

乳腺癌细胞中 p27^{kip1} 分子相互作用蛋白质谱的改变 *

何玮玮 管晓翔** 陈龙邦

(南京大学医学院临床医学院南京军区南京总医院肿瘤内科, 南京 210002)

摘要 p27^{kip1} 是细胞周期重要的负性调控因子, 在乳腺癌等多种肿瘤发生发展过程中发挥重要作用. 乳腺癌细胞中 p27^{kip1} 蛋白通常是低丰度表达和错位分布, 导致这种分布和表达改变的确切机制并不明确. 已有研究表明, p27^{kip1} 磷酸化是重要的调节途径之一, 细胞内外信号分子通过多种途径调节 p27^{kip1} 的分布和表达. 为了进一步阐明肿瘤细胞内调节 p27^{kip1} 功能的分子机制, 必须首先明确 p27^{kip1} 在肿瘤细胞与正常细胞中相互作用蛋白质谱的差异. 包括细胞周期素、周期素依赖性激酶、CRM1、jab1、Skp2 等在内的多种分子可以与 p27^{kip1} 发生相互作用. 在乳腺癌细胞中还有几种特异的作用分子. 在不同细胞周期和不同细胞内分布状态下, p27^{kip1} 蛋白有不同的相互作用蛋白质谱. 因此, 我们推断在乳腺癌细胞内 p27^{kip1} 分子相互作用蛋白质谱的差异可能是导致其低表达和错位分布的主要机制.

关键词 乳腺癌, p27^{kip1}, 低丰度表达和细胞内错位分布, 磷酸化, 信号传导途径, 相互作用蛋白质谱

学科分类号 Q7, R73

几乎所有肿瘤细胞的生物学特性都是细胞周期的紊乱^[1,2]. p27^{kip1} 蛋白是细胞周期素依赖性激酶抑制蛋白家族的成员之一, 在多种肿瘤细胞中发挥肿瘤抑制的作用, 是调节细胞周期进展的关键性抑制因子^[2~4]. 直到目前为止, 研究表明 p27^{kip1} 蛋白涉及到细胞的分化、增殖、凋亡、细胞间黏附和生长抑制等多个方面^[5,6]. 乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 作为实体瘤的一种, 乳腺癌细胞具有异质性, 不同亚型患者生存率的多样性、肿瘤延迟复发的可能性及不确定性、治疗方案的可选择性以及可供选择的大量临床样本等生物学特性使得乳腺癌成为基础研究的温床^[7]. 大量的实验结果表明, 乳腺癌细胞中 p27^{kip1} 蛋白表达水平的降低与不良预后有关, 在乳腺癌中 p27^{kip1} 是一个独立的预后因素, 可能是肿瘤靶向治疗的候选因子^[8,9]. 大量迹象表明 p27^{kip1} 蛋白的失活是恶性肿瘤发生发展的重要环节^[10].

1 p27^{kip1} 与肿瘤进展

肿瘤的生物学特性就是细胞生长和分化的失控, 在这些获得性的遗传异常中最重要的是 G1 期到 S 期过渡的失控, 这个阶段细胞在有丝分裂原刺

激下进入细胞周期或者在抗有丝分裂信号、凋亡信号作用下保持静止状态. 在 G1 期到 S 期控制点保持细胞静止状态的关键分子就是 Rb 基因的产物即 pRb, pRb 磷酸化激活使细胞释放进入 S 期, 细胞周期依赖性激酶以及 S 期相应的细胞周期素介导一些重要分子的磷酸化. 同时周期素依赖性激酶介导的磷酸化受到一种特殊蛋白——周期素依赖性激酶抑制蛋白的抑制作用, p27^{kip1} 是周期素依赖性激酶抑制蛋白家族的一员^[11,12]. p27^{kip1} 蛋白可以抑制几乎所有细胞周期中的 CDK 和 cyclin 复合物的激活活性, 是细胞周期调控的最重要因子, 在细胞增殖、分化以及凋亡等过程中起着相当重要的作用. p27^{kip1} 蛋白功能的异常将会导致细胞周期的紊乱, 从而促进细胞的失控性生长, 最终导致肿瘤的发生和发展.

大多数正常表皮组织包括乳腺、前列腺、肺和卵巢细胞核内高度表达 p27^{kip1} 蛋白, 但是迄今为止

* 国家自然科学基金资助项目(30470669).

