

- [5] Gustafsson T, Hua YJ, Dahlgren MW, et al. Direct interaction between cholera toxin and dendritic cells is required for oral adjuvant activity[J]. *Eur J Immunol*, 2013, 43(7):1779-1788.
- [6] Basset C, Thiam F, Di Martino C, et al. Cholera-Like enterotoxins and regulatory T cells[J]. *Toxins (Basel)*, 2010, 2(7):1774-1795.
- [7] Im SY, Kim KJ, Kim HA, et al. Cholera toxin breakdowns oral tolerance via activation of canonical NF-kappa B[J]. *J Immunol*, 2013, 190(1):92-99.
- [8] Sánchez J, Holmgren J. Cholera toxin structure, gene regulation and pathophysiological and immunological aspects[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2008, 65(9):1347-1360.
- [9] Berlec A, Ravnikar M, Strukelj B. Lactic acid bacteria as oral delivery systems for biomolecules[J]. *Pharmazie*, 2012, 67(11):891-898.
- [10] Vintiöi EO, Medina MS. Immune response in nasopharynx, lung, and blood elicited by experimental nasal pneumococcal vaccines containing live or heat-killed lactobacilli as mucosal adjuvants[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2014, 92(2):124-131.
- [11] Zhang QX, Zhong J, Huan LD. Expression of hepatitis B virus surface antigen determinants in *Lactococcus lactis* for oral vaccination[J]. *Microbiol Res*, 2011, 166(2):111-120.
- [12] Lei H, Xu Y, Chen J, et al. Immunoprotection against influenza H5N1 virus by oral administration of enteric-coated recombinant *Lactococcus lactis* mini-capsules[J]. *Virology*, 2010, 407(2):319-324.
- [13] Vintiöi EO, Medina MS. Host immunity in the protective response to nasal immunization with a pneumococcal antigen associated to live and heat-killed *Lactobacillus casei* [J]. *BMC Immunol*, 2011, 12:46.
- [14] Campos IB, Darrieux M, Ferreira DM, et al. Nasal immunization of mice with *Lactobacillus casei* expressing the Pneumococcal Surface Protein A; induction of antibodies, complement deposition and partial protection against *Streptococcus pneumoniae* challenge[J]. *Microb Infect*, 2008, 10(5):481-488.
- [15] Hanniffy SB, Carter AT, Hitchin E, et al. Mucosal delivery of a pneumococcal vaccine using *Lactococcus lactis* affords protection against respiratory infection[J]. *J Infect Dis*, 2007, 195(2):185-193.
- [16] Fukuyama Y, King JD, Kataoka K, et al. A combination of Flt3 ligand cDNA and Aged Mice Immunity to streptococcus pneumoniae in adjuvant elicits protective Secretory-IgACpG oligodeoxynucleotide as Nasal [J]. *Immunol*, 2011, 186(4):2454-2461.
- [17] Iho S, Maeyama J, Suzuki F. CpG oligodeoxynucleotides as mucosal adjuvants[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2015, 11(3):755-760.
- [18] Li H, Willingham SB, Ting JP. Cutting edge: In amma-some activation by alum and alum's adjuvant effect are mediated by NLRP3[J]. *J Immunol*, 2008, 181(1):17-21.
- [19] Barbaud A, Deschildre A, Waton J, et al. Hypersensitivity and vaccines: an update[J]. *Eur J Dermatol*, 2013, 23(2):135-141.
- [20] Nguyen CT, Kim SY, Kim MS, et al. Intranasal immunization with recombinant PspA fused with a flagellin enhances cross-protective immunity against *Streptococcus pneumoniae* infection in mice[J]. *Vaccine*, 2011, 29(34):5731-5739.
- [21] Kong IG, Sato A, Yuki Y, et al. Nanogel-Based PspA intranasal vaccine prevents invasive disease and nasal colonization by streptococcus pneumoniae[J]. *Infect Immun*, 2013, 81(5):1625-1634.
- [22] Nochi T, Yuki Y, Takahashi H, et al. Nanogel antigenic protein-delivery system for adjuvant-free intranasal vaccines[J]. *Nat Mater*, 2010, 9(7):572-578.
- [23] Sun KE, Salmon SL, Lotz SA, et al. Interleukin-12 promotes gamma interferon-dependent neutrophil recruitment in the lung and improves protection against respiratory *Streptococcus pneumoniae* infection[J]. *Infect Immun*, 2007, 75(3):1196-1202.

