

泛素连接酶 E3

杨东叶 刘凯于 余泽华*

(华中师范大学昆虫学研究所, 武汉 430079)

摘要 蛋白质的泛素化修饰具有高度的特异性, 它参与调节细胞内许多的生理活动。蛋白质的泛素化修饰涉及一系列的酶参与反应, 包括泛素激活酶 E1、结合酶 E2 以及连接酶 E3。而其中泛素连接酶 E3 对靶蛋白的特异性识别起关键作用。泛素连接酶 E3 主要由 HECT 结构域家族、RING 结构域家族和 U-box 结构域家族组成。现对泛素连接酶 E3 的分类、结构及其对靶蛋白的识别机制等进行综述。

关键词 泛素; 泛素连接酶; HECT 结构域; RING 结构域; U-box 结构域

泛素蛋白酶体途径是目前已知的所有真核生物体内具有高度选择性的最为重要的蛋白质降解途径, 因此有关泛素化途径的研究于 2004 年获得诺贝尔化学奖。泛素化修饰涉及泛素激活酶 E1、结合酶 E2 和泛素连接酶 E3 的一系列反应: 首先在 ATP 供能的情况下泛素激活酶 E1 激活泛素, 然后将其转移到泛素结合酶 E2 上通过硫酯键与 E2 的活性位点的 Cys 相连。E2 可以直接将泛素转移到靶蛋白的 Lys 残基上, 但一般靶蛋白的泛素化需要一个特异的泛素连接酶 E3。根据 E3 与底物的相对比例可以将底物单泛素化修饰和多聚泛素化修饰^[1]。多聚泛素化修饰的靶蛋白一般被 26S 的蛋白酶体所降解此途径被称为泛素蛋白酶体途径, 简称泛素化途径。多聚泛素化修饰的靶蛋白(如变性、错误折叠或过量表达的蛋白质以及细胞中的许多调控蛋白)可以通过泛素化途径被降解从而对细胞周期调控、胞吞作用、信号转导、DNA 修复、蛋白质的质量控制(例如 Bsd2 在膜蛋白的质量控制方面具有重要作用)^[2]、细胞凋亡等过程具有重要的作用^[3,4]。单泛素化修饰是一种调节信号可以引起靶蛋白的活性、定位以及蛋白质结构的改变从而对蛋白质的胞吞途径、膜泡的出芽、组蛋白的修饰、基因的转录以及蛋白质核内的定位进行调节^[5]。单独的泛素本身并没有任何生物功能, 它只是一种分子标记蛋白, 发挥作用必须在 ATP 提供能量的前提下依靠泛素途径的相关酶类及蛋白酶体。Guarino 等^[6]在杆状病毒中也发现了病毒编码的泛素, 但与真核细胞中不同的是泛素在杆状病毒中以磷脂化的形式存在于出芽型病毒粒子囊膜的内表面。杆状病毒中泛素的功能目前尚不清楚, 据推

测可能与病毒粒子的组装和出芽有关^[7]。真核细胞中泛素化修饰后的靶蛋白可能被降解、可能被转移到细胞或细胞外的特定部位, 也有可能导导致靶蛋白的功能发生变化, 这主要取决于靶蛋白所加的泛素链的结构, 以及泛素链的长短^[8]。因此蛋白质的泛素标签并不一定是一个死亡信号, 人们现在提出了用蛋白质翻译后的泛素化修饰这个术语来准确地描述泛素连接到靶蛋白的这一生物事件^[9]。泛素蛋白酶体途径可分为三步: (1)靶蛋白的识别。(2)将泛素连接到靶蛋白的特定位点。(3)通过 26S 蛋白酶体或者溶酶体的作用执行其相应的生理功能。泛素连接酶 E3 决定靶蛋白的特异性识别, 在泛素途径中具有重要的作用。

泛素连接酶 E3 通过调控调节蛋白的泛素化过程参与细胞内的多种生理过程。所有的 E3 都具有连接靶蛋白和特定 E2 的能力。蛋白质特定的翻译后的修饰经常作为其相应的泛素连接酶 E3 识别的标志。例如: 泛素连接酶 SCF^{Cdc4} 识别细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶 CDK(cyclin-dependent kinase)抑制子 Sic1 时就需要 Sic1 在其特定位点的磷酸化, 否则不能被 E3 中的 SCF^{Cdc4} 识别从而不能通过泛素途径降解。这可能导致生物体不能对细胞周期进行精确调控, 引起某些细胞组织或器官发生癌变^[10]。现在发现鉴定的泛素连接酶 E3 主要有两大类: HECT 结构域家族和 RING 结构域家族, 最近又发现了一类新的 E3 家族:

收稿日期: 2004-12-02 接受日期: 2005-02-02

国家自然科学基金资助项目(No.39870039)

* 通讯作者。Tel: 027-67867226; Fax: 027-67868800; E-mail:

zehuayu@sohu.com

U-box 蛋白家族。HECT 结构域主要是通过泛素形成催化作用所必需的硫酯键发挥作用, 而 RING 结构域为 E2 和底物提供居留位点从而使 E2 催化泛素转移到底物上。

1 HECT 结构域家族的泛素连接酶 E3

HECT 结构域(homologous to E6-AP C terminus, HECT)家族的泛素连接酶 E3s 是目前所知的唯一的可以和泛素形成硫酯键中间体的泛素连接酶, 并且它可以直接催化靶蛋白的泛素化。HECT E3s 有一个分子量大约为 40 kDa 的具有保守性的羧基末端催化结构域, 即 HECT 结构域。HECT E3s 的 N 末端不具有保守性, 并且 N 末端决定了底物的特异性识别。例如 E6AP 识别 HPV E6 和 p53 就需要其一段大约 200 个氨基酸左右的特定的 N 端序列^[11]。HECT 结构域至少具有四种生物学功能: (1) 通过其连接特定 E2s。(2) 它接受来自于 E2s 的泛素, 并且通过它的 Cys 活性位点与泛素形成通过硫酯键连接的中间体。(3) 其通过催化泛素与底物上 Lys 侧链的 ϵ -氨基形成异肽键从而将泛素转移到靶蛋白上。(4) 它负责转移泛素到正在延长的多泛素链末端从而延长泛素链^[12]。与 HECT E3 相对应的 E2s 构成一个亚家族, 在此亚家族内每一 E2 成员都对特定的 HECT E3s 有偏爱性, 这归因于 E2 和 HECT 结构域的特异性。

1.1 HECT E3s 的结构

HECT E3s 中 E6AP 结构最为典型。HECT E3s 中的 HECT 结构域有两个通过一很小的分界面松散地组装在一起的结构构成, 并且两部分之间通过一个由 3 个氨基酸残基组成的铰链连接在一起。HECT 结构域的 N 端部分比较大(氨基酸残基: 495~737), 而且大部分区域为一个细长的 α 螺旋结构。N 端部分还有一个 80 个氨基酸残基左右的疏水性的凹槽亚结构域, 此凹槽亚结构域有它自己的疏水性核心, 并且通过一个疏水性界面和两个连接器(氨基酸 621~622 和 702~704)与 N 端的其他部分相连。此凹槽的氨基酸残基呈中等程度保守性, 但在所有 HECT E3s 中必须保持其疏水性性质。HECT 结构域的 C 端部分比较小(氨基酸残基: 741~852), 具有一个 α/β 结构并且含有与泛素通过硫酯键相连的催化活性位点 Cys820。Cys820 定位在位于 C 端裂片的 S9 和 S10 的 β 链中间的一个由 4 个活性位点氨基酸残基(Thr19、Cys820、Phe821 和 Asn822)组成的环(即活性环)的中间, 活性环的 4 个氨基酸残基在结

构域相互组合时发挥作用, 或者通过形成氢键或者通过范德华力与 HECT 结构域的 N 端部分发生作用。但活性环与 N 端部分之间的作用被一具有溶解力的通道在 N-C 铰链处隔开, 铰链通过非共价键使 HECT 结构域的两部分相互联系, 其中涉及到的氨基酸残基(Asn603、Ile605、Pro793 和 Val794)具有部分保守性。活性环具有比较高的保守性。HECT 结构域的 N 端和 C 端两部分之间有一个比较宽的裂缝。N 端裂片的靠近裂缝的部分主要是由呈极性和带电荷(总体带负电荷)的氨基酸残基组成, 并且其中部分氨基酸残基 Arg506、Glu539、Glu550 和 Asp607 具有非常高的保守性, 任何一个氨基酸残基的突变都会导致与泛素形成硫酯键的能力降低达 90% 以上。而 C 端裂片靠近裂缝的部分是由一些保守的疏水性氨基酸组成, 例如: Phe785, Leu814, Pro815, Ala842 和 Phe849。E6AP 的最后 6 个氨基酸残基(包括 Phe)的删除会导致泛素和底物之间异肽键的形成能力的消失, 但对泛素和 HECT E3s 间通过硫酯键联接的中间体形成影响不大^[13]。

