

Pygo2蛋白在肿瘤中作用机制的研究进展

秦文英, 吕林月, 周策凡, 陈兴珍, 唐景峰

秦文英, 吕林月, 周策凡, 陈兴珍, 唐景峰, 湖北工业大学
生物工程与食品学院 生物医药研究院 湖北省武汉市
430068

秦文英, 在读硕士, 主要从事肿瘤侵袭转移机制方向的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81602448.

作者贡献分布: 本文综述由秦文英与吕林月完成; 周策凡、陈兴珍及唐景峰审校。

通讯作者: 唐景峰, 副教授, 430068, 湖北省武汉市洪山区
南李路28号, 湖北工业大学生物工程与食品学院。

jingfeng_hut@163.com
电话: 027-59726585

收稿日期: 2016-08-30

修回日期: 2016-09-14

接受日期: 2016-09-25

在线出版日期: 2016-12-08

Role of Pygo2 in tumors

Wen-Ying Qin, Lin-Yue Lv, Ce-Fan Zhou, Xing-Zhen Chen,
Jing-Feng Tang

Wen-Ying Qin, Lin-Yue Lv, Ce-Fan Zhou, Xing-Zhen Chen,
Jing-Feng Tang, College of Food and Biological Engineering,
Hubei University of Technology, Institute of Biomedical
and Pharmaceutical Sciences, Wuhan 430068, Hubei
Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of
China, No. 81602448.

Correspondence to: Jing-Feng Tang, Associate Professor,
College of Food and Biological Engineering, Hubei
University of Technology, 28 Nanli Road, Hongshan
District, Wuhan 430068, Hubei Province,
China. jingfeng_hut@163.com

Received: 2016-08-30

Revised: 2016-09-14

Accepted: 2016-09-25

Published online: 2016-12-08

Abstract

Pygo2, a vital component of the Wnt signaling pathway that was recently discovered, has been reported to be closely related to the tumorigenesis of several types of malignant tumors. There are two highly conservative domains named NHD in the N terminus and PHD in the C terminus of Pygo2. Previous studies have shown that the Pygo2 PHD domain can act as a protein code reader to link the chromatin remodeling complex to specific changes in gene transcription, as demonstrated for the Wnt target genes. Furthermore, the activity of the chromatin remodeling is further facilitated by the recruiting of histone methyltransferase and acetyltransferase through the interaction with the Pygo2 NHD domain. However, the molecular mechanism of Pygo2 in the tumor development is still poorly understood. In the present study, we intend to review the structure and role of Pygo2 in tumor progression.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pygo2; Wnt signaling pathway; Cancer; APC

Qin WY, Lv LY, Zhou CF, Chen XZ, Tang JF. Role of Pygo2 in tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(34): 4589-4595 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4589.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i34.4589>

摘要

Pygo2蛋白作为Wnt信号通路下游一个重要

■背景资料

Pygo2蛋白是通过Wnt信号通路参与肿瘤的发生与发展, 其关键调控机制仍不明确。近年来大量研究显示Pygo2蛋白在肿瘤发生发展过程中多个环节调控中发挥着关键作用。

■同行评议者

高林波, 副研究员, 四川大学华西第二医院; 耿明, 主任医师, 济南军区总医院医技楼10楼病理科; 郭强, 主任医师, 云南省第一人民医院

研究前沿

既往Pygo2研究多关注于结构特征及其与Wnt信号通路的关系研究, 对与其他蛋白质相互作用的研究较少, 现已逐步认识到Pygo2蛋白与其他蛋白具体相互作用对肿瘤的调控。

的新功能蛋白, 已发现同多种肿瘤的发生有着密切的关系。Pygo2包含NHD和PHD结构域, 其中NHD是该蛋白特有的结构域, 能够结合组蛋白甲基化转移酶和乙酰酶, 并且协同PHD共同结合甲基化组蛋白, 改变染色体的结构, 激活Wnt靶基因。但是Pygo2蛋白在肿瘤发生过程中的具体分子机制并不清楚, 故本文对Pygo2的结构及其与肿瘤的相关性进行综述, 拟阐明Pygo2蛋白在肿瘤的发生发展过程中所扮演的角色及其致病机制。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: Pygo2; Wnt信号通路; 肿瘤; APC

核心提要: Pygo2蛋白的NHD和PHD结构域不仅能独立发挥不同的作用, 也能相互协同; 多种肿瘤的发生都伴随着Pygo2蛋白的异常表达, 联系不同肿瘤过程中具体的分子机制, 阐明Pygo2蛋白是如何影响肿瘤的发生与发展的。

