

Cip/Kip 家族的独特成员——p57Kip2 的研究进展

P57Kip2: A distinctive member of Cip/Kip family

张也频 综述;章宗籍 审阅(昆明医学院 病理教研室,云南 昆明 650031)

[摘要] p57Kip2 属于细胞周期依赖激酶抑制因子(cyclin dependent kinases inhibitor,CKI)Cip/Kip 家族的成员之一,CKI 能竞争性地与细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin dependent kinase,CDK)结合抑制其活性,从而调整细胞周期。与家族其它成员相比,p57Kip2 在结构和功能有其特殊性。p57Kip2 通过多种机制参与肿瘤的发生、侵袭和转移过程,Cip/Kip 蛋白能在不同水平抑制 Rho/ROCK/LIM/cofilin 信号通路而参与肿瘤的形成、侵袭和转移,但在不同的细胞定位和调控下,p57Kip2 在肿瘤的侵袭和转移中扮演双重角色。p57Kip2 在细胞分化、凋亡上也具有重要作用,p57Kip2 的表达异常使细胞不分化和过度增殖而形成肿瘤,p57Kip2 在细胞凋亡中的作用也许可以作为肿瘤治疗的靶点。多功能的 p57Kip2 通过印记丢失、杂合性缺失、启动子甲基化、组蛋白去乙酰化和 microRNA 的调控等参与肿瘤形成的多个过程。本文就 p57Kip2 在以上几个方面的研究进展做一综述。

[关键词] 周期素依赖激酶抑制剂;肿瘤; p57Kip2

[中图分类号] R730.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2011)05-0574-07

肿瘤是正常细胞周期进程异常引起的细胞增殖失控。正常细胞周期是在正负因子调控下的同步过程,这些因子由细胞周期蛋白(cyclin)、细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin dependent kinase,CDK)和 CDK 抑制因子(CDK inhibitor,CKI)组成。Cyclin 与 CDK 以 cyclin-CDK 复合物的形式发挥作用,CKI 能竞争性地与 CDK 结合抑制其活性,从而调整细胞周期。CKI 分为两类:INK4(inhibitors of CDK4)和 Cip/Kip(CDK interacting protein/kinase inhibition protein)家族。前者包括 p16Ink4a、p15Ink4b、p18Ink4c 和 p19Ink4d,后者包括 p21Cip1、p27Kip1 和 p57Kip2。它们主要通过结合 cyclinD、E、A、B 和 CDK 的复合物,抑制复合物对 Rb 蛋白家族的 P107 和 P130 蛋白的磷酸化作用,E2F 因子不能释放,使细胞周期停滞在 G₁ 期^[1-2]。

p57Kip2 位于人染色体 11p15.5,p57Kip2 的表达不但有时空特异性还有器官和组织特异性,p57Kip2 的表达在胚胎、成年期和不同细胞周期阶段的表达是波动的,在胚胎所有主要器官高表达,而在成年期的一些器官如肝、脾等低表达或不能检出,成年期主要表达在骨骼肌、心、脑、肺、胰腺、睾丸、胎盘等。在细胞周期中,p57Kip2 通过在 G₁-S、G₂-M 周期转换中表达的波动调控细胞的增殖和分化,因此 p57Kip2 被认为是一个肿瘤抑制基因^[3]。最近研究表明^[4]p57Kip2 是一个多功能蛋白参与调控细胞多个过程,参与肿瘤的形成,但 p57Kip2 在肿瘤中的作用有正反不同的证据,在某些情况下,p57Kip2 具

有癌基因的作用。与其他 CKI 相比,p57Kip2 在结构上有特殊性,胚胎形成上具有不可替代的作用,并且在细胞分化、凋亡、迁移上也具有重要作用,使得对 p57Kip2 蛋白的研究得到更多的关注。本文就 p57Kip2 在以上几个方面的研究进展做一综述。

1 p57Kip2 蛋白的结构

p57Kip2 蛋白由 316 个氨基酸组成 3 个功能域(图 1),以往多关注 p57Kip2 蛋白 cyclin-CDK 抑制区,但是在部分贝-威综合症(Beckwith-Wiedemann Syndrome,BWS)患者的突变点在区域以外^[5],这说明在 cyclin-CDK 区域以外的 PAPA 区和 QT 区有重要功能。

Cip/Kip 蛋白家族成员在氨基端区域具有相当大的同源性,该区域即是 cyclin 和 CDK 结合区或抑制区。p57Kip2 该区域还包括一个 310 螺旋结构域,是抑制 cyclin A/CDK2 和 cyclin E/CDK2 必需的,该区域还能结合并抑制 cyclin E/CDK3、cyclin D2/CDK4 复合物的形成。但对 cyclin B/CDK1 D2/

[基金项目] 云南省应用研究基金资助项目(No.201000220)。Project supported by Applied Research Foundation of Yunnan Province(No.201000220)

[作者简介] 张也频(1970-),男,云南省楚雄市人,硕士,病理医师,主要从事肝癌病理学研究。E-mail:zyplhp@sina.com

[通信作者] 章宗籍(ZHANG Zong-ji, corresponding author),E-mail:zhzji@sina.com

CDK6 复合物抑制作用不明显,此外,p57Kip2 的 cyclin-CDK 抑制区和该蛋白的泛素化降解有关^[6-7]。PAPA 重复区:p57Kip2 结构中包含一个脯氨酸-丙氨酸交替重复(proline-alanine, PAPA)的区域及相应丝裂原相关蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAP)磷酸化位点,而 p21Cip1 和 p27Kip1 结构中并没有 PAPA 区域。推测 PAPA 结构赋予 p57Kip2 特定的蛋白间相互作用能力,影响到 p57Kip2 定位和作为 CKI 的功能^[8]。此外,p57Kip2 中心区域是与 LIM 激酶-1(LIM-1)作用的关键区,参与肿瘤细胞的迁移^[9]。

