肿瘤研究前沿

第5卷

樊代明 主编



西安交通大学出版社
XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY PRESS

需要全本请访问 www.ertongbook.com

肿瘤研究前沿

樊代明　主　编

西安交通大学出版社
·西安·

内 容 简 介

本书是全面介绍肿瘤研究进展的系列著作——《肿瘤研究前沿》的第5卷。全书共12章，系统介绍了当前肿瘤基因、肿瘤疫苗、肿瘤免疫、肿瘤干细胞、发育与肿瘤、核糖体与肿瘤、信号转导、离子通道、导向治疗、癌变机理、肿瘤的化学预防及逆转等方面的最新进展，其中包括了作者所在的肿瘤生物学国家重点实验室在上述方面进行的有关研究。

本书适合于从事肿瘤研究的科研人员、高等院校有关专业师生、医学院校本科生和研究生及医务工作者阅读。

图书在版编目(CIP)数据

肿瘤研究前沿．第5卷/樊代明主编．—西安：西安交通大学出版社，2006
ISBN 7-5605-2164-9

Ⅰ．肿… Ⅱ．樊… Ⅲ．肿瘤-研究 Ⅳ．R73

中国版本图书馆CIP数据核字(2006)第017242号

书　　名	肿瘤研究前沿．　第5卷
主　　编	樊代明
出版发行	西安交通大学出版社
地　　址	西安市兴庆南路25号(邮编：710049)
电　　话	(029)82668315　82669096(总编办) (029)82668357　82667874(发行部)
印　　刷	陕西宝石兰印务有限责任公司
字　　数	225千字
开　　本	850 mm×1 168mm　1/32
彩　　页	2
印　　张	9.125
版　　次	2005年12月第1版　2005年12月第1次印刷
书　　号	ISBN 7-5605-2164-9/R·22
定　　价	25.00元(平装) 33.00元(精装)

版权所有　侵权必究

编委会

主编：樊代明

编委：丁　杰　王　钧　王　哲　王成济
宁晓暄　刘军叶　孙玉静　吴开春
张　菊　张英起　时永全　李　青
李　霞　李庆霞　杨安钢　陈志南
药立波　唐红卫　秦鸿雁　顾　楠
梁树辉　蒋建利　韩　骅　樊代明
薛晓畅

序

肿瘤是严重危害人类健康及生命的疾病。尽管国内外已投入大量的人力和财力进行研究，发表的论著也有成千上万，但至今对其病因和发病机制尚不清楚，多数肿瘤在临床诊断、治疗及预防方面也无重大突破。造成这种现状的根本原因除了肿瘤本身的复杂性外，还与各专业的研究者之间沟通较少、“各行其事”，对肿瘤研究的全貌及进展了解不够、顾此失彼，以及各专业在理论及技术上的协作欠佳有关。要解决这个问题，需要有人把各专业对肿瘤研究的重大进展及时进行整理总结并加以评述，从中找出相互间研究的生长点及解决办法，然后适时地介绍给正在或将要从事肿瘤研究的同事。《肿瘤研究前沿》将会适应这种需求，结合著者自己的科研成果，将目前世界上肿瘤研究的最新进展尽力以最通俗的语言介绍给同行及相关研究人员，每年一卷，各卷介绍的内容有所侧重，连续下去，坚持数年，必有好处。如无特殊情况，直至肿瘤被攻克之日。

本书像专著，因为它含有著者的研究成果；它像综述，因为它介绍世界文献的最新进展；它像述评，因为它给出著者的观点及见解；它也像科普读物，因为它力求以最普通的文字面对读者。它以包容性、先进性、焦点争论为特色。这就是它既像什么又不完全像什么的缘故，这就是肿瘤研究的现状，也就是本书追逐的肿瘤研究的前沿。

樊代明

2001.8

需要全本请访问 www.ertongbook.com

目　录

第一章　Notch 信号通路与肿瘤 …… (1)
一、Notch 信号通路 …… (1)
（一）Notch 家族成员及其分布 …… (1)
（二）Notch 结构特点和功能 …… (2)
（三）参与 Notch 信号通路的分子 …… (3)
（四）Notch 信号转导途径 …… (5)
（五）Notch 信号通路的调节 …… (5)
二、Notch 信号通路与肿瘤 …… (8)
（一）Notch 的致瘤性及机制 …… (8)
（二）Notch1 对肿瘤细胞分化和生长调控的影响 …… (10)
（三）Notch 的抑癌作用 …… (12)
（四）Notch1——肿瘤治疗的新靶点 …… (13)
三、结语 …… (13)
参考文献 …… (14)

