



## 《Cancer Cell》发表王艳教授的研究成果

发布时间：2012-12-26 浏览次数：

2012年12月11日,《Cancer Cell》发表天津医科大学基础医学院生物化学与分子生物学系王艳教授的研究成果。论文题目为“CUL4B Catalyze H2AK119 Monoubiquitination and Coordinates with PRC2 to Promote Tumorigenesis.”(Hu et al, Cancer Cell, 22: 781-795, 2012. IF 26.566)。王艳教授为作者。

CUL4B属于Cullin基因家族,与DDB1及ROC1组成CUL4B泛素连接酶E3(ubiquitin ligase enzymes)复合体,在蛋白的泛素化过程中发挥重要的功能。基因突变可以导致一种新的X连锁智力低下综合征,患者出现包括精神发育迟滞在内的多种临床异常,提示该基因对神经系统、造血系统等多个系统及功能维持都发挥着重要的作用。课题组首次报导CUL4B与组蛋白H3K27三甲化酶PRC2复合体相互作用。PRC2复合体广泛参与基因转录抑制,细胞“干性”与肿瘤发生中有重要作用。一系列的分子生物学实验证明 CUL4B可以通过催化组蛋白H2A第119位赖氨酸的单泛素化(H2AK119ub1)PRC2复合体协同转录抑制。ChIP-on-chip实验结果发现,CUL4B与PRC2共同抑制一系列肿瘤抑制因子,如p16, PTEN, AXIN1, TSC1等,提示CUL4B<sup>±</sup>发生发展及转移密切相关。进一步实验表明,CUL4B可以显著促进细胞周期,克隆形成,以及裸鼠成瘤。而转移小室实验则证明CUL4B可以促进食的侵袭能力。而人食管癌病理标本也显示CUL4B在癌灶中的转录水平明显高于癌旁组织,并且与p16及PTEN的表达水品负相关。并且,CUL4B在多种高表达,而其表达的模式与EZH2非常相似,从而首次证明CUL4B这一泛素E3连接酶支架蛋白在表观遗传转录调控以及癌症的发生发展与转移中有着的作用。该研究显示CUL4B能够促进食管癌的转移,为食管癌的干预提供了新的可能的分子靶点。

该研究表明CUL4B是一个新的转录共抑制因子,通过组成CUL4B复合体催化H2AK119ub1而促进PRC2的转录抑制作用,提出一种组蛋白泛素化/蛋白甲基化修饰相互作用的全新的分子机制。之前普遍认为是PRC2催化H3K27me<sub>3</sub>之后招募了PRC1导致H2AK119ub1而对转录的延伸起抑制作用,而研究则发现,CUL4B催化的H2AK119ub1可以招募PRC2来催化H3K27me<sub>3</sub>,共同抑制下游靶基因的转录。此机制在对认识表观遗传调控的分子机制具的理论意义。

该项目得到国家自然科学基金重大研究计划,面上项目及科技部“973”计划等科学基金资助。