(收稿日期:2016-03-18 修回日期:2016-05-15)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.25.038

Treg 细胞与肿瘤免疫的关系*

李晓英¹综述, 罗福康², 谢启超^{3△}审校

(1. 重庆市渝北区人民医院肿瘤科 401120; 2. 第三军医大学新桥医院检验科, 重庆 400037; 3. 第三军医大学新桥医院肿瘤科, 重庆 400037)

[关键词] 调节性 T 细胞; 肿瘤免疫; 免疫调节

[中图分类号] R574

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)25-3567-04

肿瘤免疫逃逸是导致肿瘤发生、进展的核心机制。调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)作为调控机体免疫系统内稳态

及人体自身免疫耐受的重要机制,也在肿瘤免疫的调控中扮演着重要角色,是目前该领域的研究热点。因此,本文对 Treg 在

* 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会基金项目(20142181)。

作者简介:李晓英(1977—),主治医师,硕士,主要从事肿瘤免疫研究。

△ 通讯作者, E-mail:626105562@qq.com。

肿瘤免疫逃逸及相关机制中扮演的多重角色进行综述。

1 Treg 的来源及分类

Treg 是 CD4⁺ T 细胞中的一个亚群,总数量约占 T 细胞的 5%。依据来源的不同,可分为自然性 Treg(natural Treg, nTreg)及诱导性 Treg(induced Treg, iTreg)。其中, nTreg 在胸腺内发育成熟,因此也称为胸腺来源 Treg(thymus-derived Treg, tTreg),其主要参与维持健康人的免疫耐受及调控炎症反应的作用。而 iTreg 在外周血或肿瘤组织中,因局部微环境发生变化,如细胞因子或免疫细胞信号转导等因素的存在而被诱导形成,因此也被称为外周 Treg(peripherally derived Treg, pTreg)。白细胞介素 2 受体 α (IL-2R α 或 CD25)曾被认为是 Treg 的最具特异性的标记物。但当 Shimon 等^[1]在发现叉头/翅膀状螺旋转录因子(forkhead/winged helix transcription factor, FOXP3)特异性表达于 Treg 后,人们认为后者作为 Treg 的标记物更为合理,因为 CD25 还表达于一些非 Treg 的活化效应性 T 细胞。目前 CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺被认为是 Treg 的经典标记组合。事实上,FOXP3 除了可以标记 Treg 外,其基因本身也是调控 Treg 免疫抑制功能的重要机制^[2]。

2 Treg 在肿瘤微环境中的作用机制

现已发现,FOXP3⁺ Treg 可在多种免疫反应中发挥调控作用,如自身免疫、过敏反应、移植排斥反应等^[3]。肿瘤是生长于特异微环境中的、有别于机体自身的特殊抗原,其形成和发展必然需要逃过机体的免疫监视^[4];因此,也需要相当的免疫调节因素参与其中,Treg 特别是 iTreg 则是其重要一环。肿瘤微环境是肿瘤赖以生存和发展的重要条件,Treg 与其他细胞、细胞因子、细胞外基质等,共同参与营造了合适的肿瘤生长微环境。