1.2 HECT E3s 的可能作用机制

UbcH7 是与 E6AP 相结合的 E2。UbcH7 通过 N 端的 α 螺旋和 β 折叠片层结构一端的环与 HECT 结构域 N 端部分的疏水性的凹槽亚结构域相连, 并且只有在 HECT 特异性的 E2 亚家族中具有保守性的 Phe63 连接到此凹槽的中心。已有实验证明了此保守性的 Phe63 决定了 HECT 特异性的 E2 亚家族中的 E2 对 HECT E3s 的特异性^[14]。HECT 结构域的 N 端部分具有保守性, 因为此部分在 HECT E3 催化其与泛素形成硫酯键所需要的。HECT 结构域的 N 端部分具有保守性, 因为 C 端部分的氨基酸残基对于催化泛素与 HECT E3 之间形成异肽键的酶活性具有重要作用。HECT 结构域中具有高度保守性的活性环在 N-C 界面处的连接对 HECT E3s 催化自身和泛素形成通过硫酯键联接的中间体具有重要作用^[15]。

2 Ring 结构域家族的泛素连接酶 E3

缺乏 HECT 结构域的 E3s 在亚基组成和氨基酸序列上是多样的, 但大部分含有与 E2 相连的 RING 结构域。RING 结构域家族最典型的特点是具有环指结构域(Ring finger domain), RING 结构域是此家族具有泛素连接酶作用的重要因素。RINGE3s 中 RING 结构域的氨基酸序列为: Cys-X₂-Cys-X_n-Cys-X₁₋₃-His-X₂₋₃-Cys-X₂-Cys-X_n-Cys-X₂-Cys(C₂HC₄),

并且每一环指结构域连有两个锌离子。RING E3s 的 E3 活性依赖于环指结构域,并通过其与泛素结合酶 E2 相连。以前曾有研究表明 RING 结构域家族的 E3 (RING E3s)别构激活泛素结合酶 E2 从而促进由 E2 直接催化的底物 Lys 残基的泛素化^[16]。但在与 c-Cbl 相对应的泛素结合酶 UbcH7 结构上并没有显著的构象变化, UbcH7 的活性位点 Cys 与 RING 结构域的氨基酸残基之间的距离最近为 15 Å, 表明 RING 结构域不可能提供与 E2 的 Cys 反应的位点, 但并不排除 c-Cbl 可能诱导 E2 的构象变化或者对 E2 与泛素相连发挥其他作用。RING E3s 家族包括大量成员, 如: 原癌基因 c-Cbl、SCF、APC 和一些 IAP 家族成员等。现以原癌基因 c-Cbl 为例阐明其结构及其与 E2 的相互作用。

2.1 RING E3s 的结构

c-Cbl 在与相应的 E2 发生作用时主要有两部分发生作用, 即酪氨酸激酶结合结构域(tyrosine kinase binding domain, TKB 结构域)和 RING 结构域。TKB 结构域有 1 个 4H(four-helix bundle), 2 个 EF 手形结构域和 1 个 SH₂ 结构域^[17]。RING 结构域有 1 个 3 条链组成的 β 折叠片层、1 个 α 螺旋和两个大环构成, RING 结构域通过与两个锌离子螯合稳定其结构。RING 结构域通过氢键和范德华作用锚定在 TKB 结构域的 4H 束上, 其中涉及 RING 结构域中的 7 个氨基酸残基和 4H 束中的 11 个氨基酸残基, 这些氨基酸残基大都具有保守性, 暗示了两个结构域之间相对精确的排布对其行使酶的功能具有重要作用。TKB 和 RING 结构域之间通过一个具保守性的大约 40 个氨基酸残基的间插序列(被称做连接子)相连, 此连接子属于 TKB 结构域的一整合部分, 在 c-Cbl 的结构方面有重要作用, 并且已有实验证明了连接子和 TKB 界面的完整性对 c-Cbl 的 E3 活性是必须的^[18]。在 c-Cbl 中 RING 结构域和连接子的螺旋结构与 E2 相连, 但主要依靠 RING 结构域与 E2 相连^[19]。RING 结构域中有一个由它的 α 螺旋和两个与锌离子螯合的环构成的浅槽, 与 E2 的大部分联系都是在此凹槽处发生。但连接子的螺旋结构通过界面含有的呈极性的氨基酸残基和带电荷的氨基酸残基与 E2 的特定氨基酸形成分子间的氢键, 并且连接子也与 E2 发生相互作用^[20], 这可能帮助解释了某些 RING E3s 与 E2 相连还需要一些多肽链的辅助。目前已经发现 c-Cbl 和其相对应的 E2 的特异性主要取决于 c-Cbl 的 Trp408 和 Ile383 以及其对应的 E2 的 Phe63^[21]。因此