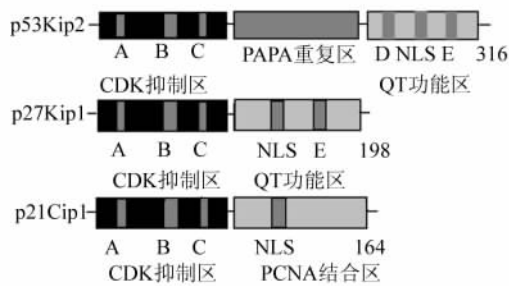


图1 p57Kip2 和 Cip/Kip 家族成员结构

A: cyclin 结合区;B: CDK 结合区;C: 310 helix region;
D: PCNA 结合区;E: CDK 磷酸化位点;NLS: 核定位点

羧基端:p57Kip2 和 p27Kip1, 不包括 p21Cip1, 都具有相似的羧基端序列,被称作 QT 区。该区域还包括三个结构域:核定位信号(nuclear localization signal, NLS)、一个增殖细胞核心抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)结合区域、CDK 磷酸化位点,该位点和邻近序列在 p57Kip2 和 p27Kip1 高度保守,而 p21Cip1 无该区域。p57Kip2 的 PCNA 结合区能与 PCNA 作用,分别在体外和体内实验中能阻止 DNA 的复制和 S 期的进入^[10]。NLS 与 p27Kip1 和 p57Kip2 的核内或胞质表达有关,过去认为 p57Kip2 蛋白是核内表达,但在各种组织、肿瘤和细胞系中发现 p57Kip2 可表达于细胞质,如食道癌、非小细胞肺癌、肝癌,其意义还不清楚^[11-13]。在一些 BWS 病例中有 p57Kip2 蛋白在胞质中堆积,而 NLS 缺如^[14],近来大量研究^[15]表明,癌细胞质中的 Cip/Kip 家族成员与肿瘤的侵袭和转移有关,p27Kip1 的 NLS(RKRPA 序列)与 p57Kip2 的 NLS(KRKR 序列)相似,p27Kip1 通过 Akt 磷酸化使 NLS 失活,导致 p27Kip1 定位于胞质中,具有癌基因的功能,并且 p27Kip1 定位于胞质是肿瘤预后不良的标志^[16]。p57Kip2 的 QT 区也有磷酸化位点,但还未证实磷酸

化能影响其 QT 区或改变 p57Kip2 蛋白的亚细胞定位。尽管如此,一些研究认为,p57Kip2 在细胞核和细胞质中扮演了完全不同的角色。

2 p57Kip2 调控异常在肿瘤中的作用

2.1 p57Kip2 与肿瘤的发生

p57Kip2 在肿瘤细胞的增殖中起着非常重要的作用,p57Kip2 缺乏将导致 S 期和 M 期的肿瘤细胞明显增加。并导致以下结果:cyclin D/CDK6 聚集抑制了 Rb 蛋白的活性,E2F 因子释放,E2F 应答基因转录激活,细胞增殖;cyclin E/CDK2 的持续激活促进 G₁ 期和 S 期的进程;cyclin A/CDK2 的持续激活增加了 cyclin A 的水平促进细胞进入 S 期^[17]。此外,在一些哺乳动物的高度分化的细胞中,p57Kip2 通过抑制 CDKs 参与了核内周期(endocycle)、无丝分裂和细胞融合产生多核巨细胞^[18]。有报道^[11]在肺癌、胰腺癌、肝癌中 p57Kip2 表达减少同时伴有 PCNA 的过表达,说明 p57Kip2 与上述肿瘤的发生和进展有关。

2.2 p57Kip2 和肿瘤的侵袭、转移

肿瘤的侵袭和转移与细胞的迁移调控异常有关,其中 Rho 家族是重要的调控因子^[19]。研究^[20]表明 Rho 和 CKIs 存在负反馈调节;Rho 通路控制 CKIs 的活动和表达,同时 CKIs 负性调控 Rho 通路多种蛋白,从而协同调控细胞的增殖和肿瘤细胞的迁移。p57Kip2 在胚胎发育的各阶段均是高表达,表明 p57Kip2 在发育中参与了细胞的迁移^[21]。在 Schwann 细胞中,p57Kip2 表达减少涉及细胞骨架的改变并稳定肌动蛋白微丝,改变细胞形态^[22]。因此,p57Kip2 失去正常的 CKIs 功能将导致细胞发育异常,肿瘤形成和转移。研究^[4]显示,多种恶性肿瘤中缺失或低水平 p57Kip2 的表达与不良的预后相关。在喉鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)中,肿瘤大小、肿瘤临床分期和复发率都与 p57Kip2 表达减少有关。淋巴结的转移也和 p57Kip2 的低表达有关。p57Kip2 阳性组 SCC 患者的 5 年生存率比 p57Kip2 阴性组明显要高^[23]。此外,在人类前列腺癌中 p57Kip2 的表达显著减少,外源过表达 p57Kip2 的则可明显抑制前列腺癌细胞的增殖和侵袭能力^[24]。

