

“辅助伴侣”分子 MPP11 和 HSPA14 与肿瘤发生发展及治疗的关系

Relationship of cochaperone molecules-MPP11 and HSPA14 with cancerogenesis, development and treatment of tumors

易琳 综述;刘书逊 审阅(第二军医大学医学免疫学国家重点实验室,上海 200433)

[摘要] 组成核糖体相关复合物的 MPP11 和 HSPA14,因其能够辅助“伴侣分子”完成新生肽链在核糖体从最初合成的线性结构到组装、正确折叠成三维构象的过程,又被称为“辅助伴侣”分子。近年来的研究表明,MPP11 和 HSPA14 不仅能够发挥其“辅助伴侣”分子作用,也与细胞分化发育以及肿瘤发生发展存在紧密联系。本文通过就 MPP11 和 HSPA14 分子的结构、细胞内定位、生物学功能以及它们之间的相互作用、相互调控等方面进行综述,进一步揭示 MPP11 和 HSPA14 在肿瘤中的高表达,介导了肿瘤的发生发展过程,为后续肿瘤免疫治疗提供了新的方向。

[关键词] 核糖体相关复合物;“辅助伴侣”分子;肿瘤;分化;表观调控

[中图分类号] R730.2; R730.5 [文献标识码] A [文章编号] 1007-385X(2017)03-0323-05

新合成的肽链离开核糖体需要穿越核糖体结构中的横穿“隧道”。在“隧道”周边围绕着的是结合于核糖体的多个蛋白分子和核糖体 RNA,他们发挥对多种新生肽链的“辅助翻译”功能,其中尤为重要是分拣、折叠以及共价修饰新生多肽链^[1]。新生肽链从最初合成的线性结构到最终形成正确的空间构象,需要多种蛋白的辅助,这些蛋白被称为“伴侣”或“辅助伴侣”分子。在结合核糖体的“辅助伴侣”分子中,最为保守的是一个异二聚体复合物,在酵母中称为核糖体相关复合物(ribosome-associated complex, RAC),在哺乳类细胞中也存在这种分子,简称为 mRAC(mammalian RAC)。RAC 和 mRAC 都是由一个含有 J 功能域蛋白和一个热激蛋白 70(Heat-shock protein 70 kD, HSP70)同源分子构成。其中,含有 J 功能域的蛋白促使它们能够同核糖体结合^[2,4]。含有 J 功能域的亚基在酿酒酵母中为 Z-DNA 结合蛋白(Z-DNA binding protein 1, zuotin/Zuo1),在人类细胞中则命名为细胞周期蛋白 11(M-phase phosphoprotein 11, MPP11),又名 DnaJ 热激蛋白 40 家族成员 C2[DnaJ heat shock family(HSP40) member C2, DNAJC2]和 Zuotin 相关因子 1(Zuotin-related factor 1, ZRF-1)。HSP70 同源分子的亚基在酿酒酵母中为 Ssz1^[2],在人类细胞中是本室于上世纪 90 年代率先发现并命名的热激蛋白 70 样分子 1(HSP70-like molecule 1, HSP70L1)^[3,4],国际命名为 HSPA14。近年来的研究表明^[2,4],MPP11 和 HSPA14 除了发挥“辅助伴侣”分子作用,还具有调控基因表达、参与细胞分化、个体发育并且与肿瘤的发生发展具有密切的关系。本文就这两个分子的生物

学功能及其在个体生理和肿瘤发生发展过程中的已证实或可能发挥的功能进行综述。

1 酵母及哺乳动物中的 RAC

组成哺乳动物 RAC 的 MPP11 和 HSPA14 都是 HSP 蛋白。众所周知,HSP 在进化上十分保守,根据分子量大小,分为小分子 HSP(20~25 kD)、HSP40、HSP60、HSP70、HSP90 和 HSP110 等家族。帮助蛋白质正确折叠、转运、降解是 HSP 的基本功能,故亦有“分子伴侣”之称。

