

DOI:10.3724/SP.J.1008.2011.00432

· 综述 ·

## NOB1 基因与肿瘤

董波, 邹绍武, 艾开兴\*

上海交通大学附属上海第六人民医院普通外科, 上海 200233

**[摘要]** NOB1 基因是新发现的一个与细胞周期及转录调节有密切关系的基因。NOB1 编码的蛋白质包括一个 PIN (PiT amino terminus) 结构域和一个 ZNRD1 (锌带) 结构域, PIN 结构域和转录相关, 而 ZNRD1 结构域在细胞周期调节中起重要作用。研究发现, NOB1 与胃癌、食管癌、卵巢癌等肿瘤的发生发展有密切关系。本文主要就 NOB1 基因特点及其在肿瘤发生发展中的作用作一综述。

**[关键词]** NOB1 基因; 蛋白酶体; 细胞周期蛋白; 肿瘤

**[中图分类号]** R 730.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2011)04-0432-03

### NOB1 gene and tumors

DONG Bo, ZOU Shao-wu, AI Kai-xing\*

Department of General Surgery, Sixth People's Hospital of Shanghai, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

**[Abstract]** NOB1 is a newly found gene regulating the function of the 26S proteasome, cell cycle and gene transcription. NOB1 contains a zinc ribbon domain and a PIN domain. Recent studies have indicated that the PIN domain is related to gene transcription and the zinc ribbon domain plays an important role in regulating cell cycle. It has also been found that NOB1 is closely associated with development and progression of gastric, esophageal, and ovarian cancer. The paper reviews the role of NOB1 in the development and progression of tumors.

**[Key words]** NOB1 gene; proteasome; cyclins; neoplasms

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2011, 32(4): 432-434]

肿瘤的发生是多基因调控的结果。NOB1 基因是近年来新发现的与细胞周期及转录调节有关的一个基因, 可能通过调节基因的转录参与肿瘤的发生和发展。本文主要就 NOB1 基因特点及其在肿瘤发生发展中的作用进行探讨。

### 1 NOB1 基因

人类的 NOB1 (Nin one binding protein, NOB1) 基因由 9 个外显子和 8 个内含子组成, 定位于染色体的 16q22.1。NOB1 的互补 DNA (cDNA) 长 1 749 bp, 包括 1 239 bp 的开放阅读框。在成年人中, NOB1 主要表达在肝、肺、脾等组织, 而在肾脏、前列腺、卵巢及结肠中低表达, 心、脑、胎盘、骨骼肌、小肠、胰腺、睾丸及胸腺组织中无表达。NOB1 编码的蛋白质相对分子量约为 50 000, 包括一个 PIN (PiT amino terminus) 结构域和一个 ZNRD1 (zinc ribbon domain-containing 1, 锌带) 结构域, 与 26S 蛋白酶体的功能、转录及细胞周期的调节有关<sup>[1]</sup>。

**1.1 PIN 结构域** PIN 结构域位于 NOB1 蛋白的氨基末端, 包括约 100 个氨基酸, 在细菌、古生菌及真核生物中均存在, 与核糖核酸酶功能相关。Fatica 等<sup>[2]</sup> 研究发现酵母菌

NOB1 蛋白与 20S 前体 rRNA 及 40S 前体颗粒共同沉淀, 沉淀的 20S 前体 rRNA 在 3'-末端甲基化。这一改变表明 NOB1 蛋白同 20S 前体 rRNA 一起从细胞核转运到细胞质中。NOB1 蛋白的遗传性缺失会导致 18S rRNA 合成减少和 20S 前体 rRNA 的大量堆积。Lamanna 等<sup>[3]</sup> 的研究表明 NOB1 蛋白通过 PIN 结构域结合前体 rRNA, 促使核酸内切酶在 D 位点裂开 18S RNA 的 3'-末端, 使其成熟。可见, NOB1 的 PIN 结构域和核糖体的装配及蛋白质的合成密切相关。

**1.2 ZNRD1 结构域** ZNRD1 位于 NOB1 蛋白的 C 末端, 从第 208 到第 296 个氨基酸长约 90 个氨基酸, 由 1 个三股的反平行片状结构和杂环组成, 在古细菌和真核生物中普遍存在<sup>[4]</sup>。ZNRD1 最早在 TF II S (transcription factor S-II) 中发现, 实验证明它有对转录起决定性作用的功能性结构域<sup>[5]</sup>。ZNRD1 在很多其他的转录相关蛋白中也存在, 而且在古生菌、酵母、果蝇、线虫、两栖类、哺乳类等动物的进化中保持高度保守。

