

多功能蛋白 Geminin 的研究进展*

杨 宁 柳惠图 张 伟**

(北京师范大学生命科学学院, 细胞增殖与调控生物学教育部重点实验室, 北京 100875)

摘要 Geminin 是一种定位于核内的多功能小分子蛋白, 具有相对复杂的结构模式, 在细胞增殖、胚胎发育及肿瘤发生等多方面均发挥重要作用. 它通过调节细胞周期时相中的重要事件作用于细胞增殖: 经多种途径参与 DNA 复制的调节; 抑制中心体重复制; 推进 G2/M 期和维持正常胞质分裂等. 在不同发育阶段, Geminin 可作为抑制因子或是诱导因子参与胚胎发育的调节, 特别是在神经形成方面. 通过与同源异型盒基因或蛋白 Six3 及 Hox 等的相互作用, Geminin 分别在眼睛发育及胚胎发育过程中起调节作用, 并且表现出在细胞增殖与分化中协调因子的功能. 近年来 Geminin 在肿瘤中的作用已成为研究的重点, 它可作为评价肿瘤发生进程和预后的标志分子, 并可望是一个新的肿瘤治疗的作用靶点. 对 Geminin 活性的调节主要表现在转录水平和转录后水平, 转录后水平的调节可能占主要地位.

关键词 Geminin, 细胞增殖, 胚胎发育, 肿瘤

学科分类号 Q291

Geminin (Gem) 蛋白是 McGarry 和 Kirschner^[1] 于 1998 年发现的一种小分子蛋白, 这种蛋白质在细胞有丝分裂期能够发生周期特异性降解, 并且在调节细胞增殖中发挥重要作用. 同时, Kroll 等^[2]在分离对神经发育起活化作用的蛋白质时发现, 当非洲爪蟾胚胎中过表达 Geminin 时, 将会导致神经板的扩大.

迄今的研究表明, Geminin 是一种多功能的蛋白质, 它可以调控细胞的增殖, 调节胚胎的发育, 尤其是神经的发生, 还可以与同源异性盒蛋白或是基因相互作用, 在细胞增殖与分化中发挥协调的功能. 近年来的研究发现, Geminin 在具有增殖能力细胞以及肿瘤细胞中特异表达, 可能具有癌基因的功能. Geminin 有望成为临床上评价肿瘤进程的标志分子和肿瘤治疗的靶分子, 是肿瘤研究的热点之一.

1 Geminin 的分子结构及定位

Geminin 是一种分子质量仅为 25 ku 的小分子蛋白, 有 2 种异构体——Geminin H 和 Geminin L, 分别含有 219 个和 216 个氨基酸. Geminin 的结构模式相对复杂(图 1): 从 N 端第 33 个氨基酸残基起始的是一个与周期蛋白 B 同源的 RXALGVIXN

破坏框, 为泛素化的位点, 破坏框突变将导致 Geminin 无法降解; 位于第 118~152 位的氨基酸序列能够形成卷曲螺旋 (coiled-coil) 结构域, 此结构域含有 5 个重复单位, 每个重复单位由 7 个氨基酸残基组成, 是蛋白质与蛋白质相互作用的位点; Geminin 的 C 端保守性不高^[3].

Geminin 是一种核定位蛋白, 它的第 50 至 116 之间的氨基酸序列是一个典型的双向核定位信号, 由 2 个碱性氨基酸簇组成, 氨基酸簇由 7 个氨基酸残基间隔. Geminin 在细胞中的定位影响它的活性^[4]. Kazumasa 等研究发现, Geminin 蛋白的核定位信号 NLS 对 Geminin 抑制 DNA 复制的功能及调节外胚层细胞命运的功能是必需的, 当向细胞中微注入 NLS 缺陷的 Geminin 时, Geminin 将不能行使其功能^[4,5]. 但当 Geminin 蛋白与异源的 NLS 融合时, Geminin 的功能便会得到恢复.

Geminin 复杂的结构模式预示着它的多功能性.

* 国家高技术研究发展计划(863)资助项目(2006AA02Z4A6); 国家自然科学基金资助项目(30300173).

** 通讯联系人.

Tel/Fax: 010-58809699, E-mail: zhangwei@bnu.edu.cn

收稿日期: 2007-01-26, 接受日期: 2007-04-02