

YB-1 对肿瘤增殖调控的研究进展

王 勇¹, 陈雅婧² 综述, 岳 丹² 审校

(1. 天津医科大学第二医院泌尿外科, 天津市泌尿外科研究所, 天津 300211; 2. 天津医科大学医学检验学院, 天津 300203)

关键词 YB-1; 肿瘤; 增殖

中图分类号 R730

文献标志码 A

YB-1 普遍存在于原核和真核生物细胞中, 作为信号分子参与许多胞内信号传导通路, 例如 E2F 通路、PI3K/Akt/mTOR 通路及 MAPK 通路的调节, 在转录调节、翻译调控、mRNA 选择性剪接、DNA 的修复、细胞增殖和再生等过程中发挥多种重要的生物学功能。研究证实 YB-1 在前列腺癌、乳腺癌、肺癌和卵巢癌等多种肿瘤中异常表达, 且在肿瘤细胞核内异常聚集, YB-1 的异常表达与肿瘤的预后相关^[1]。YB-1 在肿瘤的发生、演进、转移、肿瘤细胞耐药、肿瘤治疗及预后中都发挥着极为重要的作用, 下面就 YB-1 对细胞增殖的影响做一综述。

1 YB-1 结构及功能

YB-1(Y-box binding protein-1, YB-1)是 Y-盒蛋白家族成员之一, 是一类高度保守的顺式作用元件, 广泛存在于从细菌到人类的许多物种中, 是能够特异性结合目的基因启动子和增强子内部 Y-box 序列(CTGATTGGCCAA)的一类转录因子。该蛋白从结构上分为 3 部分: N 端结构域, 冷激结构域(cold shock domain, CSD)和 C 端结构域。高度保守核苷酸结合 CSD 结构域是由特异性的 5 条链组成 β -桶状结构, 在第 2、3 条链上具有相同的序列 RNP-1 和 RNP-2。这些序列调整 YB-1 与核酸之间的相互作用。CSD 结构域能够特异性识别单链 DNA 及双链 DNA 的 Y-box 序列, 参与冷休克蛋白自身或异源的聚合, 也能够与 RNA 的专一序列(AA-CAUC)和非专一序列作用。C-末端结构域(B/A 重复区)中酸性氨基酸残基富集区(Aspartate 和 Glutamate)和碱性氨基酸残基富集区(Histidine, Lysine 和

Arginine)交替出现, 这可能与其 RNA 结合活性及蛋白与蛋白之间相互作用有关^[1]。此外, CTD 序列还调控 YB-1 的核浆分布。可变的 NH₂-末端结构域, 富含丙氨酸和脯氨酸, 因此也称为 A/P 结构域, 其参与基因转录的调控, 使 Y-box 结合蛋白能与转录复合物中其他蛋白质特异作用, 进而使转录调控具备专一性, 但是 NH₂-末端结构域如何发挥功能的机制尚不清楚。

YB-1 可以作为肿瘤蛋白, 调控多种炎症驱动蛋白的基因编码, 从而促进肿瘤的发展。当其表达水平升高时会导致肿瘤细胞增殖和药物抵抗, 可以控制体内不同来源的肿瘤细胞的增殖和存活, 它通过多种途径防止肿瘤细胞的凋亡, 调节肿瘤细胞能量代谢从而促进有氧糖酵解。此外 YB-1 可以促进无限复制和基因组稳定, 并且可以诱导血管生成, 控制和调节与代谢和侵袭有关的多个蛋白和通路。

2 E2F 通路

早期对于 YB-1 的研究主要集中在 YB-1 对于增殖及细胞周期的异常调节上。YB-1 降表达抑制多种肿瘤细胞体内外的增殖, 促进凋亡^[2-4]。对于 YB-1 结合位点的研究是探讨 YB-1 调节细胞增殖机制的重要环节。然而, 研究发现 YB-1 可以结合到不同的 DNA 序列上, 而这些序列基本没有相似性, 这导致很难预测 YB-1 特异性的结合位点。在卵巢癌、结肠癌、肺癌和乳腺癌细胞系中对 YB-1 进行研究, YB-1 基因敲除后随之变化的几百个与其相关的转录产物中有 25 个基因变化是一致的, 这些结果表明 YB-1 的作用位点具有细胞特异性。另外, 在不同细胞类型中 YB-1 的转录靶点有很强的相关性, 而不是随机的基因排序, YB-1 下游靶点都富含 E2F 调节基因^[4]。

