

中心体异常和肿瘤

金顺钱 吴 爻 詹启敏*

(中国医学科学院 肿瘤医院, 肿瘤研究所, 分子肿瘤学国家重点实验室, 北京 100021)
(中国协和医科大学)

摘要 中心体是紧靠细胞核的小体积细胞器, 由中心粒和中心粒外周基质 (PCM) 组成。中心体的蛋白质组成、形态、大小和位置随细胞周期不断发生变化。中心体复制过程与细胞核内其他事件相耦合, 并与 DNA 复制一样, 以半保留方式复制。现已发现了许多中心体蛋白及与中心体复制相关的蛋白激酶, 调控着中心体复制的各个步骤。中心体复制还受 p53, Rb, p21, Gadd45 和 Brca1/2 等多个负性基因调节, 中心体异常与基因组不稳定性存在相关性, 并有可能与肿瘤发生过程相关。

关键词 中心体, 基因组稳定性, 肿瘤发生

学科分类号 R. 329. 2* 8

1 中心体的结构和复制

中心体 (centrosome), 即微管组织中心 (microtubule organizing center, MTOC) 是细胞内一个无膜包被的小体积细胞器, 其在细胞核外近处大约占据 $1 \mu\text{m}^3$ 的体积。在大多数脊椎动物细胞中, 中心体有明确的细胞器形态, 由两个主要的结构部分组成, 即两个互为垂直的中心粒 (centriole) 和中心粒外周基质 (pericentriolar material, PCM)^[1]。

中心粒是高度对称的桶状结构物, 主要由 α , β , δ , ϵ 等微管蛋白以及其他一些结构性蛋白组成。中心粒在维持中心体稳定性及在中心体精确复制中起决定性作用^[2]。PCM 通常包绕一个或两个中心粒, 是微管生发 (nucleation) 的重要场所。PCM 为无定形的纤维网织胶状物质, 至少含有 100 多种蛋白质成分, 这些蛋白质可分为四大类型^[3]。a. 骨架蛋白, 多由含 coiled coil 结构的各种大分子结构蛋白组成, 它们相互交连组成 PCM 的网状骨架, 为其他蛋白质提供了依着场所。b. γ -TuRC 复合物 (tubulin ring complex), 主要由 γ -微管蛋白 (γ -tubulin) 与其他几个结构蛋白组成, 其再通过复合物连接蛋白与 PCM 骨架蛋白紧密相连。 γ -TuRC 由 γ -tubulin 蛋白形成一个开放环, 为螺旋生发纺锤体微管 (MT) 提供了基底模板。c. 调节蛋白, 包括各种蛋白激酶、磷酸酶以及信号传递分子等。目前至少已发现了 20 多种调节中心体复制及微管生发的蛋白激酶和磷酸酶。d. 锚定蛋白, 是一类将调节蛋白导向并定位到中心体

上的结合蛋白, 为生发微管的蛋白质与调节蛋白之间提供了功能界面。PCM 成分具有动力学性质, 其大小和组成具有动态性, 蛋白质种类和数量随细胞周期而变化, 间期中心体的成分比较少, 在有丝分裂期则会增加^[1]。

细胞中有两种物质成分需要精确复制, 一个是染色体, 另一个就是中心体。与染色体一样, 中心体在每个细胞周期中只复制一次, 并与细胞周期的其他事件, 尤其是与 DNA 复制事件耦联。中心体复制和 DNA 复制同时在 G1/S 开始, 以半保留方式复制^[2]。

中心体复制从形态学上观察可分为四个步骤^[2]: 中心粒的开裂 (split)、子中心粒的复制和延长、中心体的断裂 (disjunction) 和新中心体的成熟及分离 (separation)。中心粒的开裂从细胞周期 G1 晚期开始, 两个中心粒垂直取向发生变动, 并相互分离, PCM 也随两个中心粒的分离而移动, 但两个中心粒之间仍有交连纤维连接。细胞进入 S 期后, 在裂开的母中心粒近端处, 短的子中心粒开始出现, 也是呈垂直方向, 子中心粒在 S 期和 G2 期逐步延长到与母中心粒相同的长度。中心体的断裂在 G2 期发生, 子中心粒延长到一定长度之后, 连接两个旧中心粒的交连纤维出现断裂, PCM 也彻底断离, 这时细胞内有两个完全独立的姊妹中心体。最后, 细胞在 G2/M 或 M 早期, 随着染色体

