

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.29.039

MARCH 家族蛋白在免疫、生殖等方面的研究进展*

王美姣 综述,于廷和[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院妇产科重点实验室 400010)

[关键词] MARCH; E3 泛素连接酶; 免疫调节; 精子

[中图分类号] R715.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)29-4144-04

膜相关 RING-CH (membrane-associated RING-CH, MARCH) 家族是近年发现的一类属于 E3 泛素连接酶的环指结构域家族,迄今已发现的 MARCH 家族成员有 11 种,分别是 MARCH1~11。MARCH 家族的成员分布广泛,参与多种细胞功能,如免疫调节,蛋白质质量控制和膜转运,内质网相关降解,内体蛋白质运输,线粒体动力学平衡和精子发生调控等^[1-9]。MARCH 家族蛋白相关领域的研究正日益受到重视,因此,本文从 MARCH 家族蛋白的分类、生物学结构、表达及在免疫、生殖等生物学功能方面就 MARCH 家族最新研究进展作一综述,旨在为下一步的功能研究和临床研究提供依据。

1 MARCH 家族成员的生物学结构

MARCH 家族蛋白结构相对保守,大多数 MARCH 家族蛋白具有类似结构:一个 N 端的环指结构域,又称 RING 结构域和零个、两个或多个 C 端的跨膜结构域(图 1)。RING 结构域是此家族具有 E3 泛素连接酶作用的重要因素。E3 泛素连接酶的活性依赖于环指结构域,并通过其与 E2 泛素结合酶相连。这个环指结构域具有特殊的 C3HC4 结构,由 1 个 3 条链组成的 β 折叠片层、1 个 α 螺旋和两个大环构成。每一环指结构域连有两个锌离子,RING 结构域通过与这两个锌离子螯合稳定其结构。MARCH 家族的 11 个成员中有 9 个成员

(MARCH1、MARCH2、MARCH3、MARCH4、MARCH5、MARCH6、MARCH8、MARCH9 和 MARCH11) 含有疏水跨膜结构域,并定位于质膜和细胞器膜。典型的 MARCH 蛋白特征是 2 个跨膜域,但 MARCH5 有 4 个跨膜域, MARCH6 甚至有 14 个跨膜域,而 MARCH7 和 MARCH10 结构特征类似,均不含有跨膜域,其序列同源性仅存在于环指结构域^[3,8,10]。MARCH1 和 MARCH8、MARCH2 和 MARCH3,以及 MARCH4 和 MARCH9 之间高度序列同源,表明这些两两高度同源蛋白具有部分相似功能^[1]。