目前还没有哺乳类 RAC 的晶体结构,但已解析出酵母 RAC 的结构。酵母 RAC 位于核糖体“隧道”出口处,通过 Zuo1 结合于核糖体 Rpl31 亚基^[5]。Zuo1 N 端功能域和 Ssz1 C 端的肽结合功能域之间的结合维持了 RAC 的稳定,且不受新生肽链结合与否的影响^[6]。RAC 和 mRAC 都是稳定的复合物,其两个亚基间的相互作用并不受它们结合核苷酸的影响。RAC 发挥招募胞质中与人 HSP70 同源的分子 Ssb1/2,帮助 Ssb1/2 指导新生肽链形成正确折叠构象。目前对 mRAC 功能的认识仍然有限,但是根据序列和结构的保守性,认为 mRAC 可能具有 RAC 相

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 31470858, No. 31670875)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 31470858, No. 31670875)

[作者简介] 易琳(1992-),女,硕士生,主要从事天然免疫与炎症的研究,E-mail:634455107@qq.com

[通信作者] 刘书逊(LIU Shuxun, corresponding author),博士,副教授,硕士生导师,主要从事天然免疫与炎症的研究,E-mail:liusx009@126.com

似的功能。

2 MPP11 和 HSPA14 以及两者间的相互作用

2.1 MPP11 及其生物学功能

MPP11 属于 DnaJ/HSP40 家族成员, 是一种 J-蛋白。人类 DnaJ/HSP40 家族包含 41 个家族成员, 其中 34 种包含典型的 J 结构域, 而余下的 7 种具有部分保守的 J 结构域的功能^[7]。MPP11 由 621 个氨基酸残基构成, 其中 J 功能域位于 N 端, C 端含有 2 个重复的 SANT 功能域样的结构域, 具有结合 DNA 的功能^[4]。MPP11 存在胞质和胞核两种分布, 说明其在胞质和胞核发挥不同的生物学功能。MPP11 在外周血中高表达于单核细胞, 而很少表达在终末分化的中性粒细胞。此外, 在睾丸、卵巢等生殖组织, 以及胚胎期的脑、肝、心等组织中有较高水平的表达。由此可见, MPP11 在胚胎发育以及髓系来源细胞的分化中可能发挥着重要作用。MPP11 在酵母中的同源分子 ZUO1, 含有 433 个氨基酸残基, 同 MPP11 的 N 端结构域部分约有 35% 的相似性, 包含高度保守的 J 域与一个非典型的泛素结合域^[8]。

MPP11 在胞质中主要发挥“辅助伴侣”分子作用, 激活“伴侣分子”HSP70 的 ATP 酶活性。由于 ATP 的水解作为蛋白相互作用必不可少的环节, DnaJ/HSP40 蛋白便决定了 HSP70 能否与之底物蛋白相互作用, 并增强它们之间的稳定性。

在胞核中, MPP11 分子具有表观调控功能, 参与细胞不对称分裂、周期、凋亡、分化等过程。SANT 功能域是 MPP11 表观调控功能的结构基础。很多具有 SANT 功能域的蛋白被发现于染色质重塑复合物中, 并且能够与组蛋白或者 DNA 发生相互作用^[9]。进化分析表明, MPP11 中包含的 SANT 样结构域在真菌分支中缺失^[10], 这也暗示了 RAC 和 mRAC 之间存在功能差异。MPP11 发挥表观调控的一个机制在于, MPP11 可以结合在 119 位赖氨酸单泛素化修饰的组蛋白 H2A (H2AK119ub), 促进多梳蛋白复合物 (polycomb-repressive complex 1, PRC1) 与 H2AK119ub 的解离, 从而将 PRC1 所抑制的基因转换为活化状态, 参与细胞分化的调控^[11]。对此过程的作用机制, 最新的研究^[12] 给出了一个解释。“调解员” (mediator, Med) 是依赖 RNA 多聚酶 II 的转录“共活化”子, 包含多个成员。其中, Med12 和 PRC1 协同调控多能性发育的关键基因的沉默。在分子水平上, PRC1 发挥抑制基因的功能也需要包含 Med12-转录“辅助活化”子复合物富集的非编码 RNA。在分化过程中, ZRF1 结合 H2A, 阻断了

PRC1 与 Med12 的结合, 但促进 CDK8 与 Med12 的结合。转录“辅助活化”子相关蛋白复合物的重塑将 Med 由转录抑制子向转录增强子的方向转换, 进而调控着非编码 RNA 依赖的多梳蛋白靶基因依赖的活化^[12]。因此, MPP11 结合到 PRC1 的靶基因, 在某种意义上提示着其作为一个“开关”使沉默基因重新开放, 具有影响细胞分化及个体发育的重要生理意义。此外, MPP11 在分化中的表观调控作用还影响着维甲酸 (retinoic acid, RA) 和 Wnt 信号机制^[14-15], 并且受转录因子 Id1 的调控^[16]。MPP11 特异识别的 DNA 序列为“5'-GTCAAGC-3'”。