相对应于 c-Cbl 的 Trp408 和 Ile383 和 E2 的 Phe63 位置的氨基酸残基侧链的性质决定了 RING E3s 对特定 E2 的偏爱性^[22]。尽管 RING E3s 中 RING 结构域是泛素连接酶活性所必需的, 但并不是所有含有 RING 结构域的蛋白质都具有 RING E3 的活性。例如: 家蚕核多角体病毒中有 6 种编码含有 RING 结构域的蛋白质, 但只有其中的 3 种被证明具有 RING E3 活性。另外 3 种无活性原因可能是因为其 RING 结构域中无与 E2 连接所需要的凹槽结构^[23]。并且此实验组还证明了锌离子是 RING E3s 具酶活性所必需的, 因为环指结构域维持其特定的构象需要锌离子。

2.2 RING E3s 的可能作用机制

RING 家族 E3-E2 复合物的作用机制还不是很清楚, 人们曾经认为 RING E3s 通过别构激活泛素结合酶 E2 从而促进由 E2 直接催化的底物 Lys 残基的泛素化, 但在与 c-Cbl 相对应的泛素结合酶 UbcH7 结构上并没有显著的构象变化。RING E3s 的一功能是招募 E2 和底物, 因此它可以通过增加 E2 周围底物的有效浓度促进底物的泛素化。因此人们提出了一假说, 认为 E2 在其 E3 连接部位精确安置对 E3 的活性有重要作用。目前已有很多实验表明 RING E3s 的功能可能不只是招募 E2 和底物, 也可能对底物泛素化位点的选择有作用, 即 RING E3 作为骨架使 E2 和底物达到最佳定位以便完成泛素由 E2 转移到底物特定定位点的修饰。

3 U-box 结构域家族的泛素连接酶 E3 结构特点及其可能作用机制

U-box 家族的泛素连接酶 E3 是真核细胞蛋白质翻译后质量控制所必需的。此类蛋白质的 C 端都包含一个大约 70 个氨基酸残基的从酵母菌到人类具保守性的 U-box 结构域, U-box 的三维结构类似于 RING 结构域家族泛素连接酶 E3s 的 RING 结构域, 是此类型的泛素连接酶活性所必需的。U-box 蛋白家族的泛素连接酶 E3 开始被认为是一个多聚泛素链的装配因子 E4, 在与 E1、E2 和 E3 的共同作用下催化靶蛋白多聚泛素链的形成^[24]。后来被证明是泛素连接酶 E3 的一种新的类型, 而其促进多聚泛素链的装配反应了特定泛素连接酶 E3 的酶活性。U-box 家族的泛素连接酶 E3 的作用机制开始认为和 Hect 家族的作用机制类似: 通过 U-box domain 与泛素结合酶 E2 相连, 然后与泛素形成通过硫酯键结合的中间复合体, 最后催化靶蛋白的多聚泛素化修饰。但是

此家族 E3 的 U-box 结构域内部没有保守的 Cys 残基, 甚至此家族的有些成员在 U-box 结构域中根本不含任何 Cys 残基。因此这种作用机制不成立。事实上此蛋白质家族是通过 U-box 结构域与泛素结合酶 E2 相互作用从而将泛素直接从泛素结合酶 E2 转移到靶蛋白将其泛素化修饰^[25]。实验发现所有哺乳动物类型的 U-box 蛋白都与分子伴侣或分子伴侣协作因子相互作用, 例如: 此家族的泛素连接酶 CHIP 可以与 Hsc/Hsp70 相互作用。说明 U-box 结构域 E3s 可能通过与分子伴侣发生作用来识别未折叠或错误折叠的蛋白质。U-box 结构域 E3s 作为受体调节未折叠或错误折叠的蛋白质降解, 从而对蛋白质的质量控制起着重要作用^[26]。

