

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.12.015

## CtBP 在肿瘤发生发展中作用的研究进展

### Research progress on the role of CtBP in tumorigenesis and development

杨晨萌<sup>1</sup>, 郁晓路<sup>2</sup>▲ 综述; 王春梅<sup>1</sup> 审阅(1. 中国医学科学院 基础医学研究所, 北京 100005; 2. 海军军医大学 护理系, 上海 200433)

**[摘要]** 羧基末端结合蛋白(C-terminal Binding Protein, CtBP)是在多种肿瘤组织中过表达的致癌共转录因子,参与早期发育、细胞周期调控和转化。以往研究证明CtBP与肿瘤的发生发展有密切关系,能够介导阻遏肿瘤抑制基因的转录,促进上皮细胞间充质,并且可以作为凋亡拮抗剂。CtBP蛋白的功能缺失会导致转录失衡,是肿瘤研究的重要方面。因此,开发靶向CtBP的辅助抑制因子治疗可能成为治疗多种肿瘤的有效方法。本篇综述主要介绍了CtBP的结构、在肿瘤进展中的作用以及靶向CtBP的抑制剂的研究进展。

**[关键词]** 羧基末端结合蛋白 CtBP; 肿瘤; 靶向治疗

**[中图分类号]** R730.5; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)12-1406-05

转录抑制在调节基因表达中起到重要的作用,已成为癌症病因的一个重要方面,这些共抑制蛋白功能的丧失或突变会导致转录失衡。转录核心抑制剂CtBP通过与DNA特异性结合的阻遏因子相互作用并招募组蛋白甲基转移酶、组蛋白去乙酰酶、多核蛋白和其他染色质重塑蛋白来靶向目的基因的启动子,抑制基因表达<sup>[1-2]</sup>。CtBP对许多肿瘤抑制基因的表达进行负调节,同时激活促进增殖、上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和癌症干细胞自我更新相关基因的表达。在多种肿瘤中,CtBP的表达水平升高与更差的预后和存活率有关<sup>[3-4]</sup>。作为能够广泛促进人组织恶性生长、发育过程的转录调节器,以CtBP为目标的治疗具有巨大的潜力,开发靶向CtBP的辅助抑制因子治疗也可能成为治疗多种肿瘤的有效方法。目前针对CtBP为目标的小分子抑制剂的研究仍处于早期阶段,本文就近几年CtBP家族分子的功能和针对CtBP的小分子抑制剂的研究进展作一综述,可为后续相关研究提供参考。

#### 1 CtBP概述

CtBP是一个48 kD的细胞磷酸化蛋白,最初被鉴定为腺病毒E1A的蛋白伴侣,与所有人类和灵长类腺病毒E1A蛋白C末端保守的氨基酸识别序列PLDLS相互作用,抑制基因的转录功能<sup>[5]</sup>。脊椎动物CtBP蛋白家族主要由CtBP1和CtBP2组成,是进化上相对保守的转录共调节因子,可被多种转录因子募集到特定的启动子/增强子区域,在发育和肿瘤发生过程中发挥多种功能<sup>[6]</sup>。CtBP蛋白在发育过程中高表达,参与多种器官(包括眼睛、心脏、大脑、胎盘血管和肌肉)的形成、细胞增殖和分化,在果蝇和非

洲爪蟾的早期发育过程中参与胚胎分割和外周神经系统的发育,果蝇中CtBP的突变会导致严重的胚胎分割和发育缺陷。

CtBP包含3个功能结构域:N末端底物结合结构域、脱氢酶结构域以及一个非结构化的C末端结构域。CtBP的N末端是转录因子结合结构域,具有20个氨基酸形成的疏水性表面凹槽,能够特异性地识别和结合含有共有氨基酸识别序列-Pro-X-Asp-Leu-Ser-(PXDLS, X通常是亮氨酸或缬氨酸)的各种转录因子和共阻遏物,参与转录阻遏复合物的形成<sup>[7]</sup>。脱氢酶结构域包含共有序列G/AXGXXGX<sub>17</sub>D(X可以为任何氨基酸),对于底物的结合和催化作用至关重要<sup>[8]</sup>。CtBP的C末端高度保守,包含约90个氨基酸残基,该区域的结构松散导致蛋白质构象的无序。