第二章　肿瘤血管内皮细胞异质性分子的研究 …… (19)
一、肿瘤血管生成的特征 …… (20)
二、肿瘤血管内皮细胞的异质性 …… (22)
三、肿瘤血管内皮细胞异质性分子研究的技术平台 …… (25)
（一）关于内皮细胞体外培养的技术平台 …… (25)
（二）关于噬菌体随机肽库筛选技术 …… (28)
（三）其他技术 …… (35)
参考文献 …… (36)

第三章　基因工程纳米瘤苗的研制 …… (44)
一、肿瘤免疫治疗 …… (44)

二、肿瘤疫苗与肿瘤抗原 …… (45)
（一）肿瘤疫苗 …… (45)
（二）肿瘤抗原 …… (45)
（三）MAGE 肿瘤抗原家族 …… (46)
三、肿瘤免疫治疗的策略 …… (46)
四、肿瘤疫苗设计所面临的问题 …… (48)
五、纳米药物载体在肿瘤疫苗设计中的运用 …… (50)
六、新型肿瘤基因工程纳米疫苗的研制 …… (52)
七、新型肿瘤基因工程纳米疫苗的免疫效果 …… (53)
（一）保护肿瘤抗原，提高抗原的生物利用度 …… (54)
（二）促进肿瘤抗原递呈 …… (54)
（三）促进机体对肿瘤组织的免疫杀伤作用 …… (56)
参考文献 …… (57)

第四章　核糖体蛋白质与肿瘤的发生发展 …… (63)
一、核糖体生成和蛋白质翻译过程的调节紊乱与肿瘤发生有关 …… (63)
（一）核糖体生成过程的调节紊乱参与肿瘤发生 …… (63)
（二）蛋白质翻译过程的调节紊乱参与肿瘤发生 …… (65)
（三）癌基因与抑癌基因影响核糖体生成和蛋白质翻译 …… (67)
二、多种核糖体蛋白质在肿瘤中表达上调，但作用与意义仍待确定 …… (69)
三、RPS13、RPL23 和 RPL6 在胃癌组织中表达上调，并增强胃癌细胞的抗凋亡能力 …… (71)
参考文献 …… (73)

第五章　IAP 家族与肿瘤 …… (78)
一、IAP 家族的生物学结构和功能 …… (79)
（一）BIR 结构域 …… (79)

（二）RING 结构域 …… (80)
（三）CARDs 结构域 …… (81)
二、IAP 抗凋亡的作用机制 …… (81)
（一）直接抑制凋亡效应蛋白酶 caspase 或 procaspase …… (81)
（二）抑制肿瘤坏死因子受体介导的凋亡通路 …… (82)
三、IAP 家族与恶性肿瘤的关系 …… (84)
（一）c-IAP 与肿瘤 …… (85)
（二）XIAP 与肿瘤 …… (85)
（三）ILP-2 与肿瘤 …… (86)
（四）NAIP 与肿瘤 …… (86)
（五）Apollon/Bruce …… (87)
（六）Survivin …… (87)
（七）Livin …… (89)
四、IAP 家族的表达调控 …… (90)
五、以 IAP 为靶点的抗癌治疗 …… (91)
六、结束语 …… (93)
参考文献 …… (93)

第六章　钙离子信号调控与肿瘤 …… (101)
一、细胞内 Ca^{2+} 信号 …… (101)
（一）Ca^{2+} 作为细胞内信号的概念 …… (101)
（二）细胞内 Ca^{2+} 浓度的测量和运动 …… (102)
（三）细胞质膜上的 Ca^{2+} 调控 …… (102)
（四）细胞内 Ca^{2+} 库 …… (103)
（五）Ca^{2+} 信号转导 …… (104)
二、Ca^{2+} 信号与肿瘤 …… (107)
（一）G 蛋白偶联的肿瘤侵袭与转移 …… (108)
（二）磷酸化跨膜信号转导通路与肿瘤侵袭转移 …… (108)
（三）钙库依赖钙信号 …… (109)

