

## 核糖体蛋白 S3a 在肿瘤细胞增殖分化和凋亡调控作用的研究概况

李英华, 胡振林, 张俊平(第二军医大学药学院生化药学教研室, 上海 200433)

**[摘要]** 目的 综述核糖体蛋白 S3a 在肿瘤细胞增殖分化和凋亡调控作用的研究进展。方法 参阅近几年国内外相关文献,对核糖体蛋白 S3a 的结构、功能及其异常表达对肿瘤细胞增殖分化和凋亡的调控等方面的进展进行归纳总结。结果与结论 核糖体蛋白 S3a 除了在蛋白质合成中起重要作用外,还有独特的核糖体外功能。其在多种肿瘤细胞中高表达,通过调控癌基因和抑癌基因的表达可影响肿瘤细胞的增殖分化与凋亡。

**[关键词]** 核糖体蛋白 S3a;肿瘤细胞;增殖;分化与凋亡

**[中图分类号]** R34 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2012)03-0165-04

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2012.03.003

## Progress on the role of Ribosomal Protein S3a in regulation of proliferation, differentiation and apoptosis in tumor cells

LI Ying-hua, HU Zhen-lin, ZHANG Jun-ping(Department of Biochemical Pharmacy, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433 China)

**[Abstract]** **Objective** To review the role of Ribosomal Protein S3a in regulation of proliferation, differentiation and apoptosis in tumor cells. **Methods** The relevant literatures were collected to make a summary of Ribosomal Protein S3a in regulation of proliferation, differentiation and apoptosis in tumor cells. **Result and Conclusion** Ribosomal Protein S3a played an important role in protein synthesis and also had unique extra-ribosomal functions, such as DNA repair, cell growth and cell differentiation. In recent years, it was found that the expression of Ribosomal Protein S3a was enhanced in tumor cells. It was involved in the regulation of proliferation, differentiation, and apoptosis of tumor cells by affecting the expression of oncogenes and tumor suppressor genes.

**[Key words]** Ribosomal Protein S3a; tumor cell; proliferation; differentiation and apoptosis

核糖体蛋白是组成核糖体的主要成分,在蛋白质的合成过程中起重要作用,例如对 rRNA 进行折叠,对核糖体空间构象进行调整以形成有功能的三维结构,在核糖体的结合位点上协同 rRNA 催化蛋白质的合成。不同的核糖体蛋白具有独特的核糖体外功能<sup>[1]</sup>,它们参与调控细胞增殖、分化和凋亡,在细胞的生长、发育中起着关键性的作用,如核糖体蛋白 L11 与 Myc 结合抑制基因转录<sup>[2]</sup>,核糖体蛋白 S29 通过下调 Bcl-2 和激活 p53 诱导非小细胞性肺癌细胞凋亡<sup>[3]</sup>,核糖体蛋白 S3 作为 NF- $\kappa$ B p65 同二聚体或 p65/p50 异二聚体亚基可加强其 DNA 结合活性<sup>[4]</sup>。近年来对核糖体蛋白 S3a(Ribosomal Protein S3a, RPS3a)的核糖体外功能的研究主要集中在其对肿瘤细胞增殖、分化及凋亡的影响等方面,本文将近年来对 RPS3a 的核糖体外功能的研究作一综述。

### 1 RPS3a 的结构和蛋白质合成功能

RPS3a 基因与大鼠 v-fos 转化因子(fos transformation effector, Fte-1)基因和在转化细胞中具有高丰度转录的 13T 基因、TNF $\alpha$  诱导的小鼠 TU-11 以及从 Namalwa Burkitt 淋巴瘤 cDNA 文库中分离的 nbl 基因序列完全一致<sup>[5~7]</sup>。人 RPS3a 基因定位于第 4 号染色体 q31.2 ~ q31.3 区, RPS3a mRNA 全长 960 个核苷酸,编码 263 个氨基酸,蛋白质的分子量为 29.8 KD。RPS3a 是核糖体 40S 亚基组分之一。

