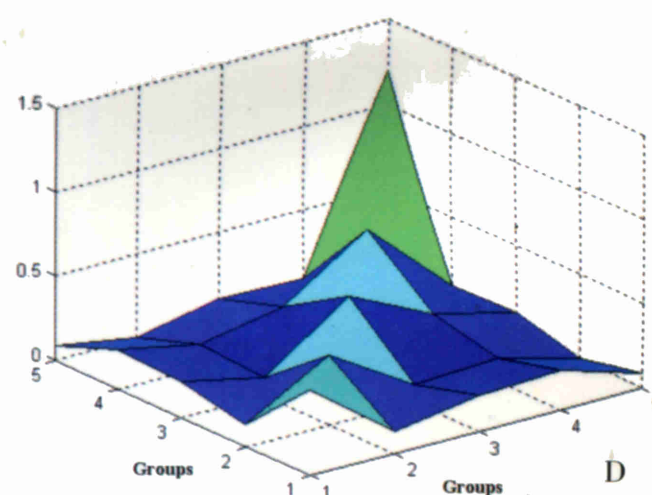
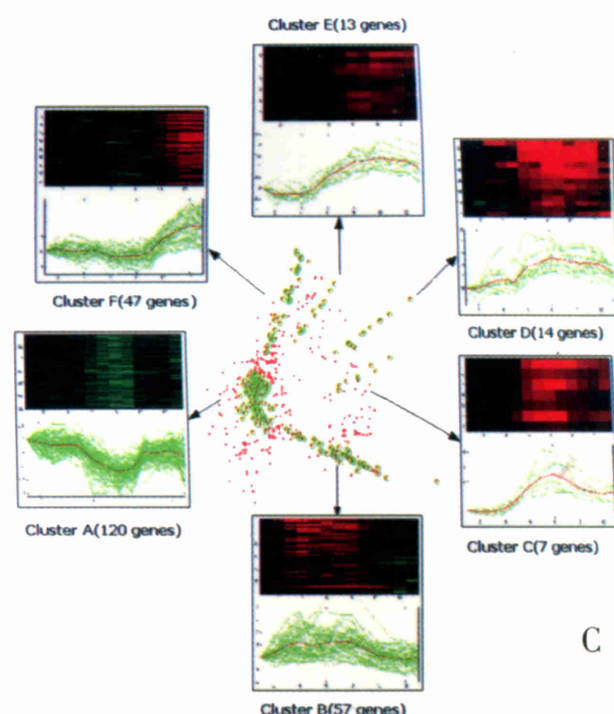
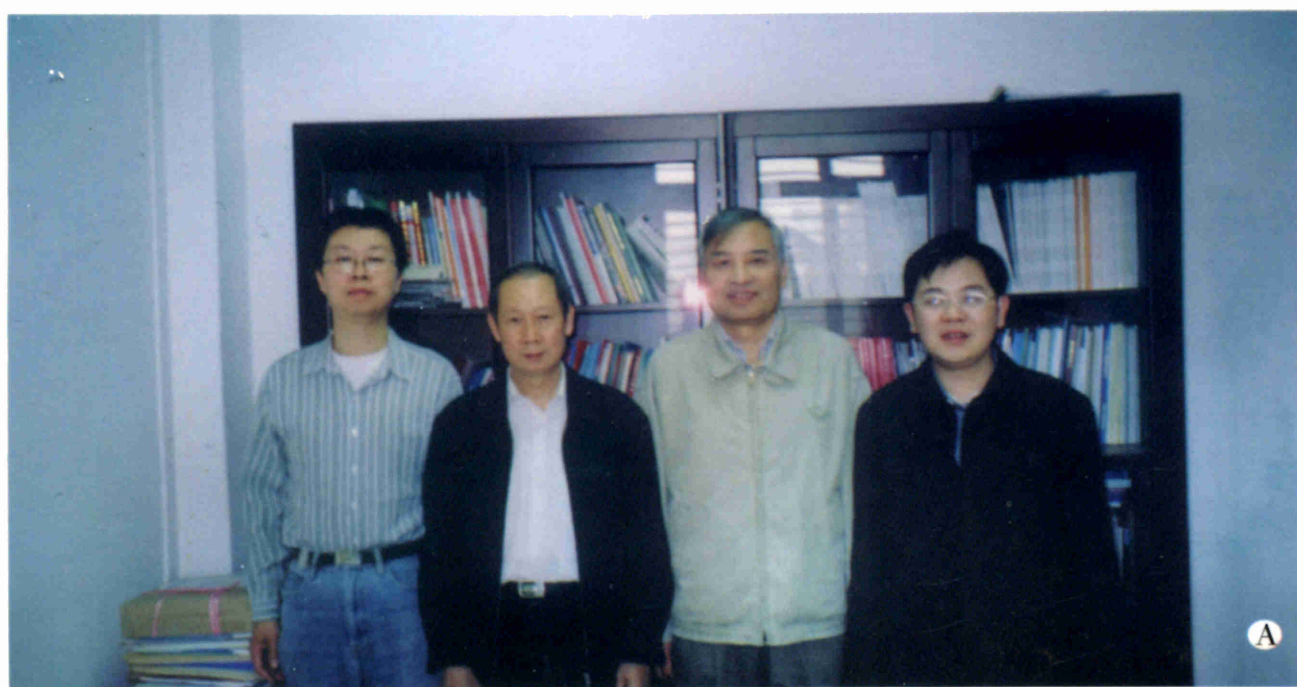


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003 年 10 月 15 日 第 11 卷 第 10 期 (Volume 11 Number 10)



10/2003

ISSN 1009-3079



名誉总编辑
潘伯荣
总编辑
马连生

World Journal of Gastroenterology® 被 SCI®-E, Research Alert®, Current Contents®/Clinical Medicine, Journal Citation Reports® Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2002 年 JCR® 报告 WJG 影响因子 2.532. 世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2001 年中国科技期刊引证报告: 世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920.

