

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.05.017

· 综 述 ·

## NDR 蛋白激酶家族调控肿瘤发生发展机制的研究进展

The mechanism of NDR protein kinase regulates tumor development: recent progress

袁铭 综述;刘秋燕 审阅(第二军医大学免疫学研究所,医学免疫学国家重点实验室,上海 200433)

[摘要] NDR(nuclear Dbf2-related)蛋白激酶家族是蛋白激酶 AGC 家族的一个亚家族,属于进化上高度保守的丝氨酸/苏氨酸(Ser/Thr)蛋白激酶家族成员,目前发现的人类 NDR 激酶家族包括 NDR1/STK38(serine/threonine kinase 38)、NDR2/STK38L(serine/threonine kinase 38-like protein)、LATS1(large tumor suppressor-1)和 LATS2 四个成员。NDR 蛋白激酶表达较为广泛,其主要通过激酶活性来调节细胞的功能,参与细胞增殖与分化。NDR 蛋白激酶活化异常可导致其下游基因的异常活化,尤其调控一些原癌基因,如 LATS1/2 可通过经典 HIPPO 信号通路调控原癌基因 Yorkie 转录活性,发挥抑癌作用;NDR1/2 一方面通过调控中心体复制、染色体校正参与稳定染色体组、凋亡信号等发挥抑癌作用,另一方面通过增强原癌基因 C-myc 的稳定性发挥促癌作用,值得关注的是 NDR1/2 亦可通过调节 P21 的稳定性而发挥抑癌和促癌的双重作用。本文主要综述近年来 NDR 蛋白激酶家族在肿瘤研究领域中的研究进展,以期为靶向蛋白激酶的抗肿瘤治疗策略提供新的靶标。

[关键词] 蛋白激酶、NDR 家族、HIPPO 信号通路、原癌基因

[中图分类号] R730.2 [文献标志码] A [文章编号] 1007-385X(2015)05-0651-06

蛋白激酶(protein kinases)又称蛋白磷酸化酶(protein phosphokinase),是一类能够催化其下游蛋白发生磷酸化反应的酶。蛋白激酶因广泛调节生物体内的信号转导而涉及众多的生理过程,如糖代谢、细胞生长发育、基因表达等。蛋白激酶的异常激活或者突变将会导致人类许多疾病的发生,如肿瘤、糖尿病、神经系统疾病、肥胖症、炎症和病毒感染等<sup>[1-2]</sup>,因此蛋白激酶成为疾病治疗的重要靶点。蛋白激酶家族成员根据其底物蛋白被磷酸化的氨基酸残基种类的不同分为 5 类:①丝氨酸/苏氨酸(Ser/Thr)蛋白激酶:蛋白质的羟基被磷酸化;②酪氨酸(Tyr)蛋白激酶:蛋白质的酚羟基作为磷酸基团受体;③组氨酸蛋白激酶:蛋白质的组氨酸、精氨酸或赖氨酸的碱性基团被磷酸化;④色氨酸蛋白激酶:以蛋白质的色氨酸残基作为磷酸基团受体;⑤天冬氨酰基/谷氨酰基蛋白激酶:以蛋白质的酰基为磷酸基团受体<sup>[3]</sup>(表 1)。此外,蛋白激酶家族成员亦可根据蛋白激酶催化区域氨基酸序列的相似性分为 5 个亚家族<sup>[4]</sup>。

### 1 NDR 激酶家族的结构特征

按照蛋白激酶催化区域氨基酸序列分类,NDR 激酶家族属于蛋白激酶 AGC 家族<sup>[5]</sup>,目前发现的 NDR 激酶家族 4 个成员的结构与其他 AGC 蛋白激酶类似,均具有两个主要的磷酸化位点,分别为激活片段(activation segment, AS)的磷酸化位点(NDR1/