秦文英, 吕林月, 周策凡, 陈兴珍, 唐景峰. Pygo2蛋白在肿瘤中作用机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(34): 4589-4595 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4589.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i34.4589>

0 引言

Pygo2蛋白作为Wnt信号通路下游一个重要的新功能蛋白, 其功能主要是通过结合 β -catenin蛋白, 稳定该蛋白在细胞核中大量聚集, 引起Wnt靶基因的激活。目前许多研究证明, Pygo2蛋白与多种肿瘤的发生有着密切的关系, 如脑胶质瘤^[1]、肝癌^[2]以及肺癌^[3]等。迄今为止, 大部分文章都对Pygo2结构及相应功能进行描述, 但是Pygo2蛋白在肿瘤发生过程中起相互作用的上下游蛋白质研究不够清晰, 这对真正了解Pygo2蛋白对生物体的功能存在很大的障碍^[4]。本文以Pygo2蛋白的结构及其相应结构域的功能为出发点, 联系不同肿瘤发生过程中该蛋白的具体作用机制进行总结, 拟阐明Pygo2对于肿瘤的发生发展过程中所扮演的角色以及致病机制。

1 Pygo2蛋白

1.1 Pygo2蛋白概况 早在2002年, 3个独立研究小组通过遗传筛选, 在果蝇体内发现了存在

于 β -catenin蛋白下游的一个新的功能蛋白, 命名为Pygopus^[5-7]。Pygopus作为经典Wnt信号通路的重要组成部分, 通过Lgs/BCL9与 β -catenin的N端结构域相互作用, 正向调节Wnt靶基因的转录活性^[5-7]。总的来讲, Pygopus包含NHD和PHD两种特殊的结构域。研究表明, Pygopus的NHD结构域可以活化Wnt信号通路的下游基因。PHD锌指结构域是与Lgs/BCL-9连接的必要成分, 不仅能够使大量 β -catenin锚定在核内, 还能促进NHD结构域靠近 β -catenin/LEF转录激活体。也有研究^[7]表明, Pygo2既不能促进DNA和TCF的结合也不能促进Arm/TCF/DNA复合物的形成, 而是通过正向调节Pontin52和Arm/TCF形成复合物或者是负向调控一些抑制因子如Osa/Groucho发挥调控功能。

最新研究发现, 在哺乳动物中Pygopus存在两种同源蛋白, 根据C端的不同, 分别命名为Pygo1和Pygo2蛋白。其中Pygo1蛋白在胚胎时期表达极少, 而发育为成体时在心脏中表达较多。相反Pygo2蛋白在胚胎早期就有表达, 且其表达区域较广泛^[8]; 在小鼠中, 比较单独敲除Pygo2小鼠与Pygo1和Pygo2两者均敲除小鼠之间的表型, 差异并不明显; Pygo1敲除小鼠表型并没有明显的缺陷, 且对于胚胎发育并不明显, 而Pygo2敲除小鼠对胚胎有致死性。敲除Pygo2蛋白的小鼠在出生后不久便会死亡, 同时伴随有脑部呈现明显发育不良, 毛囊密度相对Pygo1缺失更为稀缺, 肺以及眼窝发育不良^[9,10]。因此, Pygo2的功能缺失可引起许多相关表型发生缺陷, 使Pygo2的表达研究成为目前研究热点之一。敲除果蝇Pygo2的表型和Wg信号通路(对应哺乳动物Wnt信号通路)的主要组成部分如Dsh、Fz等蛋白缺失的表型具有一致性, 这说明Pygo2是Wg信号通路中的重要组成部分^[8]。但是Wnt信号缺失与Pygo2基因缺失所产生的表型并不具有一致性, 这也暗示着Pygo2在Wnt信号通路中并不是起着不可或缺的作用^[8]。许多研究^[11]表明Pygo2主要是在 β -catenin蛋白下游发挥作用, 能够与Bcl-9蛋白协同促进 β -catenin诱导Wnt靶基因的转录, 这和各种肿瘤的发生有着密切的关系。

1.2 Pygopus NHD结构及功能 Pygo2基因位于1号染色体q21.3位置, 编码产物是一个233aa的核蛋白。Pygo2蛋白存在两个保守序列, 分别为N端同源序列NHD和C端PHD锌指结构^[12]。Pygo2

作为Wnt信号通路的主要组成部分, 对于组织发育、转录激活及染色体重塑都有重要的影响, 而这些生物学功能的发挥则是由NHD结构域与PHD结构域各自或协同所发挥的作用。

