

核不均一核糖核蛋白 K 在肿瘤研究中的概况

赵 艳 综述,于东红 审校

[关键词] 核蛋白类;肿瘤;脱氧核糖核苷;综述

[中国图书资料分类法分类号] Q 513.1 [文献标识码] A

核不均一核糖核蛋白 K (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K, hnRNPK) 是 hnRNPs 家族中的成员之一, 相对分子质量约为 64 198.4。它是一种多功能蛋白, 最保守的进化特性是具有通过 KH 结构域结合 RNA 的能力^[1]。在从酵母到哺乳动物的不同物种中, 都发现 hnRNPK 与染色质和 RNA 因子有相互作用。比较不同物种中 hnRNPK 蛋白结构域可以发现, 它最初是 RNA 结合蛋白, 随着进化, 其逐渐从单纯的 RNA 结合蛋白进化到功能复杂的蛋白, 使得它能够整合不同的信号通路, 并依靠核酸在特定位置产生特定产物^[2]。hnRNPK 同时存在于多种亚细胞结构中, 参与 DNA 的转录、RNA 的加工、运输以及参与细胞周期、细胞凋亡的调节等多种生物过程, 从而进行基因表达调控, 并在信号传导中发挥作用^[3]。hnRNPK 在肿瘤发生和发展中的作用越来越引起人们的关注。现就 hnRNPK 在肿瘤方面的研究概况作一综述。

1 hnRNPs 家族介绍

hnRNP 被认为是异质性核蛋白复合体的一种组分, 在从酵母到人的一系列真核生物中具有类似的功能和作用对象^[4]。它是一个蛋白超家族, 包含有 20 多种蛋白, 分别从 A1 命名至 U。hnRNPs 家族分布极为广泛, 不仅在脊髓动物各组织器官中表达丰富, 甚至在植物、酵母中也有发现。此

外, hnRNPs 在不同的组织器官中表达不同, 代谢旺盛的组织中表达相对较高, 例如脑、肺等。即使同一组织器官, 不同的生命周期中, hnRNPs 表达的种类和水平也有较大的差异^[5]。

按照生理功能的不同, hnRNPs 可以分为两大类: 一类定位于细胞核内, 不能自由穿梭于质核之间的蛋白, 如 hnRNP B、C 等; 还有一类是可以自由穿梭在细胞核与细胞质之间的蛋白, 如 hnRNP A、D、E、I、K。

hnRNPs 在多细胞生物的生存和发展中具有重要的作用, 其不但可以结合激酶, 还能募集染色质, 是与转录、剪切和翻译等过程密切相关的细胞因子, 广泛参与染色质的再包装、转录、剪切和翻译过程^[6-7]。在环境、遗传等因素的作用下, 一旦 hnRNPs 的正常生理功能发生变异, 将导致人类诸多疾病的发生, 而最为密切的是肿瘤疾病。

2 hnRNPK 结构功能

hnRNPK 作为 hnRNPs 家族中的特异成员, 是一种多功能蛋白。目前研究^[7]表明, hnRNPK 是一种进化高度保守的核内 RNA 结合蛋白, 主要存在于细胞核和三个保守的 KH 结构域, 位于 K2 和 K3 之间的 K1 结构域的功能与一系列其他蛋白质的相互作用有关。

蛋白质是在细胞核外合成的, 成熟的 mRNA 分子必须输出到核外, 在核糖体的作用下合成蛋白质。而 mRNA 的输出是一个高度选择性的过程, 细胞核是双层膜结构, 唯一的通道是核孔复合体(NPC), mRNA 分子通过 NPC 是耗能的, 无法单独输出核外, 必须形成 mRNA、蛋白质复合体。hnRNPK 是一类可以自由穿梭在细胞核与细胞质之间的蛋白, 与 mRNA 的输出及进一步参与翻译有关^[8]。它与前体 mRNA 形成复合体以后一直伴随着前体 mRNA 通过核孔复合体进