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ● 2003 年 10 月 15 日 第 11 卷 第 10 期 (总第 114 期)

述 评	1465 复杂性疾病生物信息学研究的策略与方法 李梢, 张学工, 季梁, 李衍达
幽门螺杆菌	1470 幽门螺杆菌黏附素基因 babA ₂ 的克隆、序列测定及其生物信息学分析 白杨, 黄文, 王继德, 张兆山, 周殿元, 张亚历 1475 幽门螺杆菌 HspA 与大肠杆菌 LTB 基因融合及表达 郭红, 邹全明, 赵晓晏, 吴超 1480 人幽门螺杆菌热休克蛋白 A 编码基因的克隆、表达及抗原性研究 姜政, 蒲丹, 黄爱龙, 陶小红, 王丕龙 1485 幽门螺杆菌对克拉霉素耐药的分子基础 郝庆, 李岩, 高红, 张显忠
基础研究	1488 氧化苦参碱对四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化 I, III, IV 型胶原表达的影响 陆伦根, 曾民德, 茅益民, 李继强, 邱德凯, 杨文卓, 贾一韬, 曹爱平 1492 粉防己碱、大黄与潘生丁抗肝纤维化作用比较 王如涛, 陈颖伟, 卫新革, 徐芹芳, 李定国 1497 珍珠梅水提物对大鼠肝损伤的保护作用 张学武, 朴龙, 刘超, 孙权, 金海玲, 尹宗柱 1500 乙型肝炎病毒 S 基因系列单突变克隆人工构建 余祖江, 杨东亮, 张俊, 郝友华, 王宝菊, 郝连杰 1505 急性胰腺炎大鼠肝脏 NF- κ B 对 ICAM-1 表达的调控及其意义 石力, 田伏洲, 黄大熔, 李旭, 赵碧, 顾大勇, 唐旭东, 王雨 1508 丁酸钠对结肠癌细胞株 HT-29 组织蛋白酶 D 表达水平的影响 李曦, 罗和生, 李凡 1511 国人青年结直肠癌解剖部位分布及临床病理特点 谢正勇, 卿三华 1515 慢性乙型肝炎病毒清除自杀基因平衡制约载体系统的构建 阙全程, 余祖江, 雷延昌, 杨东亮, 郝连杰 1520 人工构建含丙型肝炎病毒核糖体插入位点的双顺反子表达载体 阙全程, 余祖江, 雷延昌, 杨东亮, 郝连杰 1524 溃疡性结肠炎患者肠黏膜 Th1/Th2 类细胞因子 m-RNA 的表达 崔海宏, 陈村龙, 杨玉捷, 张祚建, 张耀东, 崔耀升
临床研究	1528 自膨胀金属支架治疗晚期食管癌吞咽困难 26 例 张朋彬, 赵晓晏, 李宜辉, 达四平 1531 胃癌组织 CD ₄₄ v9 和 MMP-2 基因的表达 张翠萍, 田宇彬, 赵清喜, 武军, 梁永信 1535 奥沙利铂综合治疗胃癌的疗效及机制 林万隆, 李定国, 陈强, 陆汉民, 马小明, 孙培龙 1540 聚合酶链反应检测 SEN 病毒 D 型和 H 型方法的建立及初步应用 唐蔚, 彭晓谋, 张瑛, 王辉, 蒋晓玲, 周伯平 1544 肝病患者血清 IGF-I 和 IGF-II 的变化 邵静鸣, 俞丽芬, 张曙, 吴云林 1547 ERCP 对儿童胰腺炎的诊断与治疗价值 李兆申, 许国铭, 施新岗, 邹晓平, 金震东, 孙振兴 1550 急性胆源性胰腺炎内镜诊治疗效及安全性 王东, 李兆申, 张文俊, 潘雪, 孙振兴, 邹晓平 1554 胰腺癌组织 ChAT, GAD65 和 PKC 酶活性的表达 杨竹林, 王群伟, 邓星辉, 李代强, 吕芳, 李永国 1558 国人胆囊结石的形态结构特征 吴杰, 杨海珉, 李静仪, 宋一德, 刘刚 1563 结核性腹膜炎与恶性腹水端粒酶活性 赵金满, 李福才, 于继红, 崔巍, 傅宝玉, 沙文阁
科研方法	1566 山莨菪碱联用地塞米松治疗腹部外科疾病并发 MODS 临床研究的操作方案 岳茂兴
文献综述	1569 门脉高压性肠病 尹朝晖, 刘浚阳 1572 肝纤维化治疗研究进展 叶方鹏, 肖冰, 张万岱 1576 现代肝脏局部解剖在活体部分肝移植应用的研究进展 方驰华, 朱新勇 1581 生长抑素类似物治疗肝细胞肝癌的抗肿瘤作用及其机制 冒海蕾, 黄介飞 1588 胰头部解剖在扩大胰十二指肠切除术中的应用 方驰华, 马俊勋, 钟世镇 1593 p53 基因在肿瘤基因治疗中的研究进展 张艳, 何凤田 1597 血管抑素的研究进展 陈建发, 黄宗海 1601 TGF β -Smad 信号转导通路与肝纤维化 吴晓玲, 曾维政, 王丕龙 1606 消化管发育中上皮细胞凋亡研究进展 李均, 汪维伟 1609 生物芯片技术及其在消化系统疾病研究中的应用 蒋业贵, 李兆申

