

[图片新闻](#)[视频新闻](#)[浙大报道](#)[新闻](#)[浙江大学报](#)[公告](#)[学术](#)[文体新闻](#)[交流新闻](#)[网上办事目录 \(校内\)](#)[校网导航](#)[联系方式](#)[意见建议](#)[网站地图](#)

## 新闻

### 汪方炜实验室在Cell Reports发文揭示细胞周期的重要调控机制

编辑：浙大生研院 来源：浙江大学生命科学研究院 时间：2018年07月18日 访问次数:741

2018年7月17日，汪方炜实验室在国际著名学术刊物Cell Reports发表题为“WAC Promotes Polo-like Kinase 1 Activation for Timely Mitotic Entry”的研究论文，揭示细胞周期的重要调控机制。

作为生物繁育和生长发育的基础，细胞增殖最直观的表现是细胞分裂，即由一个亲代细胞变为两个子代细胞，使细胞的数量成倍增加。单细胞生物（如酵母）要保持物种的存在，必须依赖大量的细胞增殖，增加个体数量。多细胞生物则是由一个单细胞即受精卵经过无数次的分裂发育而来。成体生物仍然需要细胞增殖，以弥补代谢过程中的细胞损失。就我们人体而言，每天都会有大量的细胞衰老死亡，如皮肤细胞、血细胞、肠上皮细胞等。要维持细胞数量的平衡和机体的正常功能，必须依赖细胞增殖。另外，机体创伤愈合、组织再生、病理组织修复等，也都要依赖细胞增殖。细胞增殖的过程也称为细胞周期，它是一个高度受控、周而复始的连续过程。在高等生物中，细胞周期调控十分复杂，不仅要遵循细胞自身的增殖调控规律，同时还要服从生物体整体的调控。不受约束而生成的细胞可能会转化为癌细胞，最终导致个体的死亡。

一个细胞周期可以简单地划分为两个相互延续的时期，即细胞分裂期（M期）和居于两次分裂期之间的分裂间期，分裂间期是细胞增殖的物质准备和积累阶段，分裂期则是细胞增殖的实施过程。在一个标准的细胞周期中，分裂间期由G1期、S期和G2期先后连续的三个时相组成。G1期是细胞周期的第一阶段，上一次细胞分裂之后，产生两个子代细胞，标志着G1期的开始。S期即DNA合成期，DNA复制完成以后，细胞即进入G2期。只有当所有有利于细胞分裂的因素得以满足以后，细胞才能顺利实现从G2期向M期的转换。细胞周期中各个时相的有序更迭和整个细胞周期的运行，需要“引擎”分子的驱动，即是在周期蛋白（Cyclin）依赖的蛋白激酶（Cyclin-dependent kinase, Cdk）统一调控下进行的。不同的Cyclin在细胞周期中表达的时期不同，并与不同的Cdk结合，形成不同种类的Cyclin-Cdk激酶复合物，调节不同的Cdk活性，从而驱动细胞周期的有序运行。

细胞从分裂间期的G2期进入到分裂期（即G2/M期转换）依赖于Cyclin B1-Cdk1激酶复合物的活性。在G2的早期，与Cyclin B1结合的Cdk1被Wee1及Myt1激酶磷酸化，导致活性的抑制。只有当蛋白磷酸酶Cdc25去除Wee1及Myt1对Cdk1的磷酸化后，Cyclin B1-Cdk1才能被激活，进而促成G2/M期转换。Cdc25的活性则依赖于蛋白激酶Plk1对其的磷酸化。因此，G2期Plk1的及时激活对于Cyclin B1-Cdk1活性的激发以及G2/M期的转换极其重要。