4 识别靶蛋白的机制

靶蛋白通过被泛素途径的酶 E2 或 E3 识别而被泛素化修饰, 通常是通过识别靶蛋白的特定 Lys 残基而将泛素连接到靶蛋白上。有时对靶蛋白的识别还需要特定位点的磷酸化并且要达到一定的磷酸化阈值。除此之外还有另外两种识别机制, 即 N-end 规则和一种新的区别于 N-end 规则的 N 端氨基酸残基识别机制。N-end 规则一般是针对于不稳定的蛋白质而言(若 N 端第一个氨基酸是 Phe、Leu、Trp、Tyr、Ile、Arg、Lys 和 His 等时此蛋白质为不稳定蛋白质)^[27], 泛素系统识别靶蛋白 N 端的不稳定氨基酸, 然后将泛素连接到靶蛋白特定或非特定的 Lys 残基的 ϵ 氨基基团上。区别于 N-end 规则的 N 端氨基酸残基识别机制一般是针对于某些 N 端并不是不稳定氨基酸残基的靶蛋白, 泛素系统识别靶蛋白 N 端氨基酸序列蕴涵的泛素化修饰信息从而将靶蛋白泛素化标记。对于此种识别机制, Lys 残基不是必须, 靶蛋白中所有 Lys 残基被剔除后仍然被泛素化修饰降解, 但与野生型相比泛素化修饰率偏低; 与此相对应的是 N 端氨基酸残基的去除则导致此蛋白质不能被泛素化修饰。此结果说明了此种识别机制中是 N 端氨基酸残基而不是靶蛋白中的 Lys 残基决定了靶蛋白的泛素化修饰。但保留靶蛋白的 N 端氨基酸残基而将 N 端氨基酸序列中的一个或某几个氨基酸残基替换也会导致靶蛋白不能被泛素化修饰^[28], 此结果说明了是 N 端氨基酸序列而不是 N 端第一个氨基酸蕴涵了靶蛋白的泛素化修饰信息。通常靶蛋

白的特异性是由 E2 或 E3 决定的, 但现在发现多聚泛素链连接蛋白(multiubiquitin chain binding proteins, MCBPs)可以将靶蛋白招募到蛋白酶体, 并且对泛素蛋白酶系统特异性选择靶蛋白起一定作用^[29]。

5 展望

泛素连接酶 E3 在调节许多生物过程中起着重要作用, 其异常表达经常导致某些疾病的发生。例如由禁食、癌等系统疾病引起的骨骼肌萎缩即是由于与肌肉萎缩有关的泛素连接酶 atrogin-1 被异常诱导所引起的^[30]。E3 决定了泛素途径底物的特异性。制药行业利用泛素连接酶 E3 的这些性质选择 E3 作为药物靶点, 希望能够通过调控泛素途径对某些疾病进行治疗。随着生物技术不断发展, 泛素连接酶 E3 的作用机制将逐步阐明, 某些顽疾从分子水平上得到治疗将不再是梦想。

参考文献 (References)

- [1] Li M *et al. Science*, 2003, **302**: 1972
- [2] Hettema EH *et al. EMBO J*, 2004, **23**: 1279
- [3] Pickart CM. *Trends Biochem Sci*, 2000, **25**: 544
- [4] Shih SC *et al. EMBO J*, 2000, **19**: 187
- [5] Shih SC *et al. EMBO J*, 2003, **22**: 1273
- [6] Guarino LA *et al. Cell*, 1995, **80**: 301
- [7] Reilly LM *et al. Virology*, 1996, **218**: 243
- [8] Hicke L. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, **2**: 195
- [9] Prag G *et al. Cell*, 2003, **113**: 609
- [10] Orlicky S *et al. Cell*, 2003, **112**: 243
- [11] Huibregtse M *et al. Mol Cell Biol*, 1993, **13**: 775
- [12] Wang G *et al. Mol Cell Biol*, 1999, **19**: 342
- [13] Huibregtse JM *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, **92**: 2563
- [14] Nuber U *et al. J Biol Chem*, 1999, **274**: 7576
- [15] Huang L *et al. Science*, 1999, **286**: 1321
- [16] Skowyra D *et al. Science*, 1999, **284**: 662
- [17] Meng W *et al. Nature*, 1999, **398**: 84
- [18] Andoniu CE *et al. EMBO J*, 1994, **13**: 4515
- [19] Yokouchi M *et al. J Biol Chem*, 1999, **274**: 31707
- [20] Xie Y *et al. EMBO J*, 1999, **18**: 6832
- [21] Joazeiro CA *et al. Science*, 1999, **286**: 309
- [22] Zheng N *et al. Cell*, 2000, **102**: 533
- [23] Imai N *et al. J Virol*, 2003, **77**: 923
- [24] Koegl M *et al. Cell*, 1999, **96**: 635
- [25] Hatakeyama S *et al. J Biol Chem*, 2001, **276**: 33111
- [26] Hatakeyama S *et al. Genes Cells*, 2004, **9**: 533
- [27] 翟中和等。《细胞生物学》, 北京: 高等教育出版社, 2000, 162
- [28] Bloom J *et al. Cell*, 2003, **115**: 71
- [29] Verma R *et al. Cell*, 2004, **118**: 99
- [30] Sandri M *et al. Cell*, 2004, **117**: 399