如前所述,作为 CKIs 因子,Cip/Kip 蛋白能在不同水平抑制 Rho/ROCK/LIM/cofilin 信号通路而参与肿瘤的形成、侵袭和转移。有研究^[25]发现,p57Kip2 能作用并加强 LIM-1 的磷酸化使 cofilin 失活,最终影响肿瘤细胞的迁移。以前已证实^[15]p21、

p27 在胞质中也能通过和 Rho 家族结合, 调控肌动蛋白应力纤维的形成。可以推测, p57Kip2 的活动和亚细胞定位在调控肿瘤细胞的迁移中有重要作用。然而, p57Kip2 究竟是抑制还是促进肿瘤细胞的侵袭和转移还有争议, 胞质中 Cip/Kip 蛋白减少了肌动蛋白纤维形成, 导致肝癌、黑素瘤中侵袭和转移的增加^[26-27]。此外, LIM-1 作为 p57Kip2 的效应分子, 抑制还是促进肿瘤细胞的侵袭和转移取决于不同的细胞环境, 研究^[28]显示, LIMK-1 的活动增加伴有肿瘤侵袭性的增加, 同时也是 p57Kip2 出现在胞质的信号, 其肿瘤抑制功能失活。以上说明, 在不同的细胞定位和调控下, p57Kip2 在肿瘤的侵袭和转移中扮演双重角色。

2.3 p57Kip2 在肿瘤凋亡中的作用

p57Kip2 在肿瘤中促进还是抑制细胞凋亡取决于不同的细胞环境和调控通路。在某些情况下, p57Kip2 能在检控点抑制促凋亡因子而减少自发凋亡, 如细胞核内周期和肿瘤生成中^[8]。p57Kip2 调节细胞凋亡最常见的途径是作用于 cyclin-CDK 使细胞周期停滞。p57Kip2 表达缺失的小鼠 E2F1 依赖的细胞凋亡增加^[29]。在乳腺癌细胞系中, 小分子 CDK 抑制物 BMS387032 在转录水平促进 p57Kip2 在 E2F1 依赖下抑制细胞凋亡^[30]。p57Kip2 在细胞凋亡中的作用受其他信号通路和转录因子的调节: 如 p57Kip2 的 QT 区能结合应急激活蛋白作为一个内源性的 JNK/SAPK 通路抑制物, 阻止细胞凋亡。在肿瘤细胞中 Kruppel 样因子 4 (Kruppel-like factor4, KLF4) 上调 p57Kip2 抑制 NK/SAPK 通路^[31]。此外, 在肿瘤细胞中 p57Kip2 通过转移到线粒体中促进 Bax、caspase-9、caspase-3 活化, 从而促进星形孢菌素(staurosporine)诱导下刺激凋亡的效应。在肿瘤的治疗中, 缺少 p57Kip2 将影响抗肿瘤药物的促凋亡效应, 并且导致肿瘤细胞抗药和较差的预后。而特定的 p57Kip2 表达将增强肿瘤细胞对促凋亡药物的敏感性, 如顺铂、依托泊苷、星形孢菌素, 故认为 p57Kip2 是肿瘤对细胞毒性药物的应答分子^[32]。多种凋亡刺激物中, 包括去甲基化试剂、去乙酰化抑制剂或者 p73 β 的过表达均诱导 p57Kip2 的表达。在 p73 β 诱导的凋亡中, p57Kip2 沉默明显减少细胞的死亡, 表明 p57Kip2 参与了该过程^[33]。

因此, p57Kip2 是肿瘤发生中的一个重要基因。p57Kip2 在细胞凋亡中的作用也许可以作为肿瘤治疗的靶点。许多抗肿瘤药物就是通过凋亡途径发挥它的细胞毒效应, 抗药性是肿瘤细胞的共性, 可以抵抗多种抗肿瘤药物的效应。如前所述, 线粒体膜的

通透性是凋亡过程中的一个关键事件, 更多了解 p57Kip2 在凋亡线粒体途径中的调控作用, 也许可以明确肿瘤细胞对药物的敏感性和抵抗性的机制。在 p57Kip2 表达下调的肿瘤细胞中恢复有效的凋亡途径可能增加肿瘤细胞对药物的敏感性, 在肿瘤细胞中重新表达 p57Kip2 可能抑制肿瘤的进展, 给患者带来更好的预后。

3 p57Kip2 的调控机制

3.1 印记丢失与杂合性缺失、甲基化与组蛋白修饰

尽管 p57Kip2 在细胞周期调控中的重要性, 但它的表达调控还不太清楚。而 p57Kip2 的表达下调在许多人类恶性肿瘤已有报道。Jin 等^[24]报道在人前列腺癌甚至前列腺上皮肿瘤(prostato-intraepithelial neoplasia, PIN)中 p57Kip2 的表达下调普遍存在, Algar 等^[34]在横纹肌样肿瘤(rhabdoid tumor, RT)的研究中发现 p57Kip2 的下调是普遍的、并且是肿瘤生长的重要调控因子。研究^[35]认为 p57Kip2 可以作为多种人类恶性肿瘤的独立预后因子, 包括乳腺、肺、膀胱和胰腺癌。现已发现 p57Kip2 的突变少见, 说明有其他转录或转录后的调控机制使 p57Kip2 表达减少或异常, 目前认为主要是下列多种机制使 p57Kip2 表达和功能异常。