** 通讯联系人.

Tel: 025-80860072, E-mail: xxguan@hotmail.com

收稿日期: 2008-01-31, 接受日期: 2008-03-17

几乎所有人类恶性肿瘤细胞中都观察到 p27^{kip1} 蛋白的表达丢失或下降^[13]。作为肿瘤抑制基因, p27^{kip1} 蛋白并不符合肿瘤抑制基因的传统模式, 它具有高度的保守性, 在细胞癌变和发展过程中极少发生纯合子缺失或突变, mRNA 水平也无明显变化, 仅蛋白质水平明显降低, 表现为 p27^{kip1} 蛋白表达的丢失或降低^[14]。目前已有报道, 在乳腺癌的发生和发展中出现 p27^{kip1} 蛋白表达水平降低和错位分布, p27^{kip1} 的错位分布使之丧失抑制核内周期素依赖性激酶的活性, 因此加快细胞分化, 促成肿瘤的形成^[15~18]。

p27^{kip1} 的功能受到细胞内浓度和亚细胞内分布的调节, 其蛋白表达水平在细胞周期的不同阶段有不同的调节模式^[12]。p27^{kip1} 蛋白表达的缺失或者减少与人类多种恶性肿瘤侵袭性行为有关, 但是调节 p27^{kip1} 表达下调和错位分布的确切分子机制却一直不明朗^[19]。目前已有大量的研究表明, p27^{kip1} 的磷酸化与其错位分布有密切关系。

2 p27^{kip1} 的磷酸化

p27^{kip1} 蛋白的表达受到多个水平的调节: 转录水平、转录后水平和非共价螯合作用。但是调节 p27^{kip1} 蛋白的表达主要还是转录后调节包括翻译水平和蛋白质稳定。已有研究证明, 两种蛋白质水解途径在细胞周期中参与调节 p27^{kip1} 蛋白的表达。前一种途径在 G1 期早期和中期发挥作用, 不依赖 Thr187 的磷酸化和 CDK2。第二种途径作用于 G1 期晚期、S 期和 G2 期, 依赖 Thr187 的磷酸化和 CDK2。第二种途径已经阐明, 第一种途径还没有完全明了。p27^{kip1} 蛋白的表达下降可能是依赖促分裂原活化蛋白激酶和 CDK2 的过程^[20~22]。

除了 Thr187, p27^{kip1} 蛋白还有 3 个磷酸化位点与其细胞内定位有关, 它们分别是 Ser10、Thr157 和 Thr198。G1 期 Ser10 的磷酸化有助于稳定 p27^{kip1} 蛋白, 占 p27^{kip1} 磷酸化的 75%。在 KPC1/2 诱导下, 以泛素依赖性降解的方式, 转移到细胞质内。在这种方式下, Ser10 磷酸化, 促进依赖 CRM1 的结合与核内转出, 这种情况在 G1 期细胞中发生或者发生在静止状态的细胞受到刺激重新进入细胞周期。通过蛋白激酶 B/AT 的 Thr157 的磷酸化减少 p27^{kip1} 转移到核内, 但是不影响其在乳腺细胞或其他细胞中的稳定性^[23]。Fujita 等的研究证明, p27^{kip1} 蛋白通过 p90 核糖体蛋白 S6 激酶对 Thr198 磷酸化, 促进细胞质内定位。这 3 个磷酸

化位点的突变可能会造成潜在的凋亡诱导和细胞生长的抑制, 对研究乳腺癌的靶向治疗具有指导作用。p27^{kip1} 蛋白的磷酸化涉及到信号传导、凋亡和基因表达等多个方面^[24], 但是磷酸化调节 p27^{kip1} 蛋白表达的精确过程仍不清楚, 为了进一步明确其调节过程, 我们需要了解参与调节 p27^{kip1} 蛋白表达的几种信号传导途径。