* 通讯联系人。

Tel: 010-67762694, E-mail: qzhan@pitt.edu

收稿日期: 2002-12-18, 接受日期: 2003-02-28

凝缩和核膜崩裂, 中心体也进入成熟和分离阶段. 成熟表现为: PCM 体积增大, 蛋白质种类增多, 如 cenexin, ϵ -tubulin, ninein, centrin, centriolin, pericentrin, PCM-1 等众多蛋白质分子均在中心体上汇集. 细胞进入 M 期, PCM 进一步增大, 并出现了 γ -tubulin 和其环状复合物. 此时, 纺锤体微管 (MT) 开始生发. 在成熟的同时, MT 上的动力蛋白使 MT 相互之间产生滑动, 并与 PCM 蛋白质成分相互作用, 产生动力使两个姊妹中心体分离, 并沿核膜向两极移动, 直至形成纺锤体的两个极. 中心体成熟是分离的必要条件.

2 调控中心体复制的蛋白激酶

蛋白激酶和磷酸酶的活性控制着许多细胞过程, 二者之间的振荡、消长推动了细胞周期进程. 蛋白质的磷酸化和去磷酸化调控许多蛋白质的功能、定位和降解. 中心体复制也与中心体蛋白及相关蛋白质的磷酸化和去磷酸化有关. 目前发现至少有 20 多种激酶定位在中心体上, 这些激酶多数受细胞周期调节, 控制着中心体的功能发挥和复制的各个步骤^[4~6]. 如 Cdk2/Cyclin E/A、Mps-1p、zyg-1、Nek2、PKA、Plk1、Aurora、Cdc2/Cyclin B1 以及 Ran、MAPK、PKC 等. 最近发现蛋白磷酸酶 PP2A, PP1 和 PP4 也可定位于中心体上.

下面简单介绍一些蛋白激酶在中心体复制中的作用.

Cdk2 是细胞周期最重要的激酶之一, 与 cyclin E 或 A 组成激酶复合物, 在驱动细胞周期进入 S 期和维持 S 期的过程中起决定性作用. G1/S 时相是 DNA 复制的起始点. 研究发现 Cdk2 激酶活性不仅为 DNA 复制所需, 也是中心体复制起始的必要条件^[5,6]. 说明两种复制享有共同的调节通路, 并通过 Cdk2 得到耦合. Cdk2 活性与中心体的开裂直接相关, 现已发现了两个与中心体复制相关的底物. 一是 Mps-1p 激酶, 其与 Cdk2 一起调节中心体的复制 (见后述). 另一个底物是 Nucleophosmin (NPM) /B23^[7]. B23 是核仁磷酸蛋白, 其表达量与细胞增殖直接相关, 具有核酸结合、核酸酶和分子伴侣等许多功能. 在细胞间期, B23 可定位在未复制的中心体上, 但被 Cdk2/Cyclin E 磷酸化后, B23 从中心体上解离. B23 的解离将导致中心体的开裂, 启动中心体的复制. 在 M 期, Cdc2/Cyclin B1 激酶也能对 B23 蛋白的另

一个位点磷酸化. B23 被 Cdc2/Cyclin B1 的磷酸化可能与 B23 再回到纺锤体极的中心体上有关. 因而研究者认为, B23 蛋白与中心体的结合和解离控制着中心体的复制循环.

中心体的开裂还与泛素介导的蛋白质降解途径, 即泛素-蛋白酶体途径有关 (ubiquitin-proteasome pathway). 最近发现泛素连接酶复合物 SCF (Skp1-culin-F-box) 可定位于中心体上, 并在 G1/S 时相存在活化现象. 用蛋白酶体的抑制剂则可阻断中心体的开裂, 提示蛋白质降解有可能切断中心粒之间的连接^[8].