#### 2 CtBP在肿瘤中的功能

CtBP肿瘤抑制功能的发现源于对癌基因E1A的研究,癌基因E1A N端的第一个外显子作用是使细胞无限增殖。第二个外显子可以负调控E1A/Ras的转化,并且可以通过PLDLS基序与CtBP结合,突变PLDLS基序能够破坏他们的结合,促进细胞的转化,

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(No. 31770944)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 31770944)

**[作者简介]** 杨晨萌(1992-),女,硕士生,主要从事肿瘤与天然免疫方面的研究,E-mail: yangchenmeng@outlook.com; 郁晓路(1982-),女,硕士生,主要从事肿瘤护理学工作,E-mail: yuxiaolu0509@163.com,▲为共同第一作者

**[通信作者]** 王春梅(WANG Chunmei, corresponding author),博士,副教授,硕士生导师,主要从事肿瘤与天然免疫方面的研究,E-mail: wangcm1977@126.com

因此CtBP可以作为肿瘤抑制因子参与肿瘤的发生过程<sup>[9]</sup>。除此之外,CtBP还可以发挥促肿瘤的作用,CtBP1可以与白血病癌基因Evi-1相互作用,促进白血病恶性进展<sup>[10-11]</sup>。

CtBP作为多种肿瘤中高表达的协同阻遏物,与肿瘤的发生、发展和转移密切相关。CtBP1和CtBP2在多种肿瘤组织中上调,包括乳腺癌、卵巢癌、大肠癌、胃癌、黑色素瘤,并且与几种肿瘤的不良预后相关<sup>[12-14]</sup>。

### 2.1 CtBP与上皮细胞间充质转化

核因子ZEB1是直接和DNA结合的转录抑制剂,在转录水平抑制E-钙粘蛋白(epithelia cadherin,E-cadherin)的表达,诱导EMT进程,E-cadherin表达降低被认为是EMT发生的标志<sup>[15]</sup>。CtBP通过招募ZEB1定位到CHD1启动子上直接抑制基因的转录。CHD1分子参与了细胞间的黏附和上皮细胞的维持,肿瘤间细胞黏附功能丧失导致肿瘤细胞侵袭能力增强同时能够减少细胞凋亡<sup>[16]</sup>。CtBP作为生长和转移相关基因的共刺激因子促进相关基因(例如Tiam1Mrna、MDR1,Wnt等)的表达和EMT发生<sup>[17]</sup>。胃癌(gastric cancer,GC)中的甲基转移酶3(methyltransferase like 3,METTL3)能够介导m6A修饰,为体外EMT和体内转移所必需,METTL3的靶标分子ZMYM1能够募集CtBP/LSD1/CoREST复合物,抑制CHD1启动子活性,进而促进EMT发生和肿瘤转移<sup>[18]</sup>。

TGF- $\beta$ 在正常组织发育和肿瘤进展中占有主导地位,能够抑制细胞周期和诱导细胞凋亡。最新研究<sup>[19-20]</sup>证明,CtBP与ZEB1形成转录复合物抑制SREBF2基因的表达,SREBF2分子通过调节胞膜胆固醇的丰度负调节TGF- $\beta$ 受体导致EMT和细胞迁移增加。TGF- $\beta$ 受体水平的降低能够上调CtBP与ZEB1的结合,这种正反馈调节进一步促进肿瘤转移,肿瘤细胞中CtBP高表达、SREBF2和HMGCR的低表达与原发肿瘤的高EMT显著相关。

### 2.2 CtBP与肿瘤转移

CtBP可调节肿瘤的转移。肿瘤细胞的转移涉及多个信号分子,是极其复杂的过程。抑癌基因第10号染色体丢失的磷酸酶及张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10,PTEN)和T淋巴瘤侵袭转移诱导基因1(T-cell lymphoma invasion and metastasis 1,Tiam1)是调节肿瘤细胞迁移和侵袭的2个极其重要的基因。有研究<sup>[21]</sup>发现,过表达的CtBP介导PTEN抑制和PI3K/AKT信号通路的激活,PI3K通过生成PIP激活GEF P-Rex,通过调节鸟嘌呤核苷酸交换因子(guanine nucleotide exchange factor,GEF)和GTPase激活蛋白来激活Rho

