

p21 活化激酶的生物学活性及其与肿瘤的关系

李晓东 李彦姝 赵大林¹ 李 丰*

(中国医科大学, 细胞生物学卫生部重点实验室, 沈阳 110001;

¹ 沈阳体育学院, 生理学教研室, 沈阳 110032)

摘要 p21 活化激酶(p21-activated kinase, PAK), 为一类进化上保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。PAK 在许多组织中广泛表达, 作为小 G 蛋白 Rho 家族 Cdc42 和 Rac1 的下游靶蛋白, 可以被生长因子及其他胞外信号通过 GTP 酶依赖的信号通路或非 GTP 酶依赖的信号通路活化, 发挥多种生物学效应。PAK 作为一种重要的生物学调节因子, 在哺乳动物一系列细胞功能中具有重要作用, 如: 细胞运动、细胞生存、细胞周期、血管生成、基因转录调节及癌细胞的侵袭转移。通过对 PAK 家族成员信号转导机制的研究, 为癌症治疗提供分子靶标。

关键词 p21 活化激酶; 肿瘤; 信号转导

p21 活化的激酶(p21-activated kinase, PAK), 为一类进化上保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。作为小 G 蛋白 Rho 家族的下游靶蛋白, 可被生长因子及其他胞外信号活化, 参与调节细胞骨架、细胞生存、有丝分裂和血管生成等生物学功能, 在肿瘤的发生、侵袭和转移过程中起着重要作用。本文将着重论述 PAK 的生物学活性与肿瘤的关系。

1 PAK 的结构特点及分类

自 Manser 等^[1]发现 PAK1 后, 到目前为止 PAK 家族共有 6 个家族成员: PAK1~PAK6, 根据它们结构特点及相似性, 可分为两大类。

I 类 PAK 在 N 末端有一个调节区, 其中包含 p21 (Cdc42/Rac1) 结合域(p21-binding domain, PBD), 不同数目的能和 SH3 结构域相结合的 PXXP 氨基酸特征序列和一个非经典的 PXP 序列。在 PAK1 的调节区有一个与 PBD 部分重叠的自抑制域(auto-inhibitory domain, AID), 可以形成与 PBD 部分重叠的“抑制开关”, 调节 PAK1 的激酶活性。PBD 内部有一个 CRIB(Cdc42 and Rac1 interactive binding)结构域, Rac1/Cdc42 最低限度的通过这个结构域与 PAK1 结合。PAK1 在 C 末端有一个高度保守的激酶域。I 类 PAK 在调节区含有 PBD 和激酶域之间是一个富含酸性氨基酸残基的区域(ED), 功能未知^[2]。在 PAK1 的 C 末端含有一个可以与 G 蛋白的 G_{βγ} 亚单位复合物特异性结合的区域(图 1)。有报道, PAK1 的 N 末端有 1 个核定位信号引导 PAK1 进入细胞核, 与某些基因的启动子结合从而直接参与基因表达的调控^[3]。I 类 PAK 其他成员的结构特点与 PAK1 类似。

II 类 PAK 在 N 末端和 C 末端也分别含有 PBD 和激酶域, 但不含自抑制域(图 2)、不含富含酸性氨基酸残基的区域及 Pix/Cool 结合域, 这些结构差异提示两类 PAK 具有不同的下游靶蛋白。虽然 II 类 PAK 的 PBD 与 I 类 PAK 明显不同, 但是它们仍可与 Rho 家族蛋白结合。有报道, Cdc42 突变体 Cdc42 (Y40C)不能结合 I 类 PAK, 但可与 II 类 PAK 结合, 表明两类蛋白质的空间结构存在差异^[4]。另外在两类 PAK 激酶域的活化环内均含有丝氨酸/苏氨酸自磷酸化位点以及 TXY 保守序列, II 类 PAK 的活化与这个序列密切相关^[5]。