3 p27^{kip1} 的信号传导途径

信号传导即将细胞外刺激转化为细胞内信号, 然后触发一系列级联反应, 最终产生合适产物的过程^[25]。调控 p27^{kip1} 丰度的机制有在细胞的静止状态观察到的转录机制以及控制细胞周期特定阶段、细胞质或核内亚细胞结构的蛋白质水解机制等。目前认为, 调控 p27^{kip1} 丰度的基本机制是泛素依赖的蛋白质水解途径, 如图 1 所示。p27^{kip1} 蛋白的降解是在 cyclin E-CDK2 复合物协同下, 通过 p27^{kip1}Thr187 的磷酸化触发的。Thr187 的磷酸化促使 p27^{kip1} 结合 SKP2, Skp2 是新发现的 Skp1-Cullin-F-box (SCF) 多功能 E3 酶复合体中的一种 F-box 蛋白, 在泛素依赖性蛋白质水解途径中起到特异性识别底物的作用, 从而参与细胞周期的调控。目前认为, p27^{kip1} 蛋白表达水平的变化是由 Skp2 介导的依赖 Jab1 的泛素-蛋白酶体途径调节的, Skp2 降解磷酸化的 p27^{kip1} 从而促使细胞进入 S 期, 导致肿瘤的发生^[20~22, 26]。

泛素-蛋白酶体水解途径是调控 p27^{kip1} 蛋白表达的主要转录后途径^[27]。p27^{kip1} 蛋白在 G1 阶段通过以下模式系统丧失对 CDK 的抑制作用: G1 早期, cyclin D-CDK 复合物的多价螯合作用; G1 中期, 输出细胞质降解作用; G1 晚期, SKP2 依赖的核内降解过程。Ras 依赖的细胞外信号调节激酶 (ERK1/2) 有丝分裂原激活蛋白 (MAP) 激酶途径在调节细胞分化中起到关键性作用。正常细胞中, 持续的 ERK1/ERK2 激活是 G1 期向 S 期过渡所必需的, 且与细胞周期的正性调节下调及抗分化基因的失活有关。ERK1/ERK2 途径通过诱导细胞周期素蛋白依赖性激酶抑制因子的积聚来阻滞细胞周期进展^[28, 29]。以往的研究也表明, P13K-AKT 通过转录因子及复制叉调节 p27^{kip1} 蛋白的表达, 转录因子激活 p27^{kip1} 基因增加其 RNA 水平和蛋白质水平^[30]。

除了上述以外, 还有多种信号传导途径参与 p27^{kip1} 蛋白表达的调节。阻断信号传导的每一个要点或者改变信号传导过程中涉及的分子的磷酸化状

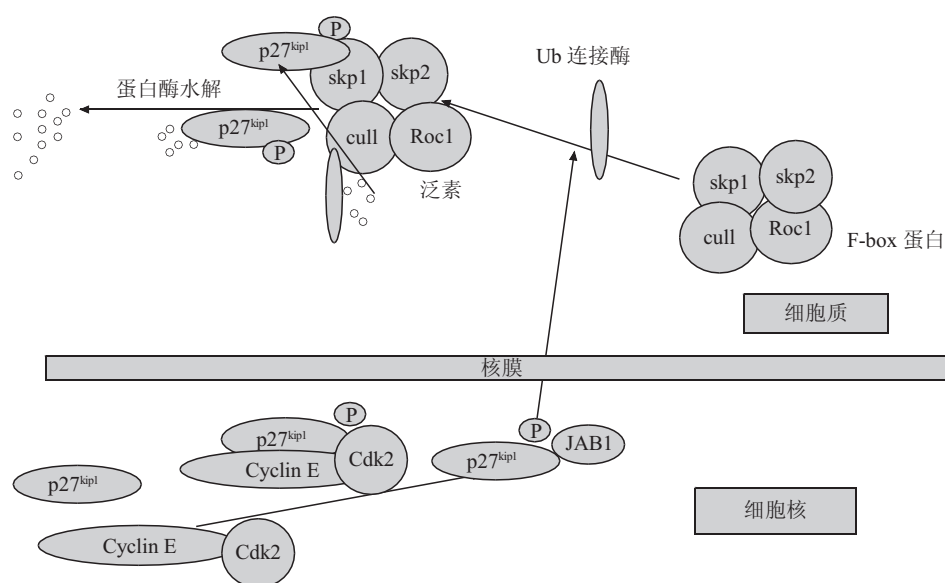


Fig. 1 Skp2 mediated and JAB1-dependent ubiquitin-proteasome proteolysis pathway of p27^{kip1} [31]

