

c-Myc 功能及其下游靶点

白 阳^{1,2} 叶 健^{1,2} 王敬泽^{1*}¹ 中国科学院动物研究所生物膜与膜生物工程国家重点实验室, 北京 100080;² 中国科学院研究生院, 北京 100049)

摘要 c-Myc 是一个在进化上较为保守的, 具有 b/HLH/LZ 结构的转录调节因子, 它可以与 Max 形成异源二聚体通过结合于启动子区的 E 盒结构对基因进行转录激活调控, 也可以通过其他方式对基因进行正负调节, 参与调控了细胞的增殖、分化、生长、凋亡、细胞周期进程、细胞内生物大分子的代谢以及细胞的恶性转化。近期, 研究者通过采用微阵列芯片、生物信息学技术、染色质免疫沉淀(ChIP)、基因表达系列分析(SAGE)等高通量研究的新技术对 c-Myc 下游靶点进行研究, 这对于揭示 c-Myc 结构与功能之间的关系具有重要的生物学意义。

关键词 c-Myc; 转录因子; 转录激活; 靶点

1 c-Myc 转录因子的概述

1.1 c-myc 基因和蛋白质的结构

c-myc 基因是一种常见的原癌基因, 据统计, 在 20% 的人类癌症中处于活化状态^[1]。c-myc 基因位于人类第 8 号染色体上, 该基因中高度保守的序列包括两部分, 一部分位于编码 c-Myc 的羧基端, 一部分位于 c-Myc 的氨基末端。其蛋白质的序列主要包括 3 个结构域: 氨基末端、中间区域、羧基末端。在氨基末端有两个高度保守的序列, 这两个元件结构称之为 myc 盒(myc box), 即 myc 盒 1 和 myc 盒 2, 分别由 70~88 和 153~163 之间的氨基酸残基序列组成。在 c-Myc 的羧基端则含有螺旋-环-螺旋(helix-loop-helix, HLH)、亮氨酸拉链(leucine zipper, LZ)等结构域, 该结构与 c-Myc 的生物学功能之间有着十分密切的联系^[2](图 1)。据估计, 通过招募组蛋白乙酰酶、染色质调控蛋白、一些基本转录因子以及 DNA 甲基化酶等一系列途径, c-Myc 参与调控从果蝇到人类等高等生物细胞基因组中 15% 的基因^[3]。

1.2 c-Myc 的转录调节作用

c-Myc 的羧基端包含一个 HLH-LZ 区, 该区与 CA C/T GTG 序列(一种称为 E 盒的保守核苷酸序列)之间具有特异的结合作用, 并通过结合该 E 盒而启动基因转录。c-Myc 的转录激活区域位于其氨基末端的 143 个氨基酸残基区。与 c-Myc 一级结构高度同源 Max 不含转录激活区, 它是通过自身的 HLH-LZ 结构域与 c-Myc 的 HLH-LZ 结构域作用形成异源二聚体, 该二聚体与含有 E 盒的启动子相结合而激活相关

基因的转录。Max 也可与另一种含 HLH-LZ 结构域的蛋白质 Mad/Mxi1 形成异源二聚体并抑制转录, 这样 c-Myc、Max、Mad 组成一个转录调控网络, 共同调节细胞的增殖分化或凋亡等生物学功能^[4]。

c-Myc 的转录调节作用除了通过其直接的转录激活作用外, 还包括由其他蛋白质介导的间接转录调控。如 c-Myc 通过作用于 TRRAP(transformation/transcription domain-associated protein)等以促进组蛋白乙酰转移酶活性, 从而促进目的基因的转录, 这样 c-Myc 也参与了染色质水平上的转录调控; c-Myc 可招募 STAGA(SPT3-TAF9-ADA-GCN5 acetyltransferase)复合物以促进转录活性^[5]。但也有研究表明 c-Myc 家族结合于其靶点基因时并不必然伴随着启动子区组蛋白的乙酰化^[3]。