Ubiquitin Ligase E3

Dong-Ye Yang, Kai-Yu Liu, Ze-Hua Yu*

(Institute of Entomology, Central China Normal University, Wuhan 430079, China)

Abstract Ubiquitination of protein is high selective and very important in regulating various cellular processes. Ubiquitination involves the successive actions of the ubiquitin-activating enzyme(E1), ubiquitin-conjugating enzyme(E2), and ubiquitin-protein ligase enzyme(E3). E3 is most directly responsible for substrate recognition. It contains three members, including HECT domain E3, RING domain E3, and U-box domain E3. Here, we summarize the classification, the structure and the mechanism of substrate recognition of ubiquitin-protein ligase enzyme (E3).

Key words ubiquitin; ubiquitin ligase; HECT domain; RING domain; U-box domain

Received: December 2, 2004 Accepted: February 2, 2005

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.39870039)

*Corresponding author. Tel: 86-27-67867226; Fax: 86-27-67868800; E-mail: zehuayu@sohu.com

南方医科大学珠江医院肿瘤中心

Oncology Center, Zhujiang Hospital, The Southern Medical University

南方医科大学附属珠江医院肿瘤中心(原第一军医大学全军肿瘤中心)国家肿瘤学硕士学位授权学科,肿瘤学博士培训点,肿瘤学博士后临床工作站。中心现有教授3名,副教授4人,博士10人,硕士12人,博士后3名。拥有床位100张,设有空气层流治疗室,适形放疗中心和大学重点专业实验室。拥有国际上先进的流式细胞仪、血细胞分离机、程序降温仪、造血干细胞保存装置,在亚洲率先引进氩氦刀靶向治疗技术;较早安装了伽玛刀、光子刀、射频热疗、激光治疗,微波治疗,直线加速器等先进的肿瘤治疗设备。2000年以来中心先后被指定为国际生物治疗协会亚洲培训中心;中国人民解放军肿瘤诊治中心;中国生物医学工程肿瘤靶向治疗技术中心;国际氩氦靶向治疗中心。中心承担和完成了国家863、国家自然科学基金、广东省及军队重点课题15项。申请专利5项。中心主任张积仁教授担任国际生物治疗学会副主席;国际肿瘤标志学会科学顾问;全军肿瘤专业委员会主任委员;中国生物医学工程学会肿瘤靶向治疗技术分会主任委员;中国细胞生物学会和中华肿瘤学会常务理事;广东省细胞生物学会理事长。获国家、军队和省科技成果二等奖3项。

珠江医院肿瘤中心临床开展了细胞免疫治疗、基因治疗、介入治疗、生物靶向治疗、靶向热疗、适型放疗、氩氦靶向治疗等先进治疗技术。在国内率先开展肿瘤精确治疗的临床研究;开展造血干细胞移植联合大剂量化疗治疗中晚期肿瘤;B7基因转移及联合T淋巴细胞回输治疗原发性和转移性肝癌;异基因T细胞克隆和移植治疗鼻咽癌;世界上率先开展经皮穿刺氩氦靶向治疗肝癌、肺癌及立体定向氩氦靶向治疗脑肿瘤新技术;在临床上较早实施了国际先进的规范化治疗、综合治疗和精确化疗方案,取得了满意的临床疗效。

目前中心已聘请奥地利维也纳大学、美国加州大学、加拿大渥太华大学、意大利米兰肿瘤研究所、英国剑桥大学、香港大学等20余名专家为中心的学术顾问,并建立了协作关系。