2.1 对微环境中其他细胞的调控作用 首先,Treg 与树突状细胞(dendritic cells, DCs)间存在诸多关联。Treg 能与 DCs 接触而发挥作用。Treg 表面的细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA4)作为共刺激分子,能与 DCs 表面的 CD80/86 结合,这种结合使 DCs 上调吲哚胺 2,3 加双氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase)的表达,继而向效应性 T 细胞传递抑制性信号^[5]。通过淋巴细胞活化基因与 DCs 的主要组织相容性复合体 II(MHC II)类分子相互作用,Treg 能抑制 DCs 的成熟,从而减弱后者在肿瘤微环境当中的抗原递呈效应,最终使效应性淋巴细胞活化不足,抗肿瘤抗原效应减弱^[6]。通过神经纤毛蛋白-1(neuropilin-1),Treg 可弱化 DCs 活化效应性 T 细胞的功能^[7]。此外,Treg 亦可通过竞争性剥夺可溶性因子与协同刺激,阻碍 DCs 对肿瘤细胞的吞噬作用^[8]。其次,Treg 与效应性 T 细胞间也存在诸多调控机制。Treg 能表达丝氨酸蛋白酶和半乳凝素(galectin-1)直接与效应性 T 细胞结合导致细胞凋亡或周期中止。在 CD8⁺ 细胞毒淋巴细胞(CTL)对某特异抗原进行大规模杀伤前,Treg 能更快地完成活化,并在早期阻断 CTL 的扩增^[9]。IL-2 是效应细胞(如 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞)生长所必需的因子,Treg 通过在其表面高度表达 IL-2 受体(CD25),直接消耗大量 IL-2,产生竞争性抑制的作用^[10]。Treg 通过缝隙连接作用将大量 cAMP 转移至效应细胞中,干扰细胞代谢^[11]。Treg 还能调控自然杀伤细胞(natural killer cells, NKs)的功能。CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ Treg 可以高度表达颗粒酶 B,通过颗粒酶/穿孔素依赖途径,使 NKs、CTLs 等免疫效应细胞溶解^[12]。

2.2 通过细胞因子产生调控作用 除与微环境中细胞直接产生调控作用外,Treg 还能通过分泌多种细胞因子调控肿瘤

免疫过程。Treg 能分泌 IL-35、IL-10、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)等抑制性细胞因子,这些因子能促进抗凋亡分子的表达,使肿瘤细胞能抵御免疫效应细胞的诱导凋亡的作用。TGF- β 不仅能全面抑制机体的免疫系统功能,而且可以帮助肿瘤细胞避免免疫效应细胞识别和侦察^[13]。有研究发现 TGF- β 能通过抑制 NKs 的细胞毒杀伤作用使肿瘤细胞在宿主内存活^[14]。DNAX 活化蛋白 12(DAP12)是一个跨膜受体,广泛存在于 NKs、粒细胞、单核/巨噬细胞表面,在传递活化信号中发挥重要作用。TGF- β 能通过 miRNA-183(miR-183)抑制性调控 DAP12 功能,使免疫细胞杀伤、吞噬、抗原递呈的效应减弱^[15]。

2.3 Treg FOXP3 表达的调控机制 正如之前所述,转录因子 FOXP3 除作为 Treg 的特异性标记物外,其本身也在 Treg 增殖、分化、免疫抑制等功能调控中处于核心位置。FOXP3 基因位点上有很多遗传保守非编码序列(conserved non-coding sequences, CNS-1, 2, 3)参与 FOXP3 基因的调控。CNS-1 包含活化 T 细胞核因子(nuclear factor of activated T cells, NFAT)及活化蛋白 1(activator protein-1, AP-1)的结合序列,它们受相关转导信号激活后,能提高 Treg FOXP3 的表达^[16]。RUNX-1 核心核因子 β 亚基复合物(runt-related transcription factor 1-core-binding factor subunit- β complex, RUNX1-CBF- β complex)可与 CNS-2 序列结合,使 Treg 的 FOXP3 表达能稳定维持在较高水平。CNS-3 序列与转录因子 NF- κ B 家族成员 REL 结合能促进 T 细胞抗原受体(TCR)活化,进而激活 FOXP3 基因启动子。除了上述基因转录水平外,FOXP3 的调控也存在于蛋白翻译后修饰过程。FOXP3 能够形成一个大的蛋白复合物,后者参与调控 Treg 的特异表型、功能基因。FOXP3 蛋白质不同位置的氨基酸磷酸化也是重要的调控方式,有学者发现,人 pim-1 原癌基因(PIM1)激酶能磷酸化 FOXP3 蛋白的 Ser422 并负向调节其免疫抑制功能,使效应性 T 细胞重新活化。