3.1.1 印记丢失与杂合性缺失 p57Kip2 是一个位于 11p15.5 印记区的印记基因, 作为生长调控因子, 单等位基因表达增加了发生异常的风险。印记丢失(loss of imprinting, LOI)经常在许多人类肿瘤发现, 包括乳腺、膀胱、卵巢、肺和睾丸癌。还包括几种儿童期肿瘤, 包括 Wilm 瘤、肾上腺皮质腺瘤、平滑肌肉瘤以及肝癌^[36]。这些均说明 p57Kip2 的 LOI 与肿瘤发生有关。在 11p15.5 上 450 000 ~ 500 000 bp 的范围内包括从 p57 到 H19 多个印记基因, LOI 可能同时影响该区域对肿瘤和生长抑制有协同功能的 IGF、H19、p57 多个印记基因^[37]。而 LOI 伴有(loss of heterozygosity, LOH), 在人类肿瘤中 11p15.5 是 LOH 频发位点, 19% 的恶性肿瘤 p57Kip2 发生 LOH。LOH 被发现在 Wilm 瘤、肝胚细胞瘤、卵巢、膀胱和乳腺癌中^[36]。

3.1.2 DNA 甲基化和组蛋白修饰 DNA 甲基化和异常的启动子甲基化是人类主要的表观遗传学修饰, 能导致 p57Kip2 基因的沉默。肿瘤细胞中 p57Kip2 的甲基化模式分为两种: 整个 CpG 岛高甲基化和转录起始区甲基化。启动子的关键区域的 DNA 异常甲基化以及组蛋白去乙酰化与基因的失活有关^[38], 启动子区甲基化被发现存在于肝、肺、胃

肠道、乳腺、头颈部、胰腺等恶性肿瘤中,在急性淋巴细胞性白血病人中也观察到了异常的 DNA 甲基化^[39]。SNF2 家族成员淋巴样特异解旋酶 Lsh (lymphoid specific helicase, Lsh),特异性的通过甲基化或去甲基化对 p57Kip2 基因印记状态的影响,间接调控 p57Kip2 的表达^[40]。此外,p57 启动子甲基化状态可能作为患者预后的生物学标志,在低度恶性的弥漫性大 B 细胞白血病患者中,p57Kip2 甲基化患者比无甲基化患者的生存期长并且甲基化患者全部存活^[41]。

组蛋白修饰能通过依赖和非依赖甲基化的方式抑制 p57Kip2 在肿瘤生成中发挥作用。组蛋白甲基化转移酶(enhancer of zeste homolog 2, EZH2)能通过组蛋白 H3K27 三甲基化(histone H3 lysine 27 trimethylation, H3K27me3)抑制 p57Kip2,去乙酰化抑制剂(histone deacetylase inhibitor, HDACi)在 Sp1 转录因子介导下上调 p57Kip2 的表达水平^[42],在乳腺癌中 HDACi 明显上调 p57Kip2 的表达水平,并且,同时表达 EZH2 和 p57Kip2 更能提示患者的预后^[43]。在横纹肌样肿瘤(RT)的研究中,Algar 等^[34]认为,SMARCB1(SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily b, member 1)通过增加 p57Kip2 的启动子组蛋白 H3、H4 乙酰化诱导 p57Kip2 的表达,抑制肿瘤的生长。这些研究表明,可使用甲基化转移酶和 HDACi 改善表观遗传异常来治疗某些肿瘤。

但本研究小组通过对 p57Kip2 在肝癌中的作用和调控机制的研究^[44]发现,p57Kip2 启动子区甲基化和杂合性缺失可能不是基因失活的原因,p57Kip2 在肝癌发病机制中起到癌基因还是抑癌基因的作用可能取决于不同的细胞环境。

3.2 microRNAs 对 p57Kip2 的调控

microRNAs(miRNAs)是一类非编码小 RNAs,编码的小 RNAs 通过抑制靶 mRNA 的翻译或诱导靶 mRNA 的降解来调控基因的表达。miRNAs 通过不同通路调控癌基因和抑癌基因表达来参与肿瘤的发展^[45]。研究^[46]表明,miRNAs 直接作用于 p57Kip2 mRNA 3' 非转录区减少 P57 蛋白的表达而促进细胞增殖,miRNAs 在 p57Kip2 表达调控异常激活 CDK2 促使肿瘤细胞 G₁/S 期转换。目前证实在肿瘤细胞系中,包括子宫颈、乳腺、胃癌细胞系,还有白血病、神经胶质瘤细胞中 miR-25、miR-92b、miR-221、miR-222 分别或共同调节 p57Kip2 的表达^[47-48]。在 HCC 及胃癌组织中,p57Kip2 分别是 miR-221/222 和 miR-25 的直接靶基因,还包括

p27Kip1^[49],miR221/222 直接作用于 p57Kip2 和 p27Kip1 mRNA 的 3' 非转录区,使 miR221/222 在细胞中与 p57Kip2 和 p27Kip1 的表达呈负相关,参与了肿瘤的形成。

