

- and characterization of α O-conotoxin GeXIVA, a potent α 9 α 10 nicotinic acetylcholine receptor antagonist[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(30):4026-4035.
- [19] Li X, Hu Y, Wu Y, et al. Anti-hypersensitive effect of intramuscular administration of α O-conotoxin GeXIVA[1, 2] and GeXIVA[1, 4] in rats of neuropathic pain[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2016, 66(66):112-119.
- [20] Improgo MR, Soll LG, Tapper AR, et al. Nicotinic acetylcholine receptors mediate lung cancer growth[J]. Front Physiol, 2013, 4(4):251-255.
- [21] Rubins JB, Ewing SL, Leroy S, et al. Temporal trends in survival after surgical resection of localized non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2000, 28(1):21-27.
- [22] Anglim PP, Alonzo TA, Laird-Offringa IA. DNA methylation-based biomarkers for early detection of non-small cell lung cancer: an update[J]. Mol Cancer, 2008, 7(7):81.
- [23] 杨露璐. 非小细胞肺癌新的治疗性靶点的探索[D]. 广州: 南方医科大学, 2014.
- [24] Schuller HM. Nitrosamines as nicotinic receptor ligands[J]. Life Sci, 2007, 80(24/25):2274-2280.
- [25] Dasgupta P, Rizwani W, Pillai S, et al. Nicotine induces cell proliferation, invasion and epithelial-mesenchymal transition in a variety of human cancer cell lines[J]. Int J Cancer, 2009, 124(1):36-45.
- [26] Paleari L, Sessa F, Catassi A, et al. Inhibition of non-neuronal alpha7-nicotinic receptor reduces tumorigenicity in A549 NSCLC xenografts[J]. Int J Cancer, 2009, 125(1):
- 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.12.039
- [27] Wang Y, Zhang Y, Gu C, et al. Neuronal acetylcholine receptor subunit alpha-9 (CHRNA9) polymorphisms are associated with NSCLC risk in a Chinese population[J]. Med Oncol, 2014, 31(5):1-6.
- [28] Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E, Cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2010, 60(5):277-300.
- [29] 方立萍, 蒋葵, 吴紫权, 等. 卡培他滨单药治疗老年晚期乳腺癌的临床观察[J]. 中华全科医学, 2012, 10(9):1348-1349.
- [30] Schuller HM, Orloff M. Tobacco-specific carcinogenic nitrosamines. Ligands for nicotinic acetylcholine receptors in human lung cancer cells[J]. Biochem Pharmacol, 1998, 55(9):1377-1384.
- [31] Lin Y, Kikuchi S, Tamakoshi K, et al. Active smoking, passive smoking, and breast cancer risk: findings from the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk[J]. J Epidemiol, 2008, 18(2):77-83.
- [32] Lamb J, Ramaswamy S, Ford HL, et al. A mechanism of cyclin D1 action encoded in the patterns of gene expression in human cancer[J]. Cell, 2003, 114(3):323-334.
- [33] Chen CS, Lee CH, Hsieh CD, et al. Nicotine-induced human breast cancer cell proliferation attenuated by garcinol through down-regulation of the nicotinic receptor and cyclin D3 proteins[J]. Breast Cancer Res Treat, 2011, 125(1):73-87.

(收稿日期:2016-12-26 修回日期:2017-02-21)

TNFAIP1 调控机制及其在疾病发生中的作用*

刘乾坤 综述, 曾今诚[△], 梁 统 审校

(广东医科大学东莞科研中心/广东省医学分子诊断重点实验室, 广东东莞 523808)