家族GPases,促进细胞迁移。

Tiam1是Rac GTPase的鸟嘌呤核苷酸交换因子,在调控细胞黏附、侵袭和迁移中起关键作用,并直接参与促进肿瘤进展和转移。有研究<sup>[22]</sup>报道,CtBP2和Tiam1表达呈正相关。结肠癌细胞中KLF8能够将CtBP2招募到Tiam1的启动子上促进结肠癌细胞的迁移。

### 2.3 CtBP与凋亡

早期研究表明CtBP主要通过抑制Bcl-2蛋白家族的促凋亡分子来促进细胞存活,而近期有研究<sup>[23]</sup>发现,在CtBP缺失的细胞中促凋亡基因p21、Bax、Noxa、PERP呈较高表达水平。CtBP作为肿瘤抑制因子ARF的特异性靶标由Krüppel样因子(Krüppel-like factor,KLFs)募集到Bik启动子上诱导蛋白酶体对CtBP的降解促进细胞凋亡。经紫外线(UVB)照射后,同源结构域相互作用蛋白激酶2(homeodomain-interacting protein kinase 2,HIPK2)介导Ser-422的磷酸化和CtBP的降解,激活p53功能并促进凋亡<sup>[24]</sup>。在人结肠癌细胞中降低CtBP的表达导致几种促凋亡蛋白的上调,除此之外,敲低CtBP的表达诱导caspase-3的降解导致细胞程序性死亡<sup>[25]</sup>。虽然CtBP具有基因阻遏所需的脱氢酶活性,但是脱氢酶活性不是促凋亡基因转录抑制所必须的<sup>[26]</sup>。

虽然大部分CtBP抑制的基因是促凋亡分子p53的靶基因,但有研究<sup>[27]</sup>证明,CtBP可以不依赖p53机制诱导凋亡。与HIPK2类似,JNK1也可以磷酸化CtBP的Ser-422促进CtBP的降解,该途径诱导不依赖p53的细胞凋亡。类似报道为研究p53缺乏或突变的肿瘤治疗提供了新的思路。

### 2.4 CtBP参与肿瘤的表观遗传调控

CtBP不能与DNA分子直接结合,而是通过与DNA结合的转录共抑制因子相互作用定位到转录活性位点,募集组蛋白修饰酶形成共抑制复合物,发挥核内表观遗传调控。这些酶包括I类组蛋白脱乙酰酶(HDAC1/2),组蛋白赖氨酸甲基转移酶(HMTases,G9a和GLP)和组蛋白赖氨酸特异性脱甲基酶1(lysine specific demethylase 1,LSD1)<sup>[28]</sup>。组蛋白脱乙酰酶能够从组蛋白的N末端去除乙酰基,导致染色质结构的紧缩,限制转录因子进入DNA,阻碍基因转录过程。LSD1是一种单胺氧化酶,通过脱甲基来去除激活的染色质修饰,在调节EMT方面发挥关键作用<sup>[29]</sup>。在乳腺癌细胞中CtBP抑制剂的使用能够增强LSD1的抑制作用从而抑制EMT过程并且减少肿瘤细胞的迁移<sup>[30]</sup>。

### 2.5 CtBP参与肿瘤代谢

CtBP通过脱氢酶结构域感应胞内NADH的水

平,是细胞内代谢状态的传感器<sup>[31]</sup>。葡萄糖、谷氨酰胺是肿瘤细胞生长必不可少的重要营养素,肿瘤细胞快速增长需要持久的能量和代谢物供应。细胞中的糖代谢通常是不完全的,代谢产生的酸性产物(例如丙酮酸、乳酸等)打破了细胞内的酸碱平衡,机体会产生应激反应来维持pH稳定,研究<sup>[32]</sup>表明,在肿瘤细胞中细胞消耗谷氨酰胺产生的氨能够有效地缓解酸性环境;SIRT4是定位在线粒体的sirtuin家族蛋白,能够催化谷氨酰胺脱氢酶的APP-核糖基化,后者是一种能将谷氨酸转化为 $\alpha$ -酮戊二酸的酶。CtBP可负调节SIRT4介导的酶促反应,抑制谷氨酰胺的分解,从而促进肿瘤的生长<sup>[33]</sup>。