3 Treg 在肿瘤诊断及预后中的参考意义

Treg 与肿瘤的免疫逃逸机制的关系使人们对其进行了很多临床研究。很多学者发现 Treg 能够通过抑制机体免疫反应而促进肿瘤的发生、发展,是很好的肿瘤预后参考指标。然而,随着研究的深入,人们又发现慢性炎症参与了一些肿瘤发病过程,而 Treg 恰恰能够通过抑制局部炎症反应而保护机体免受肿瘤侵扰。Bassuoni 等^[17]对比了慢性丙型肝炎肝硬化(CLD)及肝细胞癌(HCC)患者外周血 Treg 水平的差异。他们发现:HCC 患者外周血 CD4⁺CD25⁺ T 细胞比例较 CLD 患者显著增高(8.96%/2.47%),且均显著高于健康人样本(1.15%)。值得注意的是,他们还发现 HCC 患者血清甲胎蛋白(AFP)水平与 CD4⁺CD25⁺ T 细胞比例负相关($R = -0.923$),而对比之下,CLD 患者则显著正相关($R = 0.962$)。这些现象提示在慢性肝炎过程中,Treg 可能对肝脏具有一定的保护性作用,能使肝细胞增殖,肝功能恢复。而在肝细胞癌患者中,Treg 则可能仅仅参与了部分的肿瘤免疫逃逸机制。Lei 等^[18]发现,非小细胞肺癌患者外周血 Th17/Treg 细胞比值对判断预后具有参考意义,非小细胞肺癌患者该比值较健康人低。此外,该比值与肿瘤分期亦呈负相关,对综合判断预后更具参考价值。慢性炎症在结肠癌发生、发展过程中具有较其他肿瘤组织更为重要的地位,因此其 Treg 的变化具有一定独特性。Correale 等^[19]发现进展期结肠癌患者病灶内浸润性 Treg 数量对疾病的诊断及治疗有参考意义。进展期结肠癌手术无法切除者,经 GOL-

FIG(含吉西他滨、奥沙利铂、5-氟尿嘧啶等)化疗方案后,瘤灶内 Treg 浸润数量显著减少,且肿瘤可被手术切除。他们随后的研究又进一步发现,结肠癌诊断时高 Treg 瘤灶内浸润是影响化疗效果的独立危险因素。然而,他们并没有发现病灶 Treg 浸润与淋巴细胞总浸润度、CD8⁺ T 淋巴细胞浸润度、肿瘤分级、分期之间存在显著的相关性。有学者在结肠癌外周血 Treg 研究中发现,Treg 数量与 DUKE 分级存在关联,且肿瘤根治性切除后外周血 Treg 计数降低更为明显^[20]。这一研究显示外周血 Treg 在判断手术治疗效果及预后中具有一定的参考意义。上述研究结果显示 Treg 确实能在肿瘤预防、诊断、治疗、预后等方面作为参考。然而,由于不同组织肿瘤发病机制的差异及同组织肿瘤生物多样性的存在,目前还难以仅凭 Treg 数量或与其相关的有限几个指标对疾病的治疗转归进行可靠的判断,需要进一步深入研究不同来源肿瘤及同来源不同病程阶段肿瘤的 Treg 免疫调控机制。

