

Advances on the Study of *Survivin* Gene

Yan Li¹, Huarong Guo^{1,2*}

¹Ministry of Education Key Laboratory of Marine Genetics and Breeding, College of Marine Life Sciences, Ocean University of China, Qingdao Shandong

²Institute of Evolution and Marine Biodiversity, Ocean University of China, Qingdao Shandong
Email: *huarongguo@ouc.edu.cn

Received: May 7th, 2019; accepted: May 23rd, 2019; published: May 30th, 2019

Abstract

Survivin is a member of inhibitor of apoptosis protein family and has a typical baculovirus inhibitor of apoptosis protein repeat, BIR domain. *Survivin* plays an important role in controlling cell cycle and inhibiting apoptosis. In this review, we briefly summarized the structure, biological function and research progress of *Survivin* gene in different species, and the application in marine invertebrates is also prospected.

Keywords

Survivin, BIR, Cell Apoptosis

*Survivin*基因的研究进展

李 炎¹, 郭华荣^{1,2*}

¹中国海洋大学, 海洋生命学院, 海洋生物遗传学与育种教育部重点实验室, 山东 青岛

²中国海洋大学, 海洋生物多样性与进化研究所, 山东 青岛

Email: *huarongguo@ouc.edu.cn

收稿日期: 2019年5月7日; 录用日期: 2019年5月23日; 发布日期: 2019年5月30日

摘 要

*Survivin*基因是凋亡抑制蛋白(Inhibitor of apoptosis protein, IAP)家族成员之一, 具有一个典型的杆状病毒重复序列(Baculovirus inhibitor of apoptosis protein repeat, BIR)。 *Survivin*在控制细胞周期和抑制细胞凋亡方面具有十分重要的作用。本文对*Survivin*基因结构、生物学功能以及在不同物种中的研究进展进行了综述, 并对其在海洋无脊椎动物中的应用进行了展望。

*通讯作者。

关键词

Survivin, BIR, 细胞凋亡

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

细胞周期的进行和细胞凋亡的调控是两个密切相关的生物学过程,其作用是保持生长发育和形态发生的动态平衡[1]。细胞凋亡是一种由遗传因素调节的细胞程序性死亡过程,细胞凋亡可以去除多余或异常的细胞,在免疫和发育及其动态平衡中发挥重要的作用[2]。凋亡抑制蛋白中的 *Survivin* 最早是在杆状病毒中分离得到的,之后在果蝇、线虫、酵母和哺乳动物中陆续被发现。*Survivin* 基因是细胞内少数既能调控细胞周期又能抑制细胞凋亡的因子,同时它也是凋亡抑制蛋白家族中分子量最小的一个成员,大小在 16.5 kD 左右。蛋白质结构中基本都含有 2~3 个杆状病毒重复序列(Baculovirus inhibitor of apoptosis protein repeat, BIR)、一个 RING 结构域和一个 CARD 结构域[3],通过阻止宿主细胞的防御性凋亡,从而促进病毒复制。*Survivin* 基因是凋亡抑制蛋白(IAP)家族中抗凋亡活性最强的一个因子。*Survivin* 基因是通过抑制半胱天冬酶 3 (Caspase-3)和半胱天冬酶 7 (Caspase-7)进而调控下游的代谢通路,阻断细胞凋亡,同时它还能与微管蛋白相互作用来调控细胞有丝分裂。本文将分别综述 *Survivin* 基因在哺乳动物、两栖类、鱼类、真菌以及无脊椎动物中的研究进展。

2. *Survivin* 基因在哺乳动物中的研究进展

美国耶鲁大学的 Ambrosini 等利用效应细胞蛋白酶受体-1 (Effector cell protease receptor-1, EPR-1)的 cDNA,第一次从人类基因组中筛选出了 *Survivin* 基因[4]。*Survivin* 基因位于人类 17 号染色体 q25 带上,全长 14.7 kb,由 3 个内含子和 4 个外显子组成。*Survivin* 基因编码产生的 *Survivin* 蛋白参与有丝分裂,并与细胞动力学相关。*Survivin* 蛋白由 142 个氨基酸组成,相对分子质量为 16,500,其 N 末端区域从第 15~87 位氨基酸残形成了 3 个反向平行 β 折叠和 4 个 α 螺旋的空间结构,这是一个单独的 BIR 结构域,该结构域是 IAP 家族的标志。研究发现, *Survivin* 基因参与细胞凋亡和细胞周期的调控以及血管和肿瘤的发生。