### 2 NOB1 基因与细胞周期的调节

**2.1 NOB1 参与泛素-蛋白酶体途径对细胞周期的调节** 泛

**[收稿日期]** 2010-07-10 **[接受日期]** 2010-09-21

**[作者简介]** 董波, 硕士生. E-mail: dongbo19851002@163.com

\* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-64369181-8258, E-mail: akxing8258@sina.com

素-蛋白酶体途径 (ubiquity-proteasome pathway, UPP) 是选择性降解细胞内蛋白质的重要途径,可高效并高选择性地降解细胞内蛋白质,尤其是一些短寿命的细胞周期调节蛋白、癌基因和抑癌基因产物以及变性变构蛋白等,是真核细胞内重要的蛋白质质控系统,对维持细胞正常的生理功能具有十分重要的意义<sup>[6]</sup>。泛素分子主要通过泛素活化酶、泛素结合酶和泛素-蛋白连接酶与靶蛋白结合形成一条多泛素链,将底物蛋白泛素化,使靶蛋白被 26S 蛋白酶体所识别和降解。26S 蛋白酶体由 20S 核心蛋白酶 (core protease, CP) 和 19S 调节颗粒 (regulatory particle, RP) 构成。CP 是 26S 蛋白酶体的水解核心,RP 参与对靶蛋白的特异性识别。

Tone 等<sup>[7-8]</sup>以酵母菌 26S 蛋白酶体 19S 调节颗粒中的 Rpn12 为媒介,采用 two-hybrid 筛选方法首次在酵母中分离出 NOB1 蛋白。其研究显示,NOB1 是酵母菌的一个重要基因,它编码的短寿命蛋白只在生长期细胞中存在,在细胞进入稳定期的过程中,被 26S 蛋白酶体降解。NOB1 蛋白与 26S 蛋白酶体中的 19S 调节颗粒的 Nin1P/Rpn12 亚基相互作用,充当分子伴侣的角色,促进蛋白酶体的成熟。NOB1 蛋白在泛素-蛋白酶体依赖性的蛋白水解中是必需的,NOB1 突变后会导致多聚泛素蛋白在细胞中沉积。

泛素-蛋白酶体系统调控负责细胞周期转换的细胞周期素 (cyclins) 和细胞周期素依赖性蛋白激酶 (cyclin-dependent kinases, CDKs), 这一环节异常,常引起恶性肿瘤发生<sup>[9]</sup>。UPP 调控细胞周期的分子机制是:水解一些细胞周期中关键点的蛋白和大量激素信号转导系统的组成部分,如 p53、CDKs、cyclins 等,从而对细胞周期的 G<sub>1</sub> 期和 S 期转换过程进行调控。当泛素-蛋白酶体系统对靶蛋白的降解功能失常时,可以引起癌蛋白聚集、抑癌蛋白异常降解、突变细胞凋亡受阻和增殖加速,从而导致肿瘤的发生<sup>[6]</sup>。

**2.2 ZNRD1 与细胞周期调节因子** Hong 等<sup>[10]</sup>的研究证明 ZNRD1 通过下调细胞周期蛋白 D (Cyclin D) 来使细胞的分裂停留在 G<sub>1</sub> 期,从而阻止细胞增殖,在 G<sub>1</sub> 期调节点发挥重要作用。其分子机制是通过抑制 Cyclin D1 的启动子活性而下调 Cyclin D1 的表达,进而抑制 cyclin D/CDK4 复合物与 p21、p27 的结合,增加 p21 和 p27 的表达,抑制 cyclin E/CDK2 复合物的活性。Cyclin E/CDK2 复合物活性降低,导致低磷酸化形式 pRb 的表达增加,进而抑制 E2F 等转录因子的释放,发挥细胞生长抑制的调控作用。ZNRD1 还可能通过增强 Skp2 的不稳定性抑制 Skp2 的表达,进而增强 p27 的蛋白稳定性,上调 p27 的表达。微阵列芯片结果显示上调 ZNRD1 可以导致 CDK4 降低,p27、p21 和 pRB 升高,所有这些表明 ZNRD1 在调节 G<sub>1</sub> 期到 S 期转换的过程中起重要作用。