4 Treg 为靶点的肿瘤治疗

许多化疗药物能够对 Treg 的免疫调控机制产生效应。由于环磷酰胺能显著降低肿瘤的 Treg 水平,但很容易发生撤药后 Treg 反跳干扰治疗整体效果^[21],于是人们改变了治疗方案,通过小剂量维持的方式,显著降低了 Treg 瘤灶内浸润而优化了疗效。目前,环磷酰胺临床疗效的阻碍主要是其无法高选择地作用于 Treg 或肿瘤细胞本身,而是对很多肿瘤抗原特异性效应性 T 细胞也有杀灭作用,导致整体的免疫效果并不因为 Treg 的降低而显著改善^[22]。Treg 高表达 IL-2 受体 α 亚基 CD25 是另一个化疗药物的靶点,达克珠单抗(daclizumab)作为 FDA 批准的 CD25 单克隆抗体药物,实验室数据显示其联用疫苗能显著降低 Treg FOXP3 表达,并转化为 Th1 效应 T 细胞。不过,在黑色素瘤患者临床应用中却没有发现无进展生存率(progression free survival,PFS)因 CD25⁺ 细胞计数下降而显著提升^[23],这一结果仍然可能归因于 CD25 不单独表达于 Treg,也表达于效应性 T 细胞。地尼白介素(denileukin diftitox,ONTAK)是一种 IL-2 和白喉毒素的融合蛋白,靶向作用于 CD25⁺ 细胞,可使白喉毒素选择性杀伤靶细胞。目前临床实验发现 ONTAK 与疫苗联用治疗肿瘤效果优于单用 ONTAK。究其原因,可能是疫苗激活了 DC 的抗原递呈作用,诱导活化了肿瘤抗原特异性 CD4⁺、CD8⁺ 效应性 T 细胞,此时再使用 ONTAK 则能抑制 Treg 对效应性 T 细胞的免疫调节,从而在整体上提升抗肿瘤免疫效应^[24]。

除上述药物外,核苷类似物氟达拉滨(fludarabine)、络氨酸激酶抑制剂舒尼替尼、伊马替尼等,也已被证实能对 Treg 产生作用。

5 展 望

正如文中所提到的,Treg 是肿瘤免疫调节的核心机制之一。其无论在肿瘤本身生物学行为的研究,还是肿瘤的免疫治疗中,均具有非常高的研究价值和应用前景。在基础医学领域,Treg 已被发现在许多不同的实体或血液系统肿瘤中介导肿瘤躲避免疫监视和免疫逃逸过程。但不同的组织中,其具体机制存在诸多差异,不能一概而论,需要进一步摸索不同肿瘤组织的免疫调节机制及 Treg 在其中的作用。此外,Treg 在同一种肿瘤的不同发病阶段,也存在功能上的差异和对宿主的不同干预作用。例如前文提到的结肠癌发病过程中,早期炎症反应可能产生促肿瘤效应,此时局部 Treg 能缓解炎症,而使机体获益。相反,在肿瘤进展阶段,Treg 则抑制了机体本身的效应性 T 细胞的免疫反应,使病灶发展。因此需要进一步深入研

究 Treg 在各种肿瘤疾病的不同病程中的免疫调节机制,从而运用更有针对性的手段转变其免疫抑制效应。在目前各种针对 Treg 的肿瘤免疫治疗方案中,最大的困扰是缺乏对 Treg 高选择性的药物,这主要是由于肿瘤生物多样性及尚未在 Treg 中找到高度特异性标记物。因此,进一步对细胞本身的活化及生理功能进行研究,寻找高选择性给药方案,也是未来肿瘤治疗的研究方向。