2 为 281/282 位丝氨酸,LATS1/2 为 909/872 位丝氨酸)和疏水基序(hydrophobic motif, HM)的磷酸化位点(NDR1/2 为 444/442 位苏氨酸;LATS1/2 为 1079/1041 位苏氨酸)。此外,NDR 激酶家族还包含两个独特序列:N-末端调节域(N-terminal regulatory domain, NTR)和位于第 VII 和 VIII 结构域之间的自我抑制序列(auto-inhibitory sequence, AIS)<sup>[6]</sup>,这两个独特序列使 NDR 激酶家族有别于其他 AGC 蛋白激酶(如图 1)。研究发现上述这些磷酸化位点和特殊序列对 NDR 激酶家族成员的活性以及细胞功能的调节具有重要的意义。根据结构和功能的异同将目前已发现的 4 个人类 NDR 激酶家族成员分为两类:NDRS 家族和 LATS 家族<sup>[7]</sup>。NDRS 家族包括 NDR1/STK38 和 NDR2(STK38L);LATS 家族包括 LATS1 和 LATS2。两个家族成员在结构上的差异主要表现在 LATS 家族成员在 N-端含有一个附加的结构域——泛素相关结构域(ubiquitin associated domain, UBA)。

[基金项目] 国家重点基础研究发展(973)计划资助项目(No. 2014CB542102);国家自然科学基金资助项目(No. 31170844)。Supported by the Major State Basic Research Development Program of China(No. 2014CB542102), and the National Natural Science Foundation of China(No. 31170844)

[作者简介] 袁铭(1988-)女,河南省商丘市人,硕士生,主要从事肿瘤免疫和免疫调控的研究,E-mail: ym0607@yeah.net

[通信作者] 刘秋燕(Liu Qiuyan, corresponding author), E-mail: liuqy@immunol.org

表 1 蛋白激酶家族成员的分类

分类	代表成员	功能
AGC 家族	PKA、PKG、PKC	接受第二信使(如 cAMP、cGMP、DAG 和 Ca <sup>2+</sup> )而激活
CaMK 家族	CaMK( Ca <sup>2+</sup> /CaM 依赖性)、CDPK( Ca <sup>2+</sup> 依赖性)	接受第二信使刺激信号而激活
CMGC 家族	MAPK、CDK 等	作用于下游的磷酸化级联系统
PTK 家族	EGF、M-CSF 等	酶联受体
其他	类受体蛋白激酶 RLKs、乙烯信号转导元件 CTRL 等	

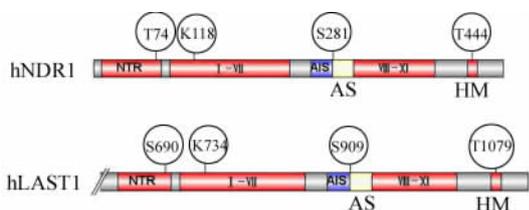


图 1 DNR 家族主要成员的蛋白结构

## 2 NDR 家族蛋白激酶活性的调节

NDR 家族蛋白激酶的被激活方式主要有两种:①通过其激活片段的自身磷酸化而激活;②通过位于其上游的 MST( mammalian serine/threonine Ste20-like kinase )对疏水基序的靶向磷酸化而激活<sup>[8]</sup>。NDR1/2 激酶的激活片段和疏水基序的磷酸化位点,两者中任何一个突变为丙氨酸或者被其它磷酸化受体模拟物替换,激酶活性则几乎完全丧失。在体外培养的细胞中加入具有脱磷酸作用的 PP2A( protein phosphatase type 2A )的抑制剂--冈田酸( okadaic acid, OA)后,NDR 蛋白激酶的磷酸化水平显著升高,表明 NDR 蛋白激酶激活的磷酸化作用可以被 PP2A 抑制。

此外,NDR 家族蛋白激酶的活性可以通过多种方式进行调节:NDR1/2 激酶子域 VII 和 VIII 之间的 AIS 带正电残基突变成丙氨酸后,激酶活性明显增强<sup>[6]</sup>,表明该序列对于激酶的活性具有自我抑制的作用,这是 NDR 家族的一个典型特征。NDR 激酶家族成员所特有的 N-末端调节域( NTR )是蛋白质相互作用的平台,可通过与 MOB( Mps-one binder )