### 3 NOB1 与肿瘤的关系

肿瘤被认为是一种细胞周期性疾病,细胞周期存在 G<sub>1</sub>/S 期和 G<sub>2</sub>/M 期两个关键的调节位点,其中以 G<sub>1</sub>/S 位点尤为重要,其可以决定细胞是继续增殖抑或进入 G<sub>0</sub> 期还是永久地离开细胞周期进入终末分化及死亡。Cyclin D1 可以和

CDK4 结合形成 Cyclin D1/CDK4 复合物,作为细胞周期 G<sub>1</sub>/S 位点的正向调节子,促进细胞的增殖,从而参与肿瘤的发生、发展,影响肿瘤的生物行为。也有实验采用免疫组化 SP 法检测 Cyclin D1 和 CDK4 在胰腺癌患者不同临床分期下的表达水平,结果发现在低分化、有淋巴结转移、临床分期 III、IV 期的胰腺癌组织中 Cyclin D1 和 CDK4 的阳性表达率明显高于高分化、无淋巴结转移、临床分期 I、II 期的胰腺癌中的阳性表达率<sup>[11]</sup>。国内的其他几项研究也同样证明 Cyclin D1 在胰腺癌中高表达<sup>[12-14]</sup>。Gansauge 等<sup>[15]</sup>的研究结果提示胰腺癌中 Cyclin D1 基因表达的阳性率为 68.4%,而在正常的胰腺组织中几乎没有见到 Cyclin D1 基因的表达。这些实验研究说明 CyclinD1、CDK4 与胰腺癌的生物行为、临床病理分期和淋巴结转移程度密切相关。而上文已详细介绍 NOB1 与 UPP、UPP 对细胞周期的调节及 ZNRD1 与细胞周期调节因子的相互作用关系,可见 NOB1 与肿瘤的发生可能有一定关系。

由于对 NOB1 基因的研究仍处于早期阶段,目前关于其在肿瘤发生发展中的作用报道尚不多见。Fan 等<sup>[10,16]</sup>用 RT-PCR、蛋白质印迹和免疫组化等方法检测胃癌、食管癌及正常胃、食管上皮细胞中 ZNRD1 的表达,发现 ZNRD1 在胃、食管癌组织中的表达显著低于正常胃、食管组织上皮细胞,且随着癌组织分化程度的降低逐渐减少。这一结果表明 ZNRD1 通过转录调节在胃癌、食管癌的发生中起重要作用。Lin 等<sup>[17]</sup>通过 RNA 干扰技术将 NOB1-siRNA 转染至卵巢癌细胞株 SKOV3 和 HEY,发现其可有效抑制 SKOV3、HEY 细胞的生长活性、增殖能力,并将细胞周期阻滞在 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期,提示 NOB1 可能与卵巢癌发生、发展相关,NOB1 有望成为卵巢恶性肿瘤基因靶向治疗的新靶点。

### 4 展望

NOB1 基因与细胞周期及转录相关,可能通过调节基因的转录参与肿瘤的发生和发展。但目前对 NOB1 基因的研究仍处于早期阶段,NOB1 与 UPP 相互作用的分子机制仍不明确。NOB1 基因参与转录调节的作用方式仍有待研究。PIN 结构域和 ZNRD1 结构域的功能研究需要进一步深入。所以对 NOB1 基因在肿瘤中的表达情况、蛋白质水平的改变及改变机制和调控靶点及其在疾病中的作用还需要进一步研究。

### [参考文献]

- [1] Zhang Y, Ni J, Zhou G, Yuan J, Ren W, Shan Y, et al. Cloning, expression and characterization of the human NOB1 gene[J]. Mol Biol Rep, 2005, 32: 185-189.
- [2] Fatica A, Oeffinger M, Dlakió M, Tollervey D. Nob1p is required for cleavage of the 3' end of 18S rRNA[J]. Mol Cell Biol, 2003, 23: 1798-1807.
- [3] Lamanna A C, Karbstein K. Nob1 binds the single-stranded cleavage site D at the 3'-end of 18S rRNA with its PIN domain [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106: 14259-14264.