参考文献

- [1] Shimon S,Makoto M,Costantino CM,et al. FOXP3⁺ regulatory T cells in the human immune system[J]. Nat Rev Immunol,2010,10(6):490-500.
- [2] Samstein R,Arvey A,Josefowicz S,et al. Foxp3 exploits a pre-existent enhancer landscape for regulatory T cell lineage specification[J]. Cell,2012,151(2):153-166.
- [3] Luciana B,Franz P,Jochen H,et al. Tregs in infection and vaccinology: Heroes or traitors [J]. Microb Biotechnol,2012,5(3):260-269.
- [4] Andrea F,Motz GT,George C,et al. T-regulatory cells: key players in tumor immune escape and angiogenesis[J]. Cancer Res,2012,72(23):2162-2171.
- [5] Cecilia O,Lukas C,Anna M,et al. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4-dependent down-modulation of costimulatory molecules on dendritic cells in CD41 CD251 regulatory T-cell mediated suppression [J]. Immunology,2006,118(3):240-249.
- [6] Bitao L,Craig W,Janine L,et al. Regulatory T cells inhibit dendritic cells by lymphocyte activation gene-3 engagement of MHC class II [J]. J Immunol,2008,180(15):5916-5926.
- [7] Sarris M,Andersen KG,Randow F,et al. Neuropilin-1 expression on regulatory T cells enhances their interactions with dendritic cells during antigen recognition[J]. Immunity,2008,28(5):402-413.
- [8] Oleinika K,Nibbs RJ,Graham GJ,et al. Suppression,subversion and escape: the role of regulatory T cells in cancer progression[J]. Clin Exp Immunol,2013,171(1):36-45.
- [9] Chappert P,Leboeuf M,Rameau P,et al. Antigen-specific Treg impair CD8⁺ T-cell priming by blocking early T-cell expansion[J]. Euro J Immunol,2010,40(2):339-350.
- [10] Garima G,Tyler JR,Yang JHM,et al. Type 1 diabetes-associated IL2RA variation lowers IL-2 signaling and contributes to diminished CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cell function[J]. J Immunol,2012,188(9):4644-4653.
- [11] Vang AG,William H,Hongli D,et al. Regulatory T-cells and cAMP suppress effector T-cells independently of PKA-CREB/ICER: a potential role for Epac[J]. Bioc J,2013,456(3):463-473.
- [12] Whiteside TL. Immune modulation of T-cell and NK (natural killer) cell activities by TEXs (tumour-derived exosomes) [J]. Biochem Soc Trans,2013,41(1):245-251.
- [13] Wang J,Shao N,Ding X,et al. Crosstalk between transforming growth factor- β signaling pathway and long non-

coding RNAs in cancer[J]. *Cancer Lett*, 2016, 370(2): 296-301.

[14] Mi HL, Kyung SK, Jongsun K. A comparative study of the effects of inhibitory cytokines on human natural killer cells and the mechanistic features of transforming growth factor-beta[J]. *Cell Immunol*, 2014, 290(1): 52-61.

[15] Donatelli SS, Jun-Min Z, Gilvary DL, et al. TGF- β -inducible microRNA-183 silences tumor-associated natural killer cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(11): 4203-4208.

[16] Emmanuel Z, Nelson EA, Mehrdad M, et al. IL-2 regulates FOXP3 expression in human CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells through a STAT-dependent mechanism and induces the expansion of these cells in vivo[J]. *Blood*, 2006, 108(16): 1571-1579.

[17] Bassuoni MAE, Obada MA, Korah T, et al. Assessment of Treg Cells CD4⁺ CD25⁺ in Chronic Cirrhotic Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma Egyptian Patients [J]. *Hepatitis Monthly*, 2008, 8(3): 173-177.

[18] Lei Z, Jin Y, Hui W, et al. Imbalance in the Th17/Treg and cytokine environment in peripheral blood of patients with adenocarcinoma and squamous cell carcinoma[J]. *Med Oncol*, 2013, 30(1): 1-8.

[19] Correale P. Immunity feedback and clinical outcome in colon cancer patients undergoing chemo-immunotherapy

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.25.039

with gemcitabine + FOLFOX followed by subcutaneous granulocyte macrophage colony-stimulating factor and aldesleukine (GOLFIG-1 trial)[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(13): 4192-4199.

[20] Correale P, Tagliaferri PA, Del-Vecchio M, et al. Behavior of Circulating CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ Regulatory T Cells in Colon Cancer Patients Undergoing Surgery[J]. *J Clin Immunol*, 2011, 31(11): 1095-1104.