蛋白家族成员的直接结合进行活性调节。MOB 蛋白家族是 NDR 激酶的一个共激活子<sup>[9]</sup>,MOB 通过与 NTR 的直接结合对 NDR 激酶活性进行调节。MST1/2 磷酸化作用于 hMOB1A/B 第 12、35 位苏氨酸,增加了 hMOB1A/B 对 NDR1/2 的亲合力,促进二者结合,从而增加 NDR1/2 自身磷酸化的活性;hMOB2 能与 hMOB1 竞争性结合 NDR1/2 的 NTR,对 NDR1/2 的激活起抑制性作用;NDR1-PIF( 包含 PRK2 疏水基序的 NDR1 变体 )的活化并不依赖 MST1 和 MOB1/NDR1-PIF 复合物的形成<sup>[8]</sup>。虽然 hMOB1A/B 和 LATS1/2 的 NTR 也相互结合,但是否对 LATS1/2 自身磷酸化有影响目前尚未得到证实。hMOB1A/B 结合位点缺失的 LATS1 是失活的,不能磷酸化其下游基因 YAP( 与原核生物 Yorkie 同源 );在 MOB1A/B 双敲除的角质细胞中,MST1/2 未受影响,但 LATS1/2 在 HM 的磷酸化水平显著降低,提示 MOB 在 NDR 激酶家族活性调节方面具有重要作用。总之,NDR 激酶可以通过多个位点的磷酸化而被激活,通过去磷酸化而失活。

## 3 NDR 家族在肿瘤发生发展中的作用及机制

### 3.1 NDR 家族的抑癌作用及相关机制

HIPPO 信号通路通过调控细胞的分化、增殖及凋亡来保障组织细胞的正常有序生长,进而抑制肿瘤的发生<sup>[10-11]</sup>。NDR 蛋白激酶家族最早发现于果蝇体内,是经典 HIPPO 信号通路中的关键信号转导分子。HIPPO 途径通过抑制原癌基因 YAP/TAZ 的活性来发挥功能。YAP/TAZ 在非抑制状态下从胞浆进入胞核,与 TEAD( TEA domain family members )结合促进转录,进而诱导靶基因如细胞周期调节分子 cyclin E, Myc, miRNA bantam 的表达,诱导上皮间质细胞转化,增强细胞增殖、转移和侵袭能力<sup>[12]</sup>。除了结合 TEADs 外, YAP /TAZ 还可以与其他转录因子结合,如 Smad、Runx1/2、p63/p73、ErbB4、Omerovic 等<sup>[13]</sup>,最终参与细胞增殖与分化,因此,HIPPO 信号组分的缺失会导致组织过度生长。在果蝇体内,HIPPO 信号通路中关键功能蛋白 HPO( 与哺乳类动物 MST 同源 )能够通过磷酸化 MATS/DMOB1 复合体,激活 NDR 家族激酶 WARTS/LATS,活化的 WARTS/LATS 激酶进而磷酸化转录共激活子 Yorkie( 与哺乳类动物 YAP/TAZ 同源 ),使其失活,抑制下游信号。虽然哺乳类动物的 HIPPO 信号通路组分与果蝇高度同源,但是由于蛋白激酶组的扩展,哺乳类动物至少有两种 MST( MST1、MST2 )调节不同的 LATS( LATS1、LATS2 )。而且,至少有两种 Yorkie

同源蛋白 YAP 和 TAZ<sup>[14]</sup>,因此,哺乳类动物的 HIPPO 调节机制更加复杂。研究发现 LATS1/2 至少在两个水平上介导 YAP/TAZ 磷酸化的抑制作用:①细胞核内的 YAP/TAZ 排出到核外或者是 YAP/TAZ 在胞浆的滞留;②YAP/TAZ 蛋白稳定性的降低。然而,亦有报道称,在角质细胞中 YAP 的磷酸化调节完全不依赖 MST1/2 和 LATS1/2;在小鼠胚胎成纤维细胞中,MST1/2 的缺失不影响由细胞密度诱导的 LATS 的活化和 YAP 的磷酸化;在特异性敲除小鼠肝脏 MST1/2 所诱发的肝细胞癌(HCC)中,YAP 的失活并不依赖于 LATS1/2,这说明在哺乳类动物体内该信号通路不同于经典的 HIPPO 信号通路,它的调节机制更加复杂,并且具有组织特异性。