此外, MPP11 还参与染色质 DNA 的损伤修复。MPP11 是全基因组核苷酸切割修复途径的必要组分, 能够在染色质损伤部位与损伤识别因子相互作用。其中, 损伤部位的组蛋白 H2A 多泛素化由 E3 连接酶复合物所催化。MPP11 作为 H2A 泛素结合蛋白, 通过重塑 DNA 损伤部位的 E3 连接酶复合物, 从而促进 DNA 损伤部位的修复^[13]。

2.2 HSPA14 及其生物学功能

HSPA14 是组成 mRAC 的 HSP70 同源分子。当细胞处于稳态的条件时, HSPA14 存在于胞质。目前没有报道表明在细胞稳定条件下, HSPA14 存在于胞核或者其他膜性细胞器中。当细胞处于应激条件下, 同 HSP70 一样, 细胞内的 HSPA14 分子可以被释放到细胞外。

作为 mRAC 的另一个组分, 人 HSPA14 是否具有 MPP11 的“辅助伴侣”功能, 目前尚不明确。在酵母中, 人 HSPA14 同源分子 Ssz1 与 MPP11 的同源分子 Zuotin 聚集所构成的核糖体相关复合物中, Ssz1 有助于 RAC 的完整性, 参与帮助 RAC 执行新生肽链的“辅助伴侣”功能。哺乳动物中的 HSPA14 是否具有相似功能, 有待于进一步的研究。除了可能的“辅助伴侣”作用, 研究^[17] 发现 MPP11 能够激活 HSPA14 的 N 端 ATPase 活性, 使其能够结合新生肽链, 提示 HSPA14 与 HSP70 一样具有“伴侣分子”的作用。但是, HSPA14 的 ATPase 活性很低, 这又说明不同于 HSP70, HSPA14 “伴侣”新生肽链的作用较弱, 有可能是过渡期的一个短暂替代作用。

HSPA14 在细胞外, 与同家族的“明星”分子 HSP70 类似, HSPA14 在细胞外具有免疫刺激作用。这种作用依赖于 APC 的存在, 尤其是 DC^[18]。HSPA14 可以与 APC 表面的 TLR2/TLR4 以及其他未知受体结合, 激活细胞内的 NF- κ B 和 MARKs 通路, 诱导炎性细胞因子的释放和 DC 的功能成熟, 从而激活固有免疫应答和适应性 TH1 免疫应答^[19-20]。

此外,HSPA14 也具有 HSP70 一样的促进抗原交叉提呈的功能,辅助一同释放到细胞外的、其所“伴侣”的肽、或者偶联/交联/融合的抗原分子以 MHC-I 分子-抗原肽的形式,表达于 APC 的表面,提呈给 CD8⁺ T 细胞识别,从而激活抗原特异性的 CTL 应答^[21-22]。这种作用,可能也通过 HSPA14 与 CD91,血凝素样氧化低密度脂蛋白或其他某些未知的受体^[23-24]相互作用,介导 APC 摄取及内化 HSPA14/肽复合物,促进交叉提呈,进而产生抗原特异性 T 细胞反应^[25-26]。

此外,HSPA14 作为维持细胞正常生理活动的“管家分子”,影响着个体胚胎发育过程。HSPA14 是小鼠前肢发育的相关基因^[27],其表达变化也参与维持未成熟牛卵细胞的成熟及发育^[28-29]。

2.3 MPP11 与 HSPA14 的相互作用

在哺乳类细胞中,MPP11 表达的缺失或减少后,HSPA14 的表达也呈现出下降趋势。本课题组研究发现,减少 HSPA14 的表达,也能够抑制 MPP11 的表达,提示 HSPA14 与 MPP11 之间具有相互协同的作用,但二者之间相互作用、相互调控的作用机制目前并未见报道。

3 MPP11 和 HSPA14 与肿瘤及肿瘤免疫治疗

3.1 MPP11 和 HSPA14 在肿瘤中的表达

MPP11 和 HSPA14 在多种人类肿瘤中表达升高,包括人白血病^[30]、乳腺癌^[31]、乙型肝炎肝癌^[32]、原发头颈部鳞状细胞癌^[33]。MPP11 还是一个新确认的与人髓系白血病有关的肿瘤相关抗原。