[21] Motoyoshi Y, Kaminoda K, Saitoh O, et al. Different mechanisms for anti-tumor effects of low- and high-dose cyclophosphamide[J]. *Oncol Rep*, 2006, 16(2): 141-146.

[22] Le DT, Jaffee EM. Regulatory T-cell modulation using cyclophosphamide in vaccine approaches: a current perspective[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(40): 3439-3444.

[23] Jacobs JFM, Punt CJA, Joost LW, et al. Dendritic cell vaccination in combination with anti-CD25 monoclonal antibody treatment: a phase I / II study in metastatic melanoma patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(23): 5067-5078.

[24] Baur AS, Lutz MB, Stephan S, et al. Denileukin diftitox (ONTAK) induces a tolerogenic phenotype in dendritic cells and stimulates survival of resting Treg[J]. *Blood*, 2013, 122(20): 2185-2194.

(收稿日期: 2016-03-22 修回日期: 2016-05-06)

septin 基因家族的功能及其与人类疾病关系的研究进展*

马 强^{1,2}综述, 孙厚良^{1,2}, 赵丽芳³, 郝 坡^{1,2△}审校

(1. 重庆三峡医药高等专科学校 404120; 2. 重庆市抗肿瘤天然药物工程技术研究中心 404120; 3. 漯河医学高等专科学校, 河南漯河 462002)

[关键词] Septin; 基因家族; 分类; 生理功能; 人类疾病
[中图分类号] R363 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2016)25-3570-04

septin 是一类具有鸟苷三磷酸酶(GTPase)活性的基因家族, 该家族成员在进化上相对比较保守, 各家族成员之间除了 N 端和 C 端稍有不同外, 位于中央的鸟苷三磷酸(GTP)结合结构域和多碱性氨基酸结构域都是高度保守的^[1]。此外, 该基因家族的分布也较为广泛, 目前除植物外, 在绝大多数的真核生物中均发现有 septin 基因的存在。并且根据组织表达和互作蛋白的不同, 这些 septin 基因家族成员可执行不同的细胞功能, 包括细胞极性、胞质分裂及细胞凋亡等一系列重要的生理功能。而 septin 基因的表达也会受到严格的控制, 这样可以维持纤维丝的正确组装和正常的细胞功能。但如果是因为基因突变和表达变化引起 septin 蛋白改变, 就会导致疾病的发生, 目前人们发现大多数 septin 家族成员的表达变化与人类多种疾病的发生有着密切联系, 如肿瘤的发生、病原微生物感染、神经系统退行性疾病及精子的发生过程等。但是由于 septin 基因

家族成员非常庞大, 并且它们的结构和功能都比较复杂, 因此, 对这些家族成员与多种疾病关系的具体作用机制尚未完全研究清楚。本文将试图从 septin 基因家族的分类、结构、功能及与人类疾病发生、发展的关系方面对近年来的研究进展作一综述。

1 septin 基因家族的分类及结构

septin 最早发现于上世纪 70 年代初, 它是作为一种参与芽殖酵母(*saccharomyces cerevisiae*)胞质分裂过程所必需的蛋白质^[1]。而人类 septin 作为基因家族的一部分, 尽管它们都具有相似的序列, 但功能却不完全相同, 并且这些 septin 家族成员都来自于一个共同的祖先^[2]。目前, 已知的人类 septin 家族由 13 个基因组成(表 1), 它们是 SEPT1 ~ SEPT12 及 SEPT14, 而之前人们所熟知的 SEPT13 基因目前已被确定是与 SEPT7 相关的伪基因, 由于这些 SEPT 基因会出现多种亚型, 因此能编码几十种不同的 septin 蛋白, 其所编码蛋白质的

* 基金项目: 重庆市基础与前沿研究计划项目(cstc2014jcjA80019); 重庆三峡医专自然科学重点项目(2016xzz03)。 作者简介: 马强(1986—), 讲师, 硕士, 主要从事生物化学与分子生物学的研究。 △ 通讯作者, E-mail: hpo1979@126.com。