有报道<sup>[8]</sup>称, RPS3a 位于核糖体亚基的接触面上,该部位是核糖体结合翻译启动子 eIF-2、eIF-3、eEF-2、Met-tRNA、Phe-tRNA 以及 mRNA 与核糖体相结合的位置,其水平的变化将影响核糖体翻译功能的启动,很可能特异性的调控某些参与细胞生命活动的重要蛋白质的合成,影响细胞的正常代谢。

### 2 RPS3a 在多种肿瘤组织中表达异常

**[基金项目]** 国家自然科学基金(91013014)。  
**[作者简介]** 李英华(1986-),女,硕士研究生。Tel: (021)81871331, E-mail: liyhual234@126.com。  
**[通讯作者]** 张俊平。Tel: (021)81871328, E-mail: jpzhang08@hotmail.com。

研究者发现 RPS3a 在多种肿瘤细胞中异常升高,如结肠腺癌、髓质甲状腺癌、肝癌、颅内动脉瘤、鳞状细胞肺癌、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、SIV-相关的子淋巴瘤<sup>[9]</sup>。Zhu 等<sup>[10]</sup>分别抽提 60 例正常人和颅内动脉瘤患者外周血单核细胞的 RNA,基因芯片技术检测其外周血中的基因表达情况,在基因芯片所检测的共 14 112 个基因中,核糖体蛋白 S3a 是表达水平位于前 3 位的基因之一。Slizhikova 等<sup>[11]</sup>发现在鳞状细胞肺癌患者中 RPS3a 的表达水平比正常人高 70%,作者认为 RPS3a 连同其他标志物可作为诊断鳞状细胞肺癌的可靠指标。有文献报道,Fte-1/RPS3a mRNA 和蛋白质水平在变异细胞中也会升高<sup>[5]</sup>。一般认为,核糖体蛋白的上调反映了肿瘤细胞分裂加强,需要与之相符的高水平的蛋白合成。但在神经母细胞瘤的研究中发现,虽然有大量的核糖体蛋白转录水平上调,但蛋白合成并未全面增加<sup>[12]</sup>,这表明核糖体蛋白的增加是一个独立的现象,可能具有独特的核糖体外功能。除此之外,也有报道发现,核糖体蛋白在一些肿瘤中表达降低、缺失或突变<sup>[13]</sup>,例如,Goodin 等发现在人前列腺癌细胞向神经内分泌细胞分化的过程中,RPS3a mRNA 的水平显著降低<sup>[14]</sup>。提示 RPS3a 表达改变可能在肿瘤的发生、发展、转移和肿瘤抑制中发挥重要的作用。

### 3 RPS3a 对肿瘤细胞增殖分化、凋亡和耐药性的调控

**3.1 RPS3a 影响肿瘤细胞增殖周期** Kho<sup>[15]</sup>在研究中检测 RPS3a 在细胞周期进程中的表达水平变化以了解它对蛋白质合成和细胞生长的影响。他们用 3 H-亮氨酸掺入率测定细胞内蛋白质合成,发现与正常 Rat-1 细胞相比,蛋白合成率在 Fte-1/RPS3a 基因表达水平增加两倍的细胞中升高,在 Fte-1/RPS3a 基因表达水平低的 R2.2 细胞中降低。而在 Fte-1/RPS3a 基因再转化的 R2.2 细胞中蛋白合成率又有所恢复。这表明蛋白合成率和这些细胞中 Fte-1/RPS3a 基因表达水平的关系与 Fte-1/RPS3a 编码蛋白质这个发现是一致的,并且提示蛋白合成率的下降与 Fte-1/RPS3a 表达水平低有关。在接下来的研究中,他们发现在人正常龟头细胞系 Hs68 中,20% 血清刺激生长后再血清饥饿,在特定的时间点抽取 RNA,经 Northern Blot 分析发现,血清刺激后,Fte-1/RPS3a mRNA 表达明显上升,且在细胞周期 S 期表达最高,S 期最主要的特征是 DNA 的合成,进行 DNA 分子的复制,且其合成与组蛋白合成强度同步,这提示高表达于肿瘤细胞中的 Fte-1/

