

学校编码: 10384

分类号\_\_\_\_\_密级\_\_\_\_\_

学号: B200226010

UDC \_\_\_\_\_

厦 门 大 学

博 士 学 位 论 文

核基质蛋白在人成骨肉瘤 MG-63 细胞  
诱导分化中的变化研究

Changes of nuclear matrix proteins following  
differentiation of human osteosarcoma MG-63 cells

赵春红

指导教师姓名: 李祺福 教授 博士生导师

专业名称: 细胞生物学

论文提交日期: 2006 年 6 月 25 日

论文答辩时间: 2006 年 8 月 20 日

学位授予日期:

答辩委员会主席: 郑志竑 教授

评 阅 人: \_\_\_\_\_

2006 年 8 月

# 厦门大学学位论文原创性声明

兹提交的学位论文，是本人在导师指导下独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考的其他个人或集体的研究成果，均在文中以明确方式标明。本人依法享有和承担由此论文产生的权利和责任。

声明人（签名）：

年 月 日

# 厦门大学学位论文著作权使用声明

本人完全了解厦门大学有关保留、使用学位论文的规定。厦门大学有权保留并向国家主管部门或其指定机构送交论文的纸质版和电子版，有权将学位论文用于非赢利目的的少量复制并允许论文进入学校图书馆被查阅，有权将学位论文的内容编入有关数据库进行检索，有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

本学位论文属于

1、保密（ ），在            年解密后适用本授权书。

2、不保密（  ）

（请在以上相应括号内打“√”）

作者签名：

日期：        年    月    日

导师签名：

日期：        年    月    日

## 目 录

中文摘要	1
英文摘要	3
前言	5
1. 1 肿瘤细胞诱导分化研究的理论和实践意义	5
1. 2 细胞核基质结构与功能及其在细胞增殖与分化中的重要调控地位	7
1. 3 系统生物学、蛋白质组与亚细胞蛋白质组学，及其在细胞生物学研究中的应用	14
1. 5 人成骨肉瘤细胞的生物学特性和肿瘤细胞终末分化诱导研究	19
1. 6 本研究拟解决的问题和探索途径	22
材料与方法	25
2. 1 试剂与耗材	25
2. 2 仪器	25
2. 3 常用试剂的配制	26
2. 4 实验方法与操作步骤	28
2. 4. 1 细胞培养与诱导分化处理	33
细胞培养	
细胞的诱导分化处理	
2. 4. 2 细胞生长曲线和分裂指数的测定	28
细胞生长曲线的测定	
细胞分裂指数观察	
2. 4. 3 细胞周期测定	29
2. 4. 4 光学显微镜样品制备与观察	29
苏木精-伊红染色	
考马斯亮蓝染色	
2. 4. 5 细胞核基质-中间纤维系统的提取	30
2. 4. 6 扫描电镜样品的制备与观察	30
2. 4. 7 透射电镜样品制备与观察	30
2. 4. 8 人成骨肉瘤 MG-63 细胞分泌的骨表型相关特异指标的测定	30
Von Kossa 检测钙离子沉积	
骨钙蛋白和骨粘素免疫细胞化学染色	

2.4.9 Vimentin、Actin、hnRNP A2/B1 和 prohibitin 的免疫荧光染色	31
2.4.10 激光共聚焦显微镜样品的制备与观察	31
2.4.11 核基质蛋白的电泳分析	32
核基质蛋白的提取	
SDS-PAGE 分析	
双向聚丙烯酰胺凝胶电泳电泳	
2.4.12 Vimentin、actin、hnRNP A2/B1 和 prohibitin 的免疫印记杂交分析	33
核基质蛋白的电转膜	
免疫印记杂交	
2.4.13 基质辅助激光解析电离飞行时间质谱分析	34
质谱样品制备	
质谱分析	
数据库查询	
<b>实验结果</b>	<b>36</b>
<b>3.1 HMBA 对人成骨肉瘤 MG-63 细胞增殖的抑制</b>	<b>36</b>
HMBA 对人成骨肉瘤 MG-63 细胞生长曲线的影响	
HMBA 对人成骨肉瘤 MG-63 细胞分裂指数的影响	
HMBA 对人成骨肉瘤 MG-63 细胞周期的影响	
<b>3.2. HMBA 对人成骨肉瘤 MG-63 细胞形态的影响</b>	<b>38</b>
人成骨肉瘤 MG-63 细胞活细胞形态观察	
光学显微镜观察 MG-63 细胞形态的改变	
HMBA 对人成骨肉瘤 MG-63 细胞超微结构的影响	
<b>3.3 HMBA 对人成骨肉瘤 MG-63 细胞骨特异性分化指标的影响</b>	<b>40</b>
HMBA 对人成骨肉瘤 MG-63 细胞骨钙蛋白表达的影响	
HMBA 对人成骨肉瘤 MG-63 细胞骨粘素表达的影响	
HMBA 对人成骨肉瘤 MG-63 细胞钙离子沉积的影响	
<b>3.4 HMBA 对人成骨肉瘤 MG-63 细胞核基质-中间纤维系统构型变化观察</b>	<b>40</b>
光学显微镜观察 HMBA 对人成骨肉瘤 MG-63 细胞核基质-中间纤维系统的影	