N端同源序列NHD作为Pygo2独特的结构域, 能与酵母转录因子的DNA结合结构域发生融合, 启动下游报告基因, 达到转录激活的作用; 进一步研究^[13]表明下游报告基因的激活高度依赖于NHD中一段高度保守的NPF氨基酸序列。最新研究^[14]表明, NHD结构域可能与Kohtalo和Skuld发生相互作用, 而这两种蛋白质属于mediator complex家族, 该家族能够直接与RNA聚合酶II结合, 并将其定位到特定的DNA上, 进一步激活下游基因的转录。利用免疫共沉淀(co-immunoprecipitation, Co-IP)及蛋白免疫印迹(western blotting, WB)实验得出, NHD结构域与多种组蛋白甲基化转移酶(histone methyltransferases, HMT)如MLL、menin及组蛋白乙酰基转移酶(histone acetyltransferase, HAT)复合体成员如GCN和CREB存在相互作用。HMT和HAT可将组蛋白分别甲基化和乙酰化, 进而影响组蛋白与DNA结合的紧密程度, 便于转录因子与DNA调控序列的结合, 发挥其染色体重塑作用^[11]。

含有完整NHD(仅缺乏PHD结构域)的Pygo2突变蛋白的果蝇同缺乏整个蛋白的果蝇相比, 表皮表型严重程度有所差异^[7]。缺乏PHD的Pygo2蛋白的N端能够与失活的TCF组成融合蛋白, 可以缓解Pygo2或Wg突变造成的果蝇齿状缺陷型^[8]。近期研究^[15]发现, 在果蝇唾液腺中, Wg信号缺失的情况下, NHD对于TCF与PHD相互作用是必须的, 这种作用高度依赖于高度保守的NPF模块, 这个发现暗示着一种可能, β -catenin非依赖性的Pygo2/TCF复合体在Wg信号缺失的情况下也具有调控转录的功能。以上都说明Pygo2蛋白的N端序列NHD对于Wnt/Wg信号通路发挥重要的作用。

1.3 PHD锌指结构域功能 PHD锌指结构域约含60个aa组成, 包含 α -螺旋和 β -折叠。7个半胱氨酸和1个组氨酸结合的两个锌离子能够稳定该结构域的二级结构, 形成了loop1和loop2两个环, 同时具有C4HC3锌结合基序的保守序列^[16]。PHD锌指结构作为蛋白质适配器之一, 能够特定的介导蛋白质之间相互作用, 已发现70多种蛋白含有这种结构, 这些蛋白极有可能是通过

该结构的loop2与特定的核蛋白相结合, 从而调控染色体重塑过程^[17]。

PHD结构域, 亦称之为组蛋白密码解读器, 该家族成员之间细微氨基酸序列的差异均可造成生物功能的多样性。采用染色质免疫沉淀(chromatin immunoprecipitation, CHIP)技术, 检测出ING PHD结构域能够紧密结合H3K4me2和H3K4me3。在DNA损伤和毒性研究过程中, ING2与H3K4me4结合可将复合物mSin3a/HDAC1稳定锚定在*Cyclin D1*基因启动子上, 抑制相关基因的转录与激活^[18]。BPTF家族包含PHD结构域和bromo结构域, BPTF与H3K4me3结合后, 通过稳定NURF复合物维持*HOX*基因表达。当去除H3K4me时, 会引起BPTF从NURF复合物中游离出来, 不能准确募集相关反式作用元件结合到*HOXC8*基因的启动子上。缺失分析证明, BPTF中PHD结构域的缺失会影响与H3K4me3结合的紧密程度^[19]。对于H3K4甲基化密码解读复合物中, 不仅存在PHD结构域与其他组蛋白密码解读器存在同一亚基上, 如BPTF, 也可以在复合物的不同亚基上, 如酵母中NuA4乙酰转移酶复合物和Rpd3S HDAC复合物中。NuA4乙酰转移复合物中, PHD结构域和chromo结构域分别存在于两个亚基Yng2和Eaf3上, 分别识别组蛋白尾甲基化的K4和K36, 还有Rpd3S HDAC复合物中位于不同亚基上PHD和chromo结构域协同作用甲基化的H3K36, 将复合物结合到转录后的染色质上^[20]。这些都说明了PHD结构域不仅能单独同甲基化H3K4结合, 也能辅助其他密码解读结构域共同协调。有研究证明PHD结构域不仅能与甲基化的H3K4结合, 部分家族成员也能与未甲基化的H3K4相结合, 例如DHC80蛋白, 能够特异性识别未甲基化的H3K4。DHC80作为赖氨酸特异性脱甲基酶LSD1复合物中的成员, 当复合物除去H3K4me2/1上的甲基后, DHC80会迅速结合脱甲基的H3K4, 避免再次被甲基化, 协同LSD1下游功能^[18]。