2 PAK 的活化机制

2.1 I 类 PAK 的活化机制

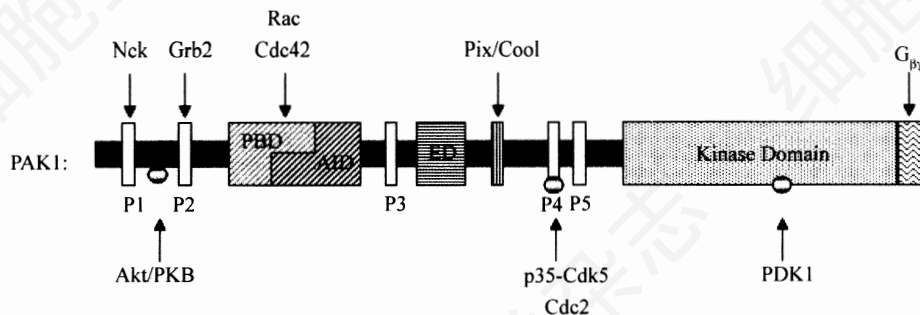
2.1.1 GTPase 依赖的活化机制 I 类 PAK 可结合 Rho 家族 GTPase, 被其活化后具有激酶活性(图 3)。Rac1、Rac2、Rac3、Cdc42、CHP、TCP10 及 Wrch-1 可以结合并活化 PAK1^[1,2], 而 RhoA~RhoG 及其他 Ras 超家族成员却不能; PAK2 在体外可选择性的作为 Cdc42 底物, 而不是 Rac1。另外 Rac 和 Cdc42 作为膜结合蛋白, 可使 PAK1~PAK3 与其结合后定位到细胞膜, 在质膜内被鞘磷脂及 PDK1 所活化^[2]。PAK 被激活后并不需要 GTPase 的继续结合来维持其活性。

收稿日期: 2006-02-10 接受日期: 2006-03-20

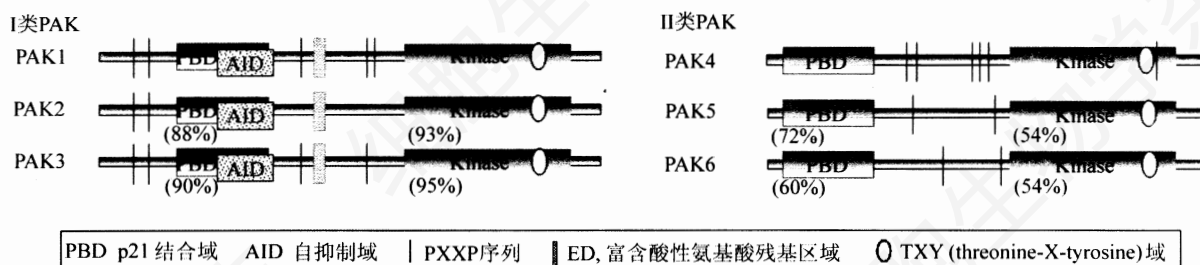
国家自然科学基金(No.30370736、No.30570966)、教育部博士点基金(No.20050159023)和教育部回国人员科研启动基金资助

* 通讯作者。Tel: 024-23261056, Fax: 024-23261056, E-mail:

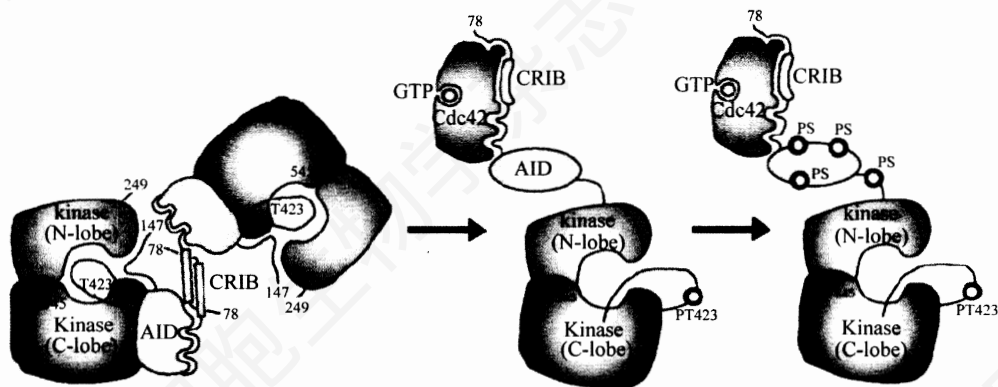
fli@mail.cmu.edu.cn

图1 PAK1的结构特点^[2]

图中P1~P5显示了PAK1的5个PXXP SH3结合域,其中P1及P2分别与接头蛋白Nck、Grb2结合;非经典的PXP SH3结合位点常与Pix/Cool家族蛋白结合。图中的3个小圆代表PAK1已知的磷酸化位点Ser21(Akt)、Thr212(p35-Cdk5)和Thr423(PDK1)。