Mps-1p 为一细胞周期依赖性激酶, 在 G2/M 达到峰值, 是细胞增殖性激酶. 有文献报道 Mps-1p 可定位在中心体和着丝点蛋白复合体上, 参与中心粒复制和有丝分裂检测点. 研究发现 Mps1p 突变可抑制中心体复制, 而过表达 Mps-1p 将导致 S 期停滞的细胞多次复制中心粒和中心体. 另外, Mps-1p 激酶本身也是 Cdk2 底物, Cdk2 对中心体上的 Mps-1p 具有稳定作用. 然而, Mps-1p 在中心体上的底物尚待发现.

中心粒开裂之后, 新中心粒 (procentriole) 在旧中心粒的近端开始形成和延长. 对线虫 (*Caenorhabditis elegans*) 细胞的研究发现, 这一步骤由一个新的蛋白激酶 ZYG-1 介导^[9]. 但在其他细胞中尚未发现负责中心粒延长的蛋白激酶.

中心体断裂 (disjunction) 步骤至少由一个蛋白激酶实施, 即 NIMA 蛋白家族 Nek2 激酶^[6]. 研究发现 Nek2 是一个细胞周期调节的蛋白激酶, 其底物是 C-Nap1. C-Nap1 蛋白具有 coiled coil 结构, 位于两个中心粒的近端底部. 其在 M 晚期或 G1 早期被结合到中心粒上, 通过与交连纤维结合, 使两个中心粒相互连接. 在 G2 期 C-Nap1 被 Nek2 激酶磷酸化后稳定性下降而降解, 导致旧中心粒之间失去联系, 使两个新中心体发生断裂. 另外, 这一过程也可能与 Centrin 蛋白被 PKA 磷酸化有关.

Plks (Polo-like kinases) 是细胞周期调节的蛋白激酶, 参与许多有丝分裂事件, 如有丝分裂启动 (Cdc25 和 Cdc2 激活), 中心体成熟, 纺锤体形成, 有丝分裂中/后期转换, APC 激活 (促进 cyclin 降解), 有丝分裂出离 (mitosis exit) 和胞质分裂, 高尔基体的碎裂等, 并参与 DNA 损伤检测点和有丝分裂中期检测点的信号传导^[6]. Plks 在 G2/M 时相可短暂地定位于中心体上, 在中心体分离和 MT 生发中起重要作用. 其作用表现在

对中心体蛋白 asp (abnormal spindle protein) 的磷酸化^[6]. asp 是含有 coiled coil 结构的大蛋白质分子, 被 Plk 磷酸化后可与 γ -TuRC 结合, 并使 γ -TuRC 植根于中心体的 PCM 中. 另外, Plks 对 β -tubulin 和一个 Kinesin-like motor 蛋白 pavarotti 及其他蛋白质也有磷酸化作用^[6], 对这些蛋白质的磷酸化可能在中心体成熟 (募集 PCM 蛋白成分) 和分离过程中起关键作用.

Aurora 蛋白激酶家族, 目前发现有三个, 统一称为 Aurora A、B 和 C. Aurora A 位于中心体和纺锤体极上, 其活性在 M 早期先于 Cdc2 达到高峰, 参与中心体的成熟、分离和纺锤体装配等过程, 并在有丝分裂检测点发挥作用. 该酶失活可导致单极纺锤体的形成. Aurora B 参与 M 期较晚的事件, 与胞质分裂过程有关. Aurora C 在 M 期后期位于中心体上, 但研究较少, 功能不清. 三种激酶在 M 期发挥作用的顺序为 A-C-B. 许多参与纺锤体 MT 装配与功能发挥的动力蛋白如 Kinesins, Kinesin 相关的动力蛋白 (Kinesin-related proteins, KRP) 和 dynein 等均有可能是 Aurora A 候选底物. 这些蛋白质在中心体成熟和分离过程中发挥重要作用. 已经明确动力蛋白 KRP Eg5 是 Aurora A 的底物之一^[4], Aurora A 对 Eg5 的磷酸化调节该蛋白质的多聚化.