许多研究<sup>[34-35]</sup>证明,肿瘤与糖酵解有着密切的关系,细胞的癌变导致代谢的改变是不可避免的,它影响着胞内NAD<sup>+</sup>/NADH的水平,NADH能够结合到脱氢酶结构域时被激活充当转录共抑制因子。在低氧条件下,NADH水平升高,抑制CtBP靶基因与E-钙黏蛋白的转录,增加细胞转移。高NADH水平在体内以CtBP1依赖方式促进前列腺癌和乳腺癌的发生。在人的HeLa细胞中Hdm2癌蛋白通过招募CtBP分子来抑制p53的活性促进肿瘤的发生,该过程同样受到NADH水平的影响<sup>[36]</sup>。

### 3 肿瘤治疗靶标

越来越多的研究证明CtBP在细胞癌变过程中具有重要作用,并通过多种途径实现。2-酮-4-甲基硫代丁酸酯(4-methylthio-2-oxobutyric acid, MTOB)是CtBP的天然底物<sup>[37]</sup>,能够靶向CtBP编码的功能性脱氢酶结构域,对肿瘤细胞具有杀伤性<sup>[38]</sup>。MTOB可阻止细胞培养物及小鼠中CtBP致癌活性,在卵巢癌中MTOB以CtBP依赖性方式有效抑制肿瘤细胞存活<sup>[39]</sup>。

研究<sup>[40]</sup>发现,MTOB的小分子类似物,例如PPy(丙酮酸苯基酯)、HIPP(2-羟基亚氨基-3-苯基丙酸)等同样可以作为CtBP的抑制剂,HIPP对于CtBP的亲合力是MTOB的1000倍,基本上可完全抑制CtBP酶的催化活性。在抗肿瘤研究中CtBP分子的抑制剂4-氯-羟基亚氨基苯基丙酮酸和吉西他滨可有效限制原发性和转移性肿瘤的突变负荷<sup>[41]</sup>。在乳腺癌中,CtBP抑制剂可导致乳腺癌细胞酸化和凋亡。因此,CtBP被认为是潜在的肿瘤治疗的靶标<sup>[42]</sup>。

### 4 结语

CtBP是一种进化上保守的转录辅抑制因子,可通过促进致癌基因的表达和抑制肿瘤负向调节,促进肿瘤的发生和发展。目前CtBP已作为结肠癌<sup>[43]</sup>和

前列腺癌的肿瘤标志物<sup>[44]</sup>。CtBP可作为肿瘤靶向治疗的候选分子,为一些肿瘤的治疗提供新的治疗靶点。此外,对于CtBP的结构以及特异性小分子化合物的研究将为肿瘤的靶向治疗提供新的策略和治疗方案。