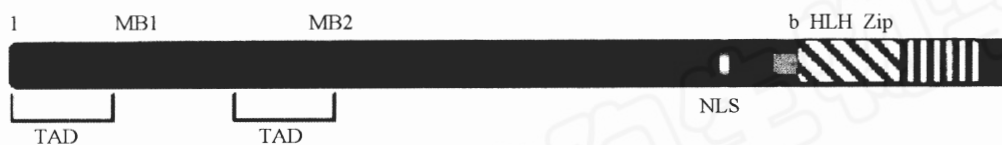
除了转录激活作用外, 还发现了 c-Myc 对某些基因表达的抑制作用, 如一些含有 INR 起始子序列的基因转录可被 c-Myc 所抑制。研究表明, c-Myc 并非作为一个直接的转录抑制因子发挥抑制效应, 而是通过结合 TFII-1、YY-1 和 Miz-1 等转录激活因子, 以干扰由后者介导的 INR 的转录活性, 从而到达转录抑制的作用^[6]。c-Myc 的转录抑制作用还可通过招募组蛋白去乙酰酶复合物来起作用, 其中 MM1 的作用尤为重要^[7], MM1 是一种核内 c-Myc 结合蛋白, 可结合于 c-Myc 盒 2 而干扰 c-Myc 的功能^[8]。在一些

收稿日期: 2006-07-11 接受日期: 2006-12-13

国家自然科学基金资助项目(No.30171071)

* 通讯作者。Tel: 010-62551668, Fax: 010-62565689, E-mail:

wangjz@ioz.ac.cn

图1 c-Myc 结构^[2]

MB: Myc 盒; TAD: 转录激活域; NLS: 核定位序列; HLH: 螺旋-环-螺旋结构; Zip: 拉链结构。

研究中发现 c-Myc 对基因的转录抑制作用还需要甲基化酶对该基因启动子区进行 DNA 甲基化^[9]。

2 c-Myc 的生物学功能

2.1 c-Myc 在细胞周期中的调控作用

真核生物的细胞周期是由一系列调控因子有序结合和激活来调节控制的。其中 G₁ 期的调控在细胞周期的进程中起到了关键点的作用, c-Myc 对该关键点的调控是在多个水平上进行的^[10]: 一方面, c-Myc 直接转录激活细胞周期蛋白 D2 和 CDK4 以形成更多的细胞周期蛋白 D2-CDK4 复合物, 后者通过竞争性结合一种 CDKI, Kip1, 使其从细胞周期蛋白 E-CDK2 复合物中分离出来, 产生游离的活性细胞周期蛋白 E-CDK2 复合物; 一方面 c-Myc 通过其调节产物泛素黏酶 CUL-1、CKS 介导 Kip1 的降解, 以游离出活性的细胞周期蛋白 E-CDK2 复合物; 另一方面 c-Myc 也通过直接作用于一种蛋白质磷酸酶 Cdc25 以激活 CDK2 和 CDK4, 所有这些均促进细胞周期蛋白 E-CDK2 成为活性自由状态, 并被细胞周期蛋白活性激酶 CAK 激活, 导致 E2F 从视网膜母细胞瘤易感基因 pRb 上释放, 最终实现使细胞从 G₁ 点进入 S 期^[4]。

c-Myc 可能对细胞周期蛋白 D1 的表达进行调节, 在不同的组织和细胞内, 其调节的方式是不同的。在 MycER (Myc 与雌激素受体的融合基因) 诱导表达的 Rat-1 细胞中, 细胞周期蛋白 D1 的 mRNA 和蛋白质的表达都可以被 MycER 所诱导表达而上调^[11]; 但是在组成性表达 MYC 的 BALB/C-3T3 成纤维细胞中, 细胞周期蛋白 D1 的 mRNA 表达被下调^[12]; 在 MycER 诱导的 NIH3T3 细胞中, 研究发现 c-Myc 并非直接转录上调细胞周期蛋白 D1, 而是通过上调 eIF-4E, 后者使细胞周期蛋白 D1 的 mRNA 半衰期延长, 从而间接上调其蛋白质表达水平^[13]。由此可见, c-Myc 的调节作用是复杂的。用反义核苷酸技术抑制 c-Myc 表达后, 细胞周期蛋白 D1 表达下降, p21 从细胞周期蛋白 D1-CDK 复合物解离出来与细胞周期蛋白 E-CDK2 结合, 并伴随着细胞周期蛋白 E-CDK2 活性的