PHD家族这些成员的不同生物学功能, 意味着Pygo2可能存在以下作用机制: (1)类似ING家族, 与H3K4me2和H3K4me3结合; (2)类似BPTF和NuA4复合物, 协同其他结构域发挥组蛋白密码解读器的作用; (3)类似DHC80, 能够结合脱甲基的H3K4。通过分析Pygo2 PHD-BCL9-2 HD1晶体结构, 两种结构域之间相

□ 相关报道
既往有关Pygo2蛋白方面的研究主要关注于Pygo2蛋白是如何通过Wnt信号通路对各种肿瘤发挥作用, 近年来Pygo2蛋白与相关蛋白的具体作用机制已迅速成为研究重点, 已有多项Pygo2蛋白重要研究在*Cell*、*Development*等核心期刊发表。

创新盘点

本文结合近年来的研究工作, 较全面地概括性总结了Pygo2蛋白的结构及其相互作用蛋白, 尤其是蛋白质之间相互作用引起的一系列改变。

互作用的模式可以提高Pygo2与甲基化H3尾部的亲和力, 进一步证明Pygo2不仅能够与Bcl-9的HD1结构相结合, 也能够紧密结合H3K4me3^[21]。

2 Pygo2与肿瘤

2.1 Pygo2与脑胶质瘤 脑胶质瘤作为人类神经系统常见的恶性肿瘤之一, Chen等^[1]首次对鼠胶质瘤C6细胞中Pygo2蛋白进行研究, 结果显示Pygo2蛋白过表达加速细胞从G₁期进入S期, 其中细胞周期相关蛋白Cyclin D1表达发生上调; 相反, 敲除Pygo2蛋白抑制了细胞周期进程及Cyclin D1的表达; 另外采用RT-PCR分析了67例神经胶质瘤组织样本, 数据显示肿瘤分级同Pygo2和Cyclin D1的过表达量有显著联系; 总的来说Pygo2蛋白可能是通过提高Cyclin D1蛋白的表达, 促进细胞从G₁期进入S期, 加快细胞的生长。将shRNA-Pygo2转染胶质瘤U251细胞中, 抑制了血管生成拟态及神经胶质瘤的扩散; 另外利用荧光素酶报告基因实验检测转染细胞的Wnt信号通路, 同时利用WB检测到Cyclin D1蛋白的表达量降低, 这意味着Pygo2蛋白敲除抑制了Wnt信号通路中Cyclin D1蛋白, 缓解肿瘤的扩散以及血管生成拟态^[22]。同时, Li等^[23]用慢病毒转染si-RNA干扰U251细胞细胞中Pygo2的表达, 证明Pygo2蛋白低表达抑制细胞增殖、促进细胞凋亡是通过减少H3K4me3的表达造成的; 进一步研究证明, 抑制U251神经胶质瘤干细胞Pygo2蛋白的表达造成干细胞球数量及尺寸的减少。Zhou等^[24]不仅分析了209例脑胶质瘤病例样本, 还比较了5种胶质瘤细胞中Pygo2的mRNA和蛋白质水平, 证实了Pygo2上调表达水平同患者年龄、WHO以及预后效果之间具有统计学意义; 同时, 当抑制Pygo2蛋白的表达时, Wnt靶基因启动子位点的HMT除WDR5, Ash2和menin下调以外, CXCC1和NCOA6水平没有明显变化。另外, 进一步验证了Pygo2是通过上调H3K4me3以及将MLL1/MLL复合物募集在Wnt靶基因启动子上而发挥作用的; 总之, Pygo2蛋白在脑胶质瘤的作用机制与Cyclin D1蛋白以及H3K4me3有关, 但是具体的相互作用机制尚不清楚, 其中不可否认的是Pygo2蛋白对于胶质瘤的发生发展有着重要的意义。