Cdc2/CyclinB1 是有丝分裂的触发性蛋白激酶, 底物至少有几十种, 其在染色体凝缩、核膜崩裂、中心体分离、纺锤体形成和高尔基体碎裂等过程中发挥重要作用, 但 Cdc2 与中心体复制的初始步骤似乎关系不大^[4]. Cdc2 在 G2/M 时相, 也可位于中心体. 中心体上的许多蛋白质也都是 Cdc2 的底物, 如 Centrin、Asp、PKA、KRP Eg5 等. 在中心体分裂后移向两极的过程中, 需要一些 Kinesin 相关的动力蛋白 (kinesin-related motor proteins, KRPs) 和胞浆动力蛋白 (dynein) 的参与. 研究发现, 在这些动力蛋白中, 最突出的一个是 KRP Eg5. 使 Eg5 募集到中心体上需要 Cdc2/cyclin B1 对其在 C 端高度保守区进行磷酸化. Cdc2 对 Eg5 磷酸化能够调节 Eg5 蛋白与纺锤体 MT 以及和 dynactin 复合物的结合. Eg5 蛋白的磷酸化与中心体的成熟和纺锤体极形成有关.

Ran 是一个 GTPase, 参与大分子蛋白进出核膜. 其与 GTP 结合后成为 Ran $\cdot$ GTP. Ran $\cdot$ GTP 与在中心体上的 Ran 结合蛋白 RanBPM 共同参与调节 MT 生发、星体形成和纺锤体装配等过程.

中心体上发现有许多蛋白质, 但并不是所有的蛋白质都参与中心体复制调控. 对有些蛋白质和激酶来说, 中心体只是为它们提供了蛋白复合体组装、信号传导的附着场所, 或是为中心体在有丝分裂和胞浆分裂事件做物质储备.

3 蛋白激酶和中心体异常

在所有与中心体复制相关的激酶当中, 目前发现 Plk1 和 Aurora 两种激酶在基因结构或蛋白质表达水平上发生紊乱时, 可导致中心体复制异常和基因组不稳定性, 并与肿瘤发生相关.

Plk1 基因对 NIH3T3 细胞具有转化作用, 其在快速增殖的细胞中表达普遍增高. 在肿瘤组织标本中, Plk1 在各种肿瘤组织中均有过表达, 如乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、胶质瘤、口咽癌、黑色素瘤、食管癌、胃癌、头颈肿瘤和肺癌等. 提示 Plk1 过表达与肿瘤发生相关. 进一步分析发现 Plk1 过表达与一些肿瘤组织分级、恶性程度及肿瘤患者的预后存在相关性, 研究者认为 Plk1 有可能成为肿瘤诊断、预后以及肿瘤化疗的评价指标, 也有可能成为肿瘤治疗的靶点蛋白. 最近, 用 RNA 干扰技术证明, Plk1 表达下降可使阻于 S 期的细胞呈现中心体扩增, 提示 Plk1 可能在 S 期对中心体的重新复制具有抑制作用^[8]. 另外, 人 Plk 基因在某些肿瘤细胞中有突变现象, 其意义尚不明确.

人 Aurora A、B、C 基因分别位于 20q13.2~q13.3, 17p13 和 19q13.3-ter. Aurora 三种激酶在许多人原发肿瘤中均有过表达; 基因所在区域在许多肿瘤组织细胞中存在广泛的缺失, 易位或扩增等现象. Aurora A (又名乳腺癌扩增激酶, breast tumor amplified kinase, BTAK, STK15) 是中心体复制相关基因, 其在 50% 以上的乳癌、卵巢癌、结肠癌、胃癌、神经母细胞瘤和宫颈癌等细胞及组织标本中有过表达, 过表达可来自基因扩增和转录失调, 另外还可能与 p53 功能失活有关. Aurora A 在肿瘤组织细胞中的过表达与染色体不稳定性 (异倍体) 存在相关性. 提示过表达可作为肿瘤预后指标. 进一步研究显示其对人和大鼠细胞具有转化活性, 被认为是一个新的癌基因^[9]. 在培养细胞中 Aurora A 过表达可引起中心体数目异常扩增, 并直接导致染色体异倍体产生. 最近发现 Aurora A 蛋白过表达所造成中心体数目增多的原因可能与细胞质分裂失调有关.