下降^[14]。

c-Myc 的过表达会导致细胞周期蛋白 A、细胞周期蛋白 E 以及细胞周期蛋白 D2 的表达上升, 其中 c-Myc 是通过直接的转录激活作用来促进细胞周期蛋白 E 的表达的^[2]。c-Myc 可能也参与了 CDK1 的转录启动, CDK4 作为 c-Myc 的直接下游靶点也被证实^[15]。c-Myc 可以抑制 p27 和 p16 的细胞周期阻遏功能; c-Myc 也可与 Max 形成异源二聚体的形式作用于 Miz-1、SP1 等转录因子, 干扰后者对 p15 和 p17 等的转录作用^[2]。另外, Myc-Max 异源二聚体可直接促进 cdc25 的转录, 在淋巴瘤中, c-Myc 的过表达与 Cdc25A 的上调是高度一致的^[16]; 但在非小细胞肺癌 NSCLC 细胞中, Cdc2A 和 Cdc25B 的过表达与 c-Myc 的过表达无关^[17]。c-Myc 可通过与转录因子 CBF/NF/Y 形成复合物而共同调节细胞周期相关基因 Hsp70 的表达^[18]; 在小鼠中发现 ECA39 可被 c-Myc 调节, 而该基因在酵母中的同源物参与调节 G₁-S 期的运行^[19]。

2.2 c-Myc 在细胞凋亡中的作用

对 c-Myc 诱导凋亡的研究始于 32D.3 白血病前体细胞系, 该细胞的生长以及细胞中 c-Myc 的表达都是依赖于 IL-3 的, 在正常生长条件下, c-Myc 的过表达对于 32D.3 细胞生长没有影响; 而当 IL-3 缺失时, 过表达 c-Myc 则会促进细胞的凋亡。在缺少血清的 Rat-1 成纤维细胞中, 过表达 c-Myc 或是诱导表达 MycER 均可诱导细胞凋亡, 这可能是细胞的一种保护机制: 当周围的环境允许细胞继续增殖生长时, 在生长信号的作用下细胞会选择增殖; 当生长刺激信号缺失时, c-Myc 的过表达则会导致细胞凋亡。抑制 Bin1 后并不影响 c-Myc 介导的增殖和转化, 但却下调了由 c-Myc 介导的凋亡作用^[20]。这表明 c-Myc 通过不同的途径分别调控凋亡和增殖。

有关 c-Myc 诱导凋亡的机制研究, 因为细胞的种属和组织差异而各不相同。在一些凋亡信号, 如过氧化、DNA 损伤、生长因子缺失等信号刺激下, CD95/Fas 通过与死亡受体 CD95 受体的作用使 FADD

结合于 CD95 受体, 随后 FADD 招募 caspase-8 前体, 后者自剪接活化后启动凋亡, c-Myc 可通过作用于 CD95、TNF、TRAIL 而促进由该通路所诱导的细胞凋亡。c-Myc 也可诱导细胞色素 *c* 从线粒体内释放到胞质中, 这可能是通过激活 Bax 完成的, 当 Bax 在线粒体内被激活后导致线粒体膜结构改变, 引起线粒体外膜透性增强(mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP), 从而使细胞色素 *c* 释放, 后者与 Apaf-1 和 procaspase-9 结合形成凋亡体, 并在 ATP 存在的条件下最终导致 caspase 级联反应引起凋亡。另外, c-Myc 也可以通过 ARF 间接激活转录因子 p53 而调控凋亡, c-Myc 也能抑制 NF- κ B 的活性而使细胞对 TNF 介导的凋亡敏感, 因而促进凋亡^[4,21]。在 c-Myc 诱导人肝癌 Huh7 细胞凋亡过程中, c-Fos 是重要的介导分子^[22]。