3.2 MPP11 和 HSPA14 与肿瘤的发生发展

MPP11 作为表观调控因子参与指导细胞分化的功能异常可能与肿瘤发生发展密切相关。在急性髓系白血病中,MPP11 通过控制多梳蛋白调控的基因加重白血病的进程。有研究^[34]显示,被多梳蛋白复合物抑制的 CDK4 抑制因子/差异性读框(inhibitor of CDK4/alternative reading frame,INK4/ARF)基因座,编码衰老效应因子 p15, p16, p19。在癌基因诱导的衰老中,癌基因 RAS 的激活,能够上调 MPP11 的表达,后者解除多梳蛋白 PRC1 的抑制从而激活 INK4/ARF 基因,这个机制可能与衰老诱导的肿瘤有关。但另一方面,研究发现在人类畸形胚胎瘤中,MPP11 却能够通过解除多梳蛋白对基因转录的抑制作用,进而促进细胞分化发育。

研究^[35]发现,在运用 RA 治疗人急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)中,MPP11 能够调控将近一半的 RA 靶基因;在小鼠模型中,MPP11 的

缺失能够显著的抑制白血病的进展,MPP11 敲除联合 RA 治疗使得白血病的进程被压制,提示 MPP11 对于治疗 AML 的意义重大。目前设计用于白血病患者特异性免疫治疗,将 MPP11 作为白血病的一个相关抗原,或许能够成为治疗选择的一个重要靶点。

不同于 MPP11,目前没有更多的机制研究指示 HSPA14 直接参与肿瘤的发生发展。研究^[36]发现,Nijmegen 断裂综合征(Nijmegen breakage syndrome, NBS)的基因产物 NBS1,能够诱导热激转录因子 4b(HSF4b)活化,从而上调 HSPA14 的表达,这个 NBS1-HSF4b-HSPA14 信号轴,介导了肿瘤的迁移、侵袭、转变的过程。

3.3 基于 HSPA14 的肿瘤免疫治疗

虽然目前没有证据表明,HSPA14 直接参与肿瘤发生发展过程,但来自本室的几项研究证实^[37-38],可以利用 HSPA14 的佐剂效应用于肿瘤的免疫治疗。同 HSP70 一样,HSPA14 也可以用于制备抗原疫苗,有效地辅助其所“伴侣”、融合或者偶联的抗原分子诱导抗原特异性免疫应答。实验研究^[37]显示,将肿瘤相关抗原,如 CEA 或者人表皮生长因子受体 2(Human epidermal growth factor receptor 2, Her2/neu)抗原的部分片段融合至 HSPA14 的 N 端,能够在细胞外致敏人 DC,有效的诱导抗 CEA 或者 Her2/neu 的抗原特异性应答,对 CEA 阳性或者 Her2 阳性肿瘤具有治疗作用。

令人感兴趣的是,虽然基于 HSP 的抗原疫苗,需要遵循细胞外致敏途径,因为如前面所述,HSP 只有结合膜受体,如 TLR 和一些清道夫受体,才具有免疫佐剂效应,但是本课题组最新的研究^[38]发现,采用 CEA₅₇₆₋₆₆₉ 部分片段与 HSP70L1 的融合基因,利用腺病毒载体实现细胞内致敏树突状细胞,也能够激发 CEA 特异性 CTL 反应。而且,这种效应,并不依赖 TLR 以及清道夫受体介导的信号途径。初步的机制研究显示,CEA₅₇₆₋₆₆₉ HSP70 的融合蛋白在细胞内通过诱导 IFN- β 继发激活了 STAT1 信号途径。深入的分子机制,还有待于进一步研究。

4 结 语

综上所述,构成 mRAC 的 HSPA14 与 MPP11,除了作为“辅助伴侣”分子,参与新生蛋白的正确合成与转运外,MPP11 还作为表观调控因子参与了细胞分化和肿瘤发生等重要的生理病理过程。但当细胞分别处于稳态和应激条件下时,MPP11 与 HSPA14 之间的相互作用、相互调控与机制,以及它们在细胞

内还具有哪些未发现的新的生物学功能, 以及发挥这些生物学功能的作用机制, 却仍存在许多未知, 期待更多以及深入的研究。

[参考文献]