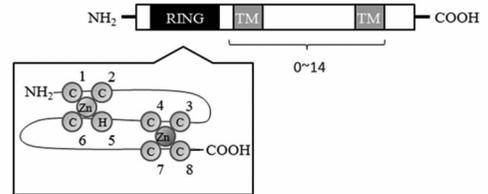


图 1 MARCH 结构示意图

2 MARCH 家族各成员的表达与生物学功能

MARCH 家族各成员各具特点和功能,其若干成员还能协同参与多种生理病理功能,见表 1。

表 1 MARCH 各成员概要

名称	别名	主要特点	同源基因	重要同源基因	已知靶点	参考文献
MARCH1	RNF171	与 MHC II 类分子相关的泛素连接酶	MARCH2、MARCH3 和 MARCH6	MARCH2	TFRC、CD86(B7-2)、FAS、CD98 和 MHC-II	[1,11-12]
MARCH2	RNF172	高尔基定位泛素连接酶	MARCH3、MARCH6 和 MARCH1	MARCH3	TFRC 和 CD86(B7-2)、DLG1 和 CFTR	[1,13-14]
MARCH3	RNF173	高尔基定位泛素连接酶	MARCH2、MARCH6 和 MARCH1	MARCH2	Unknown	[15]
MARCH4	RNF177	—	MARCH11 和 MARCH9	MARCH11	MHC-I 和 CD4	[1]
MARCH5	RNF153、MITOL	线粒体泛素连接酶	no	no	Drp1, Fis1, mitofusin1, mitofusin2, MAPIB, mSOD 和 polyQ	[6,23-24]
MARCH6	RNF176、酿酒酵母 DO A10 或在人也称 TEB4	内质网泛素连接酶	MARCH2、MARCH3、MARCH1	MARCH2	Ubc7, Erg1, SM 和 2 型脱碘酶	[3]
MARCH7	RNF177、Axotrophin	—	MARCH10	MARCH10	LIF 受体蛋白 gp190 和 Tau	[20-21]
MARCH8	RNF178、C-MIR	—	MARCH2、MARCH3、MARCH6 和 MARCH1	MARCH2	TFRC、CD86(B7-2)、FAS、CD98、MHC II 类蛋白质,如 HLA-DR α 和 β 的泛素化, IL1ARP 和 E-cadherin	[18-19]
MARCH9	RNF179	—	MARCH11 和 MARCH4	MARCH11	MHC-I, CD4, ICAM1 和 HLA-DQ	[1,16-17]
MARCH10	RNF190	微管相关泛素连接酶	MARCH7	MARCH7	Src 同源 3、WW 和 EVH1 域	[8]
MARCH11	MARCH-XI	—	MARCH4 和 MARCH9	MARCH4	SAMT、CD4	[9,22]

—: 表示此项无数据。

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81300535);重庆市科委自然科学基金资助项目(cstc2013jcyjA10075)。作者简介:王美姣(1983—),医师,硕士,主要从事生殖医学与生殖生物学研究。△ 通讯作者, Tel:(023)63813785; E-mail:tingheyu@163.com。

2.1 MARCH1、MARCH2、MARCH3、MARCH4、MARCH9 和 MARCH8 及其与免疫功能

2.1.1 MARCH1 MARCH1, 又称 RNF171, 含约 289 个氨基酸, 相对分子质量约为 3.2×10^4 , 是一种与主要组织相容性复合体(MHC)-II 类分子相关的 E3 泛素连接酶, 主要表达在次级淋巴组织、淋巴结和脾脏的滤泡 B 细胞上, 并高表达于抗原提呈细胞、B 细胞和树突细胞(dendritic cells, DCs), 在免疫系统中具有重要的调节作用^[11]。MARCH1 能泛素化转铁蛋白受体 TFRC、CD86(B7-2)、FAS 和 MHC-II 类蛋白(如 HLA-DR α 和 β), 并通过多泡体(multivesicular body, MVB)分选到溶酶体, 促使其降解^[12]。Ohmura-Hoshino 等^[11]研究表明, 在多器官障碍综合征(MODS)病程中, MARCH1 可能通过泛素化 MHC-II 类分子来调控其表达水平, 进而调控 DCs 的成熟状态及启动免疫应答反应, 从而起着关键性作用, MARCH1 可作为一个治疗靶点, 以降低 MODS 临床病死率。MODS 病程中 MARCH1 通过泛素化 MHC-II 类分子来调控其表达并进一步调控 DCs 抗原提呈作用的具体机制尚需进一步深入研究。Toll 作用蛋白(Tollip)会导致 MARCH1 表达下降而恢复 MHC-II 类分子水平, 因此, MARCH1 可能是一种新的 Tollip 靶点。

尽管 MARCH1 表达仅限于次级淋巴器官^[1], 但它能被不同刺激物所诱导或抑制。如白细胞介素 10(IL-10)在人初级单核细胞和小鼠 B 细胞中可调节其表达。MARCH1 可作为 IL-10 诱导的对 MHC-II 抗原呈递途径的免疫抑制效应的调控者。通过反向 IL-10 诱导 MARCH1 介导的泛素化和降解, CD83 能增加树突状细胞 MHC-II 和 CD86(B7-2)。LPS 诱导的 DCs 成熟可抑制 MARCH1 表达, 允许新合成的 MHC-II 类分子在细胞表面表达^[12]。