### [参考文献]

- [1] SUBRAMANIAN T, CHINNADURAI G. Association of class I histone deacetylases with transcriptional corepressor CtBP[J]. FEBS Lett, 2003, 540(1/2/3): 255-258. DOI: 10.1016/s0014-5793(03)00275-8.
- [2] CHINNADURAI G. The transcriptional corepressor CtBP: a foe of multiple tumor suppressors[J/OL]. Cancer Res. 2009. 69(3): 731-734[2020-07-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4367538/>. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-08-3349.
- [3] STRAZA M W, PALIWAL S, KOVI R C, et al. Therapeutic targeting of C-terminal binding protein in human cancer[J/OL]. Cell Cycle, 2010, 9(18): 3740-3750[2020-07-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3047800/>.DOI:10.4161/cc.9.18.12936.
- [4] BARROILHET L, YANG J, HASSELBLATT K, et al. C-terminal binding protein-2 regulates response of epithelial ovarian cancer cells to histone deacetylase inhibitors[J]. Oncogene, 2013, 32(33): 3896-3903. DOI:10.1038/onc.2012.380.
- [5] ZHU Y B, WU D, WANG M, et al. C-Terminus of E1A binding protein 1 stimulates malignant phenotype in human hepatocellular carcinoma[J/OL]. Med Sci Monit, 2019, 25: 8660-8670[2020-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6876066/>. DOI:10.12659/MSM.920114.
- [6] DCONA M M, MORRIS B L, ELLIS K C, et al. CtBP- an emerging oncogene and novel small molecule drug target: Advances in the understanding of its oncogenic action and identification of therapeutic inhibitors[J/OL]. Cancer Biol Ther, 2017, 18(6): 379-391[2020-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5536941/>. DOI:10.1080/15384047.2017.1323586.
- [7] QUINLAN K G, VERGER A, KWOK A, et al. Role of the C-terminal binding protein PXDLS motif binding cleft in protein interactions and transcriptional repression[J/OL]. Mol Cell Biol, 2006, 26(21): 8202-8213[2020-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1636740/>. DOI:10.1128/MCB.00445-06.
- [8] NICHOLAS H R, LOWRY J A, WU T N, et al. The Caenorhabditis elegans protein CTBP-1 defines a new group of THAP domain-containing CtBP corepressors[J]. J Mol Biol, 2008, 375(1): 1-11. DOI:10.1016/j.jmb.2007.10.041.
- [9] BLEVINS M A, HUANG M X, ZHAO R. The role of CtBP1 in oncogenic processes and its potential as a therapeutic target[J/OL]. Mol Cancer Ther, 2017, 16(6): 981-990[2020-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5458631/>. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-16-0592.
- [10] HIRAI H, IZUTSU K, KUROKAWA M, et al. Oncogenic mechanisms of Evi-1 protein[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2001, 48(Suppl/1): S35-S40. DOI:10.1007/s002800100303.
- [11] WANG R, ASANGANI I A, CHAKRAVARTHI B V, et al. Role of transcriptional corepressor CtBP1 in prostate cancer progression[J/OL]. Neoplasia, 2012, 14(10): 905-914[2020-07-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3411111/>.