3.3 磷酸化和泛素化

值得注意的是,一些研究证明^[36],肿瘤细胞的增殖和 P57Kip2 的蛋白水平存在负相关而不是其 mRNA,这说明存在转录后修饰途径。P57Kip2 有许多磷酸化位点,通过磷酸化调整其功能和结构,如 P57Kip2 氨基端磷酸化后与 cyclin-CDK 和其他蛋白质的亲和力改变,而且,磷酸化通过改变信号通路使蛋白质的稳定性和亚细胞定位发生改变^[4]。P57Kip2 在细胞内的水平受泛素化蛋白酶途径的调控,在 Skp2^{-/-}细胞中 P57Kip2 蛋白降解受阻在细胞内堆积,而过表达 WT Skp2 促进 P57Kip2 蛋白的降解。但是 P57Kip2 蛋白的降解也能发生在 Skp2^{-/-}MEFs 细胞的 G₀ 和 G₁ 转换中,说明还有其它途径调控 P57Kip2 的表达。一种 F-box 蛋白 FBL12 形成 SCFFBL12 复合物,在 TGF- β 刺激下以磷酸化依赖的方式降解 P57Kip2 蛋白,P57Kip2 苏氨酸 310 磷酸化是与 FBL12 作用的重要一步,并且是 Skp1/Cul1/F-box-type E3 泛素连接酶复合体(Skp1/Cul1/F-box-type E3 ubiquitin ligase complex, SCF-Skp2)介导的泛素化所必需的,在体外还要 cyclinE-CDK2 的参与^[50]。越来越多的研究表明^[51]:在不同肿瘤中,泛素连接酶在 P57Kip2 蛋白降解中起到重要作用^[52]。在肝癌发病中,Cks1-Skp2 连接酶和 P57Kip2 蛋白泛素化的增加与肿瘤的易感性和预后有关。

3.4 其他调控机制

多种信号通路调控 p57Kip2 表达,信号通路改变引起的 P57Kip2 功能异常可导致肿瘤形成。P57Kip2 可作为下列转录抑制因子的直接靶基因:MyoD、Notch/Hes1、BMP2、BMP6、IGF2 等,从而与胰腺癌、大肠癌、食管癌、平滑肌瘤、黑素瘤、白血病等发生发展有关^[53-55]。

近来针对各种肿瘤的分子靶向治疗药物进入临床试验,有研究^[30]发现,小分子 CDK 抑制物 BMS-387032(SNS-032)在 E2F1 介导下明显上调 p57Kip2 的转录,并且 E2F1 直接作用于 p57Kip2 的启动子区,诱导 p57Kip2 的转录,而 p57Kip2 是 E2F1 相关转录的一个抑制物,故推测 p57Kip2 与 E2F1 之间形成负反馈调节机制。

另外,有研究^[56]发现,人类 p57Kip2 启动子上游 5 000 bp 存在一个高度保守的糖皮质激素应答元

件(glucocorticoid response element, GRE)直接与糖皮质激素结合参与诱导 p57Kip2 的表达。最近发现 p57Kip2 基因是 p53 家族成员 p73 β 和 p63 转录因子的靶基因^[57]。沉默 p57Kip2 可使 p73 β 介导的细胞凋亡减少,说明在 p73 β 介导下, p57Kip2 有促进凋亡的作用。而且可以通过不依赖 p53 的途径^[58]。

TGF- β (transforming growth factor- β)通路的改变在许多恶性细胞中是一个重要的共同的特征, p57Kip2 通过 TGF- β 通路参与肺癌、白血病、黑色素瘤、平滑肌瘤的发展^[59]。此外,最近的研究^[60]表明, E47、bHLH 转录因子作用于 p57Kip2 基因诱导其表达引起发育中的神经细胞周期停滞。

4 p57Kip2 和细胞分化

从增殖到分化的适时转变是细胞正常发育的关键,提早或延迟转变将导致细胞数量的异常或组织的异常肥大。p57Kip2 在许多细胞分化过程中具有重要作用,在不同的组织,不同的信号通路调控 p57Kip2 的表达。例如: Notch/Hes 通路在晶状体、胰腺、脑垂体、小肠的分化中调控 p57Kip2 的表达^[61]。MyoD 具有 p73 依赖的方式诱导 p57Kip2 表达的能力参与肌生成^[53]。CCAAT/增强子结合蛋白 β (CCAAT-enhancer binding protein-beta, C/EBP β)直接激活 p57Kip2 促进软骨从增殖向终末分化转变^[62]。BMP-2 和 BMP-6 调控 p57Kip2 的转录诱导细胞增殖的停滞和终末分化^[63]。Sox(Sry-related high mobility group box)基因家族广泛参与早期胚胎发育、性别决定、神经系统发育、软骨及多种组织器官的形成,在成年鼠的肺中, Sox17 的表达抑制了 p57Kip2、p21Cip 和 p15 的表达,但 Sox17 是否通过 CDKIs 诱导增殖的机制需进一步探讨^[64]。

Hedgehog(Hh)信号通路在胚胎的正常发育中起着非常重要的作用。近年来的研究^[65]发现, Hh 信号通路可能在成体组织中再度激活,从而在肿瘤发生中起重要作用。在斑马鱼视网膜中, p57Kip2 介导了 Shh 依赖的细胞分化, p57Kip2 首先使增殖细胞退出细胞周期, Shh 才能发挥促细胞分化的作用。这可能是 p57Kip2 参与发育调节的机制之一。在神经系统肿瘤中, p57Kip2 是 CTIP2(COUP-TF-interacting protein 2)、bHLH(basic Helix-Loop-Helix)等转录因子的直接靶基因而影响细胞的分化^[64]。总之, p57Kip2 的表达异常使细胞不分化和过度增殖而形成肿瘤。

综上所述, Cip/Kip 家族成员不仅仅是细胞分裂的抑制物,而且在细胞周期调控、细胞生存、转录、

分化、细胞骨架动力、细胞迁移等其他方面扮演重要的作用,这些方面的研究才刚刚开始,在搞清这些蛋白的调控和相互作用以前还有很多工作要做。可以假设, CDKIs 可能作为一个分子开关协调细胞增殖和上述其它方面的细胞活动。

[参 考 文 献]