与 c-Myc 诱导凋亡相对应的是一些阻遏此途径的通路和信号分子, 抗凋亡信号经 IGF1 受体或是活化的 Ras 激活 AKT 激酶, 随后该激酶磷酸化前凋亡蛋白 Bad, 磷酸化的 Bad 被胞液内的 14-3-3 蛋白作用失活, 从而抑制细胞凋亡; 另外, Bcl-2 和 Bcl-X_L 等抗凋亡蛋白也可通过抑制细胞色素 *c* 的释放而抑制 c-Myc 介导的凋亡^[4]。

2.3 c-Myc 在细胞的生长增殖中的作用

在 *c-myc*^{-/-} 的小鼠成纤维细胞中, 细胞的增殖率以及总 RNA 和总蛋白的合成均下降, 可见 *c-myc* 基因在细胞的生长、增殖中发挥了重要的作用。在有生长刺激条件下, 细胞中 *c-myc* 的 mRNA 稳定性上升, c-Myc 的半衰期延长。c-Myc 的增殖效应可通过间接活化细胞周期蛋白 E/CDK2 以促进 E2F 与 DNA 的结合, 或通过直接的转录激活以上调 E2F 表达来完成的。总之, c-Myc 的某些功能, 如增殖, 是通过 E2F 介导的^[2]。最近的研究也发现 c-Myc 可以通过其下游靶点铁传递蛋白受体(TFRC1)调节细胞的增殖^[23]。

Rb 和 Ras 在细胞的增殖过程中发挥着重要的作用, c-Myc 可通过细胞周期蛋白 -CDK 复合物磷酸化 Rb 促进细胞周期进程; 同时 Ras 除可抑制由 c-Myc 的表达所引起的凋亡外, 还可上调 c-Myc 的表达, 提高其稳定性^[2]。

c-Myc 调控一些细胞内转录和翻译因子的表达, 翻译起始因子 eIF4E、eIF2 α 均是 c-Myc 的直接靶点^[24]。RNA 聚合酶 III (polIII) 可合成 tRNA 和 5S 核糖体 RNA, 因此在细胞的蛋白质合成和调节细胞生长时发挥作用, c-Myc 可通过结合其特异性的转录因子

TFIIIB 而激活 polIII 的表达^[25]。c-Myc 的下游基因也包括了某些核糖体蛋白, 从而间接的参与了蛋白质的代谢调控^[26]。

2.4 c-Myc 在细胞代谢中的作用

肿瘤的生长一般是在缺氧的条件下进行的, 甲胎蛋白 *afp* 基因含有 HIF-1 的结合位点, 此位点与低氧应激有关, 该位点也可被 c-Myc 结合, 显示 HIF-1 和 c-Myc 可能竞争性调节低氧时 *afp* 基因的转录^[27]。并且 c-Myc 的磷酸化是肿瘤细胞在缺氧过程中生长的必要条件^[28]。

肿瘤细胞在低氧条件下可通过糖酵解产生能量, 乳酸脱氢酶 LDH-A 参与了此代谢过程, LDH-A 作为 c-Myc 的应答基因可以被其直接转录激活, 这样在肿瘤细胞中, c-Myc 可以介导 LDH-A 的过表达, 以产生能量维持细胞的生长^[29]。除了 LDH-A 外, c-Myc 的过表达还参与调控了葡萄糖代谢中其他基因的表达^[30]。

c-Myc 参与了 DNA 合成代谢的调控, CAD 基因产物是一种嘧啶生物合成酶的限速酶, c-Myc 可以与 Max 形成异源二聚体并同高水平 RNA 聚合酶 II 共同结合于 cad 启动子上, 促进 CAD 基因的转录^[31]。鸟氨酸脱羧酶 ODC 参与了多胺的合成, 多胺在核糖体、DNA、RNA 等合成中起着重要的作用, c-Myc 通过结合于其上流的 E 盒而对其进行转录调控。二氢叶酸还原酶(DHFK)基因的启动子区也含有 E 盒结构, c-Myc/Max 二聚体能结合其上促进其转录表达。c-Myc 还参与了胸苷激酶 TK 的转录调节^[2]。

c-Myc 对细胞内离子浓度也有调节作用, c-Myc 可通过抑制 H- 铁蛋白、激活离子调节蛋白 2(IRP2) 的表达而提高胞内离子浓度^[32]; Nramp1(natural-resistance-associated macrophage protein 1) 可以清除胞质内的离子, c-Myc 抑制该蛋白质的表达^[33]。