图 1 Skp2 介导的依赖 JAB1 的 p27^{kip1} 蛋白泛素蛋白酶水解途径^[31]

态都能调节 p27^{kip1} 蛋白的功能。药物如果能够干预信号传导级联反应，从而阻断肿瘤细胞的分化，在肿瘤的治疗中会有很好的发展前景^[32]。为了进一步筛选和识别肿瘤细胞中调节 p27^{kip1} 蛋白功能的重要分子，正常细胞和肿瘤细胞中不同细胞周期阶段 p27^{kip1} 的不同作用蛋白质谱必须首先阐明。

4 p27^{kip1} 的作用蛋白质谱

不同的细胞外因子和细胞遗传谱决定了细胞分化速度的不同，从而决定其分化地位和转化级别。细胞周期涉及的细胞周期素和周期素依赖性激酶调节细胞的分化速度。CDK/Cyclin 复合物的激活使细胞顺利进入细胞周期的各个阶段(G1 S G2 和 M)，这种复合物随细胞类型和环境而变化^[33]，而 p27^{kip1} 蛋白在连接细胞外生长调节信号和细胞周期进展中起到关键性作用。CDK2 是允许细胞周期通过 G1/S 关卡并进入复制过程的重要激酶。与周期素依赖性激酶抑制蛋白家族(p21^{Cip1} 和 p57^{kip2})其他成员一样，p27^{kip1} 在 G0 和 G1 期抑制 CDK2 的活性，而在 G1 早期是 CDK4/CDK6 复合物的装配因子。p27^{kip1} 能够结合到 CDK2 上阻止激酶的激活，同样能够通过其 C 端结合 CDK 激活酶(CAK)^[32]。

在细胞分裂的间期(G0、G1)，p27^{kip1} 主要分布在细胞核，而在 M 和 S 期开始由细胞核穿过核膜进入细胞质。细胞周期的不同时期，p27^{kip1} 在适当的时间到达适当的细胞内位置并与适当的底物结合

是发挥其生物学活性的分子基础。除了 CDK 和 CDKs 以外，已有报道认为 p27^{kip1} 可以与细胞内和细胞外多种分子相互作用。事实证明，Jab1/CSN5 的高表达引起 p27^{kip1} 核内输出和降解，表明了 p27^{kip1} 蛋白在降解之前需要重新定位。Jab1/CSN5 通过 CRM1 依赖性机制提高 p27^{kip1} 的核外输出和降解，可能还包括 p27^{kip1} 与细胞质内衔接蛋白 Grb2 的相互作用。生长因子刺激后，p27^{kip1} 输出细胞质可能也抑制了 Grb2/SOS 的相互作用，限制 Ras 效应子作用。p27^{kip1} 蛋白的核内输出需要 Ser10 的磷酸化和有丝分裂原的刺激，进一步的观察结果证实，p27^{kip1} 蛋白的表达下调与 SKP2 的表达增高相适应。SKP2 在乳腺上皮细胞中表现出致癌潜能，在乳腺恶性肿瘤中高表达。Skp2、p27^{kip1} 之间在肿瘤中的负相关表达使人们推测 Skp2-p27^{kip1} 代表了一种致癌通路，抑制或者敲除 Skp2 基因可以提高 p27^{kip1} 的表达率，抑制 G1/S 转换点，从而抑制恶性肿瘤的产生，为从基因水平治愈肿瘤提供了一条通路^[34~39]。

此外，在乳腺癌细胞中 p27^{kip1} 还有一些特有的作用分子，如 ER、PR、ErbB2 和 Ki-67 等，基本调节模式如图 2 所示。乳腺癌的发病有激素依赖型，即其发病与性激素及其受体调节失控有关，在临床实践中 ER 和 PR 的表达阳性被认为是疾病预后良好和激素治疗反应敏感的标志。Foster 等^[40]采用流式细胞学和蛋白质印迹分析认为雌激素可通过