RPS3a 可能作用于其细胞周期的 S 期,直接影响其增殖,其表达上调可以使细胞快速增殖,维持未分化状态或恶性表型,以及趋于凋亡<sup>[16]</sup>。在肿瘤治疗过程中如何有效的针对细胞周期调控网络中的关键蛋白来控制细胞的生长、分裂,阻止细胞增殖成为现在抗肿瘤药物开发的重点。因此当药物把高表达于细胞周期 S 期的核糖体蛋白 S3a 作为靶点,可能增加杀伤肿瘤细胞的强度。

**3.2 RPS3a 影响肿瘤细胞的分化** 在有些情况下,单个或某组核糖体蛋白基因的表达出现独立增高时,其与蛋白质合成和细胞增殖没有直接的关系,它们为功能型核糖体蛋白,具有核糖体外功能,参与并调节许多细胞的分化和凋亡活动<sup>[17]</sup>。

Cui 等<sup>[18]</sup>发现高表达的 Fte-1/RPS3a 基因可以和转录因子 CHOP 结合以调控红细胞分化,CHOP 是一种细胞应激相关蛋白,属于 C/EBP 家族成员,对细胞增生和分化有重要作用。促红细胞生成素或二甲基亚砷与 Rauscher 细胞共孵育 48 h,可诱导细胞分化,分化程度用联苯胺染色法检测细胞中血红蛋白细胞阳性率(Hb+)来评价,结果发现,促红细胞生成素和二甲基亚砷诱导后,未转染和转染 Fte-1/RPS3a 质粒的 Rauscher 细胞的 Hb+ 都很低,未转染 Fte-1/RPS3a 质粒细胞的 Hb+ 分别为 34% 和 49%,而转染 Fte-1/RPS3a 质粒后细胞分化有一定程度降低,其 Hb+ 分为 8% 和 7%,这提示高表达的 Fte-1/RPS3a 对细胞分化有抑制作用,并且这种抑制作用可被瞬时转染 Fte-1/RPS3a 的反义序列逆转,对应的 Hb+ 分别为 17% 和 29%;进一步研究发现,在转染 Fte-1/RPS3a 质粒的细胞内高表达 CHOP 也能逆转 Fte-1/RPS3a 高表达对细胞分化的抑制,其 Hb+ 分别为 18% 和 22%,这和瞬时转染 Fte-1/RPS3a 的反义序列的结果类似,单独高表达 CHOP 可以显著增强 Hb+,分别为 53% 和 62%,单独转染 Fte-1/RPS3a 的反义序列则没有显著的影响,这提示在高表达 Fte-1/RPS3a 的细胞内提高 Fte-1/RPS3a-CHOP 异二聚体的量可能会抑制 CHOP 与其它会导致红细胞分化的蛋白如 C/EBP 的结合,从而调控红细胞的分化。

**3.3 RPS3a 影响肿瘤细胞的凋亡** 细胞凋亡是一个主动、有序、基因控制的一系列酶参与的细胞程序性死亡的过程,由 Kerr 在 1972 年提出。细胞凋亡是保证个体正常发育成熟和维持生理过程中不可缺少的重要组成部分。很多肿瘤的发生、发展都是由于细胞增殖与凋亡平衡失调造成的。许多研究已经证明 RPS3a 能够影响肿瘤细胞的凋亡。

**3.3.1 RPS3a 表达水平降低可诱导细胞凋亡** Naora

等<sup>[19]</sup>在研究中发现,放线素菌 D 能诱导不同细胞(特别是一些可高表达 nbl/RPS3a 的细胞)凋亡,却不能诱导 nbl/RPS3a 表达水平低的细胞凋亡,并且放线素菌 D 诱导这些细胞凋亡后,nbl/RPS3a 表达水平降低。瞬时转染 nbl/RPS3a 的反义序列,细胞活力下降,出现明显的细胞凋亡形态,如细胞核浓缩、染色体 DNA 断裂成梯状片段等。依托泊苷诱导 HL-60 细胞凋亡后 nbl/RPS3a 的水平也降低<sup>[20]</sup>。Naora 等后续的研究证明,nbl/RPS3a 在淋巴瘤 c DNA 文库中表达丰度很高,一些高表达 nbl/RPS3a 的细胞如 HL-60、Jurkat 细胞与 nbl/RPS3a 的反义寡核苷酸链共孵育也会出现凋亡的这些典型特征<sup>[19]</sup>。Naora 等一系列研究<sup>[8,21-23]</sup>提示降低这些细胞中的 nbl/RPS3a 表达水平可诱导凋亡,nbl/RPS3a 高水平表达可看作是细胞处于对凋亡的“应激状态”。RPS3a 在许多肿瘤细胞中组成性的高表达,可认为是处于“已应激的状态”,通过诱导肿瘤细胞分化而降低 RPS3a 的表达水平,即使细胞由凋亡的“已应激状态”调节至“未应激状态”(RPS3a 低水平状态),可使细胞耐受某些化疗药物引起的凋亡。