2.2 Pygo2与乳腺癌 Andrews等^[25]测定乳腺恶

性肿瘤及5种乳腺癌细胞系核内Pygo2蛋白过表达水平, 同时检测到良性乳腺细胞中没有Pygo2蛋白的表达; 其次, 用硫代反义寡聚核苷酸抑制Mcf-7和MDA-MB-468细胞系Pygo2的表达, 首次证实Pygo2对于乳腺癌细胞的生长和Cyclin D1蛋白的表达是必须的。Watanabe等^[26]研究MMTV-Wnt1 δ 鼠, 发现Pygo2蛋白的慢性缺失会延迟乳腺肿瘤的发生, 如果急性删除MMTV-Wnt1肿瘤细胞的Pygo2基因则弱化移植后乳腺肿瘤发生的能力。Gu等^[27]采用Co-IP技术证实了在乳腺上皮细胞中, Pygo2蛋白能够直接占据多个组蛋白基因的启动子, 提高H3K56的乙酰化, 并且进一步验证了Pygo2敲除造成的H3K56Ac的总体水平升高与细胞周期无关。De等^[28]构建稳定表达Pygo2的Hela细胞系, 能够抑制长春碱诱发的JNK/AP-1信号通路活性, 起到抗凋亡活性。Zhang等^[29]利用Wnt信号通路特定的PCR列阵筛选实验, 测定出Pygo2是该通路中的重要组成部分, 并且在耐药细胞中Pygo2能够激活MDR1的表达, 抑制Pygo2会修复耐药细胞的药物敏感性, 这些说明了Pygo2介导的Wnt信号通路对于临床乳腺癌研究起着重要的作用。类似Pygo2在脑胶质瘤中的作用机制, Cyclin D1和H3K56的乙酰化受到该蛋白的正向调控。值得注意的是, Pygo2蛋白除了影响Wnt信号通路外, 还能激活JNK/AP-1信号通路。

2.3 Pygo2与其他肿瘤 Zhou等^[30]测定患者肺癌组织和一些肺癌细胞系中Pygo2蛋白的表达水平, 证实了Pygo2蛋白与细胞质内 β -catenin蛋白水平有相关性, 采用免疫荧光染色法证明Pygo2与 β -catenin共存于细胞核内, 经过shRNA-Pygo2处理的细胞, 抑制了依赖 β -catenin/TCF转录的活性和细胞的增殖, 说明在肺癌中Pygo2对于Wnt信号通路异常的激活起着重要的作用。Liu等^[31]测定168例非小细胞肺癌患者的组织样本, 发现Pygo2的表达水平同患者的低分化及TNM分期之间有显著联系; MTT等实验证明Pygo2下调会抑制细胞的增殖, 流式细胞术检测到Pygo2敲除后抑制细胞从G₁期进入S期, 诱发细胞凋亡。

Moghbeli等^[31]利用RT-PCR技术测定48例ESCC患者组织样本中wnt抑制物Msi1和Pygo2蛋白的mRNA水平, 并未发现两者之间存在一定的相关性, 但是两者同肿瘤的浸润深度相

关。另外, 比较48例ESCC患者组织样本与周边正常组织Pygo2和MAML1蛋白的mRNA水平, 不仅检验了两种蛋白的表达水平之间的相关性, 还发现蛋白质的表达量还同肿瘤的大小及浸润深度相关, 由此证明了Wnt信号通路和NOTCH信号通路之间的相互作用对于食管鳞癌的发生和发展具有重要的意义^[32]。比较55例ESCC患者表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和Pygo2的mRNA水平, 以及这两种蛋白的基因表达水平与临床病理特征的关系, 数据不仅显示EGFR和Pygo2之间的相关性, 还说明了两者的同肿瘤的分级和浸润深度相关, 由此证明了Wnt信号通路同EGFR信号级联反应之间的相互作用对食管鳞癌的发生和发展具有重要的意义, 这有利于寻找合适的靶向治疗药物^[33]。

Zhang等^[2]对比50组HCC患者癌组织和周边非癌组织Pygo2的mRNA水平, 结果显示癌组织的mRNA水平更高一些, 并且首次证明了HCC患者的Pygo2的核内异常表达同愈后良好程度有关。另外, 用sh-RNA干扰肝癌细胞Pygo2的表达, 证实Pygo2蛋白不仅直接结合E-cadherin蛋白的启动子, 增加其甲基化, 能间接下调zeb2表达, 导致E-cadherin蛋白的表达减少, 从而增加了肿瘤的浸润和转移^[34]。Li等^[35]分析164例感染HBV的患者Pygo2的蛋白质及mRNA水平, 均比正常患者的表达量要高, 并且发现随着Pygo2表达量的升高, 患者的肝纤维化程度加深, 这暗示了Pygo2可以作为感染HBV患者肝纤维化程度的诊断指标。

3 结论

在多种肿瘤组织样本中, Pygo2蛋白水平不同程度的升高, 并伴随着Wnt信号通路的异常激活。目前, Pygo2蛋白质是如何影响肿瘤发生和发展的具体分子作用机制尚不清楚, 但最新研究表明Pygo2可能是直接或间接结合组蛋白修饰酶改变组蛋白的构象, 造成染色体结构的变化, 进而调节下游基因的转录与激活。例如, 采用CHIP和WB实验证明, 在胶质瘤细胞中, Pygo2蛋白的敲除会造成H3K4me3蛋白的减少, *menin1*基因上MLL1和MLL2 HMT复合体的数目减少, 这些暗示胶质瘤细胞中Pygo2募集MLL1和MLL2 HMT复合体靶DNA上修饰H3K4上赖氨酸的甲基化, 起相应基因结构