LATS1/2 是 HIPPO 信号通路中的关键分子,LATS1 和 LATS2 在功能上可作为肿瘤抑制性蛋白<sup>[15-16]</sup>。研究发现,在人类肉瘤,侵袭性导管癌,星形细胞瘤和急性淋巴细胞白血病中,LATS1/LATS2 的 mRNA 水平均下调<sup>[17-18]</sup>,提示其具有肿瘤相关性。LATS1 缺陷的小鼠易患卵巢癌和软组织肿瘤,并对致癌物高度敏感;LATS1 的过表达可抑制裸鼠乳腺癌形成;体外培养 LATS2 缺陷小鼠来源的 MEFs 时,细胞间的接触抑制现象缺失,提示 LATS1/2 具有抑制肿瘤的作用。LATS2 缺陷的小鼠由于增殖缺陷和基因组的不稳定,在胚胎期 12.5 天之前即死亡,这与 NDR 激酶参与调节细胞的有丝分裂、细胞生长、胚胎发育、神经元生长与分化等过程密切相关。因此,LATS2 的抑癌作用截止到目前尚未在基因敲除的动物模型中得到验证。

凋亡是调控细胞程序性死亡的关键形式,对于发育过程和体内稳态具有至关重要的作用。凋亡缺陷将导致人类疾病如肿瘤的发生。凋亡信号主要涉及两种途径:外源性(TNF- $\alpha$ 、FasL 和 Apo2L/TRAIL 介导)和内源性(如 DNA 损伤、生长信号匮乏、应激等介导),两种途径均会激活细胞凋亡蛋白 Caspases,进而引发下游凋亡信号通路的活化<sup>[19-21]</sup>。Hauke 等研究发现 NDR1/2 的双敲除导致细胞对凋亡刺激产生应答缺陷。Hauke 等分别应用抗 Fas 抗体、 $\gamma$  射线以及地塞米松处理小鼠的胸腺细胞,发现无论内源性还是外源性凋亡信号刺激,均可激活 NDR1 和 NDR2。然而,在胸腺细胞和 T 细胞中,NDR1 的缺失并不会导致凋亡信号的完全失活。为了探究 NDR1 的表达水平是否会对 NDR2 有影响,Hauke 等在 NDR1 高表达的组织(如胸腺、脾脏、淋巴结)和低表达的器官(如结肠)中检测 NDR2 的表达水平,结果发现 NDR2 的表达水平在 NDR1 缺失时显著增

