方法,防治肺纤维化。

参考文献

- [1] Stefater JA 3rd, Ren S, Lang RA, et al. Metchnikoff's policemen; macrophages in development, homeostasis and regeneration[J]. Trends Mol Med, 2011, 17(12): 743-752.
- [2] Schneberger D, Aharonson-Raz K, Singh B. Monocyte and macrophage heterogeneity and Toll-like receptors in the lung[J]. Cell Tissue Res, 2011, 343(1): 97-106.
- [3] Hanania R, Sun HS, Xu K, et al. Classically activated macrophages use stable microtubules for matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) secretion [J]. J Biol Chem, 2012, 287(11): 8468-8483.
- [4] Madsen DH, Ingvarsen S, Jürgensen HJ, et al. The non-phagocytic route of collagen uptake: a distinct degradation pathway[J]. J Biol Chem, 2011, 286(30): 26996-27010.
- [5] Cairo G, Recalcati S, Mantovani A, et al. Iron trafficking and metabolism in macrophages: contribution to the polarized phenotype [J]. Trends Immunol, 2011, 32(6): 241-247.
- [6] Du Bois RM. Strategies for treating idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Nat Rev Drug Discov, 2010, 9(2): 129-140.
- [7] Bhandary YP, Shetty SK, Marudamuthu AS, et al. Regulation of alveolar epithelial cell apoptosis and pulmonary fibrosis by coordinate expression of components of the fibrinolytic system[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2012, 302(5): 463-473.
- [8] Rosso M, Heine H, Meusch U, et al. LPS-Induced cytokine production in human monocytes and macrophages [J]. Crit Rev Immunol, 2011, 31(5): 379-446.
- [9] Wynn TA, Ramalingam TR. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease [J]. Nat Med, 2012, 18(7): 1028-1040.
- [10] Vandenbroucke RE, Dejonckheere E, Libert C. A therapeutic role for matrix metalloproteinase inhibitors in lung diseases [J]. Eur Respir J, 2011, 38(5): 1200-1214.
- [11] Xia W, Hilgenbrink AR, Matteson EL, et al. A functional folate receptor is induced during macrophage activation and can be used to target drugs to activated macrophages [J]. Blood, 2009, 113(2): 438-446.
- [12] Herold S, Mayer K, Lohmeyer J. Acute lung injury: how macrophages orchestrate resolution of inflammation and tissue repair [J]. Front Immunol, 2011, 2: 65.
- [13] Gibbons MA, Mackinnon AC, Ramachandran P, et al. Ly6Chi monocytes direct alternatively activated profibrotic macrophage regulation of lung fibrosis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 184(5): 569-581.
- [14] Cakarova L, Marsh LM, Wilhelm J, et al. Macrophage tumor necrosis factor-alpha induces epithelial expression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: im-

- pact on alveolar epithelial repair[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180(6): 521-532.
- [15] Chen F, Liu Z, Wu W, et al. An essential role for TH2-type responses in limiting acute tissue damage during experimental helminth infection[J]. *Nat Med*, 2012, 18(2): 260-266.
- [16] Furuhashi K, Suda T, Nakamura Y, et al. Increased expression of YKL-40, a chitinase-like protein, in serum and lung of patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Respir Med*, 2010, 104(8): 1204-1210.
- [17] Mathai SK, Gulati M, Peng X, et al. Circulating monocytes from systemic sclerosis patients with interstitial lung disease show an enhanced profibrotic phenotype[J]. *Lab Invest*, 2010, 90(6): 812-823.
- [18] Pesce JT, Ramalingam TR, Mentink-Kane MM, et al. Arginase-1-expressing macrophages suppress Th2 cytokine-driven inflammation and fibrosis[J]. *PLoS Pathog*, 2009, 5(4): e1000371.
- [19] Atabai K, Jame S, Azhar N, et al. Mfge8 diminishes the severity of tissue fibrosis in mice by binding and targeting collagen for uptake by macrophages[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(12): 3713-3722.
- [20] López-Guisa JM, Cai X, Collins SJ, et al. Mannose receptor 2 attenuates renal fibrosis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(2): 236-251.
- [21] Sun L, Louie MC, Vannella KM, et al. New concepts of IL-10-induced lung fibrosis: fibrocyte recruitment and M2 activation in a CCL2/CCR2 axis[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2011, 300(3): 341-353.
- (收稿日期: 2015-02-22 修回日期: 2015-04-02)
- 综 述 • doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2015. 21. 045

PTEN 与肺癌的相关性研究进展*

张 龙 综述, 蒋迎九[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院胸心外科 400016)