作用于 Skp2-p27^{kpl} 及 ERK 介导的核外输出机制下调 p27^{kpl} 的表达, 从而导致肿瘤的发生, 因而抗雌激素药物或许可用于乳腺癌的治疗, 但其价值还有待进一步研究. 一项对于人类肿瘤活检结果的统计分析表明, PR 的水平与 p27^{kpl} 的 mRNA 水平相关. Gizard 等^[41]在乳腺癌 T-47D 细胞中用 siRNA 证实了 p27^{kpl} 在介导 PR 生长抑制中起到关键性作用, 同时证实了 PR 在转录水平上调 p27^{kpl} 的表达, PR 阳性是疾病预后良好的指标之一. 乳腺癌是 CerbB-2 诱导的肿瘤, 细胞实验已经提示 p27^{kpl} 是 CerbB-2 信号抑制因子. 研究表明, 在促进肿瘤发展中 p27^{kpl} 蛋白可能是 HER-2/neu 致癌信号的下

游靶点, p27^{kpl} 可能会是 HER-2/neu 相关肿瘤治疗的干预靶点. 包括 ERK、Akt、NF-KB、 β -catenin Tcf 和 CDK 等在内的多个信号传导途径都能够被 ErbB-2 激活. ErbB-2 的下游转录靶点包括 E2Fs、Sp1、c-Myc 和 cyclinD1 等. ErbB-2 在转基因小鼠中足以诱导乳腺肿瘤的发生^[31, 42]. 目前针对 CerbB-2 已经有一种肯定疗效的单克隆抗体 Herceptin, 研究证明其通过 6 条通路调节 p27^{kpl} 蛋白的表达达到抗肿瘤的作用. 此外, p27^{kpl} 和 Ki-67 共同评价乳腺癌患者生存期的敏感性和特异性达到 100%^[44].

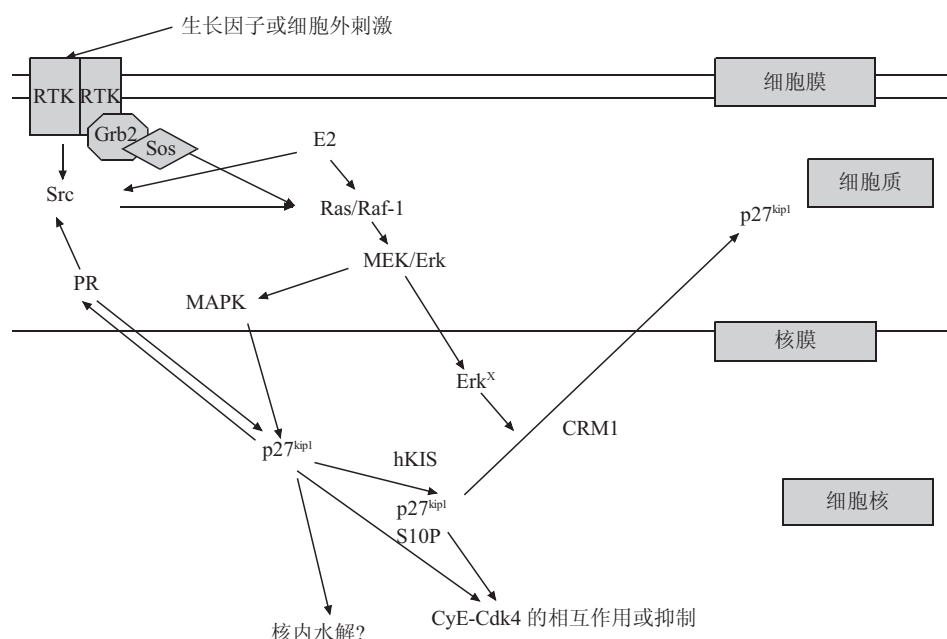


Fig. 2 Several fundamental mode regulate p27^{kpl} by E2, PR and Growth factor^[25, 27, 44]

图 2 E2、PR、生长因子调节 p27^{kpl} 的几种基本模式^[25, 27, 44]

Speedy 是一种新的细胞周期调节蛋白, 已经发现能够激活与 p27^{kpl} 有关促进细胞周期进展通过 G1/S 关卡的 CDK2^[45]. Id3 蛋白, 作为 bHLH 转录抑制物, 是提高 p27^{kpl} mRNA 含量的候选因子. 除了影响早期 p27^{kpl} 蛋白的表达减少以外, Id3 还控制 p27^{kpl} 在 G1/S 关卡的稳定状态. 总之, Id3 通过转录机制调节 p27^{kpl} 蛋白的表达, 是除蛋白质水解之外的一种新的调节机制^[46]. 研究进一步推动了针对细胞周期蛋白的靶向治疗的进展^[47]. 随着癌症研究的进一步发展, 越来越多的这种分子将会被发现, 当然这些分子机制应用到临床中还需要更多的研究证实.