的改变; 在人体乳腺上皮细胞中, Pygo2能够直接与多种组蛋白基因启动子相结合, 并且提高了H3K56Ac的乙酰化^[27]; Andrews等^[25]证实了Pygo2蛋白NHD结构域能够募集CBP组蛋白乙酰化酶增加TCF/ β -catenin介导的转录活性。Chen等^[11]在体外利用GST敲除和CoIP实验, 确定Pygo2 N端1-47位氨基酸组成的结构域介导与MLL2 HMT的结合, 且排除了由 β -catenin介导的可能, 并且进一步证明了NHD和PHD结构域对于甲基化组蛋白的结合有协同作用。Pygo2蛋白也有可能通过联系Wnt信号通路与其他信号通路共同作用造成肿瘤的发生, 例如, Andrews等^[25]研究Pygo2与食管鳞癌的关系过程中, 发现MAML1、EGFR同Pygo2蛋白之间具有相关性, 这表明Pygo2蛋白有可能将Wnt信号通路和NOTCH信号通路以及EGFR级联反应联系起来影响肿瘤的发生和发展^[32,33]。另外, 在许多转基因细胞系中发现Pygo2蛋白能够同Treacle和UBF蛋白相结合, 定位于核糖体DNA启动子序列上, 调控基因的转录; 利用DNAi干扰Pygo2基因的表达, 发现rRNA启动子组蛋白H4的甲基化减少, rRNA生成减少, 不管是P53阳性还是阴性细胞, 生长均受到阻滞, 这些都说明了Pygo2蛋白对于核糖体的生成起着一定的调节作用, 而细胞的增殖则受体核糖体的调节^[36]。因此, 对Pygo2蛋白上下游直接作用蛋白的探索对于肿瘤的研究有着重要的意义, 也为诊断和治疗结肿瘤找到了一个新的思路与方法。

应用要点

本文重点强调了Pygo2不同结构域可能发挥的作用机制, 在不同肿瘤中如何发挥调控功能, 及其具体的相互蛋白作用机制, 对于探索围绕Pygo2展开的调控网络有所帮助。

4 参考文献

- 1 Chen YY, Li BA, Wang HD, Liu XY, Tan GW, Ma YH, Shen SH, Zhu HW, Wang ZX. The role of Pygopus 2 in rat glioma cell growth. *Med Oncol* 2011; 28: 631-640 [PMID: 20361361 DOI: 10.1007/s12032-010-9488-1]
- 2 Zhang S, Li J, He F, Wang XM. Abnormal nuclear expression of Pygopus-2 in human primary hepatocellular carcinoma correlates with a poor prognosis. *Histopathology* 2015; 67: 176-184 [PMID: 25545771 DOI: 10.1111/his.12637]
- 3 Liu Y, Dong QZ, Wang S, Fang CQ, Miao Y, Wang L, Li MZ, Wang EH. Abnormal expression of Pygopus 2 correlates with a malignant phenotype in human lung cancer. *BMC Cancer* 2013; 13: 346 [PMID: 23865714 DOI: 10.1186/1471-2407-13-346]
- 4 曾维新, 刘荣福. Pygo2与肿瘤的研究进展. *国际泌尿系统杂志* 2013; 33: 96-99
- 5 Belenkaya TY, Han C, Standley HJ, Lin X, Houston DW, Heasman J, Lin X. pygopus Encodes a nuclear protein essential for wingless/Wnt signaling. *Development* 2002; 129: 4089-4101 [PMID: 12163411]

□ 同符评价

本文回顾了Pygo2蛋白的结构、结构域及其功能,并分析了Pygo2在多种肿瘤中可能的作用机制。作者思路清晰,文章结构合理,内容新颖。作者对Pygo2的认识较为深入,文题贴切。