参考文献 …… (112)

第七章 NSAIDs 的抑瘤新机制 …… (117)
一、抑制转录因子的表达及活性 …… (117)
二、PPARs …… (118)
三、LOX 途径 …… (118)
四、诱导凋亡及对凋亡通路的影响 …… (119)
五、对缺氧信号通路及血管生成相关分子的影响 …… (121)
六、抑制免疫细胞成熟 …… (122)
七、蛋白激酶 C 途径 …… (122)
参考文献 …… (123)

第八章 S100 家族与肿瘤 …… (129)
一、S100 家族的进化 …… (130)
二、S100 分子的结构及与靶蛋白的结合 …… (131)
三、S100 表达特异性 …… (133)
四、S100 蛋白的功能 …… (135)
（一）S100 蛋白的细胞内作用 …… (135)
（二）S100 蛋白的细胞外作用 …… (139)
五、S100 分子相关疾病 …… (139)
（一）神经退行性疾病 …… (140)
（二）心肌病 …… (141)
（三）炎症性疾病 …… (141)
（四）肿瘤 …… (141)
六、结语 …… (145)
参考文献 …… (146)

第九章 宫颈癌分子预警的研究 …… (159)
一、宫颈癌的临床诊断现状 …… (159)
二、宫颈癌分子预警系统的研究 …… (161)
（一）人乳头瘤病毒 HPV 分型与宫颈癌预警 …… (161)

（二）HPV 基因组变异研究与宫颈癌预警 …… (166)
（三）癌基因、抑癌基因变异与宫颈癌预警 …… (169)
（四）HLA 多态性与宫颈癌预警 …… (171)
（五）HLA 多态性、HPV 变异联合检测用于宫颈癌预警 …… (173)
三、我们近期的研究 …… (174)
四、结语 …… (175)
参考文献 …… (176)

第十章　骨桥蛋白与肿瘤关系的研究进展 …… (183)
一、骨桥蛋白的结构与功能 …… (184)
（一）基因结构 …… (184)
（二）编码蛋白 …… (184)
（三）蛋白的组织分布 …… (186)
（四）表达调控 …… (186)
（五）病理生理功能 …… (187)
二、骨桥蛋白与肿瘤 …… (191)
（一）肿瘤组织中骨桥蛋白的来源 …… (191)
（二）骨桥蛋白与肿瘤的恶性生物学行为 …… (192)
（三）骨桥蛋白信号转导与肿瘤 …… (195)
（四）骨桥蛋白信号转导途径下游分子调控机制 …… (197)
（五）骨桥蛋白的转录调节 …… (198)
三、骨桥蛋白与肿瘤治疗 …… (204)
四、结语 …… (205)
参考文献 …… (205)

第十一章　多肽疫苗与肿瘤治疗 …… (224)
一、多肽作为肿瘤抗原 …… (224)
（一）肿瘤相关抗原 …… (224)
（二）抗原肽的优化 …… (227)

二、T 细胞的抗原反应性 …… (228)
三、多肽疫苗的动物实验 …… (230)
（一）免疫佐剂 …… (231)
（二）单价与多价肽疫苗 …… (231)
（三）多肽引起耐受还是免疫反应 …… (232)
四、肽疫苗的临床研究 …… (233)
（一）用负载肽抗原的 DC 细胞进行免疫 …… (235)
（二）病毒诱导性肿瘤疫苗 …… (237)
（三）与热休克蛋白共同免疫 …… (238)
五、问题与展望 …… (239)
参考文献 …… (240)

第十二章　Cbl 与肿瘤 …… (251)
一、Cbl 蛋白及其结构域 …… (251)
二、Cbl 的功能 …… (252)
（一）Cbl 作为接头分子在多条信号通路中起重要作用
…… (252)
（二）Cbl 作为多种信号分子的负调控因素参与信号
通路的调节 …… (253)
三、Cbl 与肿瘤 …… (258)
（一）Cbl 突变与肿瘤 …… (258)
（二）肿瘤与 Cbl 表达改变 …… (260)
（三）Cbl 对致癌性 PTK 的作用 …… (260)
四、结语与展望 …… (263)
参考文献 …… (263)