图2 I类PAK及II类PAK结构比较^[4]

在PAK家族中,PBD和激酶域是高度保守的,括号中的百分比分别表示了PBD或激酶域与PAK1(I类)或PAK4(II类)的相似性。II类PAK不含自抑制域和酸性区域(ED)。所有PAK均含有富含脯氨酸区域,但数目不等。两类PAK在激酶区均含有TXY(threonine-X-tyrosine)保守序列。

图3 PAK1 GTPase 依赖的活化模型^[2]

非活性PAK以二聚体的形式存在,PAK1自身折叠使自抑制域与激酶域结合,活化环无法暴露,抑制其激酶活性。在一些信号如生长因子等的刺激下,活化型的GTPase,如GTP结合的Cdc42,与PAK的CRIB特异结合使二聚体解离,并引起PAK的一系列构象改变,折叠构象打开,自抑制域与激酶域分离,激酶域的活化环暴露,导致Thr423位点发生自磷酸化或被其他激酶磷酸化,PAK变为活化型;随后在N末端调节区进一步磷酸化(图中以PS标记),这样即使GTPase解离,PAK也不能再折叠成非活性形式,而保持持续的活化。

2.1.2 非GTPase依赖的活化机制 I类PAK还存在非GTPase依赖的活化机制。PAK可被限制性蛋白酶消化,产生有激酶活性的C末端。在细胞凋亡过程中,PAK2被caspase-3消化,产生34 kDa的C末端片段,具有完全的激酶活性。PAK1可以通

过PXXP区域与Nck、Grb2等含有SH3结构域的接头蛋白相互作用,这些接头蛋白将PAK引导到细胞膜上,被受体酪氨酸激酶所活化。虽然机制仍不清楚,但有证据表明可能需要GTPase使其Thr423位点磷酸化。另外许多生长因子受体可以刺激鞘磷脂

的代谢反应,而鞘磷脂及其衍生物(如神经节苷脂)则可直接激活PAK1,激活的方式类似于GTPase依赖的活化方式。有报道,外源性激酶如PDK1(phosphorylated 3 phosphoinositide-dependent kinase1)可以通过磷酸化PAK1的Thr423位点使其活化,并且这种活化依赖于鞘磷脂,对三磷酸肌醇可能是非依赖性的^[2]。

2.2 II类PAK的活化机制

II类PAK同样可结合Cdc42/Rac1,却不能被活化。有报道,GTP-Cdc42结合PAK4/PAK5但并不激活其酶活性。只含有C末端激酶域的截短PAK4/PAK6比全长具有更强的活性,提示II类PAK也可通过分子内的方式调节活性,但不同于I类PAK^[4]。最新研究表明^[5],PAK6的活化与MKK6(MAP kinase kinase 6)/p38 MAPK信号通路密切相关:p38 MAPK磷酸化PAK6激酶域外的Ser165位点、MKK6直接磷酸化PAK6的TPY序列中Tyr566位点以及PAK6在Ser560位点自磷酸化等均可导致PAK6的活化。PAK4/PAK5也可被MKK/p38 MAPK信号通路活化。这表明两类PAK活化机制显著不同。

2.3 活性调节

位于PAK1活化环的Thr423位点的磷酸化对其活化有重要意义:一方面维持蛋白质的非抑制状态;另一方面催化外来底物。但是Thr423的自磷酸化在生理状态下很难发生,提示I类PAK的活化是通过PAK自身反式磷酸化或通过外源性激酶磷酸化来实现的。

许多激酶可通过磷酸化的方式调节PAK活性,包括磷酸化PAK或其结合蛋白。PAK1除了Thr423可以被PDK1磷酸化外,还有两个位点可以被磷酸化(图2)。II类PAK在相应的位置是Ser,但是将此Ser突变成Glu并不足以导致PAK4/PAK6的持续活化。有报道PAK4的另一个丝氨酸位点Ser474是自磷酸化位点并且对PAK4的活化至关重要,突变后的PAK4(S474E)是PAK4的活性形式^[4]。