2005 年 Rhodes 发现 E2F 家族的转录靶点在多种肿瘤类型中均过表达, 因此他们认为: E2F 通路在人类癌症中起重要作用^[5]。最近的研究表明在乳腺

基金项目 国家自然科学基金青年基金资助项目(81202380), 天津市应用基础与前沿技术研究计划青年基金项目(12JCQN-JC07800), 教育部博士点基金资助项目(201111202120016), 天津医科大学科研基金(2013KYQ04)

作者简介 王勇(1981-), 男, 讲师, 博士, 研究方向: 泌尿系统肿瘤;
通信作者: 岳丹, E-mail: danyue0705@sina.cn。

癌、结肠癌、肺癌中 YB-1 的 mRNA 表达水平和 E2F1 通路相关,通过基因芯片检测发现,YB1 直接与多种典型的 E2F1 调节基因的启动子相结合,如细胞分裂周期蛋白 6 (cell division cycle 6, CDC6)、细胞周期蛋白(cyclin A, CCNA)和拓扑异构酶 II α (topoisomerase II α , TOP2A)^[4]。此外,通过生物信息学分析显示,在雌激素受体阴性的乳腺癌细胞中,6 000 个启动子中有 4 000 多个与 YB-1 相结合,同时也有 E2F1/E2F 结合位点^[6],在 HCT116 结直肠癌细胞中,88 个 YB-1 靶基因中的 57 个基因的启动子有 E2F1/E2F 结合位点^[7]。因此,上述研究表明,YB-1 参与 E2F1/E2F 通路基因表达的调节。YB-1 不仅调节 E2F 靶基因,同时,它也调控不同的 E2F 家族成员的表达。例如,YB-1 可以结合到 MCF7 细胞的 E2F2 和 E2F4 启动子,调节 A549 细胞中 E2F1 启动子的转录活化。在 ER 阴性的乳腺癌细胞系 SUM149 中,YB-1 可以绑定到 E2F2、E2F3 和 E2F7 启动子^[6]。再者,将 YB-1 敲除后 SKOV-3 卵巢癌细胞系中 E2F7 表达增加^[8]。综上所述 YB-1 可以通过两个协同方式调节 E2F 通路。首先,YB-1 转录调节 E2Fs 家族的表达。其次,它通过与启动子结合协同调节成千上万的 E2F 靶基因的表达。这表明 YB-1 是 E2F 调节癌细胞增殖通路的一个关键点。

3 PI3K/Akt/ mTOR 通路

PI3K 通路在肿瘤的进展过程中起重要作用。PI3K 通路的信号通过调控具有多功能的蛋白激酶 Akt,进而调节 mTOR,影响肿瘤的增殖、生长、代谢和转移等^[9]。PI3K 通路可以与 E2F 通路相互作用来调节细胞凋亡。YB-1 与 PI3K/Akt/mTOR 通路的作用密切相关。它转录激活乳腺癌细胞的 PIK3CA 影响 PI3K 的表达^[10]。同时研究发现在多种肿瘤中^[8,11-12],YB-1 的核转位依赖于 Akt。YB-1 可以调控 PIK3CA 的表达、突变及扩增,导致 PI3K 通路的功能失调^[10],由此对 PI3K 通路的下游进行调节,包括 YB-1、Rsk(Ser360)及 Akt(Ser473)的磷酸化^[10,13],随之进一步促进 YB-1 发生核转位,PIK3CA 转录激活。最近在黑色素瘤中的研究显示 PI3K 通路抑制剂可以减少 YB-1 启动子的表达,这表明该通路的活化还可以促进 YB-1 转录^[12]。Akt 的下游是 mTOR, mTOR 和 raptor 形成复合物称为 mTOR 复合物 1 (mTOR complex 1, mTORC1),其作为一个重要的节点,参与调控许多通路,影响蛋白质和脂质合成、自噬、炎性细胞因子的产生、糖酵解和血管生成^[9]。除了调节 PI3K/Akt 信号蛋白,YB-1 也可以调节 mTOR。利用 siRNAs 降低 YB-1 在雌激素受体阴性