4 抑癌基因和中心体复制调控

中心体复制不仅受蛋白激酶、蛋白质磷酸酶及其他调节蛋白质的调控,还与 p53、Rb、p21、Gadd45、Brca1/2 等抑癌基因有关。

p53 是最著名的抑癌基因,其在多数肿瘤细胞中都有突变,与肿瘤发生密切相关。p53 蛋白有多种功能,参与多个细胞周期调控事件。p53 也与中心体复制调控有关。p53 基因敲除后,30% 以上的小鼠 MEF 细胞中存在中心体高扩增现象,而 p53 过表达又能使这些细胞的中心体复制恢复正常^[10]。这说明中心体的正常复制需要 p53。另外, p53 蛋白可直接定位在间期中心体上,提示 p53 可能通过中心体上的某个蛋白质直接调控其复制。另一方面, p53 是转录激活因子,控制着许多负性调节蛋白 (p21, Gadd45 等) 的表达。因此, p53 有可能通过 p21 和 Gadd45 这两个蛋白质分子,采取不同途径在不同步骤上调控中心体复制。研究者认为 p53/p21 途径可能是通过 Cdk2-B23 实现的。而 p53/Gadd45 途径还没有得到研究。最近还发现 p53 蛋白可与 Aurora A 蛋白结合并可抑制 Aurora A 表达引起的中心体扩增。

Rb 蛋白也与中心体复制相关,中心体复制需要对 Rb 蛋白磷酸化和 E2F 转录因子的释放。当 E2F 高表达时, Rb 蛋白即使不被磷酸化也足以诱导中心体复制,说明 Rb 是通过 E2F 参与中心体复制,同时也说明中心体复制需要某些基因的转录和新蛋白质的表达。Rb 蛋白虽然也可定位在中心体上,参与中心体复制调控,但 Rb 基因敲除后,小鼠 MEF 细胞并不表现中心体复制异常。

人乳头瘤病毒高危型,如 HPV16/18 与宫颈癌的发生相关。其主要原因是其早期基因 E6 和 E7 是转化相关基因。E6 蛋白与 p53 结合后加速 p53 的降解。E7 蛋白可与 Rb、p21 和 p27 等蛋白质结合并抑制它们的活性,在 S 期 E7 还能诱导 Cyclin E 表达紊乱。研究发现高危 HPV 感染及 E6、E7 基因的表达可使中心体数目异常增多。转染实验证实, E7 可快速诱导中心体数目异常,而 E6 引起的中心体异常需要较长时间的发展和累积。研究者认为 E7 可能是通过抑制 Rb、p21 和 p27 等分子,直接引起中心体复制异常,而 E6 则通过使 p53 失活造成细胞周期检测点功能下降,基因组不稳定,导致中心体复制紊乱^[11]。

p21 是受 p53 和 Brca1 等抑癌基因调控的细胞

周期激酶抑制因子,可抑制 Cdk4/6、Cdk2 和 Cdc2 等激酶活性,参与调节 G1/S 和 G2/M 的细胞周期检测点功能,还与 S 期的 DNA 复制有关。有实验显示 p21 可定位于中心体上,通过抑制 Cdk2 激酶活性参与中心体复制的调控。在 p21 基因敲除或 p21 蛋白表达受阻的细胞中,存在中心粒过度复制和中心体数目异常现象^[12]。另外,转染 p21 基因可部分恢复因 p53 缺陷造成的中心体复制异常。