2.5 c-Myc 与癌及其他疾病

在正常的细胞中 c-Myc 的表达是被严谨调控的。在静止期的细胞中, c-Myc 的表达是很微量的, 当有生长因子刺激时, c-Myc 作为最初的应答基因快速积累, 并在整个细胞周期进行中维持较高的含量, 直到子细胞进入静止期才恢复到本底水平。一旦 c-Myc 过表达, 就会激活一些保护性的通路, 如 p19/p14^{ARF}/p53 而诱导凋亡从而避免肿瘤形成; 但是这些保护性的通路一旦发生突变等而被破坏, c-Myc 的表达亦处于失控状态, 便可能会导致癌变发生。

在一些恶性的、低分化的肿瘤中一般都伴随着 c-Myc 的失控表达^[34], c-Myc 对于不同的细胞具有不

同的恶性转化作用,部分原因是 *c-myc* 基因在不同的组织细胞中具有不同的表达活性,并且还与其他类似的癌基因之间有协同作用有关,如转移相关蛋白 1 (MTA1)^[35]、热刺激蛋白 HSP90A^[36] 等。

除了癌症, *c-Myc* 也与其他的一些疾病有关。糖尿病是由于 β 胰岛细胞完全或是相对的缺失导致的,在糖尿病中,伴随着 *c-Myc* 表达的增加,产生胰岛素的 β 胰岛细胞去分化或是凋亡,其胰岛素的分泌也下降,这是因为 *c-Myc* 缺乏激活胰岛素基因表达的功能,通过与转录因子 NeuroD 竞争性的结合胰岛素基因启动子的 E 盒结构而抑制基因的转录表达^[37]。

基质金属酶 *MMP* 基因在动脉粥样硬化的发生和形成中起重要的作用, *c-Myc* 可特异的结合于其启动子区而调节该基因的表达,所以 *c-Myc* 也参与了动脉粥样硬化的病理过程^[38]。

3 *c-Myc* 下游靶点网络的研究技术

c-Myc 是一个具有 b/HLH/Zip 结构的转录调节因子,同时具有转录激活和转录抑制作用。 *c-Myc* 参与调控肿瘤的血管生成和转移、调控细胞的代谢、基因组的稳定性等,然而这个庞大的调控信号图的深入机制仍不是很清楚,通过对 *c-Myc* 调节基因及下游靶点网络的研究可以最终揭示 *c-Myc* 的功能。

c-Myc 的应答基因包括可直接被 *c-Myc* 结合的基因或者其表达受 *c-Myc* 活力与表达调节的基因。由于对 *c-Myc* 活力调控的机制研究较少,目前对 *c-Myc* 靶基因的研究主要集中于被 *c-Myc* 结合的基因以及随 *c-Myc* 蛋白变化而表达发生改变的基因。前者研究的代表方法为染色质免疫沉淀技术 (chromatin immunoprecipitation, ChIP), 后者则通过构建合适的模型通过芯片或基因表达系列分析 (serial analysis of gene expression, SAGE) 等高通量技术实现。

3.1 基于在体内与 *c-Myc* 直接结合的靶点分析

ChIP 是一种可直接获取转录因子与靶基因特异性结合的技术: 在活细胞状态下固定蛋白质-DNA 复合物, 并将其随机切断为染色质小片段, 然后通过免疫学方法沉淀此复合体, 通过对目的片断的纯化与检测, 从而获得蛋白质与 DNA 相互作用的信息。使用 ChIP 技术研究发现 *c-Myc* 的结合位点中 11% 的位点高度保守, 在不同的细胞中均能不依赖于 *c-Myc* 的表达水平而被 *c-Myc* 结合。除了标准的 E 盒, 一些非标准的 E 盒也是 *c-Myc* 的结合位点, 并且 *c-Myc* 的