[收稿日期] 2009-11-04

[基金项目] 安徽省高校省级自然科学研究重点项目(kj2007A098); 蚌埠市科技局 2007 年第一批科技项目(11)

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 临床病理科, 蚌埠医学院 病理学教研室, 安徽 蚌埠 233030

[作者简介] 赵 艳(1980-), 女, 硕士, 助教。

状况纠正的重要性, 调动患者主观能动性, 使早期进食得以实现。再次, 建立良好的护患关系, 可以提高患者对护士的信任感, 增加对治疗与护理的依从性。故综合护理干预, 对患者术后营养状况的纠正有促进作用, 从而促进患者术后的康复, 为早期进行膝关节锻炼打下了基础。

[参 考 文 献]

[1] 雷婷婷. 高风险人群全膝关节置换术后感染的护理干预[J]. 蚌埠医学院学报, 2008, 33(4): 484-485.
 [2] 胥明梅, 赵德伟, 曲桂荣, 等. 术后早期暂时夹管对全膝关节置换术后切口引流量的影响[J]. 中国实用护理杂志, 2008, 23

(10): 929-930.

[3] 陈红英, 徐胜凤, 万世艳, 等. 护士在患者健康教育中的交流技巧[J]. 中华护理杂志, 2001, 36(10): 795-796.
 [4] 曹仁花. 老年肺癌患者肺叶切除术肺部并发症的预防及护理[J]. 齐鲁护理杂志, 2004, 10(7): 515-516.
 [5] 屈波, 徐学蕊, 张锦佳, 等. 人工关节置换术后低蛋白血症的临床观察及分析[J]. 护理研究, 2005, 19(12): 2575-2576.
 [6] 罗吉伟, 金大地, 黄美贤, 等. 全膝关节置换术围手术期失血量的评估[J]. 南方医科大学学报, 2006, 26(11): 1606-1608.
 [7] 李翠淑. 腹部术后患者早期康复锻炼依从性的相关心理因素分析[J]. 中国实用护理杂志, 2006, 22(8): 6-8.

(本文编辑 马启)

入细胞质,并与其他蛋白,如 RNA 多聚酶 II 等一起完成对前体 mRNA 的剪切加工以及修饰,然后与之解离再返回到细胞核中准备参与下一轮的转运^[4]。

hnRNP 在基因转录、翻译及信号转导等方面起重要作用。它可作为锚定平台,把其他很多因子装配成复合体,通过促进激酶与细胞因子的相互作用来整合信号网络,并以此介导核酸定向过程,从而促进多个过程的相互作用^[6-7]。

hnRNP 作为与 p53 的共同作用因子,在 DNA 损伤修复中也起关键作用。hnRNP 的表达上调能够抑制 DNA 损伤修复中 p53 的作用,使出现 DNA 损伤的细胞不能凋亡而发生癌变^[9]。同时 hnRNP 作为 DNA 损伤引起的 p53 转录辅激活因子,通过增强 c-myc、EGR 和 BRCA1 基因的表达,在 DNA 损伤引起的 p53 依赖的细胞周期停滞中起着重要的作用^[10]。

Yoo 等^[6]又发现 hnRNP 与细胞黏附有关。他们发现 hnRNP 存在一个称为传播起始中心 (spreading initiation center, SIC) 的新奇结构。抗体抑制 hnRNP 的作用后导致细胞传播的增加,这一事实也证明 hnRNP 在细胞黏附中的作用。但在细胞黏附中的具体机制目前还知之甚少。

3 hnRNP 在各种肿瘤中的研究近况

先前已有实验证实淋巴瘤、白血病等多种肿瘤细胞或组织中发现 hnRNP 高水平的表达。研究^[11]发现, hnRNP 除参与前体 mRNA 的剪接外,在转录和翻译水平也参与了基因表达的调节,与众多癌基因及生长因子有密切的关系。