**3.3.2 调控与凋亡相关基因的表达** RPS3a 影响肿瘤细胞凋亡的机制主要与肿瘤细胞抑癌基因的表达有关。Hu 等<sup>[24]</sup>在研究中发现 RPS3a 可以与 Bcl-2 联合作用于多聚 ADP 核糖聚合酶(PARP),显著抑制后者活性,已知 PARP 是存在于多数真核细胞中的一个多功能蛋白质翻译后修饰酶,它通过识别结构损伤的 DNA 片段而激活,被认为是 DNA 损伤的感受器,同时,PARP 又是细胞凋亡核心成员胱天蛋白酶(caspase)的切割底物,因此,它在 DNA 损伤修复与细胞凋亡中发挥着重要作用,可启动由一系列药物(如烷化剂,活性氧化剂,拓扑异构酶 II 抑制剂和阿霉素等)引起的细胞凋亡,是重要的凋亡调节剂。Song 等<sup>[25]</sup>曾以 GST-RPS3a 融合蛋白为诱饵,证明 PARP 与外源性和内源性的 RPS3a 都可以结合,且 RPS3a 是原癌基因 Bcl-2 和 PARP 相互作用的介质蛋白。研究者用富集 PARP 的 HL-60 细胞的核蛋白分别与 RPS3a 和 GST-Bcl-2 融合蛋白孵育,检测 PARP 的活性。结果表明,在 RPS3a 缺失时 Bcl-2 不能抑制 PARP 的活性,这就提示 RPS3a 与凋亡有关,它在 Bcl-2 和 PARP 的相互作用中作为桥梁蛋白,阻碍了 Bcl-2 对 PARP 的抑制作用从而阻止凋亡。因此可以推测,某些抗肿瘤药物促细胞凋亡也可能是 RPS3a 和 Bcl-2 共同参与的,RPS3a 调节药物致敏性的机制可能是和 Bcl-2 共同参与。

Elena 等人发现,v-fos 转化因子 Fte-1/RPS3a 和 EBNA-5 蛋白在细胞核包含物中显示出高水平的共区域化,表明 Fte-1/RPS3a 可作为 EBNA-5 的结合伴侣,使其与核仁蛋白 p14<sup>ARF</sup> 结合以调节 p53 通路<sup>[26]</sup>。p53 通路是肿瘤细胞中最主要的细胞周期调控通路之一,作为转录因子,p53 调控下游靶标,可诱导细胞周期阻滞、凋亡、衰老<sup>[27]</sup>,p53 还可以作为肿瘤干细胞的负调控因子发挥抑制肿瘤生长的作用<sup>[28]</sup>。p53 主要通过 p14<sup>ARF</sup> 和 MDM2 结合形成 p14<sup>ARF</sup>-MDM2-p53 三聚体复合物对细胞周期起负反馈调节以及诱导细胞凋亡,从而抑制细胞癌变<sup>[29]</sup>。因此 RPS3a 的表达改变可能通过影响 p14<sup>ARF</sup>-MDM2-p53 复合物来调控肿瘤细胞的增殖和凋亡。

#### 4 结语

随着研究的不断深入,研究结果表明 RPS3a 可参与肿瘤细胞的增殖、分化调控,凋亡和耐药性等生物学行为,这方面的研究不仅有助于深入了解 RPS3a 在肿瘤发生、发展中的作用和肿瘤的发病机制,还可能因此发现具有临床意义的肿瘤特异性诊断标志物和肿瘤治疗新靶点,对肿瘤的预防和治疗具有重要意义。