过表达可以提高其与一些低亲和位点的结合能力, 甚至结合于正常状态下的非结合位点, *c-Myc* 的结合需要该位点的乙酰化, 且 *c-Myc* 能增强组蛋白的乙酰化, 但是位点的乙酰化与这些基因的转录激活无关或者说 *c-Myc* 的结合并未伴随该基因表达的改变^[3]。这可能是因为某些位点, *c-Myc* 不能单独完成转录调控, 还需要其他蛋白质的参与; 另外 *c-Myc* 的某些作用是未知的, 还可能参与了其他的功能——而相应的作用机制并不为我们所知。如有研究发现, *c-Myc* 结合的一部分基因并非参与编码而是 microRNA^[39]。当然这将是一个新的更大的未知领域。

同样基于检测蛋白-DNA 的结合以确定 *c-Myc* 的靶位点的思路, 有人将果蝇的 dMyc 基因与 Dam DNA 甲基化基因融合转染进果蝇, 这样当融合蛋白中的 dMyc 结合于其靶点时, Dam DNA 甲基化酶会将靶结合位点附近 1.5~2.0 kb 区域的 DNA 甲基化, 通过检测与分析这些甲基化的 DNA 序列, 从而获得 dMyc 蛋白结合位点的信息^[40]。

3.2 基于 *c-Myc* 异源表达模型的靶点分析

在研究随 *c-Myc* 变化而发生表达改变的基因以确定 *c-Myc* 的靶基因时, 需要构建一些合适的模型。在一些早期的研究中, 由于 *c-myc* 是一个早期应答基因, 可以采用血清饥饿和再刺激细胞上调 *c-Myc* 的表达, 继而检测其应答基因 mRNA 和蛋白质水平的动态表达情况^[15]。但这种模型忽略了 *c-Myc* 表达的复杂性, 因为其表达受到磷酸化、泛素化等多种翻译后修饰的调控。启动子-报告基因分析也曾被应用于 *c-Myc* 靶点的研究, 虽然能在一定水平上提示可能的靶点信息, 但却不能反映体内活细胞的真实情况^[41]。

为了在体内活细胞的真实状态下研究 *c-Myc* 的靶点情况, 通过外源表达 *c-Myc* 基因然后分析其他基因的表达情况不失为一条可行的途径。有研究者结合 SAGE 技术, 通过转染 *Ad-MYC*, 以鉴定分析 *c-Myc* 调控的作用靶点。与转染 *Ad-GFP* 的对照相比, 共发现 476 个标签变化显著, 其中 216 个被上调, 260 个被下调^[42]。这种方法克服了体外试验的不真实性, 而且尽量减低了其他基因的干扰。在外源表达的基础上添加可控的诱导成分, 这样诱导型的 MycER 系统则更为便捷^[43]。MycER 是 Myc 基因与雌激素受体 (ER) 的镶嵌合体, 当它被转染进细胞后, 通过雌激素类分子刺激而发生构型转变并被转运到核内, 结合于 *c-Myc* 的靶点从而启动靶基因的转录。由于该系统没有其他蛋白质的合成, 降低了背景干扰, 在 MycER

被雌激素分子激活后的应答基因均可看作 c-Myc 的靶基因,因此是一个有效的体内筛选 c-Myc 靶点的模型。如有研究者使用该模型结合寡聚核苷酸微阵列技术对 Myc 的调节基因进行了表达分析,将转染 MYCER 基因的人原代成纤维细胞经诱导表达 MYC 后收集 RNA 并反转录成 cDNA 后进行微阵列杂交分析,发现有 27 个基因被上调,9 个被下调^[25]。但该方法的缺陷是,用于激活 MycER 中 Myc 表达的雌激素类分子也可能介导了雌激素相关内源基因的表达,所以在结果的分析时,难以排除雌激素配体的背景干扰。

以上的模型基于外源性诱导表达 c-Myc 蛋白以检测其他基因的表达差异。而对于 c-Myc 缺陷时细胞基因的表达情况则无法分析。于是有研究者构建了一系列细胞突变株,包括 c-myc 缺失的 c-myc^{-/-}细胞株。利用芯片技术分三组作比较分析: c-myc^{+/+} 和 c-myc^{-/-} 间的比较分析以确定与正常表达的 c-Myc 相关的基因,通过慢生长和快速生长状态下 Myc 的诱导表达下其他基因表达的差异来揭示 c-Myc 激活效应的动力学特征,通过加入蛋白质合成抑制剂揭示 c-Myc 的直接与间接作用靶点。最后的研究结果发现有 101 个基因被上调,79 个基因被下调^[44]。