Gadd45 是一个生长停滞和 DNA 损伤应答基因,正常情况下 Gadd45 表达很低,只有在细胞处于应激 (Stress) 状态下,该基因表达才急剧升高。Gadd45 表达受 p53 和 Brca1 等抑癌基因调控,有生长抑制功能,可与 p21、PCNA、Mtk1/Mekk4、Cdc2、组蛋白 H3 以及多种核受体结合,并参与 DNA 修复和 G2/M 细胞检测点。最近发现 Gadd45 基因敲除的小鼠细胞中,中心体数量和形态有异常现象,提示 Gadd45 蛋白有可能与中心体复制和功能的负向调控有关^[13]。一般认为 Gadd45 是核蛋白,但也可在胞浆中出现,最近,我们发现 Gadd45 蛋白可直接定位于中心体上。Gadd45 与中心体异常复制是一个很有趣的课题,有待进一步的 research。

Brca1 是又一个重要的肿瘤抑制基因,其基因突变与乳腺癌和卵巢癌等肿瘤的发生相关。Brca1 蛋白结构极其复杂,可与许多蛋白质结合,如抑癌基因 (p53, Rb, Brca2, ATM), 癌基因 c-myc, E2F), DNA 修复基因 (Rad50 和 51), 细胞周期调节蛋白 (CDK 和 cyclin) 以及转录激活因子 (CtIP, RNA 聚合酶) 等,具有很多生物学功能,参与细胞周期调节, DNA 修复, 转录调节, 染色质构象变化 (remodling) 等过程。Brca1 蛋白主要位于核内,但实验显示也可定位在 M 期细胞中心体上,其 N 端 504~803 氨基酸残基区域能与 γ -Tubulin 结合,这一过程取决于 Brca1 蛋白的磷酸化程度, Brca1 蛋白与中心体结合对中心体的再次复制具有抑制作用。研究还证实在 Brca1 第 11 个外显子缺失的小鼠 MEF 细胞中, 25% 以上的细胞有中心体扩增和广泛的染色体异常,并表现出 G2/M 检测点功能缺陷^[14]。另外,乳腺癌的另一个抑癌基因 Brca2 也与中心体调控相关,功能失活会引起中心体扩增。

除抑癌基因外,癌基因 Ras 和凋亡抑制基因 Survivin 也与中心体复制调控有关。激活的 Ras 基

因通过 MAPK 激酶介导,可引起中心体异常和基因组不稳定性, Survivin 表达下降引起中心体扩增。

抑癌基因失活或癌基因激活可导致中心体异常,提示中心体异常可能与肿瘤发生相关。

5 中心体异常和肿瘤发生的关系

中心体异常和肿瘤的关系早在 100 年前,就由中心体研究先驱 Boveri 提出^[15]。但一直没有引起肿瘤研究者的注意,甚至几乎被人遗忘。直到 1996 年 Fukasawa 等^[10]发现,在抑癌基因 p53 敲除的小鼠 MEF 细胞中,中心体有异常,才重新想到 Boveri 提出的中心体异常可引起肿瘤发生的假说,并于两年后在动物模型和肿瘤标本中得到证实^[16]。理论上,中心体数目决定纺锤体极的数目,含有两个以上中心体的细胞不能形成正常的双极纺锤体,而形成多极纺锤体,在有丝分裂过程中,染色体不能精确均等分离,造成异倍体。如中心体复制缺陷,在有丝分裂期则只能形成单极纺锤体,染色体不能分离,会造成多倍体。研究发现中心体数目异常与基因组不稳定性之间存在强相关性,无论纺锤体是多极还是单极,都有可能造成基因组的不稳定性和紊乱。

研究肿瘤细胞组织标本和细胞系发现,在多数肿瘤细胞中,许多中心体蛋白分子如 tubulin、centrin、pericentrin 等有过表达和异常装配现象。而且 pericentrin 过表达单独就可造成中心体缺陷和异倍体发生。中心体数目和结构异常已在乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、头颈肿瘤、胆道系统肿瘤、神经外胚层肿瘤、HPV 相关的鳞状细胞癌等各种不同的恶性肿瘤组织细胞中观察到^[17]。中心体异常可归为三类:中心体复制异常,MT 生发异常以及在 M 期的分离异常。肿瘤细胞中的中心体表现为多种结构改变:中心体数目和体积增加,多余 PCM 成分累积,多余的中心粒以及中心体蛋白的不适当磷酸化等^[15]。另外肿瘤细胞的中心体有功能异常,表现为 MT 生发能力的增加和纺锤体装配异常等。

