

科研综述



β -catenin、CDK8、E2F1

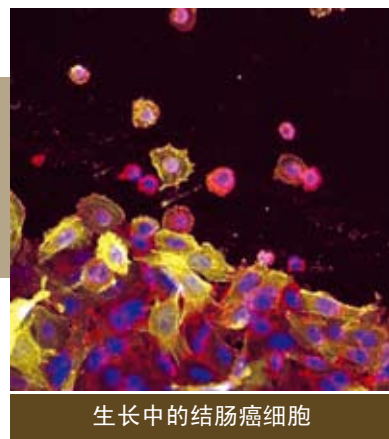
三者与结肠癌的关系

细胞周期依赖性蛋白激酶8（CDK8）与E2F1在调节 β -连锁蛋白（ β -catenin）介导的基因转录作用中起着截然相反的作用。

在大部分结肠癌患者中，WNT- β -catenin信号通路的活性都异常升高。WNT分子负责帮

助 β -catenin转移进入细胞核，在核内 β -catenin与转录因子TCF结合并促进TCF发挥促转录作用。刊登在《自然》（*nature*）杂志上的两篇论文深入阐述了 β -catenin/TCF在结肠癌中促进转录的作用机制。William Hahn等人发现，在 β -catenin介导的原癌基因激活机制中必须要有CDK8的参与。然而Nicholas Dyson等人却发现转录因子E2F1可以下调 β -catenin的活性，不过这种下调作用可以被抑癌基因Rb以及CDK8所抑制。

Hahn等人是在研究结肠癌时通过筛选哪些蛋白质因子具有调控 β -catenin的作用时发现CDK8因子的作用的。他们发现在没有CDK8分子共同存在的条件下， β -catenin介导的转录活性也降低了，而在CDK8分子过表达时则可以诱导原癌基因的激活。他们又进一步使用没有激酶活性的CDK8



生长中的结肠癌细胞

突变体蛋白进行了研究，结果发现该突变体蛋白不能促进 β -catenin介导的原癌基因激活作用，所以CDK8分子的激酶活性对于发挥 β -catenin转录因子的作用来说是至关重要的。

CDK8通过交联转录因子以及RNA聚合酶II的方式来实现其促转录作用。染色质免疫沉淀分析（Chromatin immunoprecipitation）发现，CDK8可以与原癌基因的启动子cMYC结合，同时cMYC也是 β -catenin/TCF的结合位点。在没有CDK8分子存在的条件下， β -catenin也无法与cMYC启动子结合，相比之下即使TCF基因显性失活（dominant-negative）也只能部分抑制CDK8的促原癌基因激活作用。这说明除了 β -catenin之外，CDK8还有其它的作用靶点。

Dyson等人在研究果蝇时发现了一条E2F1/ β -catenin信号通路。他们发现果蝇的 β -catenin和TCF同系物可以共同抑制E2F1诱导的细胞凋亡作用。使用Saos2骨癌细胞系(Saos2 osteocarcinoma cell line)研究发现,是E2F1而不是其它的E2F激活物可以抑制 β -catenin组成性激活突变体(constitutively active β -catenin mutant)的转录活性。此外,外源性表达(exogenous expression)E2F1分子可以从RNA水平和蛋白质水平抑制cMYC的表达。有趣的是,E2F1还能上调可促进 β -catenin降解的分子的表达,例如AXIN1/2分子与SIAH1分子。

抑癌基因Rb产物能抑制E2F分子作用,妨碍细胞周期的进行。不过在很多人患癌症时Rb基因都是失活的,但是在结肠癌患者中,Rb基因的拷贝数反而会增多,这表明在结肠癌患者中Rb基因因为抑制了E2F1分子的活性,从而增强了 β -catenin分子的活性。实际上,去除Rb蛋白可以阻断 β -catenin介导的转录活性,从而可以抑制

结肠癌细胞的增殖,但这种情况可以在试验中被外源性表达的 β -catenin组成性激活突变体给逆转。

让人感兴趣的是,CDK8分子在体外可以与磷酸化的E2F1分子作用形成CDK8/E2F1复合体,该复合体进而与cMYC启动子结合。CDK8分子也能妨碍E2F1分子对 β -catenin及其激酶活性促转录作用的抑制作用。

结合这两篇论文我们发现,CDK8分子与E2F1分子在调节 β -catenin介导的基因转录作用中具有截然相反的作用。因此我们发现了结肠癌中一条新的作用机制,即CDK8分子水平的升高可以影响E2F1分子介导的下调 β -catenin分子的作用机制。所以,可以设计出一种新的针对CDK8分子的药物,进而可以促进E2F1分子的活性,下调 β -catenin分子的表达,抑制原癌基因激活。这极有可能成为一种新的治疗结肠癌的药物。

原文检索: <http://www.signaling-gateway.org/update/featured/>

筱玥/编译

小词典

β -catenin:

β -连锁蛋白。它是一种多功能的蛋白质,广泛存在于细胞膜、细胞质及细胞核内。在细胞连接处,细胞膜上的 β -catenin与钙粘素相互作用,参与形成粘合带,而游离的 β -catenin可进入细胞核,调节基因表达。 β -catenin在调节细胞粘附和信号转导方面起着关键性作用,并且在细胞的形成、增殖和分化中扮演着重要角色。在很多肿瘤中, β -catenin的过表达是肿瘤转移的标志。

翻译后修饰:

使用抗体区分蛋白质不同的多泛素化修饰

使用能区分出泛素是与63位赖氨酸(Lys-63-linked)相连还是与第48位赖氨酸相连(Lys-48-linked)的抗体进行研究发现,对靶蛋白进行不同的多泛素化修饰可能是体内存在的一种限制信号通路过度作用的机制。

泛

素化是通过将泛素与蛋白质连接进而调节体内不同的生化过程,63位赖氨酸的多泛素化通常都与信号通路有关,而48位赖氨酸的多泛素化通

常都与蛋白降解有关。不过由于试验技术的限制,一直没能区分出蛋白质63位赖氨酸泛素化后和48位赖氨酸泛素化后的细微区别。使用由Newton等人研制的能区分不同泛素化作用的抗体,现在我