3.1 在慢性粒细胞白血病 (CML) 急性期中的研究 急性期是 CML 晚期,治疗效果差,其发病机制和早期诊断是近年研究的热点。对于 hnRNP 蛋白及其家族成员在慢性粒细胞白血病急性期中作用机制的研究相对较多。Notari 等^[12]在表达 BCR/ABL 的髓系祖细胞株和慢性粒细胞白血病急性期患者骨髓研究中发现, hnRNP 表达和功能增加。

慢性粒细胞白血病急性期除异常 BCR/ABL 融合基因外,常伴随其他染色体和分子改变。BCR/ABL 基因与其他失调的基因共同作用,可异常激活其下游信号传导通路,控制转录、蛋白功能和 mRNA 翻译等,促进疾病进展。一些 hnRNP 家族成员在 CML-BC 表达上调,干扰其 hnRNP 抑制 BCR/ABL 阳性细胞的增殖能力。急性期 BCR/ABL 发挥的作用之一是改变 mRNA 翻译, hnRNP 翻译调节作用增强对 BCR/ABL 致白血病作用非常重要,可致 c-myc 基因表达增加,使 CML 细胞增殖能力增强,不易凋亡,可能促进急变转化^[12]。hnRNP 与 hnRNPE1/E2 拥有一个相同的结构基序,称为 hnRNP 同源区域,该区域为 hnRNP 与 mRNA 的结合提供了结构基础。在有 BCR/ABL 融合基因表达的骨髓细胞、淋巴细胞以及处于慢性粒细胞白血病急性发作期的原代细胞中,通过 BCR/ABL 表达水平依赖途径, hnRNP 基因的转录水平和 mRNA 稳定性能够被细胞丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节酶 1/2 (MARKERK1/2) 诱导升高。在 BCR/ABL 阳性的细胞中 hnRNP 能够下调受损的细胞因子依赖的集落生成并且引起白血病。这些效应的产生可能依赖于致癌基因 MYC 的水平下调^[13],而 hnRNP 通过核糖体进入

位点与 MYC 的 mRNA 结合,从转录和翻译水平上调 MYC 基因的表达,最终细胞增殖被诱导,避免了细胞的凋亡^[14]。

朱红倩等^[15]用 Western blot 和 RT-PCR 方法检测 CML 患者慢性期和急变期骨髓细胞 hnRNP 在蛋白和转录水平的表达,也发现 CML 急变前后 hnRNP 基因在蛋白与转录水平表达不一致,提示 hnRNP 表达差异是由 mRNA 翻译水平调控决定的。

3.2 在肺癌中研究 Pino 等^[16]研究发现肺癌细胞中 hnRNP 的表达明显增加,在细胞质和细胞核中都存在 hnRNP 的免疫反应;支气管上皮异常增生中 hnRNP 的表达有中等程度的增加;而在正常的肺泡、细支气管以及 II 型肺泡细胞的异常增生中,没有检测到 hnRNP 的表达。同时 Pino 在肺癌细胞株中的研究也发现,当允许肺癌细胞生长融合时 hnRNP 的定位有从核到核及核到细胞质的转移,表明 hnRNP 定位的紧密调节与细胞的生物学状态如细胞周期和微环境相关。

陈艳等^[17]采用 S-P 法检测 70 例肺癌组织及 27 例对照肺组织中 hnRNP 的表达显示肺癌组织 hnRNP 阳性率高于非肺癌组织,并且在胞质、胞核均有表达。三种类型肺癌组织均有 hnRNP 阳性染色。其中小细胞肺癌阳性率与非小细胞肺癌阳性率相比,组间差异无统计学意义。证实 hnRNP 在肺癌组织中呈高表达,但与肺癌组织类型无明显关系。研究还发现, hnRNP 在肺癌转移及浸润组织 (转移淋巴结 + 支气管切缘) 中有高的阳性表达,提示 hnRNP 表达可能与肺癌转移相关。然而, hnRNP 在肺癌发生、发展与转移中的具体机制目前尚不清楚。