中心体缺陷在功能上至少造成两个后果:a. 异常的中心体复制产生多个 MT 生发中心,使胞浆结构和定向的胞囊运输发生紊乱,并影响间期细胞极性的维持,导致细胞发生间变;b. 中心体缺陷增加了多极纺锤体形成的可能性^[15]。这将导致染色体分离异常和异倍体。这两个后果在细胞转化

增生和肿瘤发展过程中起重要作用。异倍体是实体瘤中所表现的基因组不稳定性最主要的类型。中心体缺陷还可以增加其他肿瘤相关基因进一步发生遗传改变的可能性,从而影响肿瘤的发展^[18]。

虽然在肿瘤细胞中观察到了中心体异常和基因组不稳定性之间存在相关性。但中心体异常到底是基因组不稳定性原因还是结果仍然不清楚。从 HPV 早期基因 E6、E7 对中心体和染色体不稳定性造成的作用差别(E7 诱导的中心体扩增出现在核异常之前,而 E6 引起的中心体数目累积则与核异常相伴随),推测二者之间有可能存在互为因果关系:中心体异常导致基因组不稳定性;反过来,基因组不稳定性又促进中心体异常^[11]。另一方面,中心体异常和基因组不稳定性均可在永生化的上皮细胞和 HPV 感染的早期组织损伤细胞中被发现,提示二者有可能都是肿瘤发生的早期事件^[16],二者之间相互作用,共同驱动着细胞向癌变方向发展。

6 结 语

虽然中心体发现有近一百年了,但由于缺乏有效的研究手段,对其蛋白质组成、复制机制和功能一直认识不深,其研究也没有得到足够的重视。然而近 10 年来,尤其是近六七年来,克隆分离了许多中心体相关蛋白和蛋白激酶,对其复制机制和功能的研究取得了重大进展,并成为细胞生物学和肿瘤分子生物学最热门的研究领域之一。

然而,目前对中心体蛋白质成分的了解仍十分有限,要全面认识中心体组成和在细胞中的作用,还需分离其他蛋白质分子。对中心体的复制也仍有许多问题需要进一步阐明,如中心粒只复制一次的机制问题以及造成中心体复制异常的原因,复制过程是否需要模板,中心体成熟过程是否需要 MT 网络来运送蛋白质,抑癌基因及产物如何调节其复制以及复制过程中的信号传导等问题都是极有意义的研究课题。在中心体功能方面,虽然其复制过程受细胞周期相关蛋白调控,然而,反过来中心体又能对细胞周期的其他事件发挥重要作用。最近发现中心体除 MT 生发和纺锤体极形成外,还与胞质分裂、细胞周期进程等过程有关,其作用机制仍需进一步揭示^[19]。除此之外,中心体可能还有其他未知的功能,有待深入研究。中心体异常与基因组不稳定性之间的关系以及在肿瘤发生过程中的作用尚未完全确立,正等待着众多肿瘤研究者对其进行