响

选择性抽提整装电镜技术观察 HMBA 对 MG-63 细胞核基质—核纤层—中间纤维超微结构的影响

### 3.5 HMBA 诱导人成骨肉瘤 MG-63 细胞分化过程中核基质蛋白表达的变化

-----42

人成骨肉瘤 MG-63 细胞分化过程中核基质蛋白 SDS-PAGE 结果

人成骨肉瘤 MG-63 细胞分化过程中核基质蛋白双向电泳结果

差异表达核基质蛋白的 MALDI-TOF 质谱和肽指纹鉴定结果

### 3.6 HMBA 诱导人低分化胃腺癌 MGc80-3 细胞分化过程中核基质蛋白的变化

-----50

人低分化胃腺癌 MGc80-3 细胞分化过程中核基质蛋白的双向电泳结果

人低分化胃腺癌 MGc80-3 细胞分化过程中差异表达核基质蛋白的肽指纹鉴定结果

### 3.7 差异表达核基质蛋白的确证及其在人成骨肉瘤 MG-63 细胞核基质—中间纤维系统的定位

-----56

Western Blot 实验确认 vimentin、actin、hnRNP A2/B1 和 prohibitin 在 MG-63 细胞核基质中表达

Vimentin、actin、hnRNP A2/B1 和 prohibitin 在人成骨肉瘤 MG-63 细胞核基质—中间纤维系统的定位和表达

### 3.8 差异表达蛋白质在人成骨肉瘤 MG-63 细胞中的共定位关系

-----60

Vimentin 和 actin 在人成骨肉瘤 MG-63 细胞内的共定位关系

Prohibitin 和 actin、p53、Rb、c-myc、c-fos 和 hnRNP A2/B1 在人成骨肉瘤 MG-63 细胞内的共定位关系

HnRNP A2/B1 与 actin 在人成骨肉瘤 MG-63 细胞内的共定位关系

## 讨论

-----67

### HMBA 对人成骨肉瘤 MG-63 细胞终末分化的诱导作用

-----67

### 人成骨肉瘤 MG-63 细胞增殖分化过程中核基质—中间纤维系统构型变化特征

-----69

人成骨肉瘤 MG-63 细胞增殖分化相关的特异性核基质蛋白以及其在不同肿瘤细胞和不同诱导药物处理后的表达差异-----	70
特异性核基质蛋白在人成骨肉瘤 MG-63 细胞增殖分化中的作用-----	74
特异性核基质蛋白 Prohibitin 在人成骨肉瘤 MG-63 细胞增殖分化中的作用-----	78
HMBA 诱导人成骨肉瘤 MG-63 细胞终末分化的作用机制-----	82
结论-----	87
参考文献-----	89
图版及说明-----	117
缩略语 -----	144
在校期间发表的论文-----	145
致谢-----	146

## CONTENT

Abstract in Chinese	1
Abstract in English	3
Perface	5
Materials and Medthods	25
Materials	25
Instruments	25
Reagent	26
Methods	28
Results	36
1 Effects of HMBA on the growth of human osteosarcoma MG-63 cells	36
2. Effects of HMBA on the malignant morphological and ultrstructural characteristics of human osteosarcoma MG-63 cells	38
3 Effects of HMBA on the bone morphological markers of human osteosarcoma MG-63 cells	40
4. Effects of HMBA on the configuration of nuclear matrix-intermediate filment from the human osteosarcoma MG-63 cells	40
5. Effects of HMBA on the patterns of nuclear matrix proteins from the human osteosarcoma MG-63 cells	42
6. Effects of HMBA on the patterns of nuclear matrix proteins from the human gastric mucous adenocarcinoma MGc80-3 cells	50
7. Comparison of differentially expressed nuclear matrix proteins in MG-63 and MGc80-3 cells after induced by HMBA	56
8. Localization of vimentin, actin, prohibitin and hnRNP A2/B1 on the nuclear matrix-intermediate filment from MG-63 cells.	60