2.1.2 MARCH2 和 MARCH3 在 MARCH 家族中, MARCH2 和 MARCH3 是相关度最高的蛋白, 有 63% 的蛋白序列相同^[5], 是两个高尔基定位的 E3 泛素连接酶。MARCH2, 含约 246 个氨基酸, 相对分子质量约为 2.7×10^4 , 广泛表达于各种组织, 定位于内质网膜、溶酶体膜和内涵体膜。MARCH2 可介导 TFRC 和 CD86(B7. 2)的泛素化, 并促进其随后的内吞作用和通过 MVB 分选到溶酶体, 从而调节细胞表面 β 肾上腺素受体的表达^[13]。MARCH2 能与 DLG1 相互作用。MARCH2 是一种参与胞内转运的突触 6 结合蛋白^[4]。Cheng 等^[14]报道, MARCH2 通过其联合适配蛋白 CAL 和 syntaxin 6(STX6)泛素化并降解 CFTR。MARCH3, 含约 253 个氨基酸, 相对分子质量约为 2.9×10^4 , 定位于早期内涵体膜和多通道膜, 可能参与了内涵体运输通路^[5]。Koebis 等^[15]的研究显示, MARCH3 在虹鳟鱼低表达, 可能参与免疫系统、囊泡运输和蛋白泛素化。

2.1.3 MARCH4 和 MARCH9 MARCH4, 含约 410 个氨基酸, 相对分子质量约为 4.6×10^4 , 定位于高尔基体膜和多通道膜, 可能介导 MHC-I 和 CD4 的泛素化, 并促进其后续内吞作用和通过 MVB 分选到溶酶体, 从而参与免疫系统的调节^[1]。MARCH9, 又称 RNF179, 含约 346 个氨基酸, 相对分子质量约为 3.8×10^4 , 广泛表达于人组织, 定位于高尔基体膜、多通道膜和溶酶体膜, 可能介导 MHC-I、CD4 和关键黏附分子 ICAM-1 的泛素化, 并促进其随后的内吞作用和通过 MVB 分选到溶酶体, 从而参与免疫系统的调节^[16]。过表达 MARCH9 导致细胞表面 MHC-I、CD4 和 ICAM-1 下调。此外, MARCH9 仅特异性与 HLA-DQ 相互作用^[17]。

2.1.4 MARCH8 MARCH8, 也称 C-MIR, 含约 291 个氨基酸, 相对分子质量约为 3.3×10^4 , 广泛表达于各种组织, 高表

达于肺和胰腺, 存在于未成熟树突状细胞, 定位于细胞质泡膜、溶酶体膜和早期内涵体膜, 能介导 CD86(B7-2)、TFRC、FAS 和 MHC-II 类蛋白质, 如 HLA-DP、-DQ 和 -DR 的泛素化, 并促进其随后的内吞作用和通过 MVB 分选到溶酶体。对乳腺癌细胞的研究发现, MARCH8 能调控肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体(TRAIL)受体的稳态细胞表面表达, 是一种肿瘤细胞对 TRAIL 受体的潜在治疗靶点^[18]。MARCH8 泛素化降解 IL-1 受体辅助蛋白(IL1ARP)抑制 IL-1 β 对 NF- κ B 和 MAPK 的激活, 即 MARCH8 为 IL-1 β 诱导的 NF- κ B 激活途径的特异性抑制剂, 为解析天然免疫信号转导的调控机制提供了更多的研究证据, 同时也为将来的药物设计提供可能的靶标。Kim 等^[19]研究发现, MARCH8 在斑马鱼卵、斑马鱼和非洲爪蟾的早期胚胎表达, 表明其可能在胚胎发育中发挥作用。MARCH8 过表达和敲除均导致畸形发育。E-cadherin 能被 MARCH8 泛素化, 过表达 MARCH8 导致 E-cadherin 降低, 表明 MARCH8 能通过调节 E-cadherin 的定位来调节细胞黏附强度而对胚胎起作用。因此, 适当的 MARCH8 水平对胚胎生存和细胞黏附维持至关重要。