Survivin 基因与细胞凋亡

Survivin 蛋白是因其能够抑制细胞凋亡而得名的,即“生存素”。研究表明, *Survivin* 基因多表达分布于胚胎和胎儿等分裂旺盛的组织器官中,而在终末分化的成体组织中 *Survivin* 基因仅表达于胸腺、睾丸、分泌期子宫内膜和神经干细胞中[5]。*Survivin* 基因在人体内大多数癌变组织中均有表达,而这一表达特点决定了 *Survivin* 基因与增殖密切相关。*Survivin* 基因与多条凋亡通路有关。有学者认为 *Survivin* 是通过 BIR 结构域与半胱天冬酶 3 (Caspase-3)和半胱天冬酶 7 (Caspase-7)结合,进而调控下游的代谢通路,进而阻断细胞凋亡[6]。也有研究发现 *Survivin* 基因通过抑制 Bax/Bcl-2 途径,使细胞色素 C (Cytochrome c)和凋亡诱导因子(AIF)不能释放到细胞质中,无法形成 Cyt c/Apaf-1/Caspase-9 复合物而激活 Caspase-3,进而抑制细胞凋亡[7]。在对人肝癌 HepG2 细胞的研究中发现, *Survivin* 进入细胞核与细胞周期蛋白依赖性激酶(Cyclin-dependent kinases, CDK4)形成复合物, p21 从其与 CDK4 的复合物中释放,转位至线粒体

中与 pro-Caspase-3 相互作用, 进而抑制 Fas(CD95)介导的细胞死亡[8]。以上研究结果表明, *Survivin* 基因通过直接或间接的途径抑制半胱天冬酶活性, 进而抑制细胞凋亡。

Survivin 基因与细胞周期

经免疫组化实验研究发现, *Survivin* 基因广泛表达于细胞周期的各个时相中。它在细胞分裂间期定位于细胞质中的中心体, 有丝分裂期又定位于着丝点, 分裂后期与赤道板上的纺锤体微管结合, 分布于两个子细胞的中心体内, 末期结束后, *Survivin* 蛋白被降解[9]。在处理过的 HeLa 细胞中, 内源性 *Survivin* 的 RNA 在 G1 期检测不到, 在 S 期增加 6.2 倍, 在 G2/M 期增加 40 倍[1]。*Survivin* 蛋白的半衰期很短, 仅有 30 min, 主要在细胞 G2/M 期表达, 随后在 G1 期, mRNA 和蛋白质水平快速下降, 同时 BIR 结构域的氨基酸残基变异以及 N 端或 C 端断裂, 可增加其对蛋白酶的敏感性。而蛋白酶抑制剂可阻断 *survivin* 在 G1 期的降解。

Survivin 基因与血管形成

Survivin 基因在不处于增殖期的毛细血管中表达量很低, 而在体内新形成的肉芽组织血管中表达量大量上调[10]。*Survivin* 基因也是神经系统中血管内皮细胞生长因子(VEGF)的下游效应物, 并且 *Survivin* 转录物在神经祖细胞中高度表达。*Survivin* 在正常发育和血管生成过程中可防止细胞凋亡, 并促进毛细血管的形成, 并可保护内皮细胞免受治疗损伤诱导的细胞凋亡。

Survivin 基因与肿瘤

Survivin 基因在各种类型的人类肿瘤组织中广泛表达[11]。*Survivin* 基因的表达对于大多数癌细胞的形成是必须的。许多学者认为 *Survivin* 基因是一种癌基因, 在肿瘤的发生与发展过程中起到了很重要的作用[12]。*Survivin* 基因在组织中表达具有选择性, 其通常与预后不佳和肿瘤复发有一定关系。因此, 构建 *Survivin* 基因突变体, 利用反义 *Survivin*、siRNA 和 shRNA 等引起 *Survivin* 表达量下调等方式和破坏 *Survivin* 功能等方式[13] [14] [15] [16], 都证明 *Survivin* 基因在肿瘤治疗方面有很大的作用, 是一个新的靶点。