5 结 论

乳腺癌是全球性的公共卫生问题, 是世界上女性第二位最常见的恶性肿瘤, 近年来发病呈上升趋势, 且发病年龄有年轻化的趋势^[48]. 综合治疗已经提高了乳腺癌的 5 年生存率, 但是对于进展性和复发性乳腺癌的生存率并没有达到我们的目标. 现今, 基因治疗在乳腺癌的治疗中已经提出了新的理念. p27^{kpl} 蛋白表达的评价有助于乳腺癌的诊断、预防和治疗. 深入研究乳腺癌细胞中 p27^{kpl} 分子相互作用蛋白质谱的改变, 有助于进一步阐明 p27^{kpl} 蛋白表达下调和错位分布的确切机制, 并为临床探索新的药物治疗靶点提供重要理论依据.

参 考 文 献

- Hanahan D, Weinberg R A. The hallmarks of cancer. *Cell*, 2000, **100** (1): 57~70
- Vidal A, Koff A. Cell-cycle inhibitors: three families united by a common cause. *Gene*, 2000, **247**(1-2): 1~15
- Guan X X, Chen L B, Wang J H, *et al.* Mutations of phosphorylation sites Ser10 and Thr187 of p27Kip1 abolish cytoplasmic redistribution but do not abrogate G0/1 phase arrest in the HepG2 cell line. *Biochem Biophys Res Commu*, 2006, **347**(3): 601~607
- Slingerland J, Pagano M. Regulation of the cdk inhibitor p27 and its deregulation in cancer. *Cellular Physiology*, 2000, **183**(1): 10~17
- Chen F, Kim E, Wang C C, *et al.* Ciglitazone-induced p27 gene transcriptional activity is mediated through Sp1 and is negatively regulated by the MAPK signaling pathway. *Cellular Signalling*, 2005, **17**(7): 1572~1577
- Zhang Q X, Tian L, Mansouri A, *et al.* Inducible expression of a degradation-resistant form of p27Kip1 causes growth arrest and apoptosis in breast cancer cells. *FEBS Letters*, 2005, **579** (18): 3932~3940
- Nguyen D X, Massagué J. Genetic determinants of cancer metastasis. *Nature Review/Genetics*, 2007, **8**(5): 341~352
- Blain S W, Scher H I, Cordon C C. p27 as a target for tumor therapeutics. *Cancer Cell*, 2003, **3**(2): 111~115
- Katner A L, Hoang Q B, Gootam P, *et al.* Induction of cell cycle arrest and apoptosis in human prostate carcinoma cells by a recombinant adenovirus expressing p27 (Kip1). *Prostate*, 2002, **53** (1): 77~87
- Loda M, Cukor B, Tam S W, *et al.* Increased proteasome-dependent degradation of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27 in aggressive colorectal carcinomas. *Nat Med*, 1997, **3**(2): 231~234
- Guan X X, Chen L B, Wang J H. Protein profiling: a possible molecular mechanism to mislocalization and down-expression of p27^{kip1} in tumor cells. *Med Hypoth*, 2007, **69**(3): 508~583
- Berthet C, Kaldis P. Cell-specific responses to loss of cyclin-dependent kinases. *Oncogene*, 2007, **26**(31): 4469~4477
- Viglietto G, Motti M L, Fusco A. Understanding p27 (kip1) deregulation in cancer: down-regulation or mislocalization. *Cell Cycle*, 2001, **1**(6): 394~400
- Yang E S, Burnstein K L. Deregulation of P27 by oncogenic signaling and its prognostic significance in breast cancer. *Breast Cancer Res*, 2004, **6**(1): 13~21
- Kouvaraki M, Vassilis G, Gorgoulis, *et al.* High expression levels of p27 correlate with lymph node status in a subset of advanced invasive breast carcinomas. *Cancer*, 2002, **94**(9): 2454~2465
- Blain S W, Massague J. Breast cancer banishes p27^{kip1} from nucleus. *Nat Med*, 2002, **8**(10): 1076~1078
- Barnes A, Pinder S E, Bell J A, *et al.* Expression of p27^{kip1} in breast cancer and its prognostic significance. *J Pathol*, 2003, **201**(3): 451~459