- [1] KRAMER G, BOEHRINGER D, BAN N, et al. The ribosome as a platform for co-translational processing, folding and targeting of newly synthesized proteins[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2009, 16(6): 589-597. DOI: 10.1038/nsmb.1614.
- [2] GAUTSCHI M, LILIE H, FUNFSCHILING U, et al. RAC, a stable ribosome-associated complex in yeast formed by the DnaK-DnaJ homologs Ssz1p and Zoutin[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(7): 3762-3767. DOI: 10.1073/pnas.071057198.
- [3] HUNDLEY H A, WALTER W, BAIRSTOW S, et al. Human MPP11 J protein: ribosome-tethered molecular chaperones are ubiquitous[J]. *Science*, 2005, 308(5724): 1032-1034. DOI: 10.1126/science.1109247.
- [4] OTTO H, CONZ C, MAIER P, et al. The chaperones MPP11 and Hsp70L1 form the mammalian ribosome-associated complex[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(29): 10064-10069. DOI: 10.1073/pnas.0504400102.
- [5] PEISKER K, BRAUN D, WOLFLE T, et al. Ribosome-associated complex binds to ribosomes in close proximity of Rpl31 at the exit of the polypeptide tunnel in yeast[J]. *Mol Biol Cell*, 2008, 19(12): 5279-5288. DOI: 10.1091/mbc.E08-06-0661.
- [6] LEIDIG C, BANGE G, KOPP J, et al. Structural characterization of a eukaryotic chaperone—the ribosome associated complex[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2013, 20(1): 23-28. DOI: 10.1038/nrmb.2447.
- [7] QIU X B, SHAO Y M, MIAO S, et al. The diversity of the DnaJ/Hsp40 family, the crucial partners for Hsp70 chaperones[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2006, 63(22): 2560-2570. DOI: 10.1007/s00018-006-6192-6.
- [8] CHEN D H, HUANG Y, LIU C, et al. Functional conservation and divergence of J-domain-containing ZUO1/ZRF orthologs throughout evolution[J]. *Planta*, 2014, 239(6): 1159-1173. DOI: 10.1007/s00425-014-2058-6.
- [9] BOYER L A, LATEK R R, PETERSON C L. The SANT domain: a unique histone-tail-binding module? [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2004, 5(2): 158-163. DOI: 10.1038/nrm1314.
- [10] BRAUN E L, GROTEWOLD E. Fungal Zoutin proteins evolved from MDA1-like factors by lineage-specific loss of MYB domains [J]. *Mol Biol Evol*, 2001, 18(7): 1401-1412. PMID: 11420378.
- [11] RICHLI H, ROCHA-VIEGAS L, RIBEIRO J D, et al. Transcriptional activation of polycomb-repressed genes by ZRF1[J]. *Nature*, 2010, 468(7327): 1124-1128. DOI: 10.1038/nature09574.
- [12] PAPADOPOULOU T, KAYMAK A, SAYOLS S, et al. Dual role of Med12 in PRC1-dependent gene repression and ncRNA-mediated transcriptional activation[J]. *Cell Cycle*, 2016, 15(11): 1479-1493. DOI: 10.1080/15384101.2016.1175797.
- [13] GRACHEVA E, CHITALE S, WILHELM T, et al. ZRF1 mediates remodeling of E3 ligases at DNA lesion sites during nucleotide excision repair[J]. *J Cell Biol*, 2016, 213(2): 185-200. DOI: 10.1083/jcb.201506099.
- [14] PAPADOPOULOU T, RICHLI H. On-site remodeling at chromatin: how multiprotein complexes are rebuilt during DNA repair and transcriptional activation[J]. *Bioessays*, 2016. DOI: 10.1002/bies.201600094.
- [15] ALOIA L, STEFANO B, SESSA A, et al. Zrf1 is required to establish and maintain neural progenitor identity[J]. *Genes Dev*, 2014, 28(2): 182-197. DOI: 10.1101/gad.228510.113.
- [16] ALOIA L, GUTIERREZ A, CABALLERO J M, et al. Direct interaction between Id1 and Zrf1 controls neural differentiation of embryonic stem cells[J]. *EMBO Rep*, 2015, 16(1): 63-70. DOI: 10.15252/embr.201439560.
- [17] JAISWAL H, CONZ C, OTTO H, et al. The chaperone network connected to human ribosome-associated complex[J]. *Mol Cell Biol*, 2011, 31(6): 1160-1173. DOI: 10.1128/MCB.00986-10.
- [18] JUNG I D, SHIN S J, LEE M G, et al. Enhancement of tumor-specific T cell-mediated immunity in dendritic cell-based vaccines by Mycobacterium tuberculosis heat shock protein X[J]. *J Immunol*, 2014, 193(3): 1233-1245. DOI: 10.4049/jimmunol.1400656.
- [19] VALENTINIS B, CAPOBIANCO A, ESPOSITO F, et al. Human recombinant heat shock protein 70 affects the maturation pathways of dendritic cells in vitro and has an in vivo adjuvant activity[J]. *J Leukoc Biol*, 2008, 84(1): 199-206. DOI: 10.1189/jib.0807548.
- [20] FANG H, WU Y, HUANG X, et al. Toll-like receptor 4(TLR4) is essential for HSP70-like protein 1(HSP70L1) to activate dendritic cells and induce TH1 response[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(35): 30393-30400. DOI: 10.1074/jbc.M111.266528.
- [21] WAN T, ZHOU X, CHEN G, et al. Novel heat shock protein Hsp70L1 activates dendritic cells and acts as a TH1 polarizing adjuvant[J]. *Blood*, 2004, 103(5): 1747-1754. DOI: 10.1182/blood-2003-08-2828.
- [22] FU Q, WU Y, YAN F, et al. Efficient induction of a Her2-specific anti-tumor response by dendritic cells pulsed with a HSP70L1-Her2(341-456) fusion protein[J]. *Cell Mol Immunol*, 2011, 8(5): 424-432. DOI: 10.1038/cmi.2011.21.
- [23] WU Y, WAN T, ZHOU X, et al. Hsp70-like protein 1 fusion protein enhances induction of carcinoembryonic antigen-specific CD8⁺ CTL response by dendritic cell vaccine[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(11): 4947-4954. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3912.
- [24] XIE J, ZHU H, GUO L, et al. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 delivers heat shock protein 60-fused antigen into the MHC class I presentation pathway[J]. *J Immunol*, 2010, 185(4): 2306-23013. DOI: 10.4049/jimmunol.0903214.
- [25] JOCKHECK-CLARK A R, BOWERS E V, TOTONCHY M B, et al. Re-examination of CD91 function in GRP94(glycoprotein 96) surface binding, uptake, and peptide cross-presentation[J]. *J Immunol*, 2010, 185(11): 6819-6830. DOI: 10.4049/jimmu-