2.2 MARCH7、MARCH10 和 MARCH11 及其与雄性生殖的关系。

2.2.1 MARCH7 MARCH7, 又称 Axotrophin, 含约 690 个氨基酸, 相对分子质量约为 7.8×10^4 , 是一种带有单一 RING 结构域的蛋白质, 其重要相似基因是 MARCH10。MARCH7 的 RING 结构域与 C 末端靠近, 其 N 末端为富含丝氨酸/脯氨酸的高度无序结构^[10]。MARCH7 在脊椎动物中高度保守, 尤其在哺乳动物。人类和鼠约 85% 的氨基酸序列同源, 且有一个相同的 RING-CH 结构域, 基因表达谱也相似。最近有研究者对 MARCH7 在人细胞和组织的表达谱进行筛选, 发现 MARCH7 可在不同类型的人细胞和组织中表达: 在人上皮细胞高表达, 海马和小脑的神经元和神经元祖细胞、脾血窦内皮细胞、骨髓巨核细胞、小肠隐窝肝细胞和肺泡巨噬细胞中选择性表达, 也能在睾丸早期生精细胞、附睾腺上皮表达。Zhao 等^[7]研究证实, MARCH7 在大鼠精子细胞发育的中后期高表达, 定位于顶体和鞭毛, 可能参与精子头部和鞭毛的形成。Lys48 多泛素化链存在于大鼠精子细胞的顶体/acroplaxome、颈部、尾部中段和胞浆, MARCH7 介导 Lys48 多泛素化链进入蛋白酶体被降解。

此外, MARCH7 也与神经退行性疾病和免疫耐受相关。MARCH7 为正常大脑发育所必需, March7 敲除小鼠能存活并具有生育能力, 但显示过早神经退行性变和胼胝体的发育缺陷。MARCH7 的功能与 Foxp3 和白血病抑制因子(LIF)相关, 在 T 细胞的增殖、免疫耐受和神经细胞的发育中具有重要作用。Gao 等^[20]使用 MARCH7 缺失小鼠, 发现其对 T 淋巴细胞应答具有极大影响, 包括了干细胞的细胞因子 LIF 8 倍过度增殖和 5 倍过量释放。他们进一步发现: MARCH7 是 LIF 受体亚单位 gp190 靶向降解所必须的, 这就意味着 MARCH7 在 LIF 信号调节中起直接作用。Nathan 等^[10]研究发现, MARCH7 趋向于自身泛素化, 并与两个去泛素化酶相关-去泛素化酶 ubiquitin-specific protease(USP)9X(定位在胞质)和 USP7(定位在胞核)。Flach 等^[21]表明, MARCH7 与 Tau 蛋白相互作用, 当体外微管结合受损时, 在微管结合区域能单泛素化 Tau。

2.2.2 MARCH10 MARCH10, 含约 808 个氨基酸, 相对分子质量约为 9.0×10^4 , 其重要相似基因是 MARCH7。Iyengar 等^[8]研究发现 MARCH10 定位于大鼠长形精子细胞的主段, 是一种精子形成期调控精子细胞鞭毛形成和稳定微管的泛素

连接酶。March10 基因产物的两种同种型 March10a 和 March10b 主要在睾丸表达。MARCH10a 与 MARCH10b 的功能不同; March10a 编码一种具有泛素连接酶活性的长环指蛋白, 是一种微管相关蛋白, 在微管结构中发挥作用; 而 March10b 定位于胞质, 编码一种缺少环指结构域的短富含脯氨酸的蛋白质, 即 MARCH10b 缺少泛素连接酶活性。MARCH10b 在 C 末端区富含脯氨酸序列, 表明其介导蛋白质与蛋白质相互作用, 例如, 与 Src 同源 3、WW 和 EVH1 域发生相互作用, 因此, MARCH10b 可充当适配器或支架蛋白的作用。

2.2.3 MARCH11 MARCH11 含约 402 个氨基酸, 相对分子质量约为 4.4×10^4 , 高表达于睾丸, 可能在精子形成期和精子鞭毛形成中发挥重要作用^[9]。MARCH11 主要表达于发育中的精子细胞, 在脑和垂体也有少量表达, 定位于胞质泡膜、早期内涵体膜。在早期圆形精子细胞中, MARCH11 定位于反面高尔基体管网状结构(TGN)和 MVB, 能泛素化精子形成期相关多拷贝跨膜(SAMT)蛋白, 使其传递到晚期胞内体/溶酶体区室。SAMT 家族蛋白是 MARCH11 的底物, MARCH11 在小鼠精子细胞通过泛素连接酶活性将其经 TGN-MVB 通路递送至溶酶体, 可能参与哺乳动物精子发生^[9,22]。此外, CD4 是 MARCH11 的另一底物^[9]。