加;在 NDR1 高表达的组织中 NDR2 的表达水平增加了 2.5~3 倍;在 NDR1 低表达的结肠中 NDR2 的表达水平增加~1.5 倍,该结果提示 NDR1 的缺失可使 NDR2 发生代偿性表达增高且具有组织特异性。在 NDR1<sup>-/-</sup> 和 NDR1<sup>+/-</sup> MEFs 细胞中干扰 NDR2 的表达,发现 NDR1/2 缺陷的 MEF 具有更为强烈的凋亡抵抗效应。腹腔注射致癌物 ENU,发现相对于野生型小鼠,NDR1<sup>-/-</sup> 和 NDR1<sup>+/-</sup> 的小鼠更易患 ENU 诱导的 T 细胞淋巴瘤,且在 ENU 诱导产生的 T 细胞淋巴瘤组织中,NDR1/2 的水平相对于健康小鼠的胸腺细胞显著降低,即在肿瘤发生发展的过程中,NDR2 对 NDR1 缺陷的代偿作用消失,导致 NDR1/2 的表达水平均下降,进而肿瘤细胞呈凋亡抗性。Hauke 等随后发现在 NDR1/2 表达量低的肿瘤细胞中,E2A 的水平也显著降低。E2A 是编码两个基础螺旋结构的转录因子,E2A 的缺失或功能失活会导致 T 细胞淋巴瘤和白血病的产生。在 He-La 细胞中转染 NDR1/2 的 shRNA 敲低 NDR1/2 的表达,发现 E47(E2A 的亚型)水平也随之降低,然后通过转染恢复 E47 的表达,发现应用抗 Fas 抗体的处理该细胞系后,由 NDR1/2 缺失所导致的凋亡抵抗作用得到了明显改善,该研究从分子机制上提示了 NDR1/2 的抑癌功能。此外,NDR1/2 还介导肿瘤抑制蛋白 RASSF1A(Ras association domain family member 1A)和 MST1 的下游信号,通过介导细胞凋亡发挥抑癌作用。总之,上述一系列实验证实,NDR1/2 的双敲除能够导致细胞发生凋亡抵抗;NDR1<sup>-/-</sup> 和 NDR1<sup>+/-</sup> 的小鼠暴露于致癌物中更易患致癌物诱导的肿瘤和自发性肿瘤;NDR1 的缺失起初可由 NDR2 有限的代偿,但发生失代偿时可引起 E47 水平的降低,促进肿瘤发生发展<sup>[22]</sup>。

### 3.2 NDR 家族的促癌作用及相关机制

除了上述 NDR 家族的抑癌作用,目前越来越多的研究发现 NDR1/2 的表达和人类肿瘤的进展密切相关,在许多肿瘤中均检测到了 NDR 激酶的表达异常。Adeyinka 等<sup>[23]</sup>应用显微解剖和 cDNA 微阵列等实验方法,检测到 NDR1 mRNA 在伴有坏死的乳腺导管内原位癌(DCIS)中持续高表达,在缺氧状态下的 T47D 乳腺癌细胞系中也检测到 NDR1 的高表达。Bhattacharjee 等<sup>[24-25]</sup>应用寡核苷酸芯片在 186 个肺癌样本中检测了相应的 12 600 个转录序列,发现 NDR1 mRNA 表达显著增高,在卵巢癌中亦检测到 NDR1 mRNA 表达显著增高。在卵巢癌<sup>[26]</sup>,高度转移性非小细胞肺癌细胞系<sup>[27]</sup>中检测到 NDR2 mRNA 表达显著升高,在一些黑色素瘤细胞系中也