主要英文缩写索引 …… (272)

需要全本请访问 www.ertongbook.com

第一章

Notch 信号通路与肿瘤

Notch 信号途径是通过局部细胞间的相互作用以控制细胞命运的一种途径，在进化中高度保守，对发育过程有重要调控作用[1]。Notch 信号途径是由配体 DSL（Delta-Serrate-Lag-2）、Notch 受体以及下游信号转导分子和核内应答过程组成。在后生动物中，转录因子 RBP-J（recombination signal binding protein-Jκ）是 Notch 信号途径的主要核内效应物。

Notch 是一种细胞膜受体，1916 年由遗传学先驱 Morgan 在果蝇中发现，因其突变所致部分功能丧失可在果蝇翅膀的边缘造成缺口（notches）而得名[1,2]。20 世纪 80 年代中期 S. Artavanis-Tsakonas 首次克隆了该基因[3]。随后发现，Notch 在从无脊椎动物到脊椎动物的多个物种中表达，其家族成员的结构具有高度保守性，在细胞分化和发育中起着关键作用。目前在脊椎动物中共发现了 4 个 Notch 同源物，包括 Notchl（Tan1）、Notch2、Notch3 和 Notch4（int3）。其中 Notchl 不仅对正常细胞分化起重要作用，而且与一些肿瘤的发生和发展密切相关。

一、Notch 信号通路

（一）Notch 家族成员及其分布

Notch 基因最初在果蝇中被发现，之后陆续在线虫、爪蟾属、

斑马鱼、鸡、小鼠和人体细胞中分离出 Notch 的同源物。在各物种之间，Notch 家族成员的结构具有高度的保守性，提示 Notch 功能存在进化上的保守性[4]。在脊椎动物的 4 个 Notch 同源物中 Notch1、Notch2、Notch3 可以在许多组织器官中表达，如中枢神经系统、中胚层、胰腺、造血细胞、毛发、牙齿和肾脏等；而 Notch4 的表达则局限于成熟的巨噬细胞、胰腺和上皮细胞。此外，Notch 受体的配体之一 Delta 也呈广泛性表达，而配体 Jagged1、Jagged2 则在免疫细胞中有广泛表达[5]。

（二）Notch 结构特点和功能

Notch 受体是一个相对分子质量约为 300×10^3 的单次跨膜蛋白，由 2 753 个氨基酸残基组成，其胞外区和胞内区在进化中均高度保守[6]（彩图 1[7]）。Notch（p300）基因的翻译产物可以产生一个由相对分子质量 180×10^3（p180）和相对分子质量 120×10^3（p120）多肽构成的异二聚体。其中 p180 包含大部分的胞外区，p120 部分则包含跨膜区和胞内区。

1. Notch 胞外区

Notch 胞外区由 36 个表皮生长因子（epidermal growth factor，EGF）样的重复序列和 3 个富含半胱氨酸的 Notch/LIN-12 重复序列组成，其中第 11 个、第 12 个 EGF 样重复序列负责与配体结合并激活 Notch[7]。基因分析表明，Notch 胞外近膜区在缺少配体结合的情况下，起抑制信号的作用。在未成熟的 Notch 蛋白中，1654 位精氨酸残基和 1655 位谷氨酸残基之间存在一个裂解位点（S1 位点），在 Notch 成熟的过程中，S1 位点发生裂解，产生两个亚基，两个亚基以二硫键连接在一起，形成异二聚体形式的 Notch 受体，位于细胞膜表面。J. S. Mumm 等在 Notch 胞外近膜区 1710 位丙氨酸与 1711 位缬氨酸之间发现了另一个裂解位点 S2。当 Notch 与其配体结合后，在金属蛋白酶（metalloprotease）作用下，Notch 在 S2 位点裂解为两个片段，N 端裂解产物（胞外

区)被配体表达细胞吞噬,而 C 端裂解产物 NEXT(Notch extracellular truncation)进一步在跨膜区 S3 位点(1743 位甘氨酸残基～1744 位缬氨酸残基之间)发生裂解,经蛋白酶 presenilin 水解,释放 Notch 蛋白的活化形式——NIC(Notch intracellular domain)进入核内传递信号[8]。