2.3 MARCH5 及其与线粒体相关 MARCH5, 是一种线粒体泛素连接酶, 又称 MITOL, 含约 273 个氨基酸, 相对分子质量约为 3.1×10^4 。MITOL 拥有一个负责泛素连接酶活性的植物同源域(PHD)基序和 4 个跨膜域, 可在脑、心脏、肝、肺、脾、胃、睾丸、骨和肌肉表达, 定位于线粒体外膜和内质网膜, 能分别通过降解线粒体分裂蛋白 hFis1 和 Drp1、线粒体融合蛋白 mitofusin1(Mfn1)和 mitofusin2(Mfn2), 以及微管相关蛋白 1B(MAP1B)而对包括线粒体形态、运输、与内质网的相互作用等线粒体动力学起关键性作用^[6]。MARCH5 作为 Mfn1 上游调控者, 通过调控乙酰化 Mfn1, 阻止在应激状态下过量 Mfn1 集聚, 对维持线粒体稳态和细胞存活至关重要。MARCH5 沉默细胞会表现出线粒体形态畸形。MARCH5 缺失可导致线粒体伸长, 通过阻断 Drp1 活性和(或)促进 Mfn1 在线粒体的积聚而诱导细胞衰老, 因此, MARCH5 作为线粒体质量控制的调节器, 可能在预防细胞衰老中发挥作用^[23]。Yonashiro 等^[24]证实 MITOL 能阻断 S-亚硝基 MAP1B-轻链 1(LC1)介导的线粒体功能障碍与神经元细胞死亡。MARCH5 能与线粒体的 Mfn2 相互作用, 但不能与内质网的 Mfn2 相互作用。Mfn2 的 GTP 酶域的 K192 是 MARCH5 主要的泛素化位点, MITOL 通过使该位点泛素化来激活 Mfn2, 从而调控内质网-线粒体的相互作用。由此推测 MARCH5 可能通过调控 Mfn2 而参与神经退行性疾病的发病机制。MITOL 泛素化 SOD1 突变体并减少 SOD1 突变所致活性氧产生, 从而对线粒体起保护作用。MITOL 能直接泛素化, 并通过泛素-蛋白酶体通路促进线粒体多聚谷氨酰胺 polyQ 的降解, 从而控制 polyQ 聚集体形成和细胞毒性, 由此推测 MITOL 可以作为治疗 polyQ 疾病的潜在靶点。

2.4 MARCH6 及其与降脂相关 内质网 E3 泛素连接酶 MARCH6, 又称酿酒酵母 Doa10 或在人也称 TEB4, 含约 910 个氨基酸, 相对分子质量约为 1.03×10^4 , 定位于内质网膜和多通道膜, 参与内质网相关蛋白的降解。Doa10 能通过 RING 结构域与泛素结合酶 Ubc7 相互作用, 调控 E2 的降解。Doa10/Teb4 能通过调控角鲨烯单加氧酶(SM)的降解, 以达到甾醇体内平衡。研究发现 Erg1 (SM 的同源物) 是酵母中 Doa10 的底物, Doa10 依赖 Erg1 的降解受羊毛甾醇所调控, 高

水平的 lanosterol 促使 Erg1 的降解。但在哺乳动物细胞中, 是胆固醇刺激 TEB4 介导的 SM 降解, 影响 3-羟基-3-甲基戊二辅酶 A 还原酶和胆固醇合成途径, 从而为 TEB4 靶向治疗高脂血症提供了可能^[3]。

3 展 望

MARCH 家族作为 E3 泛素连接酶新近发现的一类, 在调节许多生物过程中起着重要作用, 其异常表达会导致某些疾病(如免疫功能异常、雄性不育、线粒体功能异常、高脂血症等)的发生。MARCH 家族决定了泛素-蛋白酶体通路底物的特异性, 因此, 高通量识别底物将是今后研究的主要方向。随着 MARCH 家族蛋白相关领域研究的不断深入, 其关键性的新功能不断被发现, 其重要性将日益受到更为广泛的关注。总之, 深入研究 MARCH 家族, 无论对于相关疾病发病机制的研究, 还是对于这些疾病临床治疗和药物的开发皆具有重要意义。