<b>Discussion</b>	-----67
<b>Conclusion</b>	-----87
<b>References</b>	-----89
<b>Appendix</b>	-----117
<b>Abbreviation</b>	-----144
<b>Publications</b>	-----145
<b>Acknowledgement</b>	-----146

厦门大学博硕士学位论文摘要库

## 摘 要

本论文在鉴定 HMBA 诱导人成骨肉瘤 MG-63 细胞终末分化的结果基础上,应用亚细胞蛋白质组学分析技术,对核基质蛋白在 MG-63 细胞诱导分化过程中的变化进行系统研究。分析鉴定与肿瘤细胞增殖分化相关的特异核基质蛋白,并探索它们在肿瘤细胞诱导分化过程中的调控作用,以期能够在较为整体水平上进一步认识细胞癌变与逆转机理问题,从而找出细胞增殖与分化调控研究的新方向。

实验结果显示,5mmol/L HMBA 有效抑制了人成骨肉瘤 MG-63 细胞的增殖活动,改变细胞形态和超微结构恶性表型特征,并促使 MG-63 细胞表达骨钙素、骨粘素等成骨特异标志蛋白,光镜和选择性抽提整装电镜观察显示经 HMBA 处理的 MG-63 细胞产生了核基质-中间纤维系统构型的恢复性变化。双向凝胶电泳分析显示在 HMBA 诱导 MG-63 细胞分化前后存在 16 个差异表达核基质蛋白, MALDI-TOF 质谱鉴定显示其核基质蛋白的成分产生了 MHC II 类抗原、ISGF3 $\alpha$ 、8-羟基鸟嘌呤糖基化酶同功酶 ogg1、vimentin、与 60S 核糖体蛋白 L21 相似的蛋白上调, hnRNP A2 / B1、actin 和 prohibitin 蛋白下调,新出现 DKFZp434M2221.1 蛋白、ST2 蛋白的差异变化。蛋白印迹杂交与免疫荧光显微镜观察确证了 vimentin、actin、hnRNP A2/B1 和 prohibitin 在 MG-63 细胞分化过程中的表达变化。由 HMBA 处理的人胃腺癌 MGc80-3 细胞和 RA 处理的 MG-63 细胞的平行对照分析显示 vimentin、actin、hnRNP A2/B1 和 prohibitin 是诱导处理前后共同差异核基质蛋白。免疫荧光激光共聚焦显微镜观察结果进一步显示 vimentin 和 actin、hnRNP A2/B1 和 actin、prohibitin 和 actin 以及 prohibitin 与癌基因 c-myc、c-fos 和抑癌基因 p53、Rb 表达产物有共定位关系。

研究表明,5 mmol/L HMBA 对人成骨肉瘤 MG-63 细胞的终末分化具有显著诱导作用,在 MG-63 细胞分化过程中不仅其核基质-中间纤维系统构型产生了与其相应正常细胞相似的恢复性变化,并且其核基质蛋白组成也相应产生明显变化,出现了 MHC II 抗原、IFN 刺激的基因因子 3 $\alpha$  91/84 kda 蛋白、DKFZp434M2221.1 蛋白、8-羟基鸟嘌呤糖基化酶同功酶 ogg1、vimentin、与 60S 核糖体蛋白 L21 相似的蛋白质和白介素 I 受体 ST2 蛋白等核基质蛋白表达的差异。其中 vimentin、actin、hnRNP A2/B1 和 prohibitin 为不同诱导分化物诱导同一肿瘤细胞和同一诱导分化物

诱导不同肿瘤细胞的共同差异核基质蛋白。而 prohibitin 与成骨肉瘤细胞相关癌基因 c-myc、c-fos 和抑癌基因 Rb、p53 等的共定位关系提示了特异核基质蛋白在人成骨肉瘤细胞的调控作用。由此证实了与肿瘤细胞增殖分化相关特异核基质蛋白对肿瘤细胞增殖分化的调控作用与作用途径，从而为深入研究细胞癌变与逆转机理以及在较为整体的水平上揭示肿瘤细胞癌变与逆转过程中细胞 DNA 复制、基因表达调控、细胞信号转导与细胞周期调控等一系列细胞生命活动过程的相互关系提供了科学依据和深入研究的新方向，并为肿瘤诊断和抗癌药物研究等提供新的靶向性蛋白。