2. 单次跨膜区(single pass transmembrane region,TM)

Notch 在跨膜区 1743 位甘氨酸和 1744 位缬氨酸之间存在一个 S3 裂解位点,经由蛋白酶 presenilin－1 等水解作用,在 S3 位点发生裂解,释放活化形式的 Notch 胞内段(NIC)和一个短的跨膜片段[9]。

3. Notch 胞内段

Notch 胞内段相对较短,包括 RAM(RBP-J association molecule)结构域、CDCl0/ Ankyrin 重复序列、核定位信号(nuclear localization signals,NLS)、转录激活结构域(translational active domain,TAD)和 PEST (proline,glutamate,serine,threonine-rich)结构域。其中 RAM 结构域介导 NIC 与转录因子 RBP-J 的结合,而 CDC10/Ankyrin 重复序列和转录激活结构域与 NIC 的转录激活作用有关[6]。研究表明,Notch 胞内段的过表达可以产生"活化"的 Notch 表型,即组成性活化的 Notch 胞内段产生的表型与 Notch 配体激活全长 Notch 分子后所产生的表型是一致的。但这些活化的 Notch 分子缺少大部分或全部的胞外区,仅保留胞内部分序列或者仅包含 cdcl0 重复区的胞内段。

(三) 参与 Notch 信号通路的分子

1. Notch 的配体

现已明确,在脊椎动物中 Notch 受体的配体 Delta 和 Jagged 是果蝇中 Delta 和 Serrate 的同源物。目前,在哺乳动物中共发现了 5 种 Notch 配体,它们分别是 Jagged 1、Jagged 2、Delta-like 1、Delta-like 3 和 Delta-like 4[9]。这些配体和 Notch 受体一样都是

单次跨膜蛋白，其胞外区含有数量不等的 EGF 样重复序列和一个半胱氨酸富集的保守序列 DSL（Delta-Serrate-Lag-2）。DSL 基序在与 Notch 的相互作用上非常重要，它的突变可导致果蝇出现异常的表型。但与 Notch 受体不同的是，配体分子的胞浆区很短，只有 70～215 个氨基酸残基。

2. 关键转录因子 CSL[CBF1- Su(H)-Lag-1]

CSL 是脊椎动物中的 CBF1、果蝇中的 Su(H)及线虫中的 Lag-1 等转录因子的缩写。作为 Notch 信号通路的关键转录因子，CSL 可介导 Notch 受体的转录激活活性而在胚胎发育（如细胞命运决定、边界形成等）和干细胞增殖分化的调节中发挥重要作用。其介导转录的机制为：CSL 通过其 Rel 同源区 N 端的 β 折叠结构域（RHR-N）与 Notch 的活化形式 NIC 结合形成 NIC-CSL 复合体，同时通过募集组蛋白乙酰化酶 GCN5 和 MAML1（mastermind-like protein 1）等“协同活化分子”，与 CSL 分子的识别序列 C/TGTGGGAA 相结合，激活下游靶基因的表达[10]。

3. Notch 激活的靶基因

就目前的研究来看，Notch 信号的靶基因多为 bHLH 家族转录因子，如哺乳动物中的 HES（hairy/enhancer of split）、果蝇中的 E（sp1）（enhancer of split）及非洲爪蟾中的 Xhey-1 等。近年来研究者又发现了另一类不同的 bHLH 家族分子 HERP（HES-related repressor protein，Hey/Hesr/HRT/CHF/gridlock），HERP 分子既可以形成同型二聚体，也可与 HES 形成异型二聚体进而抑制下游基因的表达[11]。NF-κβ2 家族是 Notch 信号通路的另一个靶基因，Notch 可通过蛋白-蛋白之间作用和基因转录水平调节靶基因 NF-κβ2 的表达。此外，Notch 激活的下游靶基因还包括 Deltex、$p21^{WAF1-CIP1}$、LIP1 和 preTCRα 等分子[12]。关于 Notch 下游靶基因的研究正在进行当中，相信还会发现更多的靶基因。