的乳腺癌细胞和胶质母细胞瘤细胞中的表达导致 mTOR 表达显著降低^[14],但这并不伴随着 mRNA 表达减少,提示 YB-1 控制翻译或影响 mTOR 的 mRNA 稳定性。综上所述,在肿瘤细胞中 YB-1 与 PI3K/Akt/ mTOR 通路的多个位点相互作用会增加该通路的活性。

4 MAPK 通路

生长因子受体在细胞表面活化 Ras 启动 MAPK 信号通路,Raf 激活 MAPK 激酶 MEK 和 ERK,随之相关的下游通路被激活,促进细胞增殖^[15]。Ras/Raf/MEK/ERK 和 PI3K/Akt 通路之间存在复杂的相互作用,它们能够在多个位点上相互调节^[15-16]。YB-1 可以激活 Ras/Raf/MEK/ERK 通路蛋白,首先,YB-1 可以激活编码的表皮生长因子受体和 ERBB2 细胞表面受体的基因,而这些细胞表面受体可启动 MAPK 通路^[17]。YB-1 同时调节 MAPK 通路中的许多下游基因,在对结直肠癌和雌激素受体阴性的乳腺癌细胞的研究中已经确定了 YB-1 可以与 MEK/ERK 通路的多个基因启动子相结合^[6-7,10],MAPK 磷酸酯酶家族(MAPK phosphatases)也参与调控 MAPK 信号通路^[18]。微阵列分析发现通过 siRNA 干扰降低肿瘤细胞中 YB-1 水平,MAPK 磷酸酯酶的表达发生显著改变^[4],同时,Ras/Raf/MEK/ERK 通路可以正反馈地调控 YB-1。RSK1^[10]和 ERK2^[19]已经被证实能够使 YB-1 磷酸化,促进其转录活性,MEK 抑制剂则抑制 YB-1 蛋白的表达^[20]。

总之,YB-1 调控 E2F、PI3K/Akt/ mTOR 和 Ras/Raf/MEK/ERK 通路,从而促进肿瘤细胞增殖。YB-1 调节这些通路中的多个蛋白,这些通路之间也相互影响。由此,YB-1 通过调节几个并行级联效应分子来调控肿瘤细胞增殖,这可能使 YB-1 成为一个肿瘤治疗的有效靶点。

5 展望

YB-1 与恶性肿瘤的发生发展呈显著相关性,它不仅促进癌细胞增殖和抗凋亡,在肿瘤扩散和转移过程中也扮演着重要角色。此外,对于肿瘤形成和演进的影响还表现在其可直接参与肿瘤细胞染色体异常和癌细胞耐药性的产生,并能够调控致癌病毒的复制。对于 YB-1 的进一步的研究可为肿瘤治疗提供新的启示和线索,YB-1 蛋白作为未来的肿瘤治疗靶点和预后标记物,对于人类肿瘤的早诊断及治疗具有重要的临床意义。

参考文献:

- [1] Maciejczyk A, Szelachowska J, Ekiert M, et al. Elevated nuclear YB1 expression is associated with poor survival of patients with ear-