文献综述	1614 Wilson病的诊断和治疗 林连捷, 郑长青 1618 E- 钙粘蛋白与食管癌侵袭转移的关系 吴静, 薛群基, 刘维民, 王爱勤, 寇伟 1621 胰腺癌的光动力学治疗 丁新民, 顾瑛, 刘凡光 1624 Ets 转录因子家族在发育和肿瘤发生中作用的研究进展 张健, 高福禄, 刘芝华 1628 核因子-κB 与细胞凋亡关系的研究进展 於亮亮, 于皆平, 罗和生, 于红刚
研究快报	1632 paxillin 在胃腺癌中的表达及临床意义 田素芳, 熊永炎, 余少平, 汪必成 1634 丹参对 TGF-β1 刺激的 NIH/3T3 细胞 <i>c-fos</i> mRNA 表达和 AP1 蛋白结合活性的影响 胡旭东, 王晓玲, 童普德, 吴小江, 刘平 1636 左旋精氨酸对大鼠肝脏缺血再灌注损伤的保护作用 郝悦, 周新民 1638 端粒酶在大肠癌细胞中的活性表达及临床意义 鲁明良, 林富林, 郑国宝, 姜朝晖 1640 多种因子在门脉高压大鼠结肠黏膜中的表达 尹朝晖, 刘浚阳, 黄飞舟, 黄穰浪, 任树平 1642 黄连素对 HT-29 人结肠癌细胞系 Ca ²⁺ 的抑制作用 台卫平, 罗和生 1645 DPC4 蛋白在不同病理分期的结肠肿瘤中的表达 唐朝晖, 邹声泉, 杨想平, 陈启奇 1646 Genistein 和 PD98059 对 aFGF 及 bFGF 诱导的 CCL229 细胞增生的抑制作用 尚海, 张颐, 单吉贤 1649 CO ₂ 气腹对肠道菌群生物学特性影响的实验研究 周丁华, 卫冰, 李宁, 黎介寿 1652 CO ₂ 气腹对大鼠胃肠肌电作用的实验研究 周丁华, 卫冰, 李宁, 黎介寿 1654 CO ₂ 气腹对胃黏膜血管活性肠肽及 P 物质含量的影响 周丁华, 卫冰, 李宁, 黎介寿
临床经验	1656 腹腔严重感染致多器官功能障碍的临床救治新对策 岳茂兴 1657 解毒固本冲剂治疗腹腔感染合并全身炎性反应综合征的临床研究 姜玉峰, 岳茂兴 1659 TIPSS 和 EVS 治疗食管静脉曲张破裂出血的临床分析 诸葛宇征, 王英德, 刘丽娜, 宫爱霞, 赵钢
消 息	1504 中国科技期刊走向世界的步伐正在加快 1568 欢迎订阅 2004 年度世界华人消化杂志 1571 欢迎订阅 2004 年度 World Journal of Gastroenterology® 1580 世界华人消化杂志获得 2001 年度百种中国杰出学术期刊 1613 WJG 搭建我国消化学基础和临床研究惟一国际交流的平台 1655 世界胃肠病学杂志英文版获得 2003-2004 年国家自然科学基金重点学术期刊专项基金资助
封面故事	1553 清华大学生物信息学研究所、生物信息学教育部重点实验室

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名
陈可冀 题写版权刊名
(月刊)

创刊 1993-01-15
改刊 1998-01-25
出版 2003-10-15
原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀
黄象谦
黄志强
黎介寿
刘耕陶
裘法祖
汤钊猷
王宝恩
危北海
吴孟超
吴咸中

社长总编辑 马连生
中文编辑 潘伯荣
王瑾晖
英文编辑 朱丽虹
排版 李少华
校对 李天华

张金哲
张学庸
赵东海
周殿元

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会
030001, 山西省太原市双塔西街 77 号
E-mail: wcjd@wjgnet.com

出版 世界胃肠病学杂志社
100023, 北京市 2345 信箱
E-mail: wcjd @ wjgnet.com
http://www.wjgnet.com
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893

印刷 北京科信印刷厂

发行 国内: 北京报刊发行局
国外: 中国国际图书贸易总公司
(100044, 北京 399 信箱)

订购 全国各地邮电局

邮购 世界胃肠病学杂志社发行部
(100023, 北京市 2345 信箱)
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893
2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

