

Ras蛋白在结肠癌中功能

的新发现

Ras蛋白的两种活化形式N-Ras和K-Ras在结肠癌（colon cancer）中行使着不同的功能：K-Ras促进细胞的增殖并抑制细胞分化，而N-Ras则保护细胞，使其不易因化学因素诱导而发生细胞凋亡。

世界范围内有近10%的人是结肠癌患者，其中相当一部分患者会表达突变激活的小GTP

酶——Ras。尽管K-Ras和N-Ras在序列和功能上有相似性，但二者之间还是有许多不同之处。例如K-Ras突变与早期细胞的恶性转化相关，而在肿瘤的晚期才能够检测到N-Ras的组成性活化。目前，研究人员还不清楚何种机制造成了两种Ras蛋白的功能差异。在《自然·遗传学》（*Nature Genetics*）中，Tyler Jacks等人研究了K-Ras和N-Ras的活化对结肠癌的影响，结果表明，这两种蛋白能够导致细胞产生不同的生理应答。

研究人员利用K-Ras和N-Ras在结肠上皮细胞内表达所需的特异内源性启动子构建了能够表达活化N-Ras（N-Ras^{G12D}）或K-Ras（K-Ras^{G12D}）的基因工程小鼠。在表达K-Ras^{G12D}的小鼠中能够检测到活化的Mek蛋白，而在表达N-Ras^{G12D}的小鼠中则不能检测到该蛋白的活性。此外，在所有Ras相关效应通路中，研究人员只发现了一种Ras效应蛋白——Akt在两种小鼠体内表达下调，而其余Ras效应蛋白表达无显著差异。尽管表达K-Ras会导致Mek依赖性细胞增生的发生，但是仅有N-Ras^{G12D}或K-Ras^{G12D}都不能成瘤。有趣的是，N-Ras^{G12D}能够帮助细胞抵抗化学药物导致的细胞凋亡，而K-Ras^{G12D}则不具有这种功能，该结果说明N-Ras很可能在肿瘤发生过程中同样抑制了细胞凋亡。

目前普遍认为结肠癌早期患者会出现结肠腺瘤性息肉病基因（adenomatous polyposis coli,

APC）缺失会阻碍肿瘤抑制蛋白的表达。科研人员发现在APC基因突变小鼠中表达K-Ras^{G12D}能够加速肿瘤的发展，而N-Ras^{G12D}则不具有这一能力。进一步分析后发现，这种加速生长的肿瘤细胞会表达一种未分化细胞的分子标志——Mcm6，以及一个暂未证实的肠表皮干细胞分子标志——Musashi-1（Msi1）。以上这些现象说明活化的K-Ras能够抑制细胞的分化，而且在临床结果中也发现K-Ras阳性肿瘤中的不完全分化区域会高表达癌相关蛋白β-catenin。

尽管利用药物抑制Mek活性能够使增生的结肠上皮细胞出现一定恢复，但该方法并不能抑制APC肿瘤抑制蛋白缺陷和K-Ras^{G12D}阳性小鼠体内肿瘤的发生，同时也不能在体外有效抑制人类结肠癌细胞的生长。研究人员深入研究，针对Ras的多个效应蛋白筛选了一大批小分子抑制剂，以期发现究竟哪一个Ras效应蛋白会导致肿瘤的发生。结果他们发现抑制Raf蛋白活性能够有效减慢细胞的生长速度，这提示Raf可能是K-Ras在体内诱导肿瘤发生的一个关键媒介分子。Raf蛋白有多个异构体，究竟是哪一个起着促进细胞增生的作用还有待于进一步研究；但是研究人员已经发现在一小群人类结肠癌患者中B-Raf发生了基因突变，同时该群病人体内的K-Ras却没有突变，这表明B-Raf是一个很重要的Raf异构体。

在本实验所采用的结肠癌小鼠模型中，实验人员证明了K-Ras能够促进细胞增殖和分化，而N-Ras则保护细胞使其不发生凋亡。Mek是Raf的一个下游蛋白，实验已经证明了在APC缺失又同时表达K-Ras^{G12D}的肿瘤细胞中抑制Mek不会对肿瘤细胞的生长产生显著影响，该结果说明是Raf其它下游信号通路参与了肿瘤的发生。由于Mek是一个已经被广泛证实了的Raf靶标，故我们应该对Mek不依赖信号通路在细胞增殖过程中所扮演角色进行更深入的研究。

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

知易行难/编译