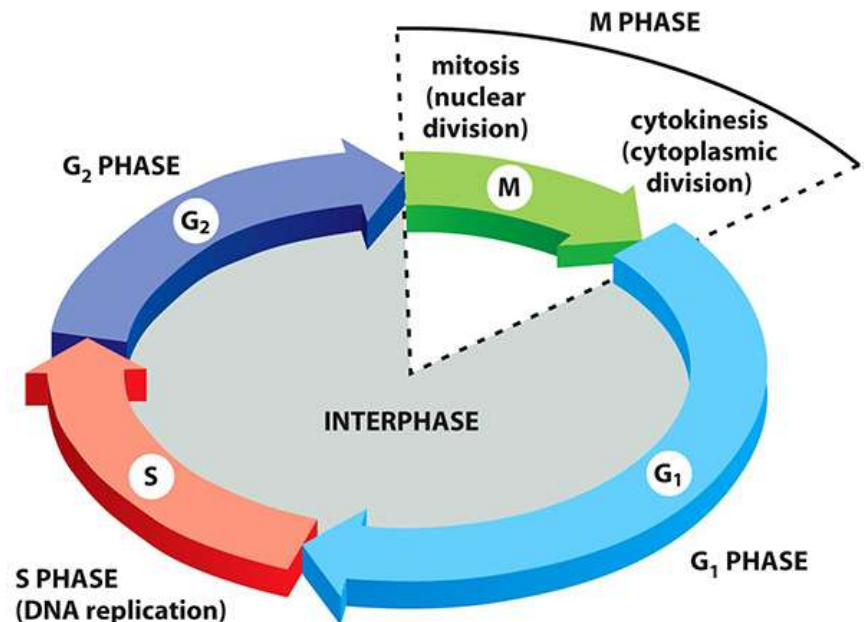


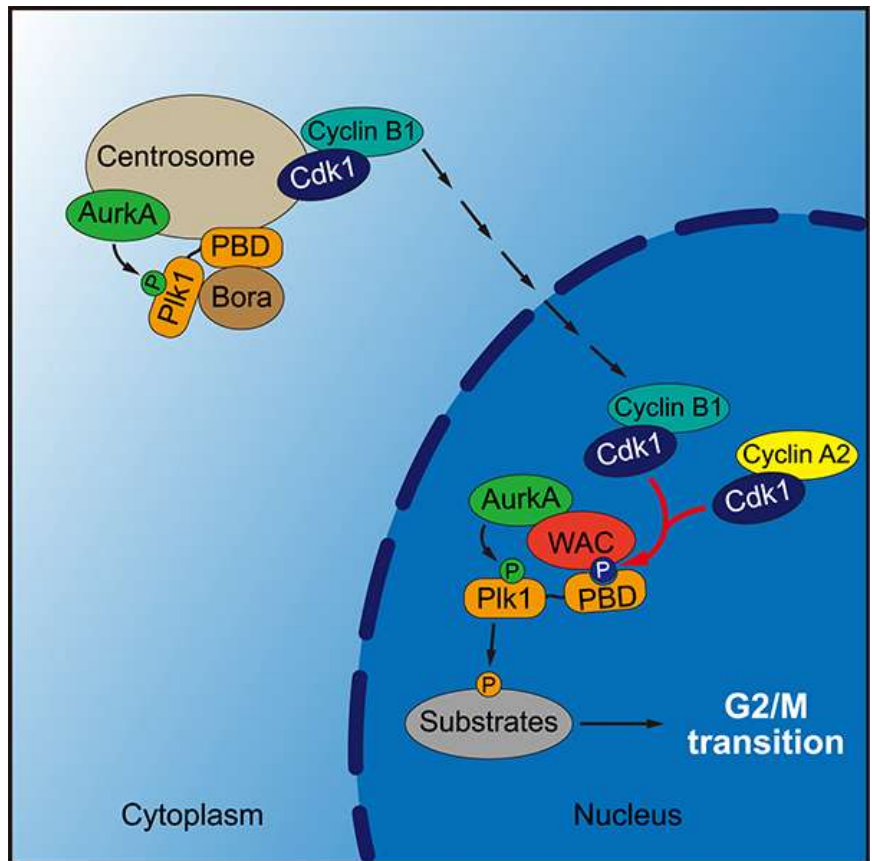
Figure 17-4 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

图一：标准的细胞周期

汪方炜实验室研究发现，WAC蛋白（全称WW domain-containing adaptor protein with a coiled-coil region）具有多个高度保守的S-S/T-P基序。在G<sub>2</sub>早期的细胞核内，Cyclin A2-Cdk1激酶复合物磷酸化WAC蛋白的这些S-S/T-P基序。利用RNA干扰技术敲减WAC的表达，会导致细胞周期在G<sub>2</sub>/M期转换的延缓，回补外源的野生型WAC可以恢复正常的G<sub>2</sub>/M期转换，而不能被Cyclin A2-Cdk1磷酸化的WAC突变体则不具备这个能力。

进一步研究发现，Cyclin A2-Cdk1对WAC的S-S/T-P基序的磷酸化使其结合Plk1的Polo盒结构域（Polo-box domain, PBD）。敲减WAC的表达或通过突变S-S/T-P基序破坏WAC与Plk1-PBD的结合，则会导致Plk1激酶活性的下降（主要指标是Aurora-A激酶对Plk1激酶域第210位苏氨酸的磷酸化的下调）。

细胞裂解液的免疫共沉淀实验显示，WAC与Aurora-A及Plk1以复合物的形式存在于G<sub>2</sub>期的细胞中。GST pull-down等实验结果显示，纯化的WAC蛋白能直接结合Aurora-A激酶。在体外磷酸化实验中，被Cyclin A2-Cdk1磷酸化的WAC蛋白能够显著增强Aurora-A对Plk1的磷酸化，而未经预磷酸化处理或不能结合Plk1的WAC突变体则没有这个能力。



图二：WAC促进细胞核内PIK1激活的分子机制

上述实验结果表明，在细胞周期的G2期，通过结合Aurora-A及PIK1，WAC蛋白促成Aurora-A对PIK1的磷酸化，进而激发细胞核内PIK1的活性。充分激活后的PIK1可以通过磷酸化Cdc25等途径激发Cyclin B1-Cdk1的活性，从而确保G2/M期的顺利转换和细胞的正常增殖。激活后的Cyclin B1-Cdk1可以类似的方式磷酸化WAC的S-S/T-P基序，在细胞进入分裂期Cyclin A2被降解后继续维持WAC与PIK1的结合以及PIK1的活性。

这项研究不仅鉴定了一个新的PIK1结合蛋白WAC，揭示了其在激活PIK1中的重要作用，而且阐明了调控G2/M期转换的关键机制，对于深入理解细胞周期调控的分子机理，以及Cdk1和PIK1靶向的抗癌药物研发具有重要意义。

汪方炜实验室的博士生戚菲菲是本文的第一作者，汪方炜教授为通讯作者，黄俊教授及其实验室的陈红霞为主要合作者，汪方炜实验室的陈亲富等也有贡献。此项研究受到国家青年千人计划、国家重点研发计划、国家优秀青年科学基金、英国皇家学会牛顿高级学者基金和浙江省杰出青年基金等的资助。

原文链接：[https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247\(18\)31029-5](https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247(18)31029-5)