[关键词] TNFAIP1; 分子结构; 调控机制; 信号通路; 疾病

[中图分类号] R44 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2017)12-1698-04

人 TNF- α 诱导蛋白 1 (TNFAIP1) 又名 B12 和 hBACURD2, 是第一个被鉴定出的 TNF- α 诱导产生的蛋白, 属于 hBACURD 家族和 PDIP1 家族成员。人 TNFAIP1 基因首次 (1992 年) 在 TNF- α 刺激、环己酰亚胺 (Cycloheximide) 处理的人脐静脉内皮细胞 (HUVE) 中克隆得到。人 TNFAIP1 基因是高度保守的单拷贝基因, 定位于人染色体 17q22-q23, 而小鼠 TNFAIP1 基因采用 YAC 载体在鼠 11 号染色体克隆得到。近年来, 多种上游调控序列和 miRNA 被揭示参与了 TNFAIP1 的转录调控。此外, TNFAIP1 通过 Rho 和 KCTD10 途径介导肿瘤发生、ZAP-70 途径介导慢性 HBV 感染、Rnd2 途径介导

大脑皮质发育、INSR 途径介导胰岛素耐受, 从而参与多种疾病的病理生理过程。本文就 TNFAIP1 分子结构、TNFAIP1 调控机制及在疾病发生中的作用相关研究进展作一综述。

1 TNFAIP1 分子结构

人 TNFAIP1 基因全长 15 259 bp, 由 7 个外显子和 6 个内含子组成, 编码一个大小为 316 个氨基酸的蛋白。TNFAIP1 蛋白 N 端含 BTB/POZ 结构域 (RhoB、ERR α 等作用位点), C 端含 NLS 序列 (RK-KKQTK) 及 PCNA 结合模式域 (QT-KVEFP)。晶体结构显示 BTB/POZ 结构域由 3 个 β -折叠和 5 个 α -螺旋组成^[1], 该结构是 TNFAIP1 发挥生物学功能的

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81500007, 81272434)。通信作者, E-mail: zengjc@gdmu.edu.cn。

作者简介: 刘乾坤 (1989-), 在读硕士, 主要从事临床检验诊断学相关

基础。

2 TNFAIP1 的表达调控

2.1 基于启动子活性的基因转录调控 转录启动子活性调节是真核生物基因转录调节的重要环节。环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(CREB)是一种能调节启动子中具有环磷酸腺苷反应元件(CRE)基因转录的重要细胞核内转录因子。TNFAIP1 基因启动子含两个 CRE 结合位点(-285 和 -425 bp)。Liu 等^[1]研究发现,cAMP 刺激物毛喉素(forskolin)通过磷酸化 CREB 蛋白 ser133 抑制 TNFAIP1 表达。然而,转录因子 SP1 与 TNFAIP1 基因启动子特异序列(CCCAGCC)结合后增强启动子活性诱导 TNFAIP1 表达^[2]。此外,TNFAIP1 基因启动子还含有一个雌激素受体 β (ER β)和雌激素相关受体 α (ERR α)结合位点(转录起始位点附近),ER β 和 ERR α 均可作用相应结合位点诱导 TNFAIP1 表达^[3-4]。

2.2 基于 miRNA 的基因转录调控 微小 RNA(miRNA)是由约 20~25 个核苷酸组成的一类内源性,具基因调控功能的非编码 RNA,预估人体 30% 的基因受 miRNA 调控。Target Scan Human 7.0 软件(<http://www.targetscan.org>)预测发现近 50 种保守的 miRNA 可靶向作用 TNFAIP1 3' UTR,提示 miRNA 在 TNFAIP1 基因转录调控中发挥重要作用。实验证明 miR-372、miR-373、miR-181a、miR-224 和 miR-15a 均可靶向作用 TNFAIP1 3' UTR 介导多种肿瘤(胃癌、肝癌、肺癌和骨肉瘤等)的发生发展^[5-9]。

2.3 基于翻译后修饰的表达调控 蛋白质翻译后修饰水平决定蛋白质功能。蛋白质翻译后修饰包括磷酸化、甲基化、乙酰化、糖基化等。Yang 等^[10]发现酪蛋白激酶 2(CK2)介导的 TNFAIP1 Ser28 磷酸化是 TNFAIP1 与核 PCNA 相互作用的基础。目前尚未见 TNFAIP1 甲基化、乙酰化、糖基化等蛋白质修饰与 TNFAIP1 表达调控有关。