3.3 存在的问题

以上的研究中,不同的研究方法所得到的结果差别很大,只有部分 c-Myc 的靶基因是重合的。这可能主要是因为不同实验用细胞种类的差异造成的,当然不同的实验方法以及背景误差,甚至实验中细胞的状态、数目也会对最终的结果产生影响。抛开这些因素,由于实验技术本身存在的缺陷,这些实验数据也仅仅在某些方面说明了问题。其一, c-Myc 的转录激活效应是微弱的,有时达不到 2 倍(或 1/2 倍)的水平,而差异分析一般以 2 或 1/2 作为阈值,所以差异分析不能包括一些微弱的调节效应;其二, c-Myc 的靶点可能远远多于目前的资料,并且由于人们对很多领域的未知,目前的芯片技术单纯依靠 DNA-DNA 或蛋白质-DNA 作用仍然有缺陷;其三, c-Myc 的转录激活作用一般是与其他蛋白质协同作用的,单一对 c-Myc 表达改变的实验技术不能体现这一点;其四,不同的 c-Myc 表达水平,会导致其与不同位点的亲和性,所以诱导性的过表达可能并不能反映体内的真实情况^[3]。

4 小结与展望

c-Myc 在整个细胞生命活动中的作用和功能是复杂的,目前的研究主要在两个方面展开,一个是 c-Myc 与单个基因调控方式和功能的深入研究,一个是 c-Myc 下游靶点的高通量筛选,这两种方法各有利弊,前者有利于人们更深入的揭示蛋白质信号间的调节方式以及与整体功能的关系,后者则在一个更广泛的领域里直观的揭示蛋白质的功能,然而缺陷也是在所难免的,细胞作为一个整体发挥作用, c-Myc 也不只是作为一个蛋白质单一的发挥效应,对 c-Myc 下游靶点的研究也需要功能基因组学的支持,并且随着研究的深入,可能将会发现 c-Myc 更多样的调节方式。这将使人们在一个更系统更细致的水平上了解 c-Myc 的功能和作用方式。

参考文献(References)

- [1] Nesbit CE *et al.* *Oncogene*, 1999, **18**: 3004
- [2] Dang CV. *Mol Cell Biol*, 1999, **19**: 1
- [3] Fernandez PC *et al.* *Genes Dev*, 2003, **17**: 1115
- [4] Pelengaris S *et al.* *Arch Biochem Biophys*, 2003, **416**: 129
- [5] Liu X *et al.* *J Biol Chem*, 2003, **278**: 20405
- [6] Gartel AL *et al.* *Exp Cell Res*, 2003, **283**: 17
- [7] Satou A *et al.* *J Biol Chem*, 2001, **276**: 46562
- [8] Mori K *et al.* *J Biol Chem*, 1998, **273**: 29794
- [9] Brenner C *et al.* *EMBO J*, 2005, **24**: 336
- [10] Amati B *et al.* *Front Biosci*, 1998, **3**: d250
- [11] Daksis JI *et al.* *Oncogene*, 1994, **9**: 3635
- [12] Philipp A *et al.* *Mol Cell Biol*, 1994, **14**: 4032
- [13] Rosenwald IB *et al.* *Mol Cell Biol*, 1993, **13**: 7358
- [14] Carroll JS *et al.* *Cancer Res*, 2002, **62**: 3126
- [15] Hermeking H *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97**: 2229
- [16] Hernandez S *et al.* *Cancer Res*, 1998, **58**: 1762
- [17] Wu W *et al.* *Cancer Res*, 1998, **58**: 4082
- [18] Taira T *et al.* *J Biol Chem*, 1999, **274**: 24270
- [19] Schuldiner O *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, **93**: 7143
- [20] James B *et al.* *Cancer Res*, 2001, **61**: 3151
- [21] You Z *et al.* *J Biol Chem*, 2002, **277**: 36671
- [22] O'Donnell KA *et al.* *Mol Cell Biol*, 2006, **26**: 2373
- [23] Kalra N *et al.* *J Biol Chem*, 2004, **279**: 25313
- [24] Rosenwald IB *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, **90**: 6175
- [25] Coller HA *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97**: 3260
- [26] Kim S *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97**: 11198
- [27] Nathalie M *et al.* *Cancer Res*, 2002, **62**: 1158
- [28] Benassi B *et al.* *Mol Cell*, 2006, **21**: 509
- [29] Shim H *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, **94**: 6658
- [30] Osthus RC *et al.* *J Biol Chem*, 2000, **275**: 21797
- [31] Chiang YC *et al.* *J Biol Chem*, 2003, **278**: 19286
- [32] Wu KJ *et al.* *Science*, 1999, **283**: 676
- [33] Bowen H *et al.* *J Biol Chem*, 2002, **277**: 34997
- [34] Li Z *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100**: 8164
- [35] Zhang X *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, **102**: 13968
- [36] Teng SC *et al.* *J Biol Chem*, 2004, **279**: 14649