本刊已被国内外
检索系统收录

美国《化学文摘(CA)》
荷兰《医学文摘库/医学文摘(EM)》
俄罗斯《文摘杂志(P Ж)》
中国科技论文统计与分析
中国学术期刊文摘
中国中医药信息服务网
中国生物医学文献光盘数据库
《中文科技资料目录(医药卫生)》
中国生物医学期刊目次数据库
中国医学文摘外科学分册(英文版)
中国医学文摘内科学分册(英文版)

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

ISSN 1009-3079	邮发代号	国外代号	国内定价	广告经营许可证
CN 14-1260/R	82-262	M 4481	每期 24.00 元 全年 288.00 元	1401004000050

www.wjgnet.com

Ets转录因子家族在发育和肿瘤发生中作用的研究进展

张 健, 高福禄, 刘芝华

张健, 河北师范大学生命科学院 河北省石家庄市 050016
高福禄, 承德医学院组织学与胚胎学教研室 河北省承德市 067000
刘芝华, 中国医学科学院肿瘤医院分子肿瘤学国家重点实验室
北京市 100021
项目负责人: 刘芝华, 100021, 北京市左安门外潘家园, 中国医学科学院肿瘤医院分子肿瘤学国家重点实验室. liuzh@pubem.cicams.ac.cn
电话: 010-67723791 传真: 010-67723789
收稿日期: 2003-01-10 接受日期: 2003-03-05

摘要

Ets转录因子家族包括30多个成员, 具有复杂的结构和功能, 通过调节细胞的增生、分化、凋亡及细胞与细胞间的相互作用, 在许多生理和病理过程中发挥重要的调控作用. Ets家族成员在发育过程中特异性时空表达与其对发育的调控作用密切相关, 他从细胞、组织、器官不同的水平调控发育过程, 特别是在血管发生和免疫系统的发生中发挥重要作用. 此外, Ets在肿瘤的侵袭、转移和血管生成过程中发挥重要作用, 主要与调节细胞外基质(ECM)酶的转录活性有关. Ets转录因子受多种信号通路的调控, MAP激酶(Erk, p38和JNK)、Ca²⁺依赖的信号通路以及TGF-β、JAK/STAT信号通路都可以调控转录因子Ets表达和功能.

张健, 高福禄, 刘芝华. Ets转录因子家族在发育和肿瘤发生中作用的研究进展. 世界华人消化杂志 2003;11(10):1624-1627

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1624.asp>

0 引言

Ets基因最早发现于美国Frederick的国家癌症研究所分子肿瘤学实验室.通过研究禽类逆转录病毒-E26^[1], 研究者发现了一系列拥有与E26高度保守的同源序列的基因, 根据E26(E-twenty six)的缩写而将该基因命名为Ets. 该基因的共同特点是含有高度保守的DNA结合域, 能够和特定序列结合调控靶基因的表达和功能.通过调节细胞的增生、分化、凋亡及上皮-间充质间的相互作用^[2, 3], Ets参与许多生理和病理过程. 大量研究发现, Ets在两栖类、鸟类及哺乳动物的发育和肿瘤的侵袭转移中发挥重要的调控作用.现就Ets转录因子家族在发育和肿瘤发生中的研究进展作一综述.

1 Ets转录因子家族组成

人类Ets家族基因在进化上高度保守, 其共同点是均含有一个大约85个氨基酸的DNA结合域, 也就是位于C-端的Ets区. 该区富含精氨酸和赖氨酸残基, 为螺旋-转角-螺旋基序, 可识别并结合富含嘌呤的DNA核心序列A/CGGAA/T, 这一序列存在于许多基因的

5'-侧翼调节区, 有反式活化功能.目前Ets转录因子家族包括30多个成员, 根据ETS结构域构象和位置不同, Ets家族分为多个亚家族.

亚族	组成
Ets	Ets1 Ets2
EGR	Erg2 Fli-1 Fev
ELG	GABP α
ETS4	TEL(ETV6)
PEA3	E1AF ERM ETV1 ERB1
TCFs	E1k-1 Sapla NET/ERP/Sap
Elf	Elf-1 NERF1b MEF
Spi	PU.1 Spi-B
ERF	ERF PE-1
ESX	ESX/ESE-1

2 Ets转录因子在胚胎不同阶段及生后的表达模式^[2]

Ets转录因子在细胞、组织、器官等水平调控胚胎发生和生后发育过程. 近来, 人们对Ets转录因子在胚胎不同阶段及成年后的表达模式有了较为全面的了解. 研究发现Ets家族成员在胚胎发生早期的血细胞生成和血管发生及胚胎发育后期的组织发生中发挥重要的调控作用. 成年后Ets在许多组织, 如造血组织、血管、脑和中枢神经系统、乳腺、子宫内膜、卵巢、睾丸、肾和肺中均有表达. 由于Ets转录因子不同成员在胚胎发育过程中的特异性的表达与其功能关系密切, 现将Ets转录因子在胚胎不同阶段及成年后的时空表达模式总结如下表:

3 部分Ets转录因子家族成员在胚胎发育中的研究进展

3.1 Ets1在胚胎发生早期起重要的调节作用 原位杂交实验表明: Ets1在胚胎间充质细胞中表达, 提示Ets1在器官形成和组织重建的过程中, 对中胚层细胞有重要的调节作用. 此外, Ets1在增生旺盛的人胚胎血管内皮细胞和成年后血管中均有高水平的表达, 体外实验也发现了他能促进血管内皮细胞黏着和毛细血管样的结构的形成^[4], 说明Ets1在血管的发生和发育中起着重要的作用. 但是, 在Ets1基因敲除的小鼠胚胎中血管可以正常发育, 说明Ets1在胚胎血管发生过程中不是必需的^[5]. 在免疫系统中, Ets1对T、B淋巴细胞系的生存及成熟必不可少, 缺少Ets1将导致T细胞凋亡.