- nih.gov/pmc/articles/PMC3479836/. DOI:10.1593/neo.121192.
- [12] BYUN J S, GARDNER K. C-terminal binding protein: a molecular link between metabolic imbalance and epigenetic regulation in breast cancer[J/OL]. *Int J Cell Biol*, 2013, 2013(1075) [2020-07-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3671672/>. DOI:10.1155/2013/647975.
- [13] DCONA M M, DAMLE P K, ZARATE-PEREZ F, et al. Active-site tryptophan, the target of antineoplastic C-terminal binding protein inhibitors, mediates inhibitor disruption of CtBP oligomerization and transcription coregulatory activities[J/OL]. *Mol Pharmacol*, 2019, 96(1): 99-108[2020-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6560337/>. DOI:10.1124/mol.118.114363.
- [14] WANG C, WANG M, XING B C, et al. C-terminal of E1A binding protein 1 enhances the migration of gastric epithelial cells and has a clinicopathologic significance in human gastric carcinoma[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 5189-5200[2020-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6616302/>. DOI: 10. 2147/ OTT. S203479.
- [15] DE BARRIOS O, GYÓRFFY B, FERNÁNDEZ-ACEÑERO M J, et al. ZEB1-induced tumorigenesis requires senescence inhibition via activation of DKK1/mutant p53/Mdm2/CtBP and repression of macroH2A1[J]. *Gut*, 2017, 66(4): 666-682. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310838.
- [16] JOLLY M K, WARE K E, GILJA S, et al. EMT and MET: necessary or permissive for metastasis?[J/OL]. *Mol Oncol*, 2017, 11(7): 755-769 [2020-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5496498/>. DOI: 10.1002/1878-0261.12083.
- [17] BELLESIS A G, JECROIS A M, HAYES J A, et al. Assembly of human C-terminal binding protein (CtBP) into tetramers[J/OL]. *J Biol Chem*, 2018, 293(23): 9101-9112[2020-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5995525/>. DOI: 10.1074/jbc.RA118.002514.
- [18] YUE B, SONG C L, YANG L X, et al. METTL3-mediated N6-methyladenosine modification is critical for epithelial-mesenchymal transition and metastasis of gastric cancer[J/OL]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 142-156[2020-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6790244/>. DOI:10.1186/s12943-019-1065-4.
- [19] GUO X T, HUANG H W, YANG Z Q, et al. Division of labor: roles of groucho and CtBP in notch-mediated lateral inhibition that controls intestinal stem cell differentiation in *Drosophila*[J/OL]. *Stem Cell Reports*, 2019, 12(5): 1007-1023[2020-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6523041/>. DOI: 10.1016/j.stemcr.2019.03.005.
- [20] ZHAO Z Q, HAO D P, WANG L, et al. CtBP promotes metastasis of breast cancer through repressing cholesterol and activating TGF- $\beta$  signaling[J]. *Oncogene*, 2019, 38(12): 2076-2091. DOI:10.1038/s41388-018-0570-z.
- [21] PARRI M, CHIARUGI P. Rac and Rho GTPases in cancer cell motility control[J/OL]. *Cell Commun Signal*, 2010, 8:23-36[2020-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2941746/>. DOI:10.1186/1478-811X-8-23.
- [22] PALIWAL S, HO N, PARKER D, et al. CtBP2 promotes human cancer cell migration by transcriptional activation of Tiam1[J/OL]. *Genes Cancer*, 2012, 3(7/8): 481-490[2020-07-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3527986/>. DOI:10.1177/1947601912463695.
- [23] DING B X, YUAN F, DAMLE P K, et al. CtBP determines ovarian cancer cell fate through repression of death receptors[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(4): 286[2020-07-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7181866/>. DOI:10.1038/s41419-020-2455-7.
- [24] D'ORAZI G, CECCHINELLI B, BRUNO T, et al. Homeodomain-interacting protein kinase-2 phosphorylates p53 at Ser 46 and mediates apoptosis[J]. *Nat Cell Biol*, 2002, 4(1): 11-19. DOI:10.1038/ncb714.
- [25] PALIWAL S, PANDE S, KOVI R C, et al. Targeting of C-terminal binding protein (CtBP) by ARF results in p53-independent apoptosis[J/OL]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(6): 2360-2372[2020-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1430274/>. DOI: 10.1128/ MCB.26.6.2360-2372.2006.
- [26] GROOTECLAES M, DEVERAUX Q, HILDEBRAND J, et al. C-terminal-binding protein corepresses epithelial and proapoptotic gene expression programs[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(8): 4568-4573[2020-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC153596/>. DOI:10.1073/pnas.0830998100.
- [27] WANG S Y, IORDANOV M, ZHANG Q H. C-Jun NH2-terminal kinase promotes apoptosis by down-regulating the transcriptional co-repressor CtBP[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(46): 34810-34815. DOI:10.1074/jbc.M607484200.
- [28] LI L F, LIU X H, HE L, et al. ZNF516 suppresses EGFR by targeting the CtBP/LSD1/CoREST complex to chromatin[J/OL]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 691[2020-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5612949/>. DOI:10.1038/s41467-017-00702-5.
- [29] CHINNADURAI G. CtBP, an unconventional transcriptional corepressor in development and oncogenesis[J]. *Mol Cell*, 2002, 9(2): 213-224. DOI:10.1016/s1097-2765(02)00443-4.
- [30] BYUN J S, PARK S, YI D I, et al. Epigenetic re-wiring of breast cancer by pharmacological targeting of C-terminal binding protein[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(10): 689-703[2020-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6751206/>. DOI: 10.1038/s41419-019-1892-7.
- [31] KUMAR V, CARLSON J E, OHGI K A, et al. Transcription corepressor CtBP is an NAD(+)-regulated dehydrogenase[J]. *Mol Cell*, 2002, 10(4): 857-869. DOI:10.1016/s1097-2765(02)00650-0.
- [32] WANG L, LI J J, GUO L Y, et al. Molecular link between glucose and glutamine consumption in cancer cells mediated by CtBP and SIRT4[J/OL]. *Oncogenesis*, 2018, 7(3): 26-35[2020-07-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5852974/>. DOI: 10.1038/s41389-018-0036-8.
- [33] WANG L, ZHOU H, WANG Y, et al. CtBP maintains cancer cell growth and metabolic homeostasis via regulating SIRT4[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2015, 6: e1620[2020-07-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4669780/>. DOI:10.1038/cddis.2014.587.
- [34] ARTHUR S A, BLAYDES J P, HOUGHTON F D. Glycolysis regulates human embryonic stem cell self-renewal under hypoxia through HIF-2 $\alpha$  and the glycolytic sensors CTBPs[J/OL]. *Stem Cell Reports*, 2019, 12(4): 728-724[2020-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6450050/>. DOI:10.1016/j.stemcr.2019.02.005.
- [35] DICKHERBER M L, GARNETT-BENSON C. NAD-linked mechanisms of gene de-repression and a novel role for CtBP in persistent adenovirus infection of lymphocytes[J/OL]. *Virology*, 2019, 16(1): 161-177[2020-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6925507/>. DOI:10.1186/s12985-019-1265-y.