#### 【参考文献】

- [1] Lindstrom MS. Emerging functions of ribosomal proteins in gene-specific transcription and translation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2009,379(2):167.
- [2] Dai MS, Sears R. Feedback regulation of c-Myc by ribosomal protein L11[J]. *Cell Cycle*, 2007,6:2735.
- [3] Khanna N, Sen S, Sharma H, *et al.* S29 ribosomal protein induces apoptosis in H520 cells and sensitizes them to chemotherapy[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2003,304:26.
- [4] Wan F, Anderson DE, Barnitz RA, *et al.* Ribosomal protein S3: KH domain subunit in NF-kappaB complexes that mediates selective gene regulation[J]. *Cell*,2007,131:927.
- [5] Kho CJ. Fte-1, a v-fos transformation effector gene, encodes the mammalian homologue of a yeast gene involved in protein import into mitochondria[J]. *PNAS*, 1992,89: 2200.
- [6] Lecomte F. The S3a ribosomal protein gene is identical to the Fte-1 (v-fos transformation effector) gene and the TNF-alpha-induced TU-11 gene, and its transcript level is altered in transformed and tumor cells[J]. *Gene* 1997,186(2): 271.
- [7] Naora H, Nishida T, Shindo Y, *et al.* Association of nbl gene expression and glucocorticoid induced apoptosis in mouse thymus in vivo[J]. *Immunology*, 1995,85(1): 63.
- [8] Nygard O, Nilsson L. Translational dynamics: interactions between the translational factors, tRNA and ribosomes during eucaryotic protein synthesis[J]. *Eur J Biochem*, 1990,191:1.

- ness[J]. *Drugs*, 2001, 61(1): 81.
- [2] 汪春运, 臧家平. 氟西汀的临床应用[J]. *医药导报*, 2005, 24(10): 897.
- [3] 刘伟忠, 陈清霞, 黄伟侨, 等. 高效液相色谱法同时测定人血浆中氯氮平与氟西汀的浓度[J]. *广东药学院学报*, 2011, 27(3): 243.
- [4] 李迎春, 姚国灿, 郭兴杰, 等. 高效液相色谱法测定大鼠脑微渗析液中氟西汀的浓度[J]. *中国药房*, 2006, 17(5): 341.
- [5] 何娟, 周志凌, 李焕德. HPLC-MS同时测定4种新型抗抑郁药物的血药浓度[J]. *药物分析杂志*, 2005, 25(12): 1428.
- [6] 贾晶莹, 张梦琪, 桂雨舟, 等. 液相色谱-串联质谱法同时测定7种抗抑郁类和5种抗精神病类药物的血药浓度[J]. *中国药物应用与监测*, 2010, 7(5): 272.
- [7] Franceschi L, Faggiani A, Furlanut M. A simple method to monitor serum concentrations of fluoxetine and its major metabolite for pharmacokinetic studies[J]. *J Pharm Biomed Anal*. 2009, 49(2): 554.
- [8] 肖红, 周群, 张石宁, 等. HPLC测定人血清中氟西汀的浓度[J]. *江苏药学与临床研究*, 2000, 8(4): 36.
- [9] 李玲, 袁波, 朱荣申, 等. 高效液相色谱法检测抑郁症患者血清中氟西汀的浓度[J]. *中国药理学杂志*, 2002, 37(11): 855.
- [10] 邵庆翔, 李川, 张美云, 等. 盐酸氟西汀分散片和胶囊的生物等效性研究[J]. *中国新药杂志*, 2003, 12(4): 277.
- [收稿日期] 2012-02-10  
[修回日期] 2012-03-27

(上接第167页)