3.2 Ets2在胚胎和新生期发育过程中高水平表达 是细

Ets 家族成员	最早出现的部位	妊娠中期的表达区	成年后的表达区
Ets1	卵黄囊的血岛	心脏，背主动脉节间 动脉的血管网络	脾，胸腺，肺，肠，子宫内 膜，卵巢，神经系统的星形胶 质细胞
Ets2	滋养外胚层	肾，肺，肠及子宫的上皮层， 软骨和骨的原基，淋巴组织 及胸腺的皮质区	淋巴组织及胸腺的皮质区， 脑的某些特定区域，乳腺， 子宫壁，卵巢及肺泡
Erg	卵黄囊的血岛，中胚层及胚外 中胚层的组织，胚胎的内皮组织	血管树，前软骨形成区，生殖 嵴、肾、泌尿小管的间充质	
Fli1	间充质细胞，新形成的中胚层， 脉管系统，迁移的神经嵴细胞 或其附近的区域	脉管系统, 肝中巨核细胞	脾巨核样细胞，胸腺内皮质、 髓质样的结构，血小板
TEL1	卵黄囊	肺，肝，胸腺，造血细胞系	心脏，脑，脾，肺，肝，骨 骼肌，肾，睾丸，骨髓
PU1	发育中的血细胞如红细胞、单核 细胞系、粒细胞和 B - 淋巴细胞系	肝，神经管周围组织以及环绕 脊索的间质细胞	脾，胸腺，骨髓，巨噬细胞， 肥大细胞，树突细胞，B 细胞
SpiB		脾的骨髓，腋、肠系膜的淋巴结， 胸腺的髓质	腋、肠系膜的淋巴结， 脾的生发中心及脾细胞
Elf1	在早期胚胎发生的过程中以 低水平表达	在胸腺的皮质、髓质， 脾和上皮组织	造血组织，胸腺，脾，骨髓， 肾，膀胱，睾丸，肝，小肠， 心脏，肺，卵巢，输尿管， 子宫内膜
PEA3 亚家族	开始于神经管的闭合	乳腺，生肌细胞系，生软骨 细胞系及中、外胚层的心， 肾，肺等	以不同水平在感觉和运动神经 元、骨骼肌表达，在脑中以 高水平表达.此外，在结肠表达

胞增生相关的早期反应基因. Ets2 还与细胞分化相关，如在 T 细胞激活的过程中，Ets2 在有活性的 T 细胞中表达，而 Ets1 则表达于静止期的 T 细胞.此外，在胚胎滋养层细胞的迁移、分化过程中，Ets2 也是一个重要的转录因子^[6].

3.3 Erg 在未成熟的 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞系中高表达 当这些细胞成熟以后，其表达水平明显下降，Erg 低表达对 T 细胞成熟可能是必需的.与之近似的是在内皮发育成熟以后，血管树中的 Erg 表达也降低了，随后，Erg 的表达仅局限于形成中的毛细血管.上述事实说明 Erg 在血管发生中起重要的调节作用^[7].

3.4 Fli1 有助于造血细胞系的建立和维持 Fli1 基因敲除小鼠出现发育缺陷^[8]. 在妊娠中期，Fli1 对参与血管发生的内皮细胞起重要的调节作用，还可以调节脑脊膜血管丛内血管的稳定性，在成年后血管内皮细胞中未检测到 Fli1 的表达^[9, 10].

3.5 胚胎血细胞的生成并不需要 FEL1 但在生后或成年的小鼠中，FEL1 不仅对造血干细胞和骨髓中多能祖细胞的归巢起作用^[11]，还可以维持造血组织形成卵黄囊血管的正常结构.FEL1 基因敲除小鼠骨髓不能重建造血功能，胚胎会失去形成卵黄囊脉管的能力，在胚胎发育的第 10.5 d，不能保证更加复杂脉管网络的完整性，以维持其胚胎发育，这种缺陷引起卵黄囊血管生成的崩

解破坏，导致胚胎在第 12.5 d 死亡.

3.6 在造血系统中 PU.1 对增生和分化的调节作用与其表达水平有关^[12]. PU.1 在髓样细胞而不是在淋巴细胞中以较高水平表达，在有粒白细胞、红细胞和巨核细胞的早期分化中起作用，并且抑制成红血细胞分化为红细胞，PU.1 持续作用于成红血细胞导致其无限生长，而后转化为红白血病状态. 近来 Dekoter et al ^[13] 研究也表明：在由 B 淋巴祖细胞转变为前 B 细胞的过程中需要低水平的 PU.1，而高水平的 PU.1 导致巨噬细胞分化，而不是促进其祖细胞的增生. 在胚胎发生过程中，PU.1 缺失会导致发育延缓和 T 细胞数目减少，缺乏 PU.1 的 B 细胞则表现为 B 细胞介导的信号转导异常.