- [36] MIRNEZAMI A H, CAMPBELL S J, DARLEY M, et al. Hdm2 recruits a hypoxia-sensitive corepressor to negatively regulate p53-dependent transcription[J]. *Curr Biol*, 2003, 13(14): 1234-1239. DOI:10.1016/s0960-9822(03)00454-8.
- [37] KORWAR S, MORRIS B L, PARIKH H I, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of substrate-competitive inhibitors of C-terminal Binding Protein (CtBP)[J/OL]. *Bioorg Med Chem*, 2016, 24(12): 2707-2715[2020-07-25].<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4993153/>.DOI:10.1016/j.bmc.2016.04.037.
- [38] CHAWLA A T, CORORATON A D, IDOWU M O, et al. An intestinal stem cell niche in Apc mutated neoplasia targetable by CtBP inhibition [J/OL]. *Oncotarget*, 2018, 9(65): 32408-32418[2020-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6126694/>. DOI:10.18632/oncotarget.25784.
- [39] MAY T, YANG J Z, SHONI M, et al. BRCA1 expression is epigenetically repressed in sporadic ovarian cancer cells by overexpression of C-terminal binding protein 2[J/OL]. *Neoplasia*, 2013, 15(6): 600-608[2020-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3664992/>. DOI:10.1593/neo.121674.
- [40] HILBERT B J, MORRIS B L, ELLIS K C, et al. Structure-guided design of a high affinity inhibitor to human CtBP[J/OL]. *ACS Chem Biol*, 2015, 10(4): 1118-1127[2020-07-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4844192/>. DOI:10.1021/cb500820b.
- [41] CHAWLA A T, CHOUGONI K K, JOSHI P J, et al. CtBP-a targetable dependency for tumor-initiating cell activity and metastasis in pancreatic adenocarcinoma[J/OL]. *Oncogenesis*, 2019, 8(10): 55-61 [2020-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6778071/>. DOI:10.1038/s41389-019-0163-x.
- [42] STRAZA M W, PALIWAL S, KOVI R C, et al. Therapeutic targeting of C-terminal binding protein in human cancer[J/OL]. *Cell Cycle*, 2010, 9(18): 3740-3750[2020-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3047800/>. DOI:10.4161/cc.9.18.12936.
- [43] PEÑA C, GARCÍA J M, GARCÍA V, et al. The expression levels of the transcriptional regulators p300 and CtBP modulate the correlations between SNAIL, ZEB1, E-cadherin and vitamin D receptor in human colon carcinomas[J]. *Int J Cancer*, 2006, 119(9): 2098-2104. DOI:10.1002/ijc.22083.
- [44] CHINNADURAI G. The transcriptional corepressor CtBP: a foe of multiple tumor suppressors[J/OL]. *Cancer Res*, 2009, 69(3): 731-734[2020-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4367538/>.DOI:10.1158/0008-5472.CAN-08-3349.

[收稿日期] 2020-08-10

[修回日期] 2020-11-18

[本文编辑] 阮芳铭