- 6 Parker DS, Jemison J, Cadigan KM. Pygopus, a nuclear PHD-finger protein required for Wingless signaling in *Drosophila*. *Development* 2002; 129: 2565-2576 [PMID: 12015286]
- 7 Thompson B, Townsley F, Rosin-Arbesfeld R, Musisi H, Bienz M. A new nuclear component of the Wnt signalling pathway. *Nat Cell Biol* 2002; 4: 367-373 [PMID: 11988739 DOI: 10.1038/ncb786]
- 8 Li B, Mackay DR, Ma J, Dai X. Cloning and developmental expression of mouse pygopus 2, a putative Wnt signaling component. *Genomics* 2004; 84: 398-405 [PMID: 15234002 DOI: 10.1016/j.ygeno.2004.04.007]
- 9 Li B, Rhéaume C, Teng A, Bilanchone V, Munguia JE, Hu M, Jessen S, Piccolo S, Waterman ML, Dai X. Developmental phenotypes and reduced Wnt signaling in mice deficient for pygopus 2. *Genesis* 2007; 45: 318-325 [PMID: 17458864 DOI: 10.1002/dvg.20299]
- 10 Schwab KR, Patterson LT, Hartman HA, Song N, Lang RA, Lin X, Potter SS. Pygo1 and Pygo2 roles in Wnt signaling in mammalian kidney development. *BMC Biol* 2007; 5: 15 [PMID: 17425782 DOI: 10.1186/1741-7007-5-15]
- 11 Chen J, Luo Q, Yuan Y, Huang X, Cai W, Li C, Wei T, Zhang L, Yang M, Liu Q, Ye G, Dai X, Li B. Pygo2 associates with MLL2 histone methyltransferase and GCN5 histone acetyltransferase complexes to augment Wnt target gene expression and breast cancer stem-like cell expansion. *Mol Cell Biol* 2010; 30: 5621-5635 [PMID: 20937768 DOI: 10.1128/MCB.00465-10]
- 12 Kramps T, Peter O, Brunner E, Nellen D, Froesch B, Chatterjee S, Murone M, Züllig S, Basler K. Wnt/wingless signaling requires BCL9/legless-mediated recruitment of pygopus to the nuclear beta-catenin-TCF complex. *Cell* 2002; 109: 47-60 [PMID: 11955446 DOI: 10.1016/S0092-8674(02)00679-7]
- 13 Thompson BJ. A complex of Armadillo, Legless, and Pygopus coactivates dTCF to activate wingless target genes. *Curr Biol* 2004; 14: 458-466 [PMID: 15043810 DOI: 10.1016/j.cub.2004.02.026]
- 14 Jessen S, Gu B, Dai X. Pygopus and the Wnt signaling pathway: a diverse set of connections. *Bioessays* 2008; 30: 448-456 [PMID: 18404694 DOI: 10.1002/bies.20757]
- 15 de la Roche M, Bienz M. Wingless-independent association of Pygopus with dTCF target genes. *Curr Biol* 2007; 17: 556-561 [PMID: 17320388 DOI: 10.1016/j.cub.2007.01.063]
- 16 Kaadige MR, Ayer DE. The polybasic region that follows the plant homeodomain zinc finger 1 of Pfl is necessary and sufficient for specific phosphoinositide binding. *J Biol Chem* 2006; 281: 28831-28836 [PMID: 16893883 DOI: 10.1074/jbc.M605624200]
- 17 Townsley FM, Thompson B, Bienz M. Pygopus residues required for its binding to Legless are critical for transcription and development. *J Biol Chem* 2004; 279: 5177-5183 [PMID: 14612447 DOI: 10.1074/jbc.M309722200]
- 18 Lan F, Collins RE, De Cegli R, Alpatov R, Horton JR, Shi X, Gozani O, Cheng X, Shi Y. Recognition of unmethylated histone H3 lysine 4 links BHC80 to LSD1-mediated gene repression. *Nature* 2007; 448: 718-722 [PMID: 17687328 DOI: 10.1038/nature06034]
- 19 Wysocka J, Swigut T, Xiao H, Milne TA, Kwon SY, Landry J, Kauer M, Tackett AJ, Chait BT, Badenhorst P, Wu C, Allis CD. A PHD finger of NURF couples histone H3 lysine 4 trimethylation with chromatin remodelling. *Nature* 2006; 442: 86-90 [PMID: 16728976 DOI: 10.1038/nature04815]
- 20 Li B, Gogol M, Carey M, Lee D, Seidel C, Workman JL. Combined action of PHD and chromo domains directs the Rpd3S HDAC to transcribed chromatin. *Science* 2007; 316: 1050-1054 [PMID: 17510366 DOI: 10.1126/science.1139004]
- 21 Miller TC, Rutherford TJ, Johnson CM, Fiedler M, Bienz M. Allosteric remodelling of the histone H3 binding pocket in the Pygo2 PHD finger triggered by its binding to the B9L/BCL9 co-factor. *J Mol Biol* 2010; 401: 969-984 [PMID: 20637214 DOI: 10.1016/j.jmb.2010.07.007]
- 22 Wang H, Fu J, Xu D, Xu W, Wang S, Zhang L, Xiang Y. Downregulation of Pygopus 2 inhibits vascular mimicry in glioma U251 cells by suppressing the canonical Wnt signaling pathway. *Oncol Lett* 2016; 11: 678-684 [PMID: 26870266 DOI: 10.3892/ol.2015.3917]
- 23 Li M, Chao L, Wu J, Xu H, Shen S, Chen S, Gao X, Yu N, Wang Z. Pygo2 siRNA Inhibit the Growth and Increase Apoptosis of U251 Cell by Suppressing Histone H3K4 Trimethylation. *J Mol Neurosci* 2015; 56: 949-955 [PMID: 25869613 DOI: 10.1007/s12031-015-0558-x]
- 24 Zhou C, Zhang Y, Dai J, Zhou M, Liu M, Wang Y, Chen XZ, Tang J. Pygo2 functions as a prognostic factor for glioma due to its up-regulation of H3K4me3 and promotion of MLL1/MLL2 complex recruitment. *Sci Rep* 2016; 6: 22066 [PMID: 26902498 DOI: 10.1038/srep22066]
- 25 Andrews PG, Lake BB, Popadiuk C, Kao KR. Requirement of Pygopus 2 in breast cancer. *Int J Oncol* 2007; 30: 357-363 [PMID: 17203217]
- 26 Watanabe K, Fallahi M, Dai X. Chromatin effector Pygo2 regulates mammary tumor initiation and heterogeneity in MMTV-Wnt1 mice. *Oncogene* 2014; 33: 632-642 [PMID: 23334328 DOI: 10.1038/onc.2012.620]
- 27 Gu B, Watanabe K, Dai X. Pygo2 regulates histone gene expression and H3 K56 acetylation in human mammary epithelial cells. *Cell Cycle* 2012; 11: 79-87 [PMID: 22186018 DOI: 10.4161/cc.11.1.18402]
- 28 De D, Chen A, Wu Z, Lv S, He G, Qi Y. Overexpression of Pygopus2 protects HeLa cells from vinblastine-induced apoptosis. *Biol Chem* 2009; 390: 157-165 [PMID: 19040349 DOI: 10.1515/BC.2009.014]
- 29 Zhang ZM, Wu JF, Luo QC, Liu QF, Wu QW, Ye GD, She HQ, Li BA. Pygo2 activates MDR1 expression and mediates chemoresistance in breast cancer via the Wnt/ β -catenin pathway. *Oncogene* 2016; 35: 4787-4797 [PMID: 26876203 DOI: 10.1038/onc.2016.10]
- 30 Zhou SY, Xu ML, Wang SQ, Zhang F, Wang L, Wang HQ. Overexpression of Pygopus-2 is required for canonical Wnt activation in human lung cancer. *Oncol Lett* 2014; 7: 233-238 [PMID: 24348855 DOI: 10.3892/ol.2013.1691]