3.7 SpiB 的表达主要局限于淋巴细胞系 在淋巴细胞分化中起关键的调节作用. 在由淋巴祖细胞发育到成熟 T 细胞的过程中，SpiB 的表达降低，在 B 细胞成熟过程中则明显升高. SpiB 基因敲除小鼠不仅导致了选择性的 T 细胞体液免疫反应的缺陷，而且影响了 B 细胞介导的反应，B 细胞在这些动物中虽然可以发育成熟，但没有功能.

4 Ets 转录因子家族在肿瘤发生中的调节作用

Ets 基因在整个进化过程中是一个保守基因，其正常功能发生改变时，可导致分化和发育异常及肿瘤发生，在某些类型的肿瘤中，有许多与肿瘤相关的 Ets

突变发生,一个易位染色体将 Ets 基因片段与一个不相关的基因融合,导致了嵌合癌蛋白的表达,该类蛋白分为两类,第一类 Ets 蛋白可使他们的癌基因效应作为转录因子,来下调 Ets 调控的基因,这对细胞周期的调控十分重要.第二类 Ets 嵌合肿瘤蛋白,通过永久的激活某些信号转导途径或抑制一个关键转录因子的活性来促进癌基因^[14].

已有研究发现 Ets 家族的重要成员 Ets-1 的表达与胰腺癌、甲状腺癌、乳腺癌、胃癌、子宫内膜癌、口腔鳞癌、肝细胞性肝癌(HCC)的发生、转移显著相关. ELF3 能够调节鳞状上皮细胞分化相关基因的表达,在肺癌、食管癌和宫颈上皮癌的发生中起重要作用. ELF4 可以抑制肿瘤中血管生成及 MMP-2、MMP-9 的表达水平^[15], ELF4 过表达的 A549 细胞系失去了对裸鼠的致瘤性. ELF5 在肿瘤中表现为等位基因的缺失或重排,可能参与乳腺癌、肺癌、前列腺腺瘤的发生. TEL 基因在侵袭性乳腺癌组织中存在缺失,在晚期卵巢癌中杂合性缺失,这提示他与乳腺癌、卵巢癌的发生、发展有关. Erg 基因在髓细胞白血病、Ewing' 肉瘤、儿童长骨肿瘤中发生重排.

进一步研究已经发现癌基因 Ets 家族在肿瘤发生、发展中的作用,特别是他作为转录因子在肿瘤转移和肿瘤血管生成中的作用,主要与某些降解细胞外基质(ECM)酶的转录激活有关,这些酶包括基质金属蛋白酶(MMP)、丝氨酸蛋白酶等^[16]. 研究发现,大多数诱导型 MMPs 启动子(除 MMP12 以外)都含有与 Ets 转录因子结合的 PEA3 组件,所以 Ets 转录因子可以调控大部分 MMPs 的表达. 研究者用免疫组化和 mRNA 原位杂交等方法已就 Ets1 与 MMP 在肺癌、结肠直肠癌、皮肤血管肉瘤、肝细胞癌等多种肿瘤中的表达进行了研究,发现在已发生浸润的肿瘤组织基质细胞中存在 Ets1 和 MMP-1、MMP-3、MMP-7 共表达,并且随肿瘤的浸润转移,这些基因表达明显上调,而在良性和非浸润的肿瘤中,就很少检测到 Ets1^[17, 18]. 进一步研究证明:在 MMP-1 基因启动子区 -1 607 bp 存在单核苷酸多态性,插入的 G (extra guanine)构成 Ets1 结合位点并增强启动子活性^[19]. 有研究发现用反义寡聚核苷酸抑制 Ets1,可以阻断神经胶质瘤细胞的迁移和浸润.用反义寡聚核苷酸抑制 E1AF 在口腔鳞状细胞癌细胞系中的表达,能抑制由 HGF (hepatocyte growth factor)诱导的 MMP-9, MMP-1 表达和细胞的浸润潜能^[20]. 丝氨酸蛋白酶也与肿瘤的侵袭和转移相关, Maspin 是丝氨酸蛋白酶的抑制剂,在 Maspin 的启动子中有 Ets 和激素反应组件(HRE), Maspin 表达受 Ets 和 HRE 调节,在肿瘤进展中 Ets 反式活化功能的失活以及负性 HRE 组件诱导的转录抑制导致 Maspin 表达丧失,这与部分肿瘤的浸润、转移有关.总之, Ets 在部分肿瘤基质细胞中的作用已经比较明确^[21-24], 其在肿瘤细胞中的调节作用还不清楚,有待进一步研究.

5 与 Ets 转录因子家族有关的信号传导方式

Ets 转录因子对靶基因的调控作用由复杂的调控网络进行调节,在信号传导通路中, Ets 家族中有两个重要的亚家族已被进行了深入研究,一是 Ets, 包括 Ets1, Ets2 和 pointed (Pt2). 该组基因都包括 C 末端保守的 DNA 结合域和 N 末端的 pointed 域,并且含有一个距 pointed 域比较近的 MAPK 磷酸化位点. 第二个是三重复合物因子(ternary complex factors, TCFs), 包括 Elk1, Sap1a, Sap1b, Fli1 和 Net, TCF 的反式激活域含有多个丝、苏氨酸残基的磷酸化位点,磷酸化后可以增强其激活转录功能,这一功能是通过与立即早期反应基因启动子上的 Ras 效应组件(ras-responsive element, RREs)和血清效应组件(serum response elements, SREs)结合来实现的.