- ly breast Cancer[J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(8): 3177
- [2] Chatterjee M, Ranso C, Stühmer T, et al. The Y-box binding protein YB-1 is associated with progressive disease and mediates survival and drug resistance in multiple myeloma[J]. *Blood*, 2008, 111(7): 3714
- [3] Lasham A, Moloney S, Hale T, et al. The Y-box-binding protein, YB1, is a potential negative regulator of the p53 tumor suppressor [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(37): 35516
- [4] Lasham A, Samuel W, Cao H, et al. YB-1, the E2F pathway, and regulation of tumor cell growth[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(2): 133
- [5] Rhodes D R, Kalyana-Sundaram S, Mahavisno V, et al. Mining for regulatory programs in the cancer transcriptome[J]. *Nat Genet*, 2005, 37(6): 579
- [6] Finkbeiner M R, Astanehe A, To K, et al. Profiling YB-1 target genes uncovers a new mechanism for Met receptor regulation in normal and malignant human mammary cells[J]. *Oncogene*, 2009, 28(11): 1421
- [7] Jürchott K, Kuban R J, Krech T, et al. Identification of Y-box binding protein 1 as a core regulator of MEK/ERK pathway-dependent gene signatures in colorectal cancer cells[J]. *PLoS Genet*, 2010, 6(12): e1001231
- [8] Basaki Y, Hosoi F, Oda Y, et al. Akt-dependent nuclear localization of Y-box-binding protein 1 in acquisition of malignant characteristics by human ovarian cancer cells [J]. *Oncogene*, 2007, 26(19): 2736
- [9] Cornu M, Albert V, Hall M N. mTOR in aging, metabolism, and cancer[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2013, 23(1): 53
- [10] Astanehe A, Finkbeiner M R, Hojabrpour P, et al. The transcriptional induction of PIK3CA in tumor cells is dependent on the oncoprotein Y-box binding protein-1[J]. *Oncogene*, 2009, 28(25): 2406
- [11] Sutherland B W, Kucab J, Wu J, et al. Akt phosphorylates the Y-box binding protein 1 at Ser102 located in the cold shock domain and affects the anchorage-independent growth of breast cancer cells [J]. *Oncogene*, 2005, 24(26): 4281
- [12] Sinnberg T, Sauer B, Holm P, et al. MAPK and PI3K/AKT mediated YB-1 activation promotes melanoma cell proliferation which is counteracted by an autoregulatory loop[J]. *Exp Dermatol*, 2012, 21(4): 265
- [13] Schitteck B, Psenner K, Sauer B, et al. The increased expression of Y box-binding protein 1 in melanoma stimulates proliferation and tumor invasion, antagonizes apoptosis and enhances chemoresistance [J]. *Int J Cancer*, 2007, 120(10): 2110
- [14] Fujii T, Seki N, Namoto-Matsubayashi R, et al. YB-1 prevents apoptosis via the mTOR/STAT3 pathway in HER-2-overexpressing breast cancer cells[J]. *Future Oncol*, 2009, 5(2): 153
- [15] De Luca A, Maiello M R, D'alessio A, et al. The RAS/RAF/MEK/ERK and the PI3K/AKT signalling pathways: role in Cancer pathogenesis and implications for therapeutic approaches[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2012, 16(Suppl 2): S17
- [16] Aksamitiene E, Kiyatkin A, Kholodenko B N. Cross-talk between mitogenic Ras/MAPK and survival PI3K/Akt pathways: a fine balance[J]. *Biochem Soc Trans*, 2012, 40(1): 139
- [17] Wu J, Lee C, Yokom D, et al. Disruption of the Y-box binding protein-1 results in suppression of the epidermal growth factor receptor and HER-2[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(9): 4872
- [18] Moncho-Amor V, Ibañez de Cáceres I, Bandres E, et al. DUSP1/MKP1 promotes angiogenesis, invasion and metastasis in non-small-cell lung cancer[J]. *Oncogene*, 2011, 30(6): 668
- [19] Coles L S, Lambrusco L, Burrows J, et al. Phosphorylation of cold shock domain/Y-box proteins by ERK2 and GSK3beta and repression of the human VEGF promoter[J]. *FEBS Lett*, 2005, 579(24): 5372
- [20] van Roeyen C R, Eitner F, Martinkus S, et al. Y-box protein 1 mediates PDGF-B effects in mesangioproliferative glomerular disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(10): 2985

(2014-02-22 收稿)