- nol. 1000448.
- [26] IMAI T, KATO Y, KAJIWARA C, et al. Heat shock protein 90 (HSP90) contributes to cytosolic translocation of extracellular antigen for cross-presentation by dendritic cells[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(39): 16363-16368. DOI: 10.1073/pnas.1108372108.
- [27] YAN Z, WEI H, REN C, et al. Gene expression of Hsps in normal and abnormal embryonic development of mouse hindlimbs[J]. Hum Exp Toxicol, 2015, 34(6): 563-574. DOI: 10.1177/0960327114555927.
- [28] FAHEEM M S, BARON E, CARVALHAIS I, et al. The effect of vitrification of immature bovine oocytes to the subsequent in vitro development and gene expression[J]. Zygote, 2015, 23(6): 933-942. DOI: 10.1017/S0967199414000653.
- [29] PAVANI K C, BARON E, CORREIA P, et al. Gene expression, oocyte nuclear maturation and developmental competence of bovine oocytes and embryos produced after in vivo and in vitro heat shock[J]. Zygote, 2016, 24(5): 748-759. DOI: 10.1017/S0967199416000071.
- [30] SAHU S N, LEWIS J, PATEL I, et al. Genomic analysis of stress response against arsenic in *Caenorhabditis elegans*[J/OL]. PLoS One, 2013, 8(7): e66431[2016-10-24]. DOI: 10.1371/journal.pone.0066431. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0066431>.
- [31] RATH S K, DEB M, SENGUPTA D, et al. Silencing of ZRF1 impedes survival of estrogen receptor positive MCF-7 cells and potentiates the effect of curcumin[J]. Tumour Biol, 2016, 37(9): 12535-12546. DOI: 10.1007/s13277-016-5114-y.
- [32] YANG Z, ZHUANG L, SZATUMARY P, et al. Upregulation of heat shock proteins(HSPA12A, HSP90B1, HSPA4, HSPA5 and HSPA6) in tumor tissues is associated with poor outcomes from HBV-related early-stage hepatocellular carcinoma[J]. Int J Med Sci, 2015, 12(3): 256-263. DOI: 10.7150/ijms.10735.
- [33] RESTO V A, CABALLERO O L, BUTA M R, et al. A putative oncogenic role for MPP11 in head and neck squamous cell cancer[J]. Cancer Res, 2000, 60(19): 5529-5535. PMID: 11034098.
- [34] RIBEIRO J D, MOREY L, MAS A, et al. ZRF1 controls oncogene-induced senescence through the INK4-ARF locus[J]. Oncogene, 2013, 32(17): 2161-2168. DOI: 10.1038/onc.2012.241.
- [35] DEMAJO S, URIBESALGO I, GUTIERREZ A, et al. ZRF1 controls the retinoic acid pathway and regulates leukemogenic potential in acute myeloid leukemia[J]. Oncogene, 2014, 33(48): 5501-5510. DOI: 10.1038/onc.2013.501.
- [36] WU C Y, LIN C T, WU M Z, et al. Induction of HSPA4 and HSPA14 by NBS1 overexpression contributes to NBS1-induced in vitro metastatic and transformation activity[J/OL]. J Biomed Sci, 2011, 6, 18: 1[2016-10-24]. DOI: 10.1186/1423-0127-18-1. <https://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/1423-0127-18-1>.
- [37] FU Q, WU Y, YAN F, et al. Efficient induction of a Her2-specific anti-tumor response by dendritic cells pulsed with a HSP70L1-Her2(341-456) fusion protein[J]. Cell Mol Immunol, 2011, 8(5): 424-432. DOI: 10.1038/cmi.2011.21.
- [38] LIU S, YI L, LING M, et al. HSP70L1-mediated intracellular priming of dendritic cell vaccination induces more potent CTL response against cancer[J/OL]. Cell Mol Immunol, 2016[2016-10-24]. <http://www.nature.com/cmi/journal/vaop/ncurrent/full/cmi201633a.html>, 2016; DOI: 10.1038/cmi.2016.33.
- [收稿日期] 2016 - 09 - 14 [修回日期] 2017 - 02 - 12
[本文编辑] 韩丹