MAPK 信号通路的 ERK1/2、p38 和 JNK 将外部刺激传到核内,可以激活数种因子,引起下游基因表达的时空变化,这些信号转导通路的下游转录调节因子包括 Ets 家族,如 MAPKs 使 Ets 因子的磷酸化就可以控制下游基因的功能, Ets 转录因子家族激活后对特定基因表达的调节是通过与其他种类的转录因子在 DNA 组件上形成某种特异的复合物实现的.目前已发现有多种此类复合物,例如: EBS 位点结合的“ETS-AP-1”复合物, SRE 位点结合的“SRF-TCF”复合物,组织特异的 Ras 反应组件结合的“ETS-1-Pit-1”复合物等^[25].

Ca²⁺ 依赖的信号通路和 MAPK 一样可以通过磷酸化控制 Ets1 活性. Ca²⁺ 依赖性磷酸化的位点在 Ets1 的 DNA 结合域附近第 7 外显子编码区的 6 个丝氨酸残基上. 通过比较野生型和丝氨酸突变为丙氨酸的 Ets1 人们发现 Ca²⁺ 特异性的磷酸化作用可以抑制 DNA 结合. 与此一致的研究表明:缺少第 7 外显子的突变体,不存在磷酸化位点,其结合 DNA 能力比全长 Ets1 明显增加. 这种磷酸化抑制 Ets1 与 DNA 结合的机制在于:磷酸化后可以增加 Ets1 折叠构象的稳定性,从而阻断其与 DNA 结合^[26]. 除了抑制 Ets1 和 DNA 结合, Ca²⁺ 参与的信号通路可对 ELK1 活性进行负调节. ELK1 是 MAPK 级联反应的底物, MAPK 级联反应可以使 ELK1 磷酸化,之后 ELK1 和 SRF 共同作用激活 c-fos 的启动子. Ca²⁺/CaM 激活的丝氨酸/苏氨酸磷酸酶(calcineurin)能够导致 ELK1 的脱磷酸化,并抑制其在 c-fos 启动子上的作用,通过复杂的调控网络调节 ELK1 的活性和功能^[27].

此外, Ets 家族成员通过作用于 TGF- β 受体在 TGF- β 信号转导通路中起重要作用^[28]. JAK/STAT 信号通路也可以调控 Ets 的功能. STAT5 与 Ets1, Ets2 的相互作用可以调控 T 细胞中基因表达,而 PU.1, Spi-B 能够与 STAT-1 α 共同调控巨噬细胞 CD40 基因的表达^[29, 30].

总之, Ets 转录因子家族是进化过程中关键的调节子,他在分子水平调控诸多器官如造血、免疫器官的发育、分化.另外, Ets 基因的过表达与人类某些肿瘤发生、侵袭、转移直接相关.胚胎发育是播洒生命之

火, 而肿瘤发生则是迈向死亡之门, 目前对于动物胚胎发育的分子调控已展开大量的工作, 国内外学者对胚胎发育调控的研究亦见成效. 采用实验胚胎学和分子生物学等技术方法探讨发育过程中肿瘤相关基因的时空表达, 必将有助于深刻揭示肿瘤发生、发展的分子机制.