3. Survivin 基因在两栖类和鱼类中的研究进展

与高等脊椎动物不同的是非洲爪蟾(*Xenopus laevis*)、斑马鱼(*Barchydanio rerio* var)、河豚(*Tetraodontidae*)和虹鳟鱼(*Oncorhynchus mykiss*)的基因组编码两种不同的 *Survivin* 基因。非洲爪蟾的 *Su1* 和 *Su2* 基因的 ORF 分别编码 157 和 159 个氨基酸, 它们均是具有单个 BIR 结构域但没有 RING 结构的两种蛋白质。这些蛋白质分别与人 *Survivin* 蛋白具有 50%和 45%的同源性, 彼此之间具有 41%的同源性。*Su1* 主要在胚胎和幼虫(蝌蚪)时期表达, 而 *Su2* 则在蝌蚪变态发育后表达。*Su1* 基因的过表达可以使蝌蚪血管增大, 内皮细胞数量增加[17]。斑马鱼(*Barchydanio rerio* var)中的 *Survivin* 基因的同源物有两个: *Birc5a* 和 *Birc5b*。它们主要在神经、血管、眼和体节中表达, 都能抑制细胞凋亡和促进细胞增殖。通过基因敲除、敲降和过表达研究发现, *Birc5a* 和 *Birc5b* 都参与正常的血管发生、心脏发生、神经发生和造血过程。其中 *Birc5a* 在保护神经结构方面更有效, 而 *Birc5b* 在保护尾静脉丛方面更有效, 尾静脉丛是原始造血的主要部位[18]。Ma 等研究也表明 *Survivin* 基因在斑马鱼原始造血和血管生成的调节中具有重要的作用[19]。

4. Survivin 基因在真菌中的研究进展

真菌中也发现了 IAP 家族的同源类似物。酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)和粟酒裂殖酵母(*Schizosaccharomyces pombe*)中发现的 IAP 蛋白的同源物, 分别命名为 *BIR1* 和 *bir1*。它们在 N 末端都含有两个 BIR 结构域。研究发现 *BIR1* 是酿酒酵母中高效减数分裂和孢子萌发所必需的, 与纺锤体的功能相关。*BIR1* 和 *bir1* 的结构和功能之间存在相似性[20]。人类 *Survivin* 基因、酿酒酵母 *BIR1*、粟酒裂殖酵

母 *bir1* 和来自线虫的携带 BIR 结构域的蛋白之间结构和功能存在相似性, 表明它们在细胞分裂中具有保守的作用。

5. *Survivin* 基因在无脊椎动物中的研究进展

在黑腹果蝇(*Drosophila melanogaster*)中所发现的一种新的凋亡抑制蛋白家族成员 *Deterin*, 它只有一个杆状病毒重复序列 BIR, 没有 RING 结构域。研究表明, *Deterin* 在增殖的果蝇 S2 细胞中表达, 以及在发育过程中具有增殖能力的组织中表达。*Deterin* 在昆虫细胞中具有抑制凋亡的能力。这表明含有一个杆状病毒重复序列 BIR 结构域, 不含有 RING 结构域的 *Survivin* 样抗凋亡蛋白并不只存在于脊椎动物中 [21]。

2007 年斑节对虾(*Penaeus monodon*) IAP 家族成员 *PmlAP* 被克隆出来, 它的 cDNA 为 4769 bp, ORF 编码 698 个氨基酸, 含有三个 BIR 结构域和一个 C 末端 RING 结构域。在昆虫细胞 SF9 中, *PmlAP* 可以阻断果蝇 Reaper 蛋白(Rpr)诱导的细胞凋亡 [22]。在凡纳滨对虾(*Litopenaeus vannamei*)的 IAP 家族中, *LvIAP1*、*LvIAP2* 和 *LvSurvivin* 已被成功克隆出来。*LvIAP1* 由三个 BIR 结构域和一个 RING 结构域组成, *LvIAP2* 由两个 BIR 结构域组成, 而 *LvSurvivin* 仅具有一个 BIR 结构域 [23]。其中, *LvSurvivin* 基因的开放阅读框为 420 bp, 含有一个 BIR 结构域, 编码 139 个氨基酸残基。*LvIAP1*、*LvIAP2* 和 *LvSurvivin* 三个基因均在对虾类淋巴组织(Oka 器官)中表达量最高。有研究表明, 在感染白斑综合症病毒(WSSV)的凡纳滨对虾的鳃、肠和血淋巴中, *LvSurvivin* 基因的表达量升高。在 *LvIAP1* 或 *LvSurvivin* 沉默的对虾中, 与 dsGFP 对照组相比, WSSV 的 VP28 基因的表达显著增加, 表明 *LvSurvivin* 基因可能在防御和抗凋亡中也有一定作用 [24]。