- 31 Moghbeli M, Sadrizadeh A, Forghanifard MM, Mozaffari HM, Golmakani E, Abbaszadegan MR. Role of Msi1 and PYGO2 in esophageal squamous cell carcinoma depth of invasion. *J Cell Commun Signal* 2016; 10: 49-53 [PMID: 26643817 DOI: 10.1007/s12079-015-0314-6]
- 32 Moghbeli M, Abbaszadegan MR, Golmakani E, Forghanifard MM. Correlation of Wnt and NOTCH pathways in esophageal squamous cell carcinoma. *J Cell Commun Signal* 2016; 10: 129-135 [PMID: 27041549 DOI: 10.1007/s12079-016-0320-3]
- 33 Moghbeli M, Abbaszadegan MR, Farshchian M, Montazer M, Raeisossadati R, Abdollahi A, Forghanifard MM. Association of PYGO2 and EGFR in esophageal squamous cell carcinoma. *Med Oncol* 2013; 30: 516 [PMID: 23456637 DOI: 10.1007/s12032-013-0516-9]
- 34 Zhang S, Li J, Liu P, Xu J, Zhao W, Xie C, Yin Z, Wang X. Pygopus-2 promotes invasion and metastasis of hepatic carcinoma cell by decreasing E-cadherin expression. *Oncotarget* 2015; 6: 11074-11086 [PMID: 25871475 DOI: 10.18632/oncotarget.3570]
- 35 Li W, Zhu C, Wu Y, Wang Z, Zhu C. Increased Pygo2 expression in liver of patients with hepatitis B virus-related fibrosis. *Liver Int* 2015; 35: 2522-2529 [PMID: 26013055 DOI: 10.1111/liv.12877]
- 36 Andrews PG, He Z, Tzenov YR, Popadiuk C, Kao KR. Evidence of a novel role for Pygopus in rRNA transcription. *Biochem J* 2013; 453: 61-70 [PMID: 23517060 DOI: 10.1042/BJ20121667]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文。以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。(2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。(3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。(4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$; 第 3 套为^e $P<0.05$, ^f $P<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片。彩色图片大小 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴。(5) 志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