- [9] Tarantul VZ, Nikolaev AI. Differential gene expression in B-cell non-Hodgkin's lymphoma of SIV-infected monkey[J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2000, 16(2): 173.
- [10] Zhu HX, Zhai BJ. Establishment and clinical significance of the gene expression map of normal peripheral blood mononuclear cells[J]. *Tianjin Med J*, 2008, 36(11): 856.
- [11] Shizhikova DK, Vinogradova TV. The NOLA2 and RPS3a genes as highly informative markers for human squamous cell lung cancer[J]. *Bioorg Khim*, 2005, 31(2): 195.
- [12] Angelastro JM, Torocsik B, Greene LA. Nerve growth factor selectively regulates expression of transcripts encoding ribosomal proteins[J]. *BMC Neuroscience*, 2002, 3(1): 3.
- [13] Zhou ZD, Lei B, Liu DG, *et al.* Low content of protein S29 in ribosomes of human lung cancer cell line A549; detected by two-dimensional electrophoresis[J]. *Protein Pept Lett*, 2003, 10(1): 91.
- [14] Jeremy L, Goodin, Charles L, *et al.* Characterization of human ribosomal S3a gene expression during adenosine 3' : 5' cyclic monophosphate induced neuroendocrine differentiation of LNCaP cells. Regulation of S3a gene expression in LNCaP[J]. *Molecular Biology Reports*, 2002, 29: 301.
- [15] Kho CJ, Wang Y, Zarbl H, *et al.* Effect of decreased fte-1 gene expression on protein synthesis, cell growth, and transformation[J]. *Cell Growth Differ*, 1996, 7(9): 1157.
- [16] Pandolfi PP. Does the ribosome translate cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3(3): 179.
- [17] Ira G, Wool. Extraribosomal functions of ribosomal proteins[J]. *Trends Biochem Sci*, 1996, 21: 164.
- [18] Cui K, Margaret Coutts, Joachim Stahl, *et al.* Novel interaction between the transcription factor CHOP(GADD153) and the ribosomal protein FTE/S3a modulates erythropoiesis[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(11): 7591.
- [19] Naora H, Nishida T, Shindo Y. Constitutively enhanced nbl expression is associated with the induction of internucleosomal DNA cleavage by actinomycin D[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996, 224(1): 258.
- [20] Russell L, Naora H. Down-regulated RPS3a/nbl expression during retinoid-induced differentiation of HL-60 cells: A close association with diminished susceptibility to actinomycin D-stimulated apoptosis[J]. *Cell Struct Funct*, 2000, 25(2): 103.
- [21] Naora H. Involvement of ribosomal proteins in regulating cell growth and apoptosis: translational modulation or recruitment for extraribosomal activity[J]. *Immunol Cell Biol*, 1999, 77(3): 197.
- [22] Naora H, Takai I, Adachi M, *et al.* Altered cellular responses by varying expression of a ribosomal protein gene: Sequential co-ordination of enhancement and suppression of ribosomal protein S3a gene expression induces apoptosis[J]. *J Cell Biol*, 1998, 141(3): 741.
- [23] Naora H, Nishida T, Shindo Y. Antisense sequences of nbl gene induce apoptosis in the human promyelocytic leukemia cell line HL-60[J]. *Leukemia*, 1998, 12: 532.
- [24] Hu ZB, Minden MD, McCulloch EA, *et al.* Regulation of drug sensibility by ribosomal protein S3a[J]. *Blood*, 2000, 95(3): 1047.
- [25] Demao S, Shuji S, Taketoshi T, *et al.* Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase activity by Bcl-2 in association with the Ribosomal Protein S3a[J]. *Biochem*, 2002, 41(3): 929.
- [26] Elena K, Mariya Y, Krisztina S, *et al.* Epstein-Barr virus-encoded EBNA-5 binds to Epstein-Barr virus-induced Fte1/S3a protein[J]. *Exp Cell Res*, 2005, 303: 47.
- [27] 缪扣荣, 徐卫, 李建勇. p53基因信号通路的新成员 miRNA[J]. *中国实验血液学杂志*, 2009, 17(2): 500.
- [28] Aparicio S, Eaves CJ. p53: a new kingpin in the stem cell arena[J]. *Cell*, 2009, 138(6): 1060.
- [29] 徐恩相, 李峰. p14<sup>ARF</sup>, p53蛋白与脑胶质瘤发生发展的相关性研究[J]. *实用全科医学*, 2007, 5(5): 390.
- [收稿日期] 2011-04-18  
[修回日期] 2011-10-28