3 TNFAIP1 与肿瘤发生

3.1 TNFAIP1/Rho 途径 Rho 家族主要包括 RhoA、RhoB 和 RhoC。目前大量研究发现,该家族成员可通过调节 E-cadherin、MMP-9 和血管生成因子等表达参与肿瘤侵袭及凋亡过程^[11]。RhoB 是一种肿瘤抑制因子,外源性上调 RhoB 表达诱导肿瘤细胞凋亡及增加肿瘤细胞对紫杉醇的敏感性^[12]。研究还证实 RhoB 介导肿瘤细胞凋亡的过程可能与 TNFAIP1 互作并诱导 SAPK/JNK 磷酸化有关。RhoA 同样与多种疾病包括肿瘤的病理过程有关。Sailland 等^[4]发现 ERR α 通过激活 TNFAIP1 表达下调 RhoA 稳定性介导定向细胞迁移。E3 泛素连接酶 CRLs 家族 Cul3 特异适配器 TNFAIP1 可介导 RhoA 泛素化降解并调节肌动蛋白骨架的结构。TNFAIP1 还可以通过此机制增加细胞肌动蛋白的表达而抑制片状伪足形成进而抑制乳腺癌细胞转移。此外,TNFAIP1 可以和紫杉醇竞争性结合 β -微管蛋白增加肿瘤细胞对紫杉醇的抵抗作用^[2]。

3.2 TNFAIP1/KCTD10 途径 钾离子通道四聚化结构域包含蛋白 10(KCTD10),TNFAIP1 和 DNA 聚合酶 δ 相互作用蛋白 1(PDIP1)均属于 PDIP1 基因家族成员。该家族成员蛋白质 N 端含有保守的 BTB/POZ 结构域和钾离子通道四聚体化结构域,而 C 端含有 PCNA 结合模体。KCTD10、TNFAIP1 和 PDIP1 均可与核增殖抗原 PCNA 和 DNA 聚合酶 δ 相互作用介导 DNA 修复、复制和细胞周期调控^[10,13]。Hu 等^[14]还发现 TNFAIP1 可作为 Cul3 底物特异的适配器(adaptor)直接介导 KCTD10 泛素化降解过程,并抑制 NF- κ B 和 AP-1 转录因子活性。近年来,越来越多研究亦证实 TNFAIP1 异常表达与胃

癌、肺癌、乳腺癌等多种肿瘤的发生发展(增殖、凋亡及转移等)密切相关^[5-9]。此外,KCTD10 阳性胃肠道间质瘤患者生存率(88.5%)显著高于 KCTD10 阴性肿瘤患者(55.8%),提示 KCTD10 也具有抑制肿瘤发生的作用^[15]。尽管,目前还少有 TNFAIP1 和 KCTD10 同时介导肿瘤发生发展的直接报道,但 TNFAIP1 和 KCTD10 在多种肿瘤组织中低表达的研究提示 TNFAIP1/KCTD10 途径可能介导了肿瘤发生。

4 TNFAIP1 与慢性 HBV 感染

TNFAIP1 在 HBV 感染患者外周血 PBMC 中高表达,HBV 核心抗原刺激显著抑制非 HBV 感染患者外周血 PBMC 中 TNFAIP1 表达,但轻微诱导 HBV 感染患者外周血 PBMC 中 TNFAIP1 上调表达^[16]。这些研究提示 HBV 感染可能持续激活患者体内 TNFAIP1 表达介导 HBV 免疫耐受。 ζ 相关蛋白 70(ZAP-70)是一种酪氨酸激酶,在传递 T 细胞受体信号中具有重要作用。ZAP-70 参与 HBV 免疫耐受过程。Barboza 等^[17]发现慢性 HBV 感染患者外周血 T 细胞 CD3 ζ /ZAP-70/Grb2 脂筏严重缺失,ZAP-70 无法与 CD3 ζ 形成复合体启动早期 T 细胞活化,导致 HBV 病毒持续感染。TNFAIP1 和 ZAP-70 参与了 T 细胞活化过程。最近,多位学者发现 T 细胞早期活化与 Usp9X、Otud7b 和 NRDPI 介导的 ZAP70 泛素化过程有关^[18-20],提示 ZAP70 泛素化也可能是 HBV 病毒感染中 T 细胞早期无法活化的一大障碍。与 Usp9X、Otud7b 和 NRDPI 类似,TNFAIP1 也可通过介导真核生物蛋白质泛素化降解发挥生物学功能^[21]。TNFAIP1 可能通过介导 ZAP70 泛素化降解弱化 T 细胞活化过程,从而介导 HBV 免疫耐受。