- [1] Buiting K, Kanber D, Horsthemke B, et al. Imprinting of RB1 (the new kid on the block) [J]. *Brief Funct Genomics*, 2010, 9 (4): 347-353.
- [2] Matsuoka S, Edwards MC, Bai C, et al. p57Kip2, a structurally distinct member of the p21Cip1 Cdk inhibitor family, is a candidate tumor suppressor gene [J]. *Genes Dev*, 1995, 9(6): 650-662.
- [3] Sherr CJ, Roberts JM. CDK inhibitors: Positive and negative regulators of G1-phase progression [J]. *Genes Dev*, 1999, 13(12): 1501-1512.
- [4] Kavanagh E, Joseph B. The hallmarks of CDKN1C (p57Kip2) in cancer [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1816(1): 50-56.
- [5] Choufani S, Shuman C, Weksberg R. Beckwith-Wiedemann syndrome [J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2010, 154C (3): 343-354.
- [6] Borriello A, Caldarelli I, Bencivenga D, et al. p57Kip2 and cancer: Time for a critical appraisal [J]. *Mol Cancer Res*, 2011, [Epub ahead of print].
- [7] Hashimoto Y, Kohri K, Kaneko Y, et al. Critical role for the 310 helix region of p57(Kip2) in cyclin-dependent kinase 2 inhibition and growth suppression [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(26): 16544-16550.
- [8] Kamura T, Hara T, Kotoshiba S, et al. Degradation of p57Kip2 mediated by SCF^{Skp2}-dependent ubiquitylation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(18): 10231-10236.
- [9] Yokoo T, Toyoshima H, Miura M, et al. p57Kip2 regulates actin dynamics by binding and translocating LIM-kinase 1 to the nucleus [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(52): 52919-52923.
- [10] Watanabe H, Pan ZQ, Schreiber-Agus N, et al. Suppression of cell transformation by the cyclin-dependent kinase inhibitor p57Kip2 requires binding to proliferating cell nuclear antigen [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95(4): 1392-1397.
- [11] Nan KJ, Guo H, Ruan ZP, et al. Expression of p57(Kip2) and its relationship with clinicopathology, PCNA and p53 in primary hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroentero*, 2005, 11 (8): 1237-1240.
- [12] Pateras IS, Apostolopoulou K, Koutsami M, et al. Downregulation of the Kip family members p27(Kip1) and p57(Kip2) by SKP2 and the role of methylation in p57(Kip2) inactivation in nonsmall cell lung cancer [J]. *Int J Cancer*, 2006, 119(11): 2546-2556.
- [13] Matsumoto M, Furihata M, Ohtsuki Y, et al. Immunohistochemical characterization of p57Kip2 expression in human esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Anticancer Res*, 2000, 20(3B): 1947-1952.
- [14] Bhuiyan ZA, Yatsuki H, Sasaguri T, et al. Functional analysis of

