

核不均一核糖核蛋白 A1 在肿瘤发病机制中作用的研究进展 *

杨建军[#] 综述 秦环龙[▲] 审校

上海交通大学附属第六人民医院普外科(200233)

摘要 核不均一核糖核蛋白(hnRNP)家族是近年来研究较热的一组核内 RNA 结合蛋白,它们在许多方面参与肿瘤的发生、发展,其中 hnRNP A1 是对肿瘤生物学特性影响较大的 hnRNP 家族成员之一。目前的研究认为, hnRNP A1 主要通过调节 RNA 表达、促进端粒延长、抑制细胞凋亡、促进细胞增殖等机制参与肿瘤的发生、发展。本文就 hnRNP A1 在肿瘤发病机制中的研究进展作一概述。

关键词 核糖核蛋白类,核不均一; 肿瘤; 分子作用机制

Progress in Study of Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein A1 in Pathogenesis of Tumor YANG Jianjun, QIN Huanlong. Department of Surgery, The Sixth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai(200233)

Correspondence to: QIN Huanlong, Email: hlqin@sjtu.edu.cn

Abstract Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein (hnRNP) family has recently become a hot spot in the study of intranuclear RNA-binding proteins, which are involved in various aspects of tumor development and progression. The hnRNP A1, a member of hnRNP family, has important impact on the biological characteristics of tumor. Current studies suggest that the role of hnRNP A1 in promoting tumor development and progression is through regulating RNA expression, promoting telomere extension, inhibiting apoptosis and enhancing cell proliferation. This paper reviewed the progress in study of hnRNP A1 in the pathogenesis of tumor.

Key words Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein; Neoplasms; Molecular Mechanisms of Action

核不均一核糖核蛋白(hnRNP)家族是一组核内 RNA 结合蛋白,在许多方面参与肿瘤的发生、发展。hnRNP A1 是近年来研究最多的 hnRNP 家族成员之一,明确 hnRNP A1 在 RNA 调节中的作用及其在端粒延长、细胞凋亡和增殖等肿瘤发生、发展机制中的作用,将为肿瘤的诊断、治疗和预防提供可靠依据。

一、hnRNP 概述

hnRNA 是真核细胞中由 RNA 聚合酶 II 合成的含量最丰富的 RNA,其中 pre-mRNA 切除内含子后即为 mRNA。细胞核内新生 hnRNA 链与大量蛋白质结合形成核糖核蛋白复合体,其主要成分即 hnRNP。hnRNP 家族具有类似的结构特征,均包含 RNA 结合基序(RRM 或 KH 结构域)。目前已发现 20 余种 hnRNP,依次命名为 hnRNP A~U,相对分子质量为 30~120 kDa(1 Da=0.9921 u),其中 hnRNP A1、A2、B1、B2、C1、C2 为主要核心成分,其功能主要与 RNA 转录、外显子剪接、剪接位点选择、pre-mRNA 的成熟和降解以及 DNA 的复制和重组有关。对不同细胞株的研究^[1]显示, hnRNP 还与细胞生长调控和肿瘤发生相关,在许多永生化或转化细胞株中, hnRNP A1 和 A2 mRNA 的表达水平高于分化的人

体细胞。hnRNP 在不同组织中的表达有明显差异,其中在结直肠癌^[2]、乳腺癌^[3]、多发性骨髓瘤^[4]组织和白血病^[5]中 hnRNP A1 高表达。

hnRNP A1 是 hnRNP 家族中含量最丰富的蛋白之一,由 320 个氨基酸组成,羧基端包含 M9 基序,这段由 38 个氨基酸残基组成的序列具有重要的核内定位信号和细胞核输出信号功能, hnRNP A1 依靠此结构可自由出入核孔,且能持续穿梭于细胞核与细胞质之间,其转运受体为运输素(Tm)/核胞质转运蛋白 β。19 个残基序列 SNFGPMKGGNFGGRSSGPY (M9 核心)可完全满足 hnRNP A1 的核质穿梭。迄今为止, M9 核心突变显示,除特征性氨基末端模式 SNFGPMK 外,羧基端模式 PY 对入核转运及 hnRNP A1 和 Tm 之间的连接同样至关重要。

二、hnRNP A1 在 RNA 调节中的作用

hnRNP A1 含有两个密切相关的保守串联 RNA 识别结构域 RRM,因此可参与特异性 RNA/蛋白识别结合过程。hnRNP A1 具有重要调节功能:①参与转录过程;②参与 pre-mRNA 的选择性剪接、转运以及调节 RNA 的生成过程。大多数 hnRNP 均参与 RNA 的剪接。hnRNP A1 与 pre-mRNA 结合并协助其从细胞核转运至细胞质,进而被加工为成熟的 mRNA,并与其他蛋白共同调节 mRNA 的选择性剪接。在此过程中, hnRNP A1 与 pre-mRNA 结合使其免受 RNA 酶攻击,稳定其表达,具有重要的保护作用。

DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2010.04.017

*本课题由上海市科委科研项目(No.07dz19505)资助

[#] Email: yangjianjun0311@163.com

[▲]本文通讯作者, Email: hlqin@sjtu.edu.cn