· 读者 · 作者 · 编者 ·

文稿中须写成斜体的外文字符

在科技文稿中出现许多外文字符,它们有的是正体、有的是斜体。正体和斜体外文字符各有其特定含义和用法,切不可混淆使用。现根据有关标准和规则,把生物医学文稿中须要写成斜体的外文字符归纳为以下几类:

(1)生物学中拉丁学名的属名和种名(包括亚属、亚种、变种)应斜体,例如大肠杆菌 *Escherichia coli*、幽门螺杆菌 *Helicobacter pylori* 等。(2)各种基因的缩写符号应斜体(基因表达产物缩写符号应写成正体),例如人脆性 X 智力低下基因 1 的符号为 *FMRI*、原癌基因 *RAF1*(人)、病毒癌基因 *v-raf-1*(鼠)、抑癌基因 *p53*(鼠)等。(3)限制性内切核酸酶缩写符号中前 3 个字母应斜体,例如 *Hind* III、*Bam* H I、*Sal* I 等。(4)各种统计学符号应斜体,例如样本数 *n*、均数 \bar{x} 、样本差 *s*、*t* 检验、*F* 检验、概率 *P*、相关系数 *r* 等。(5)各种物理量的量符号应斜体(*pH* 用正体除外),例如长度 *l*、面积 *A*(或 *S*)、体积 *V*、质量 *m*、时间 *t*、压力 *p*、相对分子质量 *M_r*、物质的量浓度 *c_B* 等。(6)化学中表示旋光性、分子构型、构象、取代基等符号应斜体,例如左旋 *L*-、右旋 *D*-、邻位 *o*-、对位 *p*-、反式 *trans*-、顺式 *cis*- 等。(7)数学中用字母表示的变数和一般函数应斜体。(8)英文中使用的某些拉丁词应斜体,例如 *vs*、*in situ*、*in vivo*、*in vitro* 等。

(本刊编辑部)