5 TNFAIP1 与神经系统疾病

Rho-GTP 酶属于 Ras 超家族成员,主要有 Rho(RhoA、RhoB、RhoC、RhoD 和 RhoG),Rac(Rac1、Rac2 和 Rac3),Cdc42(G25K 和 Cdc42Hs),Rnd(Rnd1、Rnd2、RhoE/Rnd3 和 Rnd6)和 TC10 等。已发现非典型的 Rho-GTP 酶,尤其是 Rnd2 和 Rnd3 均可与 p190RhoGAP 相互作用下调 RhoA 信号,与 MgcRacGAP 相互作用下调 Rac/RhoA 信号,与 Socius 相互作用介导成纤维细胞应力纤维丢失。此外,Rnd2 还与 Rapostlin 相互作用介导轴突分支,与 Vps4-A 相互作用介导内体运输,与 Pragmin 相互作用诱导细胞收缩等,从而参与肿瘤发生,大脑皮质发育等过程^[22]。Gladwyn-Ng 等^[23]研究发现在大脑皮质发育过程中,TNFAIP1 通过与 Rnd2 C 端相互作用从而控制神经细胞的横向迁移。Pacary 等^[24]研究发现 Rnd3 不仅可以通过调节微丝影响神经细胞迁移,还可以通过抑制细胞周期蛋白 D1(cyclin D1)表达而限制皮质基部祖细胞分化。树突棘是兴奋性突触的关键突触后结构基础,在整个生命过程中,其形态与数量受神经电活动调控并呈复杂且有序的动态变化。Gladwyn-Ng 等^[25]还发现 Rnd3 和 Rnd2 均可与 TNFAIP1 互作影响 II/III 层投射神经元分支和树突棘的动态变化,提示 TNFAIP1/Rnd 途径可能介导人类大脑神经发育并与相关疾病的病理有关,如精神分裂症、阿尔茨海默症(AD)和孤独症谱系障碍(ASD)等。

6 TNFAIP1 与胰岛素耐受

炎症介导的胰岛素耐受与肥胖,糖尿病及动脉粥样硬化密切相关^[26]。既往研究证实,肥胖患者脂肪细胞及外周血高水平 TNFAIP1 诱导胰岛素受体底物 1(INSRS-1)丝氨酸磷酸化下调 INSRS-1 和 INSR 磷酸化水平介导胰岛素耐受。此外,TNFAIP1 还可抑制人主动脉内皮细胞和单核细胞中胰岛素诱导的 INSR- β 亚基酪氨酸磷酸化介导胰岛素耐受介导动脉粥

样硬化,糖尿病及肥胖发生^[27]。

7 展 望

TNFAIP1 属于 TNFAIP 蛋白质家族,该家族目前有 TNFAIP1、TNFAIP2、TNFAIP3、TNFAIP4、TNFAIP5、TNFAIP6、TNFAIP7、TNFAIP8、TNFAIP9 等 9 种蛋白质。该家族蛋白质均可由 TNF- α 诱导产生。目前发现该家族蛋白质在物质运输、免疫应答、细胞凋亡、细胞分化、信号转导等方面发挥重要作用。虽然 TNFAIP1 是 TNFAIP 蛋白质家族最早(1992 年)发现的成员,但是相比该家族其他成员如 TNFAIP3、TNFAIP6 等,TNFAIP1 相关研究进展还比较缓慢。近年来,随着 TNFAIP1 基因及蛋白质结构、转录调控方式及介导的信号途径被揭示,越来越多研究发现 TNFAIP1 在多种疾病的发生、发展过程中起重要作用。如:TNFAIP1 通过 Rho 和 KCTD10 途径介导肿瘤发生或药物耐受,通过 ZAP-70 途径抗感染免疫过程,通过 Rnd2 途径可能介导神经相关疾病,如阿尔茨海默病等发生,通过 INSR 途径介导糖尿病、肥胖及动脉粥样硬化等。相信随着人们对 TNFAIP1 在疾病发生中的作用和意义的不断深入了解,其在临床应用和科学研究中的价值将会得到充分发展。