参考文献

- [1] Barteel E, Mansouri M, Hovey Nerenberg BT, et al. Down-regulation of major histocompatibility complex class I by human ubiquitin ligases related to viral immune evasion proteins[J]. *J Virol*, 2004, 78(3): 1109-1120.
- [2] Nakamura N. The role of the transmembrane RING finger proteins in cellular and organelle function[J]. *Membranes (Basel)*, 2011, 1(4): 354-393.
- [3] Zelcer N, Sharpe LJ, Loregger A, et al. The E3 ubiquitin ligase March6 degrades squalene monooxygenase and affects 3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl coenzyme a reductase and the cholesterol synthesis pathway[J]. *Mol Cell Biol*, 2014, 34(7): 1262-1270.
- [4] Nakamura N, Fukuda H, Kato A, et al. MARCH-II is a syntaxin-6-binding protein involved in endosomal trafficking[J]. *Mol Biol Cell*, 2005, 16(4): 1696-1710.
- [5] Fukuda H, Nakamura N, Hirose S. MARCH-III is a novel component of endosomes with properties similar to those of MARCH-II [J]. *J Biochem*, 2006, 139(1): 137-145.
- [6] Nakamura N, Kimura Y, Tokuda M, et al. MARCH-V is a novel mitofusin 2-and Drp1-binding protein able to change mitochondrial morphology[J]. *EMBO Rep*, 2006, 7(10): 1019-1022.
- [7] Zhao B, Ito K, Iyengar PV, et al. March7 E3 ubiquitin ligase is highly expressed in developing spermatids of rats and its possible involvement in head and tail formation [J]. *Histochem Cell Biol*, 2013, 139(3): 447-460.
- [8] Iyengar PV, Hirota T, Hirose S, et al. Membrane-associated RING-CH 10 (March10 Protein) Is a Microtubule-associated E3 Ubiquitin Ligase of the Spermatid Flagella [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(45): 39082-39090.
- [9] Morokuma Y, Nakamura N, Kato A, et al. MARCH-XI, a novel transmembrane ubiquitin ligase implicated in ubiquitin-dependent protein sorting in developing spermatids [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(34): 24806-24815.
- [10] Nathan JA, Sengupta S, Wood SA, et al. The ubiquitin E3 ligase March7 is differentially regulated by the deubiquitylating enzymes USP7 and USP9X [J]. *Traffic*, 2008, 9(7): 1130-1145.
- [11] Ohmura-Hoshino M, Matsuki Y, Mito-Yoshida M, et al.