广泛深入的研究^[20], 并探讨中心体异常及在肿瘤细胞中高表达的中心体蛋白作为早期诊断指标和患者预后评价指标的可能性。

参 考 文 献

- 1 Doxsey S. Re-evaluating centrosome function. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, **2** (9): 688~698
- 2 Bornens M. Centrosome composition and microtubule anchoring mechanisms. *Curr Opin Cell Biol*, 2002, **14** (1): 25~34
- 3 Lange B M. Integration of the centrosome in cell cycle control, stress response and signal transduction pathways. *Curr Opin Cell Biol*, 2002, **14** (1): 35~43
- 4 Nigg E A. Mitotic kinases as regulators of cell division and its checkpoints. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, **2** (1): 21~32
- 5 Stearns T. Centrosome duplication. A centriolar pas de deux. *Cell*, 2001, **105** (4): 417~420
- 6 Mayor T, Meraldi P, Stierhof Y D. Protein kinases in control of the centrosome cycle. *FEBS Lett*, 1999, **452** (1~2): 92~95
- 7 Okuda M, Horn H F, Tarapore P. Nucleophosmin/B23 is a target of CDK2/cyclin E in centrosome duplication. *Cell*, 2000, **103** (1): 127~140
- 8 Liu X, Erikson R L. Activation of Cdc2/cyclin B and inhibition of centrosome amplification in cells depleted of Plk1 by siRNA. *Proc Natl Acad Sci*, 2002, **99** (13): 8672~8676
- 9 Zhou H, Kuang J, Zhong L, *et al.* Tumour amplified kinase STK15/BTAK induces centrosome amplification, aneuploidy and transformation. *Nat Genet*, 1998, **20** (2): 189~193
- 10 Fukasawa K, Choi T, Kuriyama R. Abnormal centrosome amplification in the absence of p53. *Science*, 1996, **271** (5256): 1744~1747
- 11 Duensing S, Lee L Y, Duensing A, *et al.* The human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncoproteins cooperate to induce mitotic defects and genomic instability by uncoupling centrosome duplication from the cell division cycle. *Proc Natl Acad Sci*, 2000, **97** (18): 10002~10007
- 12 Mantel C, Braun S E, Reid S. p21 (cip-1/waf-1) deficiency causes deformed nuclear architecture, centriole overduplication, polyploidy, and relaxed microtubule damage checkpoints in human hematopoietic cells. *Blood*, 1999, **93** (4): 1390~1398
- 13 Hollander M C, Sheikh M S, Bulavin D. Genomic instability in Gadd45a-deficient mice. *Nat Genet*, 1999, **23** (2): 176~184
- 14 Xu X, Weaver Z, Linke S P. Centrosome amplification and a defective G2-M cell cycle checkpoint induce genetic instability in BRCA1 exon 11 isoform-deficient cells. *Mol Cell*, 1999, **3** (3): 389~395
- 15 Salisbury J L, Whitehead C M, Lingle W L. Centrosomes and cancer. *Biol Cell*, 1999, **91** (6): 451~460
- 16 Wang X J, Greenhalgh D A, Jiang A, *et al.* Expression of a p53 mutant in the epidermis of transgenic mice accelerates chemical carcinogenesis. *Oncogene*, 1998, **17** (1): 35~45
- 17 Lingle W L, Salisbury J L. The role of the centrosome in the development of malignant tumors. *Curr Top Dev Biol*, 2000, **49**: 313~329
- 18 Brinkley B R. Managing the centrosome numbers game: from chaos to stability in cancer cell division. *Trends Cell Biol*, 2001, **11** (1): 18~21
- 19 Hinchcliffe E H, Miller F J, Cham M, *et al.* Requirement of a centrosomal activity for cell cycle progression through G1 into S phase. *Science*, 2001, **291** (5508): 1547~1550
- 20 Nigg E A. Centrosome aberrations: cause or consequence of cancer progression? *Nat Rev Cancer*, 2002, **2** (11): 815~825

Centrosome Abnormality and Carcinogenesis

JIN Shun-Qian, WU Min, ZHAN Qi-Min*

(National Laboratory of Molecular Oncology, Cancer Institute (Hospital), Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

Abstract Centrosome is a tiny organelle which consists of two barrel-shaped centrioles surrounded by a fibrous meshwork termed as the pericentriolar material (PCM). The composition, morphology, size and position of the centrosome in a cell changes continually with cell cycle progression. Duplication of the centrosome is semiconservative and is coordinated with other cell cycle events, including DNA synthesis. Many centrosome-related proteins and kinases have been found to regulate different steps of centrosome duplication. Many growth-suppression genes such as p53, Rb, p21, Gadd45 and Brca1/2 are also involved in control of the duplication process. Centrosome abnormalities are associated with genomic instability and may play important roles in development of human cancers.

Key words centrosome, genomic Stability, carcinogenesis

* Corresponding author. Tel: 86-10-67762694, E-mail: qzhan@pitt.edu

Received: December 18, 2002 Accepted: February 28, 2003