【关键词】 PTEN; 肺肿瘤; 信号通路

【中图分类号】 R734.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-8348(2015)21-3002-03

肺癌是全球最常见的肿瘤, 占有肿瘤的 13%, 病死人数占肿瘤病死人数的 18%^[1]。在中国肺癌已成为城乡首位恶性肿瘤的死亡原因, 占全部恶性肿瘤死亡的 22.7%^[2]。第 10 号染色体同源丢失性磷酸酶张力蛋白基因 (phosphatase and tensin homolog deleted from chromosome 10, PTEN), 是迄今为止发现的第一个具有磷酸酶活性的抑癌基因。PTEN 基因编码的蛋白具有脂质磷酸酶和蛋白磷酸酶双重特异性磷酸酶活性, 与肿瘤发生密切相关^[3]。大量研究表明包括肺癌在内的多种肿瘤存在 PTEN 蛋白的低表达或缺失, 这与肺癌的发生、发展、预后密切相关。本文就 PTEN 与肺癌的研究进展进行综述。

1 PTEN 的结构与功能特点

PTEN 基因位于 10 号染色体 q23.3 区, 有 9 个外显子和 8 个内含子, 全长 200 kb, 含 1 209 个核苷酸, 编码由 403 个的氨基酸残基组成的蛋白质。PTEN 蛋白包括五个功能结构域: 氨基端的 PBD 和磷酸酶结构域, C2 结构域, 羧基端的 PDZ 结构域和 2 个 PEST 序列。在胞质中 PBD 掩盖 PTEN 催化结构使其处于灭活构象, 当 PTEN 在胞膜处结合 PIP2 后, PTEN 蛋白则呈现出激活构象^[4]。磷酸酶结构域为 PTEN 发挥酶活性的关键, 磷酸酶结构域的异常将严重影响 PTEN 蛋白的催化活性。C2 结构域具有结合膜磷脂作用, 使 PTEN 结合在膜磷脂上, 参与 PTEN 催化结构域的正确定位, 此结构域的异常将影响 PTEN 与脂质的相互作用, 从而影响 PTEN 的生长抑制作用。PEST 序列酪氨酸、丝氨酸/苏氨酸残基磷酸化和 PDZ 结构域与其他蛋白的蛋白-蛋白相互作用对调节其自身稳定

性、酶活性具有重要作用^[5]。

2 PTEN 的调控机制

2.1 PTEN 在基因水平的调节 准确的基因表达调控对生物体的生长发育和功能至关重要, 基因表达调控异常与疾病密切相关。PTEN 基因突变、基因的纯合性或杂合性缺失等结构异常将引起 PTEN 基因的异常表达。PTEN 基因启动子甲基化等表观遗传沉默现象也可导致 PTEN 的异常表达^[6]。PTEN 在转录水平受到 ERG1、IGF1、PPAR- γ 、p53、SPRY2 等因子的正性调控; 然而 MKK4、TGF β 、JUN 等因子却对 PTEN 的转录进行负性调控^[7]。MicroRNA (miRNA) 是一类具有调控功能的非编码 RNA, 对基因表达起非常重要的调控作用, 可以通过识别靶向 mRNA 并与其完全或不完全互补结合, 促使靶 mRNA 降解或抑制其翻译。miR-29b 通过下调 DNA 甲基转移酶, 降低启动子甲基化, 促进 PTEN 的转录^[8]。类似的研究报道 miR-21、miR-205、miR-92b、miR-26a、miR-19 等也通过不同的作用机制对 PTEN 的表达进行调控^[9-11]。PTENP1 与 PTEN 基因具有相似的结构域, 在 miRNA 调节 PTEN 的过程中其可以通过竞争机制与 miRNA 结合, 间接调节 PTEN 的表达^[12]。占基因组序列 98% 的非蛋白编码区编码了包含 miRNA 在内的大量非编码 RNA, 进一步阐明非编码 RNA 在基因调控中的作用机制具有重要意义。

2.2 PTEN 蛋白的修饰与调控 PTEN 蛋白受到磷酸化、乙酰化、泛素化、氧化作用等形式的调控。CK2、GSK3 β 、PICT1 和 Rock 等激酶可以通过磷酸化对其活性及稳定性进行调控;

* 基金项目: 重庆市科技攻关计划项目 (cctc2012gg-yyjs10055)。

[△] 通讯作者, Tel: 13101348339; E-mail: jiangyinjiu@aliyun.com。

作者简介: 张龙 (1988-), 在读硕士, 主要从事肺癌方面的研究。