酪氨酸激酶Abl在体内与PAK2相互作用,并磷酸化PAK2的多个Lyr位点,抑制PAK2的活性。蛋白磷酸酶POPX1/POPX2可使PAK1去磷酸化,包括Thr423位点。一种新的PAK1相互作用蛋白hPIP1可以抑制Cdc42/Rac1活化的PAK1,因此被认为是一种PAK1信号通路的负向调节因子^[2]。大多数Ser/Thr激酶(包括I类PAK),都含有一个保守的Asn位点,与另一保守的Asp位点通过氢键结合来稳定催化环。II类PAK相应的位置是Ser(S445,PAK4)。通过将Ser突变成Asn,PAK4、PAK6都具有了活性^[4]。通过磷酸化或去磷酸化众多的Thr、Ser及

Lyr位点,PAK的活性受到调节,使得细胞能够接受不同的外界刺激,产生不同的生理反应。

3 PAK的生物学功能

随着研究的不断深入,更多的PAK相互作用蛋白被发现,包括Cool/Pix家族成员、Nck、组蛋白H3、细丝蛋白(filamin A)等。越来越多的证据表明,PAK通过磷酸化下游底物的丝氨酸/苏氨酸残基,参与许多重要的生物学活性调节,如细胞骨架的调节、细胞凋亡、细胞周期、血管生成及基因转录调控等(图4)。

3.1 PAK与细胞骨架

PAK调节细胞骨架功能是其最初发现的生物学功能之一,也是其许多其他的生物学功能的分子基础。PAK通过细胞骨架蛋白或相互作用蛋白调节细胞骨架动力学、细胞内囊泡运输和细胞运动。

PAK1通过磷酸化丝氨酸激酶LIMK-1/2,调节肌动蛋白细胞骨架动力学。一方面,活化的LIMK通过磷酸化cofilin/ADF(actin depolymerizing factor, ADF)家族成员的Ser3位点,使其失去与肌动蛋白结合的能力,从而抑制了肌动蛋白微丝解聚;另一方面,PAK1通过调节磷脂酶slingshot活性抑制cofilin/ADF的磷酸化,最终促进肌动蛋白微丝解离。PAK4则结合并磷酸化slingshot,使得slingshot/LIMK1复合体中的LIMK1去磷酸化,刺激肌动蛋白骨架重组^[7]。

细丝蛋白A本身可作为PAK1的激活因子,也可被PAK1磷酸化而引起肌动蛋白聚合,是PAK1介导细胞膜褶皱形成的必要条件^[8]。研究发现PAK1通过结合并磷酸化Arp2/3(actin related protein2/3)复合物中的调节亚单位p41-Arc调节肌动蛋白分支纤维网络的形成,进而影响细胞迁移^[9]。

Rac/Cdc42激活的PAK1/PAK2能够直接磷酸化调节性肌球蛋白轻链(R-MLC)的Ser19关键位点,导致细胞的收缩能力增强。另一方面PAK1也可以通过磷酸化抑制MLCK活性,导致细胞应力纤维与黏着斑的解离。肌球蛋白重链的Ser371位点被PAK磷酸化则可导致内质网和囊泡的聚集,内吞作用增强^[10]。研究发现PAK1磷酸化DLC1(dynein light chain 1)的Ser88位点控制囊泡的形成和运输,进而影响细胞吞饮^[11]。PAK4通过磷酸化Rho家族鸟嘌呤核苷交换因子GEF-H1的Ser810位点阻断GEF-H1依赖的应力纤维形成,促进细胞片状伪足的形成^[12]。

PAK1还可以调节微管的重组。微管协同因子B(tubulin cofactor B, TCoB)是一种 α/β 微管蛋白异二聚体的协同作用因子,PAK1结合并磷酸化