- [4] Bushnell D A, Westover K D, Davis R E, Kornberg R D. Structural basis of transcription: an RNA polymerase II-TF II B co-crystal at 4.5 angstroms [J]. *Science*, 2004, 303: 983-988.
- [5] Tubon T C, Tansey W P, Herr W. A nonconserved surface of the TF II B zinc ribbon domain plays a direct role in RNA polymerase II recruitment [J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24: 2863-2874.
- [6] 倪晓光, 赵平. 泛素-蛋白酶体途径与恶性肿瘤关系的研究进展 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2007, 14: 1512-1515.
- [7] Tone Y, Tanahashi N, Tanaka K, Fujimuro M, Yokosawa H, Toh-e A. Nob1p, a new essential protein, associates with the 26S proteasome of growing *Saccharomyces cerevisiae* cells [J]. *Gene*, 2000, 243(1-2): 37-45.
- [8] Tone Y, Toh-e A. Nob1p is required for biogenesis of the 26S proteasome and degraded upon its maturation in *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *Genes Dev*, 2002, 16: 3142-3157.
- [9] Yamasaki L, Pagano M. Cell Cycle, proteolysis and cancer [J]. *Curr Cell Biol*, 2004, 16: 623-628.
- [10] Hong L, Chen Z, Zhang X, Xia L, Han Z, Lu Y, et al. Zinc ribbon domain containing 1 protein: modulator of multidrug resistance, tumorigenesis and cell cycle [J]. *Exp Oncol*, 2006, 28: 258-262.
- [11] 乔文辉, 胜利. Cyclin D1、P53 和 CDK4 蛋白与胰腺癌的相关性 [J]. *世界华人消化杂志*, 2008, 16: 3460-3463.
- [12] 曾金华, 林永堃, 许东坡. P16、Cyclin D1 蛋白表达与胰腺癌生物学行为 [J]. *福建医科大学学报*, 2003, 37: 64-66.
- [13] 高君, 赵丽珍. p21ras、核转录因子 κB、cyclin D1 在胰腺癌中的表达及其意义 [J]. *现代肿瘤医学*, 2003, 11: 245-246.
- [14] 裘正军, 刘辰, 胡宏慧, 曹俊. STAT3 和 Cyclin D1 在胰腺癌中的表达及其临床意义 [J]. *胰腺病学*, 2005, 5: 24-27.
- [15] Gansauge S, Gansauge F, Ramadani M, Stobbe H, Rau B, Harada N, et al. Overexpression of cyclin D1 in human pancreatic carcinoma is associated with poor prognosis [J]. *Cancer Res*, 1997, 57: 1634-1637.
- [16] Zhao Y, Hong L, Wang R, Fan D. Expression and prognostic value of ZNRD1 in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Dig Dis Sci*, 2009, 54: 586-592.
- [17] Lin Y, Peng S, Yu H, Teng H, Cui M. RNAi-mediated downregulation of NOB1 suppresses the growth and colony-formation ability of human ovarian cancer cells [J]. *Med Oncol*, 2011 Feb 2. [Epub ahead of print]

[本文编辑] 孙岩

## · 书 讯 ·

## 《实用波谱综合分析》已出版

《实用波谱综合分析》由陈海生主编,第二军医大学出版社出版,ISBN 978-7-5481-0178-9,定价 35.00 元。

现代波谱分析是测定有机化合物和天然产物结构十分重要的分析方法。波谱分析方法具有微量、快速、灵敏、准确和重复性好等优点。这些波谱技术方法的应用和迅速发展,大大推动了有机化学、天然产物化学以及生命科学的发展。

《实用波谱综合分析》介绍了运用波谱分析鉴定有机化合物的一般程序、有机化合物的波谱结构分析、天然产物的波谱结构分析及常见不同类型天然产物的波谱特征,着重讨论波谱图与分子结构的关系以及波谱在分子结构鉴定中的应用,结合实例介绍了综合运用多种波谱方法解析有机化合物结构的方法,列举了综合波谱分析解析化合物过程的实例,强调培养学生运用波谱综合分析解决有机化学结构的实际能力。书中收录了较多的波谱图,不仅列举了较多的波谱解析实例,另配有结构波谱解析过程光盘。

《实用波谱综合分析》内容新颖,具有相当的理论深度和难度,可作为药学、化学化工以及相关学科研究生和高年级本科生参考用书,也可供相关研究工作者参考。

本书由第二军医大学出版社发行科发行,全国各大书店均有销售。

通信地址:上海市翔殷路 800 号,邮编:200433

邮购电话:021-65344595,65493093

<http://www.smmup.com>