检测到 NDR 激酶蛋白水平的升高。但在前列腺癌患者的临床样本中发现 NDR1/2 蛋白激酶的 mRNA 水平是降低的<sup>[28-29]</sup>。

Bisikiska 等<sup>[30-31]</sup>发现在 B 细胞淋巴瘤小鼠模型中敲低 NDR1 的表达,可以有效抑制肿瘤的增长。研究显示抑制 NDR1 的表达可降低 MYC 蛋白水平和功能,抑制 MYC 诱导的肿瘤形成。原癌基因 C-myc 的表达涉及多种类型肿瘤的发生发展,C-myc 参与调节细胞的增殖、生长、凋亡及分化,是一个多功能的转录因子。约 30% 的肿瘤细胞中都存在 C-myc 表达失衡,C-myc 过表达能够引起细胞发生自主增殖和生长,促进肿瘤形成。然而,将肿瘤细胞中 MYC 的表达水平抑制到正常生理水平时,就会引发“癌基因成瘾性”现象。在 BCR 未激活状态的 ST486 Burkitt 淋巴瘤细胞系中,通过慢病毒介导的 shRNA 干扰内源性 NDR1 的表达,发现 MYC 蛋白水平显著降低而 mRNA 水平未受影响,且显著抑制 ST486 细胞的增殖;而在 ST486 中过表达 NDR1,可显著增加 MYC 的稳定性。为了进一步探究 NDR1 与 MYC 的作用机制,在 293T 细胞中共转染 NDR1 和 C-myc 不同截短体的质粒,通过免疫沉淀实验发现 NDR1 只与 MYC 的 C-末端相互作用,且二者的结合依赖于 NDR1 的激酶活性。并在 U2OS 细胞中转染 NDR1、MYC、TERT 启动子,报告基因实验结果显示具有激酶活性的 NDR1 可增加 MYC 的转录活性并且具有剂量依赖性,提示 NDR1 表达升高对于 myc 诱导的肿瘤具有促进生长的作用。在敲除 NDR1 的小鼠以及异种移植稳定表达 NDR1 shRNA 细胞系-VAL 细胞系(该细胞系存在 myc 易位,可导致 MYC 高表达)的 SCID(severe combined immunodeficient)小鼠中,均发现抑制 NDR1 的表达可以明显延缓肿瘤的增长。Bisikiska 上述系列实验证实:NDR1 通过与 MYC 的 C-末端结合,增强 MYC 蛋白的稳定性(依赖于 NDR1 的活性);通过增强原癌基因 C-myc 的转录活性(依赖于 NDR1 的活性且具有剂量依赖性)来发挥促癌作用。另外,Brian 等<sup>[32]</sup>研究发现,NDR 激酶可以对 C-myc 进行转录后调节,MST 激酶磷酸化 NDR 的疏水基序,促进 NDR/C-myc 复合物形成,从而增加 C-myc 的转录活性和蛋白的稳定性,而且 NDR 可通过干扰 E3 泛素连接酶 FBW7 介导的 C-myc 的泛素化降解,增加 C-myc 稳定性,发挥致癌作用。然而,NDR 与 C-myc 的结合是抑制了 E3 泛素连接酶活性,还是通过招募去泛素连接酶抵消了 E3 泛素连接酶的作用,其具体机制仍待深入探究。

### 3.3 NDR 家族抑癌或促癌的关键分子机制

上述针对 NDR 激酶家族的功能研究显示截然不同的两个方面:促癌和抑癌。那么,调控 NDR 激酶家族促癌和抑癌的关键分子或者机制如何呢?随着对肿瘤发生发展研究的深入,发现在环境因素和遗传因素的共同作用下导致细胞周期紊乱、细胞失控性生长,进而导致肿瘤发生发展;而细胞周期紊乱与基因组不稳定性、细胞癌变的多个阶段密切相关。研究发现,NDR 激酶对细胞周期的调控具有十分重要的作用,NDR1/2 能够通过 MST1-hMOB1-NDR1/2 信号通路参与调控中心体复制、凋亡信号、纤毛形成、神经元发育,如神经元树突与突出形成等过程<sup>[33-34]</sup>;通过 MST2-NDR 信号在细胞分裂中期调节染色体校正、调控细胞的极性、细胞膜骨架的组成<sup>[35-36]</sup>。

尽管对 NDR 蛋白激酶的信号通路研究已有数十年,但是对 NDR1/2 下游信号通路分子机制的研究直到近两年才有所进展。Cornils 等<sup>[37]</sup>研究发现,在 HeLa 细胞中靶向干扰 NDR1/2 表达,细胞增殖能力显著降低并且发生细胞周期 G<sub>1</sub> 期的停滞;在 NDR 激酶靶向敲除的细胞中,cyclin-CDK 的抑制剂-P21、P27 的水平显著增高,而原癌基因 C-myc 的水平显著降低。P21 是细胞周期重要的调节因子,研究发现 NDR1/2 可通过调节 P21 的稳定性发挥促癌和抑癌的双重作用。