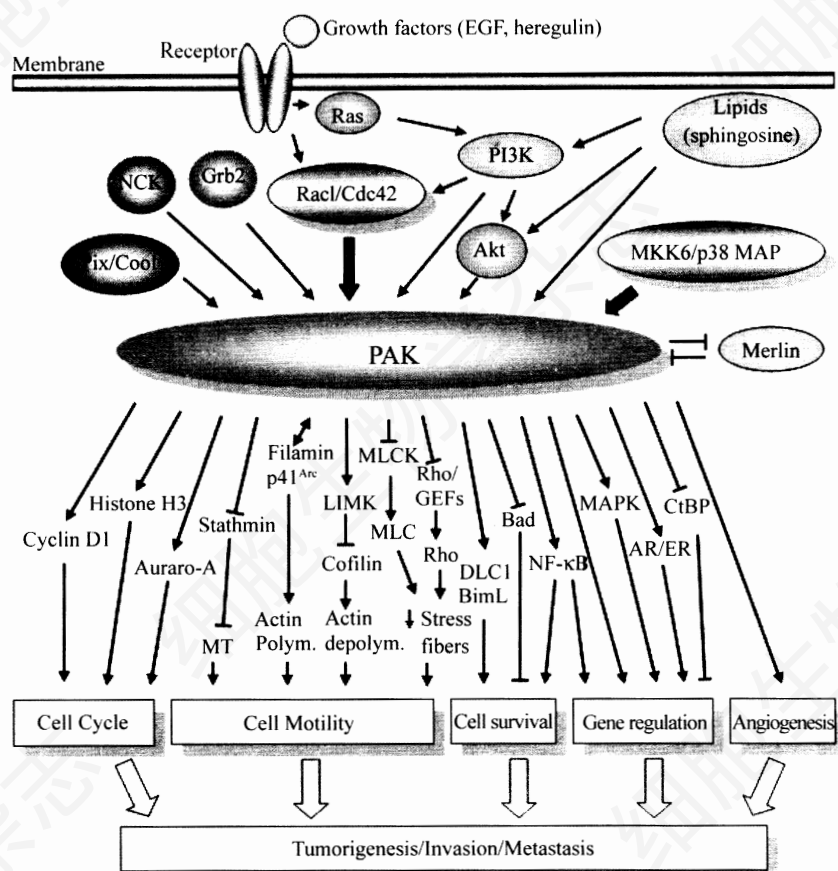


图4 PAK信号通路与肿瘤^[6]

PAK通过磷酸化下游底物的丝氨酸/苏氨酸残基,参与许多重要的生物学活性调节,如细胞骨架的调节、细胞凋亡、细胞周期、血管生成及基因转录调控等。特别是在肿瘤的发生、侵袭、转移中,PAK有着重要的生物学作用。→:激活或上调;—|:抑制。

TCoB,并与TCoB共定位于新生微管或者中心体,调节微管动力学^[13]。Stathmin可使微管变得不稳定,PAK1通过磷酸化stathmin的Ser16位点抑制这种作用^[14]。

3.2 PAK与细胞凋亡

PAK家族成员可以通过多种方式抑制细胞凋亡。PAK1磷酸化Bad的Ser112和Ser136位点,显著降低Bad与Bcl-2或Bcl-x(L)的相互作用,并增加Bad与14-3-3蛋白的相互作用,抑制凋亡。研究发现通过PAK1的N末端自抑制域的过量表达抑制PAK1活性,可以增加细胞的凋亡^[15]。另外PAK1也可磷酸化DLC1-BimL二聚体,降低BimL与Bcl-2的相互作用,抑制细胞凋亡,促进癌细胞表型^[16]。HGF/SF可以通过活化Akt/PAK1信号通路,激活转录因子NF-κB,使人前列腺癌细胞免于凋亡^[17]。II类PAK中的PAK4活化后可延迟caspase的活化;另外PAK4/PAK5还可以磷酸化Bad的Ser112,这些都会使细胞免于凋亡^[12,18]。

PAK2根据其活化的形式的不同,既可作为凋

亡因子,也可作为凋亡抑制因子。通过蛋白酶水解产生得PAK2 C末端活性片段导致细胞形态学上的改变,最终引起细胞凋亡,同时还引起体内JNK的活化;而全长PAK2活化后增加了细胞生存能力,抑制了由TNF、去除生长因子及紫外照射引起的BALB3T3成纤维细胞死亡^[12]。

3.3 细胞周期及有丝分裂

早期研究表明,PAK的酵母同源物Ste20在有丝分裂过程中起着重要的作用。最近研究表明,持续激活型PAK1在乳腺癌细胞的表达导致有丝分裂纺锤体的异常,表现为纺锤体多极向性^[19]。哺乳动物成纤维细胞在有丝分裂过程中,可发现PAK1的Thr212位点被磷酸化。有丝分裂初期,PAK1活化后转位到细胞核,与染色质结合并调节基因转录,这时PAK1就作为染色体的伴随蛋白发挥作用了。研究发现,组蛋白H3可以作为PAK1的底物,其Ser10位点被PAK1磷酸化是染色体聚集、细胞周期进程启动的必要条件^[20]。最新研究发现,PAK1与PIX被GIT1招募到中心体处形成复合物,活化的