关键词： 人成骨肉瘤细胞；诱导分化；核基质蛋白

### ABSTRACT

In this study, a polar compound, hexamethylene biacetamide, was used to induce the human osteosarcoma MG-63 cells into terminal differentiation, and its effects were investigated by cellular biology and immune biology. The differentially expressed nuclear matrix proteins were analyzed by subcellular proteomic methods in order to find out a new way to explore the molecular mechanisms of carcinogenesis and malignant phenotypic reversion in a system level.

The results revealed that the osteosarcoma MG-63 cells were induced into terminal differentiation after treated with HMBA as the proliferation of MG-63 cells were inhibited, the cell cycle were arrested in G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>, the malignant morphological and ultrastructural characteristics were reversed, the configuration of nuclear matrix-intermediate filament was altered, and calciums were accumulated on the surface of MG-63 cells, the bone morphological proteins, such as osteocalcin and osteonectin, were highly increased in the cytochemistry and immunocytochemistry assays. Nuclear matrix proteins, selectively extracted from MG-63 cells treated with or without HMBA, were subjected to proteomic analysis. Sixteen differentially expressed spots were identified, including up-regulated proteins MHC class II antigen, interferon-stimulated gene factor 3  $\alpha$ , 8-hydroxy-guanine glycosylase homolog ogg1, vimentin, DKFZp434M2221.1, down-regulated proteins hnRNP A2 / B1, actin, prohibitin, and newly expressed proteins similar to 60S ribosomal protein L21, ST2 protein. The specific nuclear matrix proteins associated with malignant morphology phenotypic reversion, including vimentin, actin, hnRNP A2/B1 and prohibitin, were identified after comparing the results with that from the RA-induced MG-63 cells and HMBA-induced human gastric mucosa MGC80-3 cells, then confirmed by western blot and immunofluorescence analysis. Prohibitin, one of the specific nuclear matrix proteins, was colocalized with oncogene c-fos and c-myc products, as

well as tumor suppressor gene p53 and Rb products. The expression level and location of prohibitin was changed following the differentiation of MG-63 cells.

Therefore, it is deduced that 5 mmol/L HMBA induced the terminal differentiation of the osteosarcoma MG-63 cells. The configuration and composition of nuclear matrix are changed significantly following the differentiation of MG-63 cells. The expressions of nuclear matrix proteins, such as MHC class II antigen, interferon-stimulated gene factor 3  $\alpha$ , 8-hydroxy-guanine glycosylase homolog ogg1, vimentin, DKFZp434M2221.1, hnRNP A2 / B1, actin, prohibitin, similar to 60S ribosomal protein L21, ST2 protein, are altered. The proteins, including vimentin, actin, hnRNP A2/B1 and prohibitin are differentially expressed in the same cells induced by various inducer and in various cells induced by a inducer. The colocalization of prohibitin with products of osteosarcoma associated oncogenes c-myc, c-fos and tumor suppressor genes Rb, p53, suggested the mechanisms in which specific nuclear matrix proteins regulate the proliferation and differentiation of the human osteosarcoma MG-63 cells. It is confirmed that specific nuclear matrix proteins take part in the regulation of cell proliferation and differentiation, and the associated signal transduction pathways are suggested. It provides proofs and a new way to study the mechanisms of carcinogenesis and malignant phenotypic reversion, as well as to reveal the relationship of a series of life activities, such as DNA replication, gene expression, signal transduction, and cell cycle regulation. Besides, this study provides several potential target proteins for cancer diagnosis and cancer therapy.