6 参考文献

- Sementchenko VI, Watson DK. Ets target genes: past, present and future. *Oncogene* 2000;19:6533-6548
- Maroulakoi IG, Bowe DB. Expression and function of Ets transcription factors in mammalian development: a regulatory network. *Oncogene* 2000;19:6432-6442
- Trojanowska M. Ets factors and regulation of the extracellular matrix. *Oncogene* 2000;19:6464-6471
- Mattot V, Vercamer C, Soncin F, Calmels T, Huguet C, Fafeur V, Vandenbunder B. Constitutive expression of the DNA-binding domain of Ets1 increases endothelial cell adhesion and stimulates their organization into capillary-like structures. *Oncogene* 2000;19:762-772
- Lelievre E, Lionneton F, Soncin F, Vandenbunder B. The Ets family contains transcriptional activators and repressors involved in angiogenesis. *Int J Biochem Cell Biol* 2001;33:391-407
- Kawachi K, Masuyama N, Nishida E. Essential role of the transcription factor Ets-2 in *Xenopus* early development. *J Biol Chem* 2003;278:5473-5477
- Vlaeminck-Guillem V, Carrere S, Dewitte F, Stehelin D, Desl X, Duterque-Coquillaud M. The Ets family member Erg gene is expressed in mesodermal tissues and neural crests at fundamental steps during mouse embryogenesis. *Mech Dev* 2000;91:331-335
- Spyropoulos DD, Pharr PN, Lavenburg KR, Jackers P, Papas Ogawa M, Watson DK. Hemorrhage, impaired hematopoiesis, and lethality in mouse embryos carrying a targeted disruption of the Fli1 transcription factor. *Mol Cell Biol* 2000;20:5643-5652
- Truong AH, Ben-David Y. The role of Fli-1 in normal cell function and malignant transformation. *Oncogene* 2000;19:6482-6489
- Brown LA, Rodaway AR, Schilling TF, Jowett T, Ingham PW, Patient RK, Sharrocks AD. Insights into early vasculogenesis revealed by expression of the ETS-domain transcription factor Fli-1 in wild-type and mutant zebrafish embryos. *Mech Dev* 2000;90:237-252
- Potter MD, Buijs A, Kreider B, van Rompaey L, Grosveld GC. Identification and characterization of a new human ETS-family transcription factor, TEL2, that is expressed in hematopoietic tissues and can associate with TEL1/ETV6. *Blood* 2000;95:3341-3348
- Brass AL, Zhu AQ, Singh H. Assembly requirements of PU.1-Pip (IRF-4) activator complexes: inhibiting function in vivo using fused dimers. *EMBO J* 1999;18:977-991
- DeKoter RP, Singh H. Regulation of B lymphocyte and macrophage development by graded expression of PU. 1. *Science* 2000;288:1439-1441
- Lacronique V, Boureux A, Valle VD, Poirel H, Quang CT, Mauchauffe M, Berthou C, Lessard M, Berger R, Ghysdael J, Bernard OA. A TEL-JAK2 fusion protein with constitutive kinase activity in human leukemia. *Science* 1997;278:1309-1312
- Seki Y, Suico MA, Uto A, Hisatsune A, Shuto T, Isohama Y, Kai H. The ETS transcription factor MEF is a candidate tumor suppressor gene on the X chromosome. *Cancer Res* 2002;62:6579-6586
- Singh S, Barrett J, Sakata K, Tozer RG, Singh G. ETS proteins and MMPs: partners in invasion and metastasis. *Curr Drug Targets* 2002;3:359-367
- Naito S, Shimizu K, Nakashima M, Nakayama T, Ito T, Ito M, Yamashita S, Sekine I. Overexpression of Ets-1 transcription factor in angiosarcoma of the skin. *Pathol Res Pract* 2000;196:103-109
- Ozaki I, Mizuta T, Zhao G, Yotsumoto H, Hara T, Kajihara S, Hisatomi A, Sakai T, Yamamoto K. Involvement of the Ets-1 gene in overexpression of matrilysin in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2000;60:6519-6525
- Benbow U, Tower GB, Wyatt CA, Buttice G, Brinckerhoff CE. High levels of MMP-1 expression in the absence of the 2G single nucleotide polymorphism is mediated by p38 and ERK1/2 mitogen-activated protein kinases in VMM5 melanoma cells. *J Cell Biochem* 2002;86:307-319
- Hanzawa M, Shindoh M, Higashino F, Yasuda M, Inoue N, Hida K, Ono M, Kohgo T, Nakamura M, Notani K, Fukuda H, Totsuka Y, Yoshida K, Fujinaga K. Hepatocyte growth factor upregulates E1AF that induces oral squamous cell carcinoma cell invasion by activating matrix metalloproteinase genes. *Carcinogenesis* 2000;21:1079-1085
- Behrens P, Rothe M, Wellmann A, Krischler J, Wernert N. The Ets-1 transcription factor is up-regulated together with MMP 1 and MMP 9 in the stroma of pre-invasive breast cancer. *J Pathol* 2001;194:43-50
- Sato T, Miwa A. Ets-1 and integrin beta3 for lung metastasis from colorectal cancer. *APMIS* 2002;110:347-353
- Nakayama T, Ito M, Ohtsuru A, Naito S, Sekine I. Expression of the ets-1 proto-oncogene in human colorectal carcinoma. *Mod Pathol* 2001;14:415-422
- Kanda K, Nakayama T, Onizuka S, Tomioka T, Kanematsu T. Expression of the Ets-1 proto-oncogene is linked to cell differentiation of human hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2002;49:747-751
- Yordy JS, Muise-Helmericks RC. Signal transduction and the Ets family of transcription factors. *Oncogene* 2000;19:6503-6513
- Cowley DO, Graves BJ. Phosphorylation represses Ets-1 DNA binding by reinforcing autoinhibition. *Genes Dev* 2000;14:366-376
- Tian J, Karin M. Stimulation of Elk1 transcriptional activity by mitogen-activated protein kinases is negatively regulated by protein phosphatase 2B (calcineurin). *J Biol Chem* 1999;274:15173-15180
- Chang J, Lee C, Hahm KB, Yi Y, Choi SG, Kim SJ. Overexpression of ERT(ESX/ESE-1/ELF3), an ets-related transcription factor, induces endogenous TGF-beta type II receptor expression and restores the TGF-beta signaling pathway in Hs578t human breast cancer cells. *Oncogene* 2000;19:151-154
- Rameil P, Lecine P, Ghysdael J, Gouilleux F, Kahn-Perles B, Imbert J. IL-2 and long-term T cell activation induce physical and functional interaction between STAT5 and ETS transcription factors in human T cells. *Oncogene* 2000;19:2086-2097
- Nguyen VT, Benveniste EN. Involvement of STAT-1 and ets family members in interferon-gamma induction of CD40 transcription in microglia/macrophages. *J Biol Chem* 2000;275:23674-23684



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