PAK1 脱离复合物并激活 aurora-A, 是有丝分裂过程中中心体复制和分离、H3 磷酸化及整个有丝分裂过程的基础^[21]。在有丝分裂中期 PAK1 定位于着丝粒上, 而胞质分裂期它又转移到收缩环上。I 类 PAK 可以通过 Raf/MEK/ERKs 信号通路, 在 Ras 引起的 cyclin D1 上调中起重要作用, 导致细胞从 G₁ 期向 S 期的转变。人乳腺癌中 PAK1 与 cyclin D1 协同表达, 并且 PAK1 的表达活化了 cyclin D1 的启动子, 增加 cyclin D1 的表达及在核内的聚积, 使细胞进入分裂期^[22]。

3.4 PAK 与基因转录

PAK 通过众多的作用蛋白调节许多基因的转录及表达。C 末端结合蛋白(C-terminal binding protein, CtBP)是一种广泛协同抑制因子, 作为 DNA 结合蛋白和转录抑制酶二者间的桥梁, 抑制基因转录。PAK1 磷酸化 CtBP 后, 使其在细胞内重新定位并失去抑制功能^[23]。最近本研究室发现一个新的核蛋白, PAK1 结合并磷酸化该蛋白质, 使其从细胞核移位到胞浆, 失去对某些基因转录的抑制, 其分子机制正在研究中。PAK1 通过磷酸化的方式活化雌激素受体 α (ER α), 上调一些基因如 cyclin D1 的表达^[24]。PAK6 结合雄激素受体(AR)并与其共定位于细胞核内, 抑制 AR 介导的基因转录^[25]。Cdc42/Rac 活化的 PAK1/PAK3 可激活 p38 MAPK 或 JNK, 调节下游基因的转录^[26,27]。HGF/SF 通过 Akt/PAK1 信号通路活化转录因子 NF- κ B, 调节基因的转录^[17]。PAK1 还可通过其 N 末端的核定位信号与染色质结合, 一方面可以结合磷酸果糖激酶异构体 PFK-M 基因上游增强子/启动子激活其表达, 另一方面可以与活化 T 细胞核因子 NFAT1 基因序列结合, 抑制其转录^[31]。

3.5 PAK 与血管生成

正常组织的血管生成受到严格的控制, 但在肿瘤的转移过程中由于失去了对内皮细胞生长的抑制, 会导致异常的血管生成。在血管生成信号因子如 VEGF 或 bFGF 的刺激下, 内皮细胞降解周围的基质并与其分离, 转移到目的地后开始增殖并形成内腔, 最后形成稳定的血管。研究发现, Rho GTPase 和 PAK 在 VEGF 或 bFGF 刺激的血管生成中起重要作用, 如调节内皮细胞增生、移动及毛细管的形成、稳定。PAK1 失活后, 内皮细胞的移动受到抑制。在乳癌上皮细胞中, heregulin-1 激活 PAK1 并增加了细胞的运动和侵袭, 通过上调 VEGF 表达进而促进血管的生成反应。bFGF 通过 PAK1 活化 Raf-1, 导致 Raf-1 移位到线粒体, 并且保护血管生成过程中的内皮细胞免于凋亡^[28,29]。以上这些都说明

PAK 在血管生成中起着重要作用。

4 PAK在肿瘤中的作用

PAK 表达对正常细胞的生存不可缺少, 影响着细胞的迁移、增殖和基因转录等。一旦 PAK 异常表达, 都可能引起肿瘤的发生、发展、侵袭和转移。PAK1 的活性状态和乳腺癌细胞侵袭以及乳腺癌分期之间存在密切联系^[19]。PAK1 可以通过磷酸化下游因子保护癌细胞免于凋亡, 促进癌症表型。非受体酪氨酸激酶 Etk 通过下游互作蛋白 PAK1 控制着细胞的增生、乳腺肿瘤细胞的非锚定依赖性和恶性增生^[30]。PAK1 介导的磷酸化 merlin 使一种肿瘤抑制基因 NF2 失活, 可以导致肿瘤的扩散和侵袭^[31]。肿瘤细胞中, PAK1 信号调节的异常会影响 DNA 多倍体的生成, 导致细胞非锚定依赖性生长和染色体异常^[19]。PAK1 通过 ER α , 上调 cyclin D1 的表达, 与乳腺癌的进程相关^[24]。