- the p57Kip2 gene mutation in Beckwith-Wiedemann syndrome [J]. *Hum Genet*, 1999, 104(3): 205-210.
- [15] Besson A, Assoian RK, Roberts JM. Regulation of the cytoskeleton: An oncogenic function for CDK inhibitors [J]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(12): 948-955.
- [16] Liang J, Zubovitz J, Petrocelli T, et al. PKB/Akt phosphorylates p27, impairs nuclear import of p27 and opposes p27-mediated G1 arrest [J]. *Nat Med*, 2002, 8(10): 1153-1160.
- [17] Li G, Domenico J, Lucas JJ, et al. Identification of multiple cell cycle regulatory functions of p57Kip2 in human T lymphocytes [J]. *J Immunol*, 2004, 173(4): 2383-2391.
- [18] Ullah Z, Lee CY, Depamphilis ML. Cip/Kip cyclin-dependent protein kinase inhibitors and the road to polyploidy [J]. *Cell Div*, 2009, 4: 10.
- [19] Hall A. The cytoskeleton and cancer. [J] *Cancer Metastasis Rev*, 2009, 28(1-2): 5-14.
- [20] Besson A, Assoian RK, Roberts JM: Regulation of the cytoskeleton: an oncogenic function for CDK inhibitors [J]? *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(12): 948-955.
- [21] Figliola R, Busanello A, Vaccarello G, et al. Regulation of p57 (Kip2) during muscle differentiation: Role of Egr1, Sp1 and DNA hypomethylation [J]. *J Mol Biol*, 2008, 380(2): 265-277.
- [22] Heinen A, Kremer D, Gottle P, et al. The cyclin-dependent kinase inhibitor p57Kip2 is a negative regulator of Schwann cell differentiation and *in vitro* myelination [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(25): 8748-8753.
- [23] Fan GK, Xu F, Yang B, et al. p57(Kip2) expression is related to carcinogenesis and tumor progression in laryngeal tissues [J]. *Acta Otolaryngol*, 2006, 126(3): 301-305.
- [24] Jin RJ, Lho Y, Wang Y, et al. Down-regulation of p57Kip2 induces prostate cancer in the mouse [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(10): 3601-3608.
- [25] Vlachos P, Joseph B. The Cdk inhibitor p57(Kip2) controls LIM-kinase 1 activity and regulates actin cytoskeleton dynamics [J]. *Oncogene*, 2009, 28(47): 4175-4188.
- [26] Wang XQ, Lui EL, Cai Q, et al. p27Kip1 promotes migration of metastatic hepatocellular carcinoma cells [J]. *Tumour Biol*, 2008, 29(4): 217-223.
- [27] Denicourt C, Saenz CC, Datnow B, et al. Relocalized p27Kip1 tumor suppressor functions as a cytoplasmic metastatic oncogene in melanoma [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(19): 9238-9243.
- [28] Bagheri-Yarmand R, Mazumdar A, Sahin AA, et al. LIM kinase 1 increases tumor metastasis of human breast cancer cells via regulation of the urokinase-type plasminogen activator system [J]. *Int J Cancer*, 2006, 118(11): 2703-2710.
- [29] Susaki E, Nakayama K, Yamasaki L, et al. Common and specific roles of the related CDK inhibitors p27 and p57 revealed by a knock-in mouse model [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(13): 5192-5197.
- [30] Ma Y, Cress WD. Transcriptional upregulation of p57 (Kip2) by the cyclin-dependent kinase inhibitor BMS-387032 is E2F dependent and serves as a negative feedback loop limiting cytotoxicity [J]. *Oncogene*, 2007, 26(24): 3532-3540.
- [31] Ky N, Lim CB, Li J, et al. KLF4 suppresses HDACi induced caspase activation and the SAPK path-way by targeting p57(Kip2) [J]. *Apoptosis*, 2009, 14(9): 1095-1107.
- [32] Vlachos P, Nyman U, Hajji N, et al. The cell cycle inhibitor p57 (Kip2) promotes cell death via the mitochondrial apoptotic pathway [J]. *Cell Death Differ*, 2007, 14(8): 1497-1507.
- [33] Gonzalez S, Perez-Perez MM, Hernando E, et al. p73beta-Mediated apoptosis requires p57Kip2 induction and IEX-1 inhibition [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(6): 2186-2192.
- [34] Algar EM, Muscat A, Dagar V, et al. Imprinted CDKN1C is a tumor suppressor in rhabdoid tumor and activated by restoration of SMARCB1 and histone deacetylase inhibitors [J]. *PLoS One*, 2009, 4(2): e4482.
- [35] Kondo M, Matsuoka S, Uchida K, et al. Selective maternal-allele loss in human lung cancers of the maternally expressed p57Kip2 gene at 11p15.5 [J]. *Oncogene*, 1996, 12(6): 1365-1368.
- [36] Pateras IS, Apostolopoulou K, Niforou K, et al. p57Kip2: Kiping the cell under control [J]. *Mol Cancer Res*, 2009, 7(12): 1902-1919.
- [37] Matouk IJ, DeGroot N, Mezan S, et al. The H19 non-coding RNA is essential for human tumor growth [J]. *PLoS One*, 2007, 2(9): e845.
- [38] Kikuchi T, Toyota M, Itoh F. Inactivation of p57Kip2 by regional promoter hypermethylation and histone deacetylation in human tumors [J]. *Oncogene*, 2002, 21(17): 2741-2749.
- [39] Canalli AA, Yang H, Jeha S, et al. Aberrant DNA methylation of a cell cycle regulatory pathway composed of P73, P15 and P57Kip2 is a rare event in children with acute lymphocytic leukemia [J]. *Leuk Res*, 2005, 29(8): 881-885.
- [40] Fan T, Hagan JP, Kozlov SV, et al. Lsh controls silencing of the imprinted Cdkn1c gene [J]. *Development*, 2005, 132(4): 635-644.
- [41] Lee SM, Lee EJ, Ko YH, et al. Prognostic significance of O6 -methylguanine DNA methyltransferase and p57 methylation in patients with diffuse large B cell lymphomas [J]. *APMIS*, 2009, 117(2): 87-94.
- [42] Cucciolla V, Borriello A, Criscuolo M, et al. Histone deacetylase inhibitors upregulate p57Kip2 level by enhancing its expression through Sp1 transcription factor [J]. *Carcinogenesis*, 2008, 29(3): 560-567.
- [43] Yang X, Karuturi RK, Sun F, et al. CDKN1C (p57) is a direct target of EZH2 and suppressed by multiple epigenetic mechanisms in breast cancer cells [J]. *PLoS One*, 2009, 4(4): e5011.
- [44] 赵继智, 章宗籍. 肝癌组织中 p57Kip2 基因表达缺失与甲基化的关系 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2009, 17(9): 716-717.
- [45] Lynam-Lennon N, Maher SG, Reynolds JV. The roles of microRNA in cancer and apoptosis [J]. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2009, 84(1): 55-71.
- [46] Sengupta S, Nie J, Wagner RJ, et al. MicroRNA 92b controls the G₁/S checkpoint gene p57 in human embryonic stem cells [J]. *Stem Cells*, 2009, 27(7): 1524-1528.
- [47] Medina R, Zaidi SK, Liu CG, et al. MicroRNAs 221 and 222 bypass quiescence and compromise cell survival [J]. *Cancer Res*,