参考文献

- [1] Liu N, Wei K, Xun Y, et al. Transcription factor cyclic adenosine monophosphate responsive element binding protein negatively regulates tumor necrosis factor alpha-induced protein 1 expression[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(5):7763-7769.
- [2] Zhu Y, Yao Z, Wu Z, et al. Role of tumor necrosis factor alpha-induced protein 1 in paclitaxel resistance[J]. *Oncogene*, 2014, 33(25):3246-3255.
- [3] Liu H, Yang L, Zhao Y, et al. Estrogen is a novel regulator of Tnfaip1 in mouse hippocampus[J]. *Int J Mol Med*, 2014, 34(1):219-227.
- [4] Sailland J, Tribollet V, Forcet C, et al. Estrogen-related receptor α decreases RHOA stability to induce orientated cell migration[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(42):15108-15113.
- [5] Zhang XT, Li XF, Tan ZW, et al. MicroRNA-373 is up-regulated and targets TNFAIP1 in human gastric cancer, contributing to tumorigenesis[J]. *Oncol Lett*, 2013, 6(5):1427-1434.
- [6] Zhou C, Li X, Zhang X, et al. microRNA-372 maintains oncogene characteristics by targeting TNFAIP1 and affects NF κ B signaling in human gastric carcinoma cells [J]. *Int J Oncol*, 2013, 42(2):635-642.
- [7] Cui R, Meng W, Sun HL, et al. MicroRNA-224 promotes tumor progression in nonsmall cell lung cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(31):4288-4297.
- [8] Tian X, Zhang J, Yan L, et al. MiRNA-15a inhibits proliferation, migration and invasion by targeting TNFAIP1 in human osteosarcoma cells [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(6):6442-6449.
- [9] Zhang P, Guo Z, Hu R, et al. Interaction between microRNA-181a and TNFAIP1 regulates pancreatic cancer proliferation and migration[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(12):9693-9701.
- [10] Yang L, Liu N, Hu X, et al. CK2 phosphorylates TNFAIP1 to affect its subcellular localization and interaction with PCNA[J]. *Mol Biol Rep*, 2010, 37(6):2967-2973.
- [11] Aneta G, Tomás V, Daniel R, et al. Cell polarity signaling in the plasticity of cancer cell invasiveness[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(18):25022-25049.
- [12] Marlow LA, Bok I, Smallridge RC, et al. RhoB upregulation leads to either apoptosis or cytoskeleton through differential target selection[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2015, 22(5):777-792.
- [13] Dieckman LM, Washington MT. PCNA trimer instability inhibits translesion synthesis by DNA polymerase η and by DNA polymerase δ [J]. *DNA Repair (Amst)*, 2013, 12(5):367-376.
- [14] Hu X, Yan F, Wang F, et al. TNFAIP1 interacts with KCTD10 to promote the degradation of KCTD10 proteins and inhibit the transcriptional activities of NF- κ B and AP-1[J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(11):9911-9919.
- [15] Kubota D, Yoshida A, Tsuda H, et al. Gene expression network analysis of ETV1 reveals KCTD10 as a novel prognostic biomarker in gastrointestinal stromal tumor [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8):e73896.
- [16] Lin MC, Lee NP, Zheng N, et al. Tumor necrosis factor-alpha-induced protein 1 and immunity to hepatitis B virus [J]. *World J Gastroenterology*, 2005, 11(48):7564-7568.
- [17] Barboza L, Salmen S, Teran-Angel G, et al. A deficient translocation of CD3 ζ , ZAP-70 and Grb2 to lipid raft, as a hallmark of defective adaptive immune response during chronic hepatitis B infection[J]. *Cell Immunol*, 2013, 284(2):9-19.
- [18] Yang M, Chen T, Li X, et al. K33-linked polyubiquitination of Zap70 by Nrdp1 controls CD8(+) T cell activation[J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(12):1253-1262.
- [19] Hu H, Wang H, Xiao Y, et al. Otud7b facilitates T cell activation and inflammatory responses by regulating Zap70 ubiquitination[J]. *J Exp Med*, 2016, 213(3):399-414.
- [20] Naik E, Dixit VM. Usp9X is required for lymphocyte activation and homeostasis through its control of ZAP70 ubiquitination and PKC β kinase activity[J]. *J Immunol*, 2016, 196(8):3438-3451.
- [21] Nakada S, Tai I, Panier S, et al. Non-canonical inhibition of DNA damage-dependent ubiquitination by OTUB1[J]. *Nature*, 2010, 466(739):941-946.
- [22] Riou P, Villalonga P, Ridley AJ. Rnd proteins: multifunctional regulators of the cytoskeleton and cell cycle progression[J]. *Bioessays*, 2010, 32(11):986-992.
- [23] Gladwyn-Ng IE, Li SS, Qu Z, et al. Bacurd2 is a novel interacting partner to Rnd2 which controls radial migration within the developing mammalian cerebral cortex [J]. *Neural Dev*, 2015, 10(10):9.
- [24] Pacary E, Azzarelli R, Guillemot F. Rnd3 coordinates early steps of cortical neurogenesis through actin-dependent