3.3 在肝癌中研究 范薇薇等^[18]应用免疫组织化学和 Western 印迹技术观察 hnRNP 在肝细胞癌组织及癌旁组织中的表达,检测证实 hnRNP 主要在细胞核中表达,且 70% 的肝癌组织中 hnRNP 蛋白表达高于其对应癌旁组织。表明其可能具有促进肝癌细胞生长的作用。实验还通过分离不同密度肝癌细胞的细胞质和细胞核,间接观察 hnRNP 在细胞增殖过程中的变化。结果显示,随细胞密度的上升, hnRNP 在细胞核中的表达也有所上升,提示细胞核中 hnRNP 的高表达可能会促进细胞增殖。同时发现 80% HBV 阳性肝癌组织中 hnRNP 表达高于其对应癌旁组织,而 HBV 感染阴性肝癌组织仅有 50% hnRNP 表达高于其对应癌旁组织,提示 hnRNP 表达与 HBV 感染可能存在一定的相关性。是 HBV 上调肝癌组织 hnRNP 表达,还是 hnRNP 对于 HBV 促进肝癌发生具有协同作用,还有待进一步研究。

4 hnRNP 研究意义和展望

hnRNP 家族与目前威胁人类生命的肿瘤疾病关系密切,多种肿瘤的形成和发展都与该家族蛋白有关。正如 hnRNPA2/B1 已被作为肺癌早期诊断的指标一样,寻找肿瘤标志物是解决目前肿瘤研究中的诸多难题的主要途径之一。该蛋白家族将来可能作为相应肿瘤疾病的分子生物标记而被人们所应用,而目前在这个领域的研究还属于起步阶段,有许多关键的问题期待着解决,对于 hnRNP 的研究更是不够深入。除在以上几种肿瘤的研究之外,曾希等^[19]在应用

血清蛋白质组分析筛选人胃癌相关抗原时,在胃癌患者自身血清及非癌人群血清反应的免疫印迹反应图谱中初步筛选 13 例胃癌患者相关抗原, hnRNPK 就是其中之一。之前国外在运用比较蛋白质组学寻找胃癌分子标志物的研究中,也发现 hnRNPK 在胃癌与正常胃黏膜内存在差异表达^[20],但在胃癌中的具体研究还没开始。由此可见,包括 hnRNPK 在内的 hnRNPs 家族成员在各种肿瘤发生、发展与转移中的具体机制值得深入研究,从而为进一步筛选可应用于临床早期诊断、治疗、预后评估及疾病检测的人肿瘤分子标志物奠定基础。

[参 考 文 献]