6. 总结与展望

Survivin 基因在哺乳动物和模式生物中研究比较广泛, 在医学研究中, *Survivin* 基因被认为是肿瘤预后诊断和抗癌的治疗主要靶点。而在海洋无脊椎动物虾类和贝类等中的研究很少。因此, 开展 *Survivin* 基因的研究必将有助于对海洋无脊椎动物中细胞凋亡机制的探索和永生性细胞系的建立。

基金项目

国家重点研发计划“蓝色粮仓科技创新”专项(2018YFD0901301)和中央高校基本科研业务费专项(201822018 和 201762003)资助。

参考文献

- [1] Li, F., Ambrosini, G., Chu, E.Y., Plescia, J., Tognin, S., Marchisio, P.C. and Altieri, D.C. (1998) Control of Apoptosis and Mitotic Spindle Checkpoint by *Survivin*. *Nature*, **396**, 580-584. <https://doi.org/10.1038/25141>
- [2] Kerr, J.F.R., Wyllie, A.H. and Currie, A.R. (1972) Apoptosis: A Basic Biological Phenomenon with Wide-Ranging Implications in Tissue Kinetics. *British Journal of Cancer*, **26**, 239-257. <https://doi.org/10.1038/bjc.1972.33>
- [3] Crook, N.E., Clem, R.J. and Miller, L.K. (1993) An Apoptosis-Inhibiting Baculovirus Gene with a Zinc Finger-Like Motif. *Journal of Virology*, **67**, 2168-2174.
- [4] Ambrosini, G., Adida, C. and Altieri, D.C. (1997) A Novel Anti-Apoptosis Gene, *Survivin*, Expressed in Cancer and Lymphoma. *Nature Medicine*, **3**, 917-921. <https://doi.org/10.1038/nm0897-917>
- [5] 王志成, 郭德玉. *Survivin* 与肿瘤[J]. 重庆医学, 2005, 34(1): 130-132.
- [6] Tamm, I., Wang, Y.E., Scudiero, D., Vigna, N., Oltersdorf, T. and Reed, J.C. (1998) IAP-Family Protein *Survivin* Inhibits Caspase Activity and Apoptosis Induced by Fas (CD95), Bax, Caspases, and Anticancer Drugs. *Cancer Research*, **58**, 5315-5320.
- [7] Jaiswal, P.K., Goel, A. and Mittal, R.D. (2015) *Survivin*: A Molecular Biomarker in Cancer. *The Indian Journal of Medical Research*, **141**, 389-397. <https://doi.org/10.4103/0971-5916.159250>