在人乳腺癌细胞中, 侵袭表型发生、发展及 PAK1 的活化与生长因子的刺激有关。Heregulin(HRG)与人 EGF 受体 II/人 EGF 受体 III(HER2/HER3)结合后迅速激活 PAK1, 促进了 PAK1 和肌动蛋白的结合, 引起细胞移动。用抗 HER2 单克隆抗体 herceptin 阻断 HER2, 则 PI3K/PAK 信号通路被阻断, 与运动有关的肌动蛋白细胞骨架的形成受到抑制^[32]。肝细胞生长因子(HGF)是上皮细胞向间叶细胞样转化、扩散的有效调节因子, 涉及肿瘤的发展、侵袭和转移。HGF 活化通过 Cdc42/Rac 调节 PAK1 并使其移位到细胞褶皱, 表明 PAK1 在 HGF 引起的上皮细胞的扩散中起作用^[33]。HGF 还可活化上皮细胞 PAK4 并导致细胞应力纤维和黏着斑减少, 细胞变圆, 增加了细胞的移动^[34]。

磷酸蛋白 snail 可调节上皮细胞向间叶细胞转化, 这在早期癌向恶性侵袭发展的过程中起着重要的作用。PAK1 通过磷酸化 snail, 使其在细胞核内大量聚集, 增强其转录抑制子的作用, 抑制一些细胞连接蛋白的转录, 增加细胞的恶性侵袭^[35]。最近有证据表明, 乳腺癌中的 PI3K/PAK1/p38 MAPK 被激活, 而 Akt 或 p70S6K 却未被激活, 且 PAK1 在 II 期乳腺癌中有更高的表达^[36]。

5 展望

随着对 PAK 家族成员研究的不断深入, 越来越多的证据表明, 两类 PAK 在结构、活化方式、生物学功能上有着很大的区别, 但是在肿瘤的发生发展过程中都起着重要作用, 有证据表明, 超过 70% 的癌症, 包括胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌及神经

纤维瘤等,都与PAK的异常激活相关,因此对PAK信号通路的干涉可能成为某些肿瘤治疗的靶点。已知PAK参与许多促进细胞存活的信号通路,因此对这些信号通路的干涉,促进肿瘤细胞的凋亡,导致肿瘤的衰退;PAK还参与肿瘤的侵袭和转移过程,对这些信号通路的阻断可以减少癌症的侵袭转移,抑制癌症的发展。另外目前对PAK的空间结构的研究也有了进展,有望加速PAK抑制剂的寻找。FK228是组蛋白去乙酰化酶HDAC的抑制剂,可以抑制PAK1及AKT的活化,作为抑癌药物目前已经进入II期临床实验^[37]。四川胡椒提取物选择性的阻断PAK1,下调cyclin D1活性,可抑制许多PAK1相关癌症的发展,如乳腺癌、恶性外周神经鞘瘤等^[38]。Merlin为NF2肿瘤抑制基因产物,是PAK1激酶抑制剂,通过抑制cyclin D1表达从而阻遏癌细胞生长^[39,40]。EGFR酪氨酸激酶抑制剂ZD1839(iressa)能抑制细胞PAK1通路及侵袭^[41]。这些都为PAK相关肿瘤的治疗提供了广阔的前景。

参考文献 (References)