Cyclin-CDK 复合物是细胞周期的主要调节者,其活性主要由其抑制子如 P21、P27、P57 进行调节<sup>[38]</sup>。例如,随着抑癌基因 P53 的激活,诱导产生的 P21 与 Cyclin-CDK1/2 复合物结合并抑制其活性,进而调控 P53 介导的细胞周期停滞。研究证实<sup>[39]</sup>,NDR 激酶能够直接磷酸化 P21 丝氨酸 146 位(该位点调控 P21 稳定性),从而降低 P21 的稳定性。因此,当 NDR 激酶缺失时,P21 的稳定性增高,可直接结合并抑制 cyclin-CDK 的活性,介导细胞周期 G<sub>1</sub> 期阻滞和增殖缺陷;当 NDR 激酶表达量增高时,磷酸化的 P21 失去了对 cyclin-CDK 的抑制作用,促进细胞周期进程。Chen 等最近研究<sup>[40]</sup>发现,应用抗肿瘤药物 asiatic acid(积雪草酸)处理肝癌细胞系 HepG2,发现 asiatic acid 可以减弱 NDR1/2 对 P21 的磷酸化作用,从而增加 P21 的稳定性,抑制 HepG2 细胞的增殖,提示了 NDR1/2 通过 P21 发挥促癌作用的部分原因。此外,Hergovich 和 Li 等<sup>[41-42]</sup>研究证实,中心体的过度复制依赖于 CDK2 的活性,NDR 在中心体过度复制的作用依赖于功能性的 CDK2。NDR 激酶可通过磷酸化 P21,进而削

弱了 P21 对 CDK2 的抑制作用,导致中心体的过度复制。因此,NDR1/2 的过表达导致中心体的过度复制,亦可导致基因组的不稳定,促进肿瘤发生。另一方面,NDR1/2 的缺失导致 P21 稳定性增高,而胞浆高水平的 P21 能够结合细胞凋亡蛋白 Caspase 3 并抑制其活性,进而抑制凋亡信号,增加肿瘤细胞的凋亡抵抗,促进肿瘤发展,提示 NDR1/2 可以通过其下游分子 P21 发挥了抑癌作用。然而,NDR 蛋白激酶家族成员在肿瘤进展中的功能到底是抑癌还是促癌? 以及其关键分子信号机制如何? 是否具有肿瘤组织器官的特异性? 这些问题的阐明还需要大量深入细致的研究。

#### 4 结 语

蛋白激酶家族在肿瘤的发生、发展中具有重要作用,蛋白激酶的异常表达与肿瘤细胞的增殖、分化、侵袭与转移、凋亡以及药物抵抗等特性显著相关,特异性蛋白激酶的抑制剂,以及靶向蛋白激酶家族信号通路治疗肿瘤的策略也日益受到关注。NDR 蛋白激酶家族是一类重要的蛋白激酶,其激酶活性影响着下游众多基因的表达和活性,进而影响靶细胞的一系列生物学表型和功能。NDR 蛋白激酶家族成员在肿瘤组织中异常表达,并在调控肿瘤的发生、发展和转移中扮演关键角色。尤其是 NDR1/2 分子在肿瘤中的促癌和抑癌双重作用机制还有待于进一步研究。当前 NDR 家族成员在肿瘤发生发展中的作用和机制的探讨尚处于起步阶段,主要集中在基础研究。NDR 激酶家族在肿瘤中表达的改变与肿瘤患者的进展、预后及治疗敏感性的相关性目前尚未清晰,相信随着研究的进展和深入,NDR 激酶家族可能成为肿瘤患者个性化治疗的潜在靶点,为肿瘤的免疫治疗提供新的有效靶标。

#### [ 参 考 文 献 ]

[ 1 ] Arencibia JM, Pastor-Flores D, Bauer AF, et al. AGC protein kinases: from structural mechanism of regulation to allosteric drug development for the treatment of human diseases [ J ]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1834( 7 ): 1302-1321.

[ 2 ] Gupta S, Govindaraghavan M, McCollum D. Cross talk between NDR kinase pathways coordinates cytokinesis with cell separation in *Schizosaccharomyces pombe* [ J ]. *Eukaryot Cell*, 2014, 13( 8 ): 1104-1112.

[ 3 ] 张春宝,赵丽梅,赵洪锐,等. 植物蛋白激酶研究进展 [ J ]. *生物技术通报*, 2011, 26( 10 ): 17-23.

[ 4 ] Hanks SK, Hunter T. The eukaryotic protein kinase superfamily: Kinase ( catalytic ) domain structure and classification [ J ]. *FASEB J*, 1995, 9( 8 ): 576-597.