and -independent mechanisms[J]. Nat Commun, 2013, 4 (3):1635.

[25] Gladwyn-Ng I, Huang L, Ngo L, et al. Bacurd1/Kctd13 and bacurd2/tnfaip1 are interacting partners to Rnd proteins which influence the long-term positioning and dendritic maturation of cerebral cortical neurons[J]. Neural Dev, 2016, 11(1):7.

[26] Tsiotra PC, Boutati E, Dimitriadis G, et al. High insulin and leptin increase resistin and inflammatory cytokine

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.12.040

production from human mononuclear cells[J]. Biomed Res Int, 2013(2):919-928.

[27] Ghanim H, Aljada A, Daoud N, et al. Role of inflammatory mediators in the suppression of insulin receptor phosphorylation in circulating mononuclear cells of obese subjects[J]. Diabetologia, 2007, 50(2):278-285.

(收稿日期:2017-01-18 修回日期:2017-02-20)

miRNA-21 对 PI3K/AKT 通路影响的研究进展*

王洪亮¹综述, 刘国跃¹, 徐乐², 陈森^{1△}审校

(遵义医学院:1. 重症医学科二病区;2. 麻醉科, 贵州遵义 563000)

[关键词] miRNA-21; PI3K/AKT 通路; 潜在靶基因

[中图分类号] Q522+.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)12-1701-03

MicroRNAs(miRNAs)最早是由 Victor Ambros 和 Gary Ruvkun 在 1993 年研究线虫(nematode *C. elegans*)时发现的类似于 siRNA 的分子。它由 lin-4 基因转录生成,但不翻译生成蛋白质,在线虫的发育过程中起着短暂调节作用。目前研究发现,miRNAs 负性调控人体约 1/3 的基因表达^[1],其中 microRNA-21(miRNA-21)是最受关注的 miRNAs 分子之一。miRNA-21 可作用于不同的靶基因,如人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源的基因(PTEN)、程序性细胞死亡因子 4(PDCD4)等,通过调控不同的信号通路发挥作用。磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白质丝氨酸苏氨酸激酶(protein kinase B, PKB, 又称 Akt)是细胞内重要的信号通路,参与细胞增殖、分化和凋亡等过程的信号转导。

1 miRNA-21 和 PI3K/Akt 信号通路

1.1 miRNA-21 miRNAs 是最新发现的一组小的、非蛋白编码的核苷酸 RNAs(大约 19~20 核苷酸)^[2]。目前研究证实,约有 1 000 种 miRNA 在机体的多个病理、生理过程中起着重要作用。miRNAs 发挥生物学功能的机制主要有两种:(1)与靶基因 3'端非编码区(3'UTRs)结合,抑制靶基因翻译和表达;(2)与 3'UTRs 结合并降解靶基因。其中,miRNA-21 是研究最广的 miRNA。大量研究显示,miRNA-21 是致癌基因,几乎在所有的人类肿瘤中过表达,并参与细胞的增殖、侵袭、凋亡、坏死和血管生成等过程^[3-6]。