- [1] Manser E *et al.* *Nature*, 1994, **367**: 40
- [2] Bokoch GM. *Annu Rev Biochem*, 2003, **72**: 743
- [3] Singh RR *et al.* *J Biol Chem*, 2005, **280**: 18130
- [4] Jaffer ZM *et al.* *Int J Biochem Cell Biol*, 2002 **34**: 713
- [5] Kaur R *et al.* *J Biol Chem*, 2005, **280**: 3323
- [6] Kumar R *et al.* *J Cell Physiol*, 2002, **193**: 133
- [7] Soosairajah J *et al.* *EMBO J*, 2005, **24**: 473
- [8] Vadlamudi RK *et al.* *Nat Cell Biol*, 2002, **4**: 681
- [9] Vadlamudi RK *et al.* *EMBO Rep*, 2004, **5**: 154
- [10] Goeckeler Z *et al.* *J Biol Chem*, 2000, **275**: 18366
- [11] Yang Z *et al.* *J Biol Chem*, 2005, **280**: 654
- [12] Callow MG *et al.* *J Cell Sci*, 2005, **118**: 1861
- [13] Vadlamudi RK *et al.* *Mol Cell Biol*, 2005, **25**: 3726
- [14] Daub H *et al.* *J Biol Chem*, 2001, **276**: 1677
- [15] Schurmann A *et al.* *Mol Cell Biol*, 2000, **20**: 453
- [16] Vadlamudi RK *et al.* *Cancer Cell*, 2004, **5**: 575
- [17] Fan S *et al.* *Oncogene*, 2005, **24**: 1749
- [18] Cotteret S *et al.* *Mol Cell Biol*, 2003, **23**: 5526
- [19] Vadlamudi RK *et al.* *J Biol Chem*, 2000, **275**: 36238
- [20] Li F *et al.* *EMBO Rep*, 2002, **3**: 767
- [21] Zhao ZS *et al.* *Mol Cell*, 2005, **20**: 237
- [22] Balasenthil S *et al.* *J Biol Chem*, 2004, **279**: 1422
- [23] Barnes CJ *et al.* *Nat Struct Biol*, 2003, **10**: 622
- [24] Balasenthil S *et al.* *FEBS Lett*, 2004, **567**: 243
- [25] Yang F *et al.* *J Biol Chem*, 2001, **276**: 15345
- [26] Zhang S *et al.* *J Biol Chem*, 1995, **270**: 23934
- [27] Bagrodia S *et al.* *J Biol Chem*, 1995, **270**: 27995
- [28] Fryer BH *et al.* *Cancer Lett*, 2005, **229**: 13
- [29] Bagheri-Yarmand R *et al.* *J Biol Chem*, 2000, **275**: 39451
- [30] Bagheri-Yarmand R *et al.* *J Biol Chem*, 2001, **276**: 29403
- [31] Xiao GH *et al.* *J Biol Chem*, 2002, **277**: 883
- [32] Adam L *et al.* *J Biol Chem*, 1998, **273**: 28238
- [33] Royal L *et al.* *Mol Biol Cell*, 2000, **11**: 1709
- [34] Wells CM *et al.* *J Cell Sci*, 2002, **115**: 3947
- [35] Yang Z *et al.* *Cancer Res*, 2005, **65**: 3179
- [36] Salh B *et al.* *Int J Cancer*, 2002, **98**: 148
- [37] Hirokawa Y *et al.* *Cancer Biol Ther*, 2005, **4**: 956
- [38] Hirokawa Y *et al.* *Cancer Biol Ther*, 2006, **5**: 305
- [39] Kissil JL *et al.* *Mol Cell*, 2003, **12**: 841
- [40] Xiao GH *et al.* *Mol Cell Biol*, 2005, **25**: 2384
- [41] Yang Z *et al.* *Clin Cancer Res*, 2004, **10**: 658

The Biological Characteristics of p21-activated Kinase and Its Contribution to Cancer

Xiao-Dong Li, Yan-Shu Li, Da-Lin Zhao¹, Feng Li*

(The Key Laboratory of Cell Biology of Ministry of Public Health of China, Chinese Medical University, Shenyang 110001, China;

¹The Department of Physiology, Shenyang Physical Education Institute, Shenyang 110032, China)

Abstract The p21-activated kinases (PAKs), an evolutionarily conserved family of serine/threonine kinases, are expressed in many tissues. As target of the small GTPase of Rho family, PAK can be regulated by many growth factors through GTP-dependent and GTP-independent way. PAKs are important for a variety of cellular functions including cell motility, survival, cell cycle, gene regulation and angiogenesis, especially in tumor invasion and metastasis. In this review, we summarized the current knowledge of PAK with respect to emerging cellular functions and possible contribution to cancer.

Key words p21-activated kinase; cancer; signal transduction

Received: February 10, 2006 Accepted: March 20, 2006

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30370736, No.30570966), Doctoral Fund of Ministry of Education of China (No.20050159023) and Scientific Research Foundation for Returned Scholars, Ministry of Education of China

*Corresponding author. Tel: 86-24-23251056, Fax: 86-24-23261056, E-mail: fli@mail.cmu.edu.cn