Key words: osteosarcoma cell; induced differentiation; nuclear matrix protein

## 前 言

### 1. 1 肿瘤细胞诱导分化研究的理论和实践意义

细胞增殖和分化是细胞生命活动的重要特征之一，也是生物生长发育的基础，而细胞癌变则是增殖分化研究领域的一个特殊问题，研究细胞增殖分化的基本规律及其调控机制不仅是控制生物生长和发育的基础，而且是研究癌变发生及其逆转的重要途径。随着细胞生物学与分子生物学研究的深入发展，国内外现有研究已经充分揭示细胞癌变是一种与基因表达紊乱、细胞分化异常密切相关的疾病<sup>[1-3]</sup>。因此，如何干预和调控癌细胞的基因表达，促使癌细胞走向分化从而逆转其恶性表型的肿瘤细胞诱导分化研究，不仅是当前肿瘤细胞生物学的核心问题之一，也是当代生命科学研究最重要的前沿领域之一。肿瘤的诱导分化研究在阐明肿瘤细胞发生发展与恶性表型逆转的机理方面均具有重要意义，同时还能揭示细胞增殖与分化的关系及其调控机制，因而在细胞生物学与肿瘤生物学以及肿瘤治疗等研究中具有十分重要的意义<sup>[4-12]</sup>。随着许多新的分化诱导物的发现以及细胞癌变分子机理的逐步阐明，肿瘤细胞诱导分化研究逐渐成为细胞生物学、肿瘤生物学和肿瘤治疗与抗癌药物研究所共同关注的重要领域。以肿瘤细胞为模型的体外诱导分化研究不仅有助于进一步了解细胞增殖分化过程中的癌基因与抑癌基因表达调控机制和细胞信号转导途径，揭示细胞增殖与分化的关系，认识细胞增殖分化的调控机制，同时还可阐明肿瘤发生发展以及恶性表型逆转的机理，从而对揭示细胞生物学和肿瘤生物学研究领域的核心问题即细胞增殖与分化具有十分重要的理论意义；同时诱导分化研究在筛选抗肿瘤细胞诱导分化物、鉴定肿瘤增殖分化相关的特异性分子标志、以及探索和开辟肿瘤诊断和生物治疗的新途径等方面均具有十分重要的实践意义。

肿瘤细胞诱导分化研究历来受到国内外学者的重视，从上世纪七十年代开始肿瘤细胞诱导分化的研究逐渐兴起，迄今已使人们对细胞癌变机理有了更全面的认识<sup>[1-18]</sup>。研究的重点已逐渐从体外培养肿瘤细胞诱导分化的现象观察逐渐深入到细胞增殖分化调控的信号转导途径以及对相关的癌基因与抑癌基因表达的调节研究。当前肿瘤细胞分子生物学已充分揭示肿瘤的发生发展是一个多基因、多步骤、多阶段的过程，涉及多种癌基因的激活和抑癌基因的失活及其相互作用等复杂机制。癌基因、抑癌基因通过其表达产物细胞增殖因子、生长抑制因子和分化因子及其相互作

用对细胞的增殖分化进行调控。癌基因产物的活性升高或表达增强使细胞不断受到增殖信号的刺激，而抑癌基因，尤其是阻抑细胞周期的抑癌基因失活使细胞增殖信号传递得以顺利进行，而细胞分化信号转导受到阻抑，从而引起细胞增殖分化异常进而导致肿瘤的发生，因此恶性肿瘤是一种细胞增殖失控与分化异常的疾病。近年来随着对细胞增殖细胞分化研究的逐步深入，人们逐渐认识到正常细胞的增殖分化受到一系列复杂基因群的严格，调控细胞增殖分化之间的平衡失调与肿瘤的发生发展有关，而且细胞增殖失控分化异常是肿瘤细胞的基本生物学特征<sup>[16,17]</sup>。肿瘤诱导分化治疗则从肿瘤细胞增殖分化控制的基因表达调控和信号转导途径入手针对肿瘤细胞增殖失控分化异常应用分化诱导物调节细胞增殖周期，抑制肿瘤细胞增殖，诱导肿瘤细胞向成熟阶段分化，使肿瘤细胞恶性表型和功能特征得以逆转呈现出正常或接近正常的表型和功能特征并进行终末分化从而达到治疗肿瘤的目的。