1.2 PI3K/Akt 信号通路 PI3K 是异二聚体蛋白,由催化亚基 p110 和调节亚基 p85 构成,具有丝/苏(Ser/Thr)蛋白激酶活性和磷脂酰肌醇活性。催化亚基 p110 的结构特点和 PI3K 作用的底物将 PI3K 分为 3 个亚型,即 I、II、III 亚型,目前研究最多的是 I 型。Akt 是一种 Ser/Thr 氨基酸蛋白激酶,其有 3 个亚型: Akt1(PKB α)、Akt2(PKB β)和 Akt3(PKB γ),分别位于染色体 14q32、19q13、1q44。Akt 的 3 个亚型均包括一个氨基末端 PH 结构域、激酶催化结构域和一个羧基末端调节结构域。PI3K/Akt 信号通路作为导致癌症发生的关键信号通路

而逐渐被人们熟知,PI3K 通过与细胞表面的各类受体相互作用,导致自身构象发生改变而被激活。激活的 PI3K 磷酸化 4,5-二磷酸脂酰肌醇[PI(4,5)P₂],使其转化为 3,4,5-三磷酸脂酰肌醇[PI(3,4,5)P₃];同时活化的 PI3K 可以聚集 Akt 和磷酸肌醇依赖性蛋白激酶(PDK)并使 Akt 活化以及 PDK 磷酸化。活化的 Akt 作为一个至关重要的信号节点,通过磷酸化下游细胞质和细胞核中的靶蛋白,与多个相关信号通路连接,从而调节细胞存活、细胞周期、DNA 修复、蛋白合成、糖代谢、细胞分化、血管生成和细胞迁移。

2 miRNA-21 对 PI3K/Akt 信号通路的调节

2.1 miRNA-21 通过 PTEN 调控 PI3K/Akt 信号通路

PTEN 是全长约 200 kb 的具有磷酸酶活性的抑癌基因,定位于染色体 10q23.3。其表达产物 PTEN 蛋白具有双特异性磷酸酶,能使 PIP3 脱磷酸形成 PIP2,导致 PI3P 丧失信号功能,对 PI3K/Akt 信号通路起着负性调节作用。作为 PI3K 信号的调节者,PTEN 的丢失可导致 Akt 过度活化,从而使细胞增殖不受抑制、细胞凋亡减少以及肿瘤血管生成增加。伊马替尼在治疗费城染色体阳性的急性淋巴细胞白血病时往往会产生耐药性,在 Sup-b15 细胞的研究中发现,伊马替尼耐药性产生的分子机制为 miRNA-21 的上调使 PTEN 表达降低,从而阻断 PI3K/AKT 信号通路,进而抑制伊马替尼诱导的细胞凋亡;当在 Sup-b15 细胞中联合使用 miRNA-21 抑制剂和伊马替尼时发现,PTEN 表达的增加可阻断 PI3K/AKT 信号通路从而加速细胞的凋亡^[7]。Yang 等^[8]在研究膀胱癌 T24 细胞有氧糖酵解的过程中发现,miRNA-21 也可以通过此通路导致 T24 细胞中葡萄糖摄取量和乳酸产量增加。在研究吉西他滨对乳腺癌的治疗中发现,PTEN 作为 miRNA-21 的直接靶基因,当吉西他滨治疗乳腺癌出现耐受时,其在癌细胞中表达显著降低;当 PTEN 表达恢复后,其抑制 miRNA-21 对信号通路 PTEN/Akt 的调控,从而阻断上皮细胞化生为间叶细胞和降低吉西他滨耐药性的产生^[9]。

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(8156010205)。 作者简介:王洪亮(1989-),硕士,主要从事肺保护方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: chenmia064@163.com。