- De Paola F, Vecchi A M, Granato A M, *et al.* p27/kip1 expression in normal epithelium, benign and neoplastic breast lesions. *Pathology J Pathol*, 2002, **196**(1): 26~31
- Lacy E R, Wang Y F, Post J, *et al.* Molecular basis for the specificity of p27 toward cyclindependent kinases that regulate cell division. *J Mol Biol*, 2005, **349**(4): 764~773
- Sherr C J, Roberts J M. CDK inhibitors: positive and negative regulators of G1-phase progression. *Genes Develop*, 1999, **13**(12): 1501~1512
- Philip S J, Payne S R, Kemp C J. p27Kip1: regulation and function of a haloinufficient tumor suppressor and its misregulation in cancer. *Exp Cell Res*, 2001, **264**(1): 148~168
- Pagano M, Tam S W, Theodoras A M, *et al.* Role of the ubiquitin-proteasome pathway in regulating abundance of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27. *Science*, 1995, **269**(5224): 682~685
- Shin I, Yakes F M, Rojo F, *et al.* PKB/Akt mediates cell-cycle progression by phosphorylation of p27(Kip1) at threonine 157 and modulation of its cellular localization. *Nat Med*, 2002, **8** (10): 1145~1152
- Fujita N, Sato S, Tsuruo T. Phosphorylation of p27Kip1 at threonine 198 by p90 ribosomal protein S6 kinases promotes its binding to 14-3-3 and cytoplasmic localization. *J Biol Chem*, 2003, **278**(49): 49254~49260
- Emily F, Andy S, Lisa P M, *et al.* Integration of progesterone receptor mediated rapid signaling and nuclear actions in breast cancer cell models: role of mitogen-activated protein kinases and cell cycle regulators. *Steroids*, 2005, **70**(5-7): 418~426
- Rodier G, Montagnoli A, Di M L, *et al.* p27 cytoplasmic localization is regulated by phosphorylation on Ser10 and is not a prerequisite for its proteolysis. *EMBO J*, 2001, **20**(23): 6672~6682
- Meloche S, Pouysse J. The ERK1/2 mitogen-activated protein kinase pathway as a master regulator of the G1- to S-phase transition. *Oncogene*, 2007, **26**(22): 3227~3239
- Liang J Y, Zubovitz J, Petrocelli T, *et al.* PKB/Akt phosphorylates p27, impairs nuclear import of p27 and opposes p27-mediated G1 arrest. *Nat Med*, 2002, **8** (10): 1153~1160
- Viglietto G, Motti M L, Bruni P, *et al.* Cytoplasmic relocation and inhibition of the cyclindependent kinase inhibitor p27(Kip1) by PKB/Akt-mediated phosphorylation in breast cancer. *Nat Med*, 2002, **8**(10): 1136~1344
- Ishida N, Kitagawa M, Hatakeyama S, *et al.* Phosphorylation at serine 10, a major phosphorylation site of p27(Kip1), increases its protein stability. *J Biol Chem*, 2000, **275**(33): 25146~25154
- James H, Lee R J, Russell R G. ErbB-2-induced mammary tumor growth: the role of cyclin D1 and p27Kip1. *Biochemi Pharma*, 2002, **64**(5-6): 827~836
- Liu X, Sun Y, Ehrlich M, *et al.* Disruption of TGF-beta growth inhibition by oncogenic ras is linked to p27kip1 mislocalization. *Oncogene*, 2000, **19**(51): 5926~5935
- Sgambato A, Cittadini A, Faraglia B, *et al.* Multiple functions of p27Kip1 and its alterations in tumor cells. *Cell Physiol*, 2000, **183** (1): 18~27
- Wang Y C, Zhang D M, Shen H G, *et al.* Expression and relationship of p27kip1 and its related molecules Jab1 and CRM1 during proliferation of lymphoma cells u937. *Chin J Oncol*, 2007, **29** (9): 657~661