通过分化诱导物作用机理的深入研究，人们已认识到肿瘤细胞诱导分化过程涉及复杂的细胞周期调控、癌基因与抑癌基因表达调控以及众多的细胞信号转导通路。大量研究显示分化诱导物通过抑制细胞周期、调控癌基因与抑癌基因表达以及信号转导通路诱导肿瘤细胞分化。典型的分化诱导物，如RA、dBcAMP和丁酸钠TPA等在诱导肿瘤细胞分化过程中都发现细胞周期阻滞、c-myc、c-fos、c-jun等癌基因和突变的抑癌基因P53下调以及p16、p21和Rb等抑癌基因上调的变化<sup>[19-24]</sup>，调控细胞增殖分化的cAMP信号途径、PKC途径、Ras-Raf-MAPK途径、磷脂酰肌醇信号途径等信号转导通路与诱导分化关系密切。研究发现1,25二羟维生素D3诱导HL60细胞分化过程中AKT途径、PI3K途径激活<sup>[25]</sup>；RA诱导人白血病细胞分化中MAPK、cAMP、JNK/MAPK途径激活<sup>[26-29]</sup>，而诱导乳腺癌MCF-7细胞分化中则通过激活PI3K/AKT途径发挥作用<sup>[30]</sup>。DAG-PKC途径也与肿瘤细胞诱导分化密切相关<sup>[30]</sup>。显然诱导分化物诱导肿瘤细胞分化的过程涉及细胞增殖分化、基因表达调控、信号转导和细胞周期调控机制等问题，其调控过程是通过一个非常复杂精密的调控网络实现的，是一系列基因表达与各种调控因子协同作用的复杂过程，如何进一步寻找与肿瘤细胞分化过程相关的基因或蛋白质，如何走出借单一信号通路阐述增殖分化调控，而能够从系统生物学的角度，在较为整体的水平上揭示其增殖分化所参与的基因及其调控因子的作用与相互关系，进而构建其调控分子网络模型，是当前诱导分化研究所亟待解决的问题。应用蛋白质组学技术研究某一特定的生理过程是系统生物学的重要方向，如能将此建立

在与DNA复制、RNA转录和加工修饰等调控活动相关的亚细胞体系上，则将能为这类复杂模糊的研究找出更为明确具体而有效的探索途径。

## 1. 2 细胞核基质结构与功能及其在细胞增殖与分化中的重要调控作用

### 1. 2. 1 核基质结构和功能及其在细胞增殖分化中的重要调控作用

核基质 (nuclear matrix, 又称核骨架) 是真核细胞核内由一群复杂多样的非组蛋白组成的精细纤维网架结构。早在上世纪四十年代, 就有人发现真核细胞内存在一系列可耐受高盐溶液抽提的蛋白质组分。直到 1974 年, 核基质的概念才被 Berezney 和 Coffey 提出, 并认识到核基质是细胞内一个独立的结构和功能单位<sup>[31-37]</sup>。核基质自发现以来, 引起相关领域学者的广泛关注, 迅速成为细胞生物学研究的一个前沿领域<sup>[38-41]</sup>。随着研究的深入, 人们逐渐认识到核基质不仅具有维持细胞核形态、提供染色质空间支架和参与染色体构建等功能, 同时在 DNA 复制、RNA 转录和加工修饰以及基因表达调控等方面起着十分重要的作用, 核基质蛋白组成随着细胞组织类型、发育阶段以及细胞生理状态的变化而改变, 因此研究在细胞增殖、分化和细胞癌变等生理或病理情况下核基质蛋白表达的差异, 对于发现与细胞增殖分化相关的细胞周期和基因表达中发挥关键调节作用的调控因子以及细胞内信号传导途径之间的关系具有重要意义。

对核基质的研究是当前细胞增殖调控研究的重要方向, 在细胞增殖过程中调控 DNA 复制和细胞周期进行的关键调控因子和癌基因、抑癌基因表达产物均为核基质蛋白或核基质结合蛋白, 在细胞增殖过程中核基质的构型和组分发生显著变化。早在上世纪 80 年代就已发现 DNA 复制位点和参与 DNA 复制的酶类如 DNA 拓扑异构酶 I、引物酶、DNA 多聚酶以及 DNA 损伤修复的酶类等均是核基质蛋白或核基质结合蛋白<sup>[42-51]</sup>, DNA 模板和 DNA 复制相关的酶在核基质上组装成 DNA 复制复合体进行 DNA 复制, 核基质是 DNA 复制的空间支架, DNA 聚合酶等与核基质有特异的结合位点, 通过结合于核基质而被激活, 从而促使 DNA 复制, 使细胞周期得以进行, DNA 复制复合物与核基质的结合是 DNA 精确高效复制所必需的。新合成的 DNA 分子结合在核基质上, 随着细胞周期的进行, 核基质的部分结构组分组装成染色体支架, 参与染色体的构建。调控细胞周期的关键调控因子如抑癌基因产物 Rb、p21、p53 等是核基质蛋白或核基质结合蛋白<sup>[52-57]</sup>, 细胞周期调控因子与核基质的结合对细胞周期进程具有决定



Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to [etd@xmu.edu.cn](mailto:etd@xmu.edu.cn) for delivery details.

厦门大学博硕士学位论文摘要库