

肿瘤抑制蛋白新发现

驱动蛋白家族成员1B (KIF1B) 在神经生长因子缺乏条件下能诱导神经细胞凋亡，且该蛋白在多种类型的神经瘤中都表达缺失。

由于在神经源性肿瘤等多种肿瘤中都发现1号染色体短臂3区6带 (1p36) 会发生缺失，研究人员推测该染色体区域包含了一个或更多的肿瘤抑制基因。Susan Schlisio、Bill Kaelin等人鉴定了一个候选肿瘤抑制基因——编码驱动蛋白的KIF1B。

接下来，该篇文章的作者筛选了一批具有抑制EGLN3诱导细胞凋亡功能的短发夹RNA (short hairpin RNA, shRNA)。在这批shRNA中，研究人员鉴定出一个能靶向作用于驱动蛋白3家族成员KIF1B的 β 剪接体。许多证据都表明KIF1B β 是EGLN3的一个下游蛋白。例如，KIF1B β 是神经生长因子饥饿条件下EGLN3诱导细胞凋亡过程中一个必不可少的蛋白，而且表达外源KIF1B β 同样也能够诱导细胞凋亡。EGLN3应该是以一种转录后调控 (post-translational) 的模式调节KIF1B β 的表达

的，但是这一调节过程是否通过羟基化来进行还有待于进一步研究。

由于KIF1B β 既具有诱导细胞凋亡能力又位于1p36区域，研究人员推测其很可能是一个肿瘤抑制蛋白，但是有没

有人类肿瘤实验证据来支持这一推测呢？在111例神经母细胞瘤 (neuroblastomas) 中44例为染色体1p缺失杂合体，而在52例嗜铬细胞瘤 (pheochromocytomas) 及14例髓母细胞瘤 (medulloblastomas) 中3例神经母细胞瘤、2例嗜铬细胞瘤及1例髓母细胞瘤患者存在KIF1B基因错义突变。其中，在那一例髓母细胞瘤患者体内发现的KIF1B β 基因突变是肿瘤特异性 (偶发性的) 突变，而其它五例则是种系遗传突变。包含种系突变的部分肿瘤会缺失剩余的野生型KIF1B等位基因，但其它类型肿瘤则不会。与表达野生型KIF1B β 的神经细胞相比，在大鼠交感神经细胞中表达突变型KIF1B β 并不能诱导细胞凋亡的发生，这表明这些突变对KIF1B β 功能产生了重要影响。

在神经系统发育阶段，机体会产生一些多余的神经细胞，继而通过生长因子竞争，包括神经生长因子，来诱导细胞凋亡从而将这部分多余的细胞清除。这些证据表明KIF1B β 功能的部分缺失能够在发育阶段保护神经母细胞，使其不发生细胞凋亡，这很可能会导致嗜铬细胞瘤或神经母细胞瘤等神经细胞肿瘤的发生。尽管对于KIF1B β 的功能已经有了一定认识，但仍需要进一步的研究以深入了解KIF1B β 诱导细胞凋亡的机制及肿瘤细胞中KIF1B β 发生功能失调的机制和几率。



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



知易行难/编译

小词典

错义突变:是编码某种氨基酸的密码子经碱基替换以后，变成编码另一种氨基酸的密码子，从而使多肽链的氨基酸种类和序列发生改变。错义突变的结果通常能使多肽链丧失原有功能，许多蛋白质的异常就是由错义突变引起的。