（四）Notch 信号转导途径

Notch 信号途径是由 Notch、Notch 配体（DSL 蛋白）和 CSL 等组成，其结构和功能在进化中都是保守的，在发育过程中发挥着重要作用。目前对 Notch 信号转导途径的基本过程已经明确。当配体的胞外段与邻近细胞表面的 Notch 受体的胞外段相互作用后，Notch 受体被激活，其 NIC 受蛋白酶催化作用而从近膜处裂解并释放出来。释放的 NIC 不经其他信号转导分子的作用而直接入核，并通过其 RAM 结构域与转录因子 CSL 相互作用，激活含有 CSL 识别位点的启动子的转录，从而调节细胞分化相关基因如 HES 家族分子的表达，继而拮抗 MyoD 等分化基因表达[13]（彩图 2[7]）。

（五）Notch 信号通路的调节

Notch 信号通路作为胚胎发育过程中十分重要的信号通路，其相关分子的表达、运输和降解等过程受到诸多因素的调节。就目前的研究来看，Notch 信号通路除了在配体-受体水平上受到调节之外，还可以在泛素化降解、蛋白质运输等水平受到多种蛋白质的调节[14]。

1. Notch 配体水平的调节

对果蝇的研究发现，在 Notch 配体发出信号的环节上，与果蝇翅膀边界发育相关的分子 Fringe 促进 Delta 信号的传递，而抑制 Serrate 信号的传递。目前的研究认为：Fringe 是一种糖基转移酶，通过修饰 *O*-海藻糖（*O*-fucose）而调节 Notch 与 Delta 或 Serrate 的相互作用，而且 *O*-海藻糖对参与果蝇翅膀、眼、腿及卵巢发育的 Notch 信号是必需的。现已证明，Fringe 通过对 *O*-海藻糖的修饰参与 Notch 信号途径的调节在进化中是保守的（Fringe 在脊椎动物的同源物为 Lunatic Fring（Lfng）、Manic Fring（Mfng）、Radical Fring（Rfng））。另外，还有许多蛋白水解酶

通过剪切 Notch 受体和配体而参与对 Notch 信号途径的调节。如 Kuzbanian、Neuralized、Presenilins、Nicastrin 等[13]。

2. Notch 受体水平的调节

在 Notch 受体活化后，细胞内一些胞浆分子也参与 Notch 信号的调节。Nrarp 是近期发现的，在脊椎动物进化中高度保守的胞浆分子。它含有两个 Ankyrin 重复序列和一个特有的结构域。可与 NIC 和 RBP-J 形成复合物参与 Notch 信号途径的调节。在小鼠胸腺前体细胞分化中，构成性 Nrarp 的表达抑制 Notch 信号途径，从而阻断 T 细胞命运的选择[15]。Deltex 是 Notch 信号途径的另一个胞浆调节分子，具有 3 个结构基序：N 端负责与 NIC 的 Ankyrin 重复序列相互作用的基序；富含脯氨酸与具有 SH3 结构域的蛋白相结合的基序；C 端募集 E3 泛素连接酶的 RING-H2 结构域的基序。Deltex 最初在果蝇中是作为不依赖 RBP-J 蛋白的 Notch 信号途径的激活物被鉴定的。转 Deltex 基因的小鼠在脾 B 细胞发育中，Deltex 的表达激活 Notch2 的功能；然而，在胸腺发育期间，Deltex 的表达拮抗 Notch1 的功能。目前对 Deltex 的详细作用机制仍不清楚。另外，在小鼠胸腺发育中 Deltex 同时也是 Notch 信号途径的转录产物，可反过来进一步调节 Notch 的活化[14]。

3. RBP-J 介导的转录水平上的调节

RBP-J 是 Notch 信号途径的关键转录因子，可通过介导哺乳动物的 4 种 Notch 受体的转录激活，而在胚胎发育和干细胞增殖分化的调节中发挥重要作用。目前研究发现：RBP-J 介导的转录激活作用是与其相互作用的 NIC 通过 Ankyrin 重复序列和转录激活区募集了转录共激活物（如 PCAF/GCN5 和 p300/CBP 等多种组蛋白乙酰转移酶）所致。另外，除了 NIC 外，RBP-J 还介导 EB 病毒核抗原 EBNA2（EB virus nuclear antigen 2）的转录激活作用。这种作用对感染 EB 病毒细胞的永生化和恶性转化能力是必需的。

需要全本请访问 www.ertongbook.com