- [8] Suzuki, A., Ito, T., Kawano, H., Hayashida, M., Hayasaki, Y., Tsutomi, Y., Nakano, T., Miura, M. and Shiraki, K. (2000) *Survivin* Initiates Procaspase 3/p21 Complex Formation as a Result of Interaction with Cdk4 to Resist Fas-Mediated Cell Death. *Oncogene*, **19**, 1346-1353. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1203429>
- [9] Zhao, J., Tenev, T., Martins, L.M., Downward, J. and Lemoine, N.R. (2001) The Ubiquitin-Proteasome Pathway Regulates *Survivin* Degradation in a Cell Cycle-Dependent Manner. *Journal of Cell Science*, **113**, 4363-4371.
- [10] Schechner, J.S., Adida, C., Mesri, M., Rothermei, A.L., Nath, A.K., Pober, J.S., Altieri, D.C., et al. (2000) Control of Apoptosis during Angiogenesis by *Survivin* Expression in Endothelial Cells. *American Journal of Pathology*, **156**, 393-398. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64742-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64742-6)
- [11] Kanwar, J.R., Kamalapuram, S.K. and Kanwar, R.K. (2013) *Survivin* Signaling in Clinical Oncology: A Multifaceted Dragon. *Medicinal Research Reviews*, **33**, 765-789. <https://doi.org/10.1002/med.21264>
- [12] Peery, R.C., Liu, J.Y. and Zhang, J.T. (2017) Targeting *Survivin* for Therapeutic Discovery: Past, Present, and Future Promises. *Drug Discovery Today*, **22**, 1466-1477. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.05.009>
- [13] Mesri, M., Wall, N.R., Li, J., Kim, R.W. and Altieri, D.C. (2001) Cancer Gene Therapy Using *Survivin* Mutant Adenovirus. *Journal of Clinical Investigation*, **108**, 981-990. <https://doi.org/10.1172/JCI200112983>
- [14] 潘黎, 彭星辰, 袁庆中, 冷斐, 于丹丹, 单艳, 李志勇, 王春婷. *Survivin* 突变基因抗前列腺癌的体内外研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2010, 41(3): 390-393.
- [15] Kar, R., Palanichamy, J., Banerjee, A., Chattopadhyay, P., Jan, S.K. and Singh, N. (2015) *Survivin* siRNA Increases Sensitivity of Primary Cultures of Ovarian Cancer Cells to Paclitaxel. *Clinical & Translational Oncology*, **17**, 737-742. <https://doi.org/10.1007/s12094-015-1302-2>
- [16] 李秀梅, 陈艳, 姜孝芳, 李卉, 郭琼, 李惠武, 谌宏鸣. 食管癌 ECA109 细胞中 *Survivin* shRNA 干扰对核因子 κ B 表达的影响及调控机制[J]. 解剖学报, 2015, 46(4): 514-520.
- [17] Pasquier, D.D., Phung, A.C., Ymlahi-Ouazzani, Q., Sinzelle, L., Ballagny, C., Brochain, O., Pasquier, L.D. and Mazabraud, A. (2006) *Survivin* Increased Vascular Development during *Xenopus ontogenesis*. *Differentiation*, **74**, 244-253. <https://doi.org/10.1111/j.1432-0436.2006.00073.x>
- [18] Delvaeye, M., Vriese, A.D., Zwerts, F., Belz, I., Moons, M., Autiero, M. and Conway, E.M. (2009) Role of the 2 Zebrafish *Survivin* Genes in Vasculo-Angiogenesis, Neurogenesis, Cardiogenesis and Hematopoiesis. *BMC Developmental Biology*, **9**, 25. <https://doi.org/10.1186/1471-213X-9-25>
- [19] Ma, A., Lin, R., Chan, P., Leung, J.C., Chan, L.Y., Meng, A., Verfaillie, C.M., Liang, R. and Leung, A.Y. (2007) The Role of *Survivin* in Angiogenesis during Zebrafish Embryonic Development. *BMC Developmental Biology*, **7**, 50. <https://doi.org/10.1186/1471-213X-7-50>
- [20] Uren, A.G., Beilharz, T., O'Connell, M.J., Bugg, S.J., Driel, R., Vaux, D.L. and Lithgow, T. (1999) Role for Yeast Inhibitor of Apoptosis (IAP)-Like Proteins in Cell Division. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **96**, 10170-10175. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.18.10170>
- [21] Jones, G., Jones, D., Zhou, L., Steller, H. and Chu, Y. (2000) *Deterin*, a New Inhibitor of Apoptosis from *Drosophila melanogaster*. *Journal of Biological Chemistry*, **275**, 22157-22165. <https://doi.org/10.1074/jbc.M000369200>
- [22] Leu, J.H., Kuo, Y.C., Kou, G.H. and Lo, C.F. (2008) Molecular Cloning and Characterization of an Inhibitor of Apoptosis Protein (IAP) from the Tiger Shrimp, *Penaeus monodon*. *Developmental and Comparative Immunology*, **32**, 121-133. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2007.05.005>
- [23] Leu, J.H., Chen, Y.C., Chen, L.L., Chen, K.Y., Huang, H.T., Ho, J.M. and Lo, C.F. (2012) *Litopenaeus vannamei* Inhibitor of Apoptosis Protein 1 (*LvIAP1*) Is Essential for Shrimp Survival. *Developmental and Comparative Immunology*, **38**, 78-87. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2012.04.006>
- [24] Wang, P.H., Wan, D.H. and Gu, Z.H. (2013) Analysis of Expression, Cellular Localization, and Function of Three Inhibitors of Apoptosis (IAPs) from *Litopenaeus vannamei* during WSSV Infection and in Regulation of Antimicrobial Peptide Genes (AMPs). *PLoS ONE*, **8**, e72592. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072592>

知网检索的两种方式：

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2376-4260，即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入，输入文章标题，即可查询

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：ams@hanspub.org