[ 5 ] Hergovich A, Schmitz D, Hemmings BA. The human tumour suppressor LATS1 is activated by human MOB1 at the membrane [ J ]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 345( 1 ): 50-58.

[ 6 ] Hergovich A. Regulation and functions of mammalian LATS/NDR kinases: Looking beyond canonical Hippo signalling [ J ]. *Cell Biosci*, 2013, 3( 1 ): 32.

[ 7 ] Emoto K. The growing role of the Hippo-NDR kinase signalling in neuronal development and disease [ J ]. *J Bio Chem*, 2011, 150( 2 ): 133-141.

[ 8 ] Cook D, Hoa LY, Gomez V, et al. Constitutively active NDR1-PIF kinase functions independent of MST1 and hMOB1 signalling [ J ]. *Cell Signal*, 2014, 26( 8 ): 1657-1667.

[ 9 ] Lignitto L, Arcella A, Sepe M, et al. Proteolysis of MOB1 by the ubiquitin ligase praja2 attenuates Hippo signalling and supports glioblastoma growth [ J ]. *Nat Commun*, 2013, 4: 1822.

[ 10 ] Harvey KF, Zhang X, Thomas DM. The Hippo pathway and human cancer [ J ]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13( 4 ): 246-257.

[ 11 ] Zhao B, Li L, Guan KL. Hippo signaling at a glance [ J ]. *J Cell Sci*, 2010, 123( Pt 23 ): 4001-4006.

[ 12 ] Shi MG, Shao SJ, Li JM, et al. The advances in hippo pathway association with cancer [ J ]. *Chin J Cell Biol*, 2014, 36( 3 ): 361-365.

[ 13 ] Yu FX, Guan KL. The Hippo pathway: regulators and regulations [ J ]. *Genes Dev*, 2013, 27( 4 ): 355-371.

[ 14 ] Lei QY, Zhang H, Zhao B, et al. TAZ promotes cell proliferation and epithelial-mesenchymal transition and is inhibited by the hippo pathway [ J ]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28( 7 ): 2426-2436.

[ 15 ] Avruch J, Zhou D, Fitamant J, et al. Protein kinases of the Hippo pathway: regulation and substrates [ J ]. *Semin Cell Dev Biol*, 2012, 23( 7 ): 770-784.

[ 16 ] Yu T, Bachman J, Lai ZC. Evidence for a tumor suppressor role for the large tumor suppressor genes LATS1 and LATS2 in human cancer [ J ]. *Genetics*, 2013, 195( 3 ): 1193-1196.

[ 17 ] Jiménez-Velasco A, Román-Gómez J, Agirre X, et al. Downregulation of the large tumor suppressor 2 ( LATS2/KPM ) gene is associated with poor prognosis in acute lymphoblastic leukemia [ J ]. *Leukemia*, 2005, 19( 12 ): 2347-2350.

[ 18 ] Takahashi Y, Miyoshi Y, Takahata C, et al. Down-regulation of LATS1 and LATS2 mRNA expression by promoter hypermethylation and its association with biologically aggressive phenotype in human breast cancers [ J ]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11( 4 ): 1380-1385.

[ 19 ] Meusch U, Klingner M, Baerwald C, et al. Deficient spontaneous in vitro apoptosis and increased tmTNF reverse signaling-induced apoptosis of monocytes predict suboptimal therapeutic response of rheumatoid arthritis to TNF inhibition [ J ]. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15( 6 ): R219.

[ 20 ] Resch U, Cuapio A, Sturtzel C, et al. Polyubiquitinated tristetraprolin protects from TNF-induced, caspase-mediated apoptosis [ J ]. *J Biol Chem*, 2014, 289( 36 ): 25088-25100.

[ 21 ] Dong Y, Cao A, Shi J, et al. Tangeretin, a citrus polymethoxyflavonoid, induces apoptosis of human gastric cancer AGS cells through extrinsic and intrinsic signaling pathways [ J ]. *Oncol Rep*, 2014, 31( 4 ): 1788-1794.