- Cutting edge: requirement of MARCH-I-Mediated MHC II ubiquitination for the maintenance of conventional dendritic cells[J]. *J Immunol*, 2009, 183(11): 6893-6897.
- [12] Tze LE, Horikawa K, Domaschitz H, et al. CD83 increases MHC II and CD86 on dendritic cells by opposing IL-10-driven March1-mediated ubiquitination and degradation[J]. *J Exp Med*, 2011, 208(1): 149-165.
- [13] Han SO, Xiao K, Kim J, et al. March2 promotes endocytosis and lysosomal sorting of carvedilol-bound $\beta(2)$ -adrenergic receptors[J]. *J Cell Biol*, 2012, 199(5): 817-830.
- [14] Cheng J, Guggino W. Ubiquitination and degradation of CFTR by the E3 ubiquitin ligase March2 through its association with adaptor proteins CAL and STX6[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e68001.
- [15] Koebis JM, Rebl A, Kuehn C, et al. Comparison of splenic transcriptome activity of two rainbow trout strains differing in robustness under regional aquaculture conditions[J]. *Mol Biol Rep*, 2013, 40(2): 1955-1966.
- [16] Hoer S, Smith L, Lehner PJ. MARCH-IX mediates ubiquitination and downregulation of ICAM-1[J]. *FEBS Lett*, 2007, 581(1): 45-51.
- [17] Hor S, Ziv T, Admon A, et al. Stable isotope labeling by amino acids in cell culture and differential plasma membrane proteome quantitation identify new substrates for the March9 transmembrane E3 ligase[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2009, 8(8): 1959-1971.
- [18] Van De Kooij B, Verbrugge I, De Vries E, et al. Ubiquitination by the membrane-associated RING-CH8 (MARCH-8) ligase controls steady-state cell surface expression of tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand (TRAIL) receptor 1[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(9): 6617-6628.
- [19] Kim MH, Rebbert ML, Ro H, et al. Cell adhesion in zebrafish embryos is modulated by March8[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e94873.
- [20] Gao W, Thompson L, Zhou Q, et al. Treg versus Th17 lymphocyte lineages are cross-regulated by LIF versus IL-6[J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(9): 1444-1450.
- [21] Flach K, Ramminger E, Hilbrich I, et al. Axotrophin/March7 acts as an E3 ubiquitin ligase and ubiquitinates tau protein in vitro impairing microtubule binding[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(9): 1527-1538.
- [22] Yogo K, Tojima H, Ohno JY, et al. Identification of SAMT family proteins as substrates of March11 in mouse spermatids[J]. *Histochem Cell Biol*, 2012, 137(1): 53-65.
- [23] Nagashima S, Tokuyama T, Yonashiro R, et al. Roles of mitochondrial ubiquitin ligase MITOL/March5 in mitochondrial dynamics and diseases[J]. *J Biochem*, 2014, 155(5): 273-279.
- [24] Yonashiro R, Kimijima Y, Shimura T, et al. Mitochondrial ubiquitin ligase MITOL blocks S-nitrosylated MAP1B-light chain 1-mediated mitochondrial dysfunction and neuronal cell death[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(7): 2382-2387.

(收稿日期: 2016-02-18 修回日期: 2016-04-06)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.29.040

头颈癌多药耐药性的研究进展*

陈虎综述, 农晓琳[△]审校

(广西医科大学口腔医学院口腔颌面外科, 南宁 530021)

[关键词] 头颈肿瘤; 化疗; 多药耐药性; 机制

[中图分类号] R739.8

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)29-4147-04

头颈癌指发生在唇、口腔、上颌窦、咽(鼻咽、口咽、喉咽)、唾液腺、喉和甲状腺的恶性肿瘤, 从世界范围看, 头颈癌发病率位居全身恶性肿瘤的第 6 位。Ferlay 等^[1]报道, 2012 年全球年新发病例数约占全身恶性肿瘤发病率的 4.9%, 年死亡病例数约占全身恶性肿瘤病死率的 4.6%。临床对头颈癌强调以手术为主放疗及化疗为辅的三联疗法, 化疗主要用于配合手术治疗或作为姑息治疗, 以顺铂为基础的联合化疗是治疗转移性头颈部鳞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)的常用方案。但顺铂治疗却易诱发多药耐药性(multidrug resistance, MDR)。MDR 指肿瘤细胞如果对一种化疗药物产生耐药性, 其对未接触过的、结构不同、作用机制各异的化疗药物也产生交叉耐受的现, 它是多因素、多机制共同作用的结果。本文主要介绍头颈癌多药耐药的相关机制及前景较好的逆转

剂。

1 头颈癌多药耐药的机制

1.1 ATP 结合盒(ATP-binding cassette, ABC)膜转运泵的过表达 ABC 转运蛋白超家族是人类最大的转运蛋白基因家族, 目前, 已发现至少有 48 个人类 ABC 转运蛋白, 共分为 7 个亚家族, 从 ABCA 到 ABCG, 与肿瘤多药耐药密切相关的为 ABCB、ABCC、ABCG 亚家族, 其中最重要的药物相关 ABC 转运蛋白包括 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)、多药耐药相关蛋白家族(multidrug resistance-associated proteins, MRPs)和乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)。ABC 转运蛋白超家族成员具有药泵功能, 这些转运蛋白以主动转运方式完成多种分子的跨膜转运, 将化疗药泵出肿瘤细胞外, 减少胞内药物蓄积从而产生耐药^[2]。