- 35 Fukumoto A, Ikeda N, Sho M, *et al.* Prognostic significance of localized p27Kip1 and potential role of Jab1/ CSN5 in pancreatic cancer. *Oncol Rep*, 2004, **11** (2): 277~284
- 36 Boyer M J, Cheng T. The CDK inhibitors: potential targets for therapeutic stem cell manipulations?. *Gene Therapy*, 2008, **15** (2): 117~125
- 37 Pruitt K, Der C J. Ras and Rho regulation of the cell cycle and oncogenesis. *Cancer Lett*, 2001, **171**(1): 1~10
- 38 Chen F, Kim E, Wang C C, *et al.* Ciglitazone-induced p27 gene transcriptional activity is mediated through Sp1 and is negatively regulated by the MAPK signaling pathway. *Cellular Signalling*, 2005, **17**(7): 1572~1577
- 39 Zhang F, Monkkonen M, Roth S. TGF-beta induced G(1) cell cycle arrest requires the activity of the proteasome path2 way. Transforming growth factor. *Exp Cell Res*, 2002, **281** (2): 190 ~ 1961
- 40 Foster J S, Fernando R I, Ishida N, *et al.* Estrogens down-regulate p27Kip1 in breast cancer cells through Skp2 and through nuclear export mediated by the ERK pathway. *Biol Chem*, 2003, **278**(42): 41355~41366
- 41 Gizard F, Robillard R, Gervois P, *et al.* Progesterone inhibits human breast cancer cell growth through transcriptional upregulation of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27Kip1 gene. *FEBS Letters*, 2005, **579**(25): 5535~5541
- 42 Le X F, Franz P, Robert C. HER2-targeting antibodies modulate the cyclin-dependent kinase inhibitor p27Kip1 *via* multiple signalling pathway. *Cell Cycle*, 2005, **4**(1): 87~95
- 43 Bongiovanni M. p27 (kip1) immunoreactivity correlates with long-term survival in pleural malignant mesothelioma. *Cancer*, 2001, **92**(5): 1245~1250
- 44 Gompel A, Chaouat M, Hugol D, *et al.* Steroidal hormones and proliferation, differentiation and apoptosis in breast cells. *Maturitas*, 2004, **49**(1): 16~24
- 45 Porter L A, Kong-Beltran M, Donoghue D J. Spyl interacts with p27^{kip1} to allow G1/S progression. *Mol Biol Cell*, 2003, **14** (9): 3664~3674
- 46 Chassot A A, Turchi L, Virolle T, *et al.* Id3 is a novel regulator of p27kip1 mRNA in earlyG1 phase and is required for cell-cycle progression. *Oncogene*, 2007, **26**(39): 5772~5783
- 47 Lisa N. Correlation of p27 protein expression with HER-2/neu expression in breast cancer. *Mol Carcin*, 2001, **30**: 169~175
- 48 Boyle P, Leon M E, Maisonneuve P, *et al.* Cancer control in women. *Update*, 2003, **83**: 179~202

The Cross-talk Between p27^{kip1} and Its Interacting Molecules in Breast Cancer Cells*

HE Wei-Wei, GUAN Xiao-Xiang**, CHEN Long-Bang

(Department of Oncology, Jinling Hospital, School of Medicine, Nanjing University, Nanjing 210002, China)

Abstract p27^{kip1} is an important negatively regulator of cell cycle progression and plays a central role in the pathogenesis of a member of tumors including breast cancer. In breast cancer cells, the level of p27^{kip1} expression usually decreases during tumor development and progression, in addition, cytoplasm mislocalization of p27^{kip1} has been reported, but less is known about the exact molecular mechanisms. Studies have indicated that phosphorylation is the key regulation way, several signal transduction pathways are involved in the regulation of the expression and distribution of p27^{kip1}. To further understand the mechanism, the disparity of the interacting protein profiling between tumor cells and normal cells must be identified first. Including cyclins, cyclin-dependent kinases, CRM1, jab1, SKP2, p27^{kip1} has various interacting molecules. There are also several interacting molecules especially for breast cancer cells. It seems that different protein profiling cause the different expression and intracellular distribution in different cell cycle phase. So, disparity of the p27^{kip1} protein profiling may be the main mechanism of its down-expression and mislocalization in breast cancer cells.

Key words breast cancer, p27^{kip1}, down expression and cytoplasm mislocalization, phosphorylation, signal transduction pathway, interacting protein profiling

*This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (30470669).

**Corresponding author.

Tel: 86-25-80860072, E-mail: xxguan@hotmail.com

Received: January 31, 2008 Accepted: March 17, 2008