- [1] Brendel C, Rehbein M, Kreienkamp HJ, *et al.* Characterization of Staufen 1 ribonucleoprotein complexes [J]. 2004, 384 (Pt 2): 239-246.
- [2] Laury-Kleintop LD, Tresini M, Ostrowski J. Compartmentalization of hnRNP-K during cell cycle progression and its interaction with calponin in the cytoplasm [J]. Cell Biochem, 2005, 95(5): 1042-1056.
- [3] Bomsztyk K, Denisenko O, Ostrowski J. hnRNPK; one protein multiple processes [J]. Bioessays, 2004, 26(6): 629-638.
- [4] Bragoszewski P, Habior A, Walewska-Zielecka B, *et al.* Expression of genes encoding mitochondrial proteins can distinguish nonalcoholic steatosis from steatohepatitis [J]. Acta Biochim Pol, 2007, 54(2): 341-348.
- [5] Bronstein NB, Kishore R, Ismail Z, *et al.* cDNA cloning and spatiotemporal expression during avian embryogenesis of hnRNP A1, a regulatory factor in alternative splicing [J]. Gene Exp Patterns, 2003, 3(3): 285-295.
- [6] Yoo Y, Wu X, Egile C, *et al.* Interaction of N-WASP with hnRNPK and its role in filopodia formation and cell spreading [J]. J Biol Chem, 2006, 281(22): 15352-15360.
- [7] Kwiec NC, Thacker DF, Datto MB, *et al.* Haystead PITK, a PPI targeting subunit that modulates the phosphorylation of the transcriptional regulator hnRNPK [J]. Cell Signal, 2006, 18(10): 1769-1778.
- [8] Huang J, Chen XH, Xu P. The function of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein in pre-mRNA processing [J]. Chin J Cell Biol, 2004, 26(4): 377-380.
- [9] Ostrowski J, Klimek-Tomczak K, Wyrwicz LS, *et al.* Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K enhances insulin-induced expression of mitochondrial UCP2 protein [J]. J Biol Chem, 2004, 279(52): 54599-54609.
- [10] Moumen A, Masterson P, Connor MJ, *et al.* hnRNPK; an HDM2 target and transcriptional coactivator of p53 in response to DNA damage [J]. Cell, 2005, 123(6): 1065-1078.
- [11] Klimek-Tomczak K, Mikula M, Dzwonek A, *et al.* Editing of hnRNPK protein mRNA in colorectal adenocarcinoma and surrounding mucosa [J]. Br J Cancer, 2006, 94(4): 586-592.
- [12] Notari M, Neviani P, Santhanam R, *et al.* A MAPK/HNRNPK pathway controls BCR/ABL oncogenic potential by regulating MYC mRNA translation [J]. Blood, 2006, 107(6): 2507-2516.
- [13] Evans JR, Mitchell SA, Spriggs KA, *et al.* Members of the poly (rC) binding protein family stimulate the activity of the c-myc internal ribosome entry segment in vitro and in vivo [J]. Oncogene, 2003, 22(39): 6068-6076.
- [14] Honore B, Baandrup U, Vorum H. Heterogeneous nuclear ribonucleoproteins F and H/H' show differential expression in normal and selected cancer tissues [J]. Exp Cell Res, 2004, 294(1): 199-209.
- [15] 朱红倩, 刘晓力, 李荣, 等. hnRNPK 在慢性粒细胞白血病急变前后的表达及意义 [J]. 山东医药, 2007, 47(34): 19-20.
- [16] Pino I, Pio R, Toledo G, *et al.* Altered patterns of expression of members of the heterogeneous nuclear ribonucleoprotein (hnRNP) family in lung cancer [J]. Lung Cancer, 2003, 41(2): 131-143.
- [17] 陈艳, 李为民, 张尚福, 等. hnRNPK 在肺癌组织中的表达 [J]. 中国肺癌杂志, 2008, 11(2): 241-245.
- [18] 范薇薇, 余艳婷, 洪毅, 等. 异质性胞核核糖蛋白 K 在肝癌组织及不同密度肝癌细胞中的表达 [J]. 第二军医大学学报, 2008, 29(1): 20-23.
- [19] 曾希, 廖爱军, 唐海林, 等. 应用血清蛋白质组分析筛选人胃癌相关抗原 [J]. 癌症, 2007, 26(10): 1080-1084.
- [20] Ebert MP, Lamer S, Meuer J, *et al.* Identification of the thrombin light chain as the single best mass for differentiation of gastric cancer patients from individuals with dyspepsia by proteome analysis [J]. J Proteome Res, 2005, 4(2): 586-590.

(本文编辑 刘畅)

[文章编号] 1000-2200(2011)05-0535-05

· 综 述 ·

胆道系统疾病影像学诊断及进展

杨 丽 综述, 张俊祥 审校

[关键词] 胆道系统疾病; 影像学; 诊断方法; 综述

[中国图书资料分类法分类号] R 575.7 [文献标识码] A

[收稿日期] 2010-06-02

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 放射科, 安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 杨 丽 (1981-), 女, 硕士研究生。

20 世纪 70 年代以来, 随着影像学发展, 胆道系统疾病的定性、定位诊断有了长足的进步, 影像学检查方法的多样性, 使如何选择适宜的检查方法并加以合理应用成为新的焦点。胆道系统疾病的影像学诊断包括腹部平片、口服法胆囊造