- 2008, 68(8): 2773-2780.
- [48] Kim YK, Yu J, Han TS, et al. Functional links between clustered microRNAs: Suppression of cell-cycle inhibitors by microRNA clusters in gastric cancer [J]. *Nucleic Acids Res*, 2009, 37(5): 1672-1681.
- [49] Fornari F, Gramantieri L, Ferracin M, et al. MiR-221 controls CDKN1C/p57 and CDKN1B/p27 expression in human hepatocellular carcinoma [J]. *Oncogene*, 2008, 27(43): 5651-5661.
- [50] Kim M, Nakamoto T, Nishimori S, et al. A new ubiquitin ligase involved in p57Kip2 proteolysis regulates osteoblast cell differentiation [J]. *EMBO*, 2008, 9(9): 878-884.
- [51] Kitagawa K, Kotake Y, Kitagawa M. Ubiquitin-mediated control of oncogene and tumor suppressor gene products [J]. *Cancer Sci*, 2009, 100(8): 1374-1381.
- [52] Calvisi DF, Pinna F, Ladu S, et al. The degradation of cell cycle regulators by SKP2/CKS1 ubiquitin ligase is genetically controlled in rodent liver cancer and contributes to determine the susceptibility to the disease [J]. *Int J Cancer*, 2010, 126(5): 1275-1281.
- [53] Vaccarello G, Figliola R, Cramerotti S, et al. p57Kip2 is induced by MyoD through a p73-dependent pathway [J]. *J Mol Biol*, 2006, 356(3): 578-588.
- [54] De La O JP, Murtaugh LC. Notch signaling: Where pancreatic cancer and differentiation meet [J]? *Gastroenterology*, 2009, 136(5): 1499-1502.
- [55] Reedijk M, Odorcic S, Zhang H, et al. Activation of Notch signaling in human colon adenocarcinoma [J]. *Int J Onco*, 2008, 33(6): 1223-1229.
- [56] Alheim K, Corness J, Samuelsson MK, et al. Identification of a functional glucocorticoid response element in the promoter of the cyclin-dependent kinase inhibitor p57Kip2 [J]. *J Mol Endocrinol*, 2003, 30(3): 359-368.
- [57] Beretta C, Chiarelli A, Testoni B, et al. Regulation of the cyclin-dependent kinase inhibitor p57Kip2 expression by p63 [J]. *Cell Cycle*, 2005, 4(11): 1625-1631.
- [58] Gonzalez S, Perez-Perez MM, Hernando E, et al. p73beta-Mediated apoptosis requires p57Kip2 induction and IEX-1 inhibition [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(6): 2186-92.
- [59] Baughn LB, Di Liberto M, Niesvizky R, et al. CDK2 phosphorylation of Smad2 disrupts TGF-beta transcriptional regulation in resistant primary bone marrow myeloma cells [J]. *J Immunol*, 2009, 182(4): 1810-1817.
- [60] Rothschild G, Zhao X, Iavarone A, et al. E Proteins and Id2 converge on p57Kip2 to regulate cell cycle in neural cells [J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(11): 4351-4361.
- [61] Saravanamuthu SS, Gao CY, Zelenka PS. Notch signaling is required for lateral induction of Jagged1 during FGF-induced lens fiber differentiation [J]. *Dev Biol*, 2009, 332(1): 166-176.
- [62] Hirata M, Kugimiya F, Fukai A, et al. C/EBPbeta promotes transition from proliferation to hypertrophic differentiation of chondrocytes through transactivation of p57 [J]. *PLoS One*, 2009, 4(2): e4543.
- [63] Gosselet FP, Magnaldo T, Culerrier RM, et al. BMP2 and BMP6 control p57(Kip2) expression and cell growth arrest/terminal differentiation in normal primary human epidermal keratinocytes [J]. *Cell Signal*, 2007, 19(4): 731-739.
- [64] Lange AW, Keiser AR, Wells JM, et al. Sox17 promotes cell cycle progression and inhibits TGF-beta/Smad3 signaling to initiate progenitor cell behavior in the respiratory epithelium [J]. *PLoS One*, 2009, 4(5): e5711.
- [65] Shkumatava A, Neumann CJ. Shh directs cell-cycle exit by activating p57Kip2 in the zebrafish retina [J]. *EMBO*, 2005, 6(6): 563-569.
- [收稿日期] 2011-05-16 [修回日期] 2011-09-25
[本文编辑] 韩丹

· 读者 · 作者 · 编者 ·

文稿中须写成斜体的外文字符

在科技文稿中出现许多外文字符,它们有的是正体、有的是斜体。正体和斜体外文字符各有其特定含义和用法,切不可混淆使用。现根据有关标准和规则,把生物医学文稿中须要写成斜体的外文字符归纳为以下几类:

(1)生物学中拉丁学名的属名和种名(包括亚属、亚种、变种)应斜体,例如大肠杆菌 *Escherichia coli*、幽门螺杆菌 *Helicobacter pylori* 等。(2)各种基因的缩写符号应斜体(基因表达产物缩写符号应写成正体),例如人脆性 X 智力低下基因 1 的符号为 *FMRI*、原癌基因 *RAF1*(人)、病毒癌基因 *v-raf-1*(鼠)、抑癌基因 *p53*(鼠)等。(3)限制性内切核酸酶缩写符号中前 3 个字母应斜体,例如 *Hind III*、*BamH I*、*Sal I* 等。(4)各种统计学符号应斜体,例如样本数 *n*、均数 \bar{x} 、样本差 *s*、*t* 检验、*F* 检验、概率 *P*、相关系数 *r* 等。(5)各种物理量的量符号应斜体(*pH* 用正体除外),例如长度 *l*(*L*)、面积 *A*(或 *S*)、体积 *V*、质量 *m*、时间 *t*、压力 *p*、相对分子质量 *M_r*、物质的量浓度 *c_B* 等。(6)化学中表示旋光性、分子构型、构象、取代基等符号应斜体,例如左旋 *L*-、右旋 *D*-、邻位 *o*-、对位 *p*-、反式 *trans*-、顺式 *cis*- 等。(7)数学中用字母表示的变数和一般函数应斜体。(8)英文中使用的某些拉丁词应斜体,例如 *vs*、*in situ*、*in vivo*、*in vitro* 等。

(本刊编辑部)