- [37] Kaneto H *et al. J Biol Chem*, 2002, **277**: 12998
[38] Magid R *et al. J Biol Chem*, 2003, **278**: 32994
[39] Cawley S *et al. Cell* 2004, **116**: 499
[40] Orian A *et al. Genes Dev*, 2003, **17**: 1101
[41] Cole MD *et al. Oncogene*, 1999, **18**: 2916
[42] Menssen A *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99**: 6274
[43] Eilers M *et al. Nature*, 1989, **340**: 66
[44] O'Connell BC *et al. J Biol Chem*, 2003, **278**: 12563

Function of c-Myc and Its Target

Yang Bai^{1,2}, Jian Ye^{1,2}, Jing-Ze Wang^{1*}

(¹State Key Laboratory of Biomembrane and Membrane Biotechnology, Institute of Zoology, the Chinese Academy of Science, Beijing 100080, China; ²Graduate University of the Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract c-Myc is an evolutionarily conserved transcriptional regulator which has structure of basic region/helix-loop-helix/leucine zipper (b/HLH/LZ). c-Myc can heterodimerize with Max to transactivate its target genes through binding the consensus sequence E box within the promoter region, it can also positively or negatively regulate other target genes. c-Myc participates the regulation of cell proliferation, differentiation, growth, apoptosis, cell cycle progression, cellular immortalization and oncogenic transformation. For hunting c-Myc targets, some new high-throughput technologies including oligonucleotide microarrays, bioinformatics, chromatin immunoprecipitation assay, serial analysis of gene expression, *et al.*. This will be important to elucidate the relationship between c-Myc structure and its function.

Key words c-Myc; transactivation; target gene

Received: July 11, 2006 Accepted: December 13, 2006

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30171071)

* Corresponding author. Tel: 86-10-62551668, Fax: 86-10-62565689, E-mail: wangjz@ioz.ac.cn

《分子细胞生物学报》征集英文稿件

《分子细胞生物学报》(ISSN 1673-520X, CN 31-1976/Q), 双月刊, 创刊于1936年, 现由中国科学院上海生命科学研究所生物化学与细胞生物学研究所、中国细胞生物学学会共同主办, 是中国自然科学核心期刊之一。

《分子细胞生物学报》主要刊登与分子细胞生物学相关的细胞生物学、分子生物学、发育生物学、生殖生物学、肿瘤生物学、免疫生物学和植物生物学等方面的创新性研究论文、研究简报和特约综述等。在国际上入选MEDLINE和CA等著名检索系统, 在国内被中国期刊全文数据库、万方数据库和重庆维普资讯等检索系统收录。

为了更好地满足我国分子细胞生物学领域广大科技工作者科研成果国际交流的需要, 进一步促进我国细胞生物学的学科发展, 《分子细胞生物学报》拟于2008年起改以全英文出版, 英文刊名为 *Journal of Molecular Cell Biology (JMCB)*。改版工作正在审批中。

本刊长期以来的发展和取得的成绩是广大作者、读者和编审专家积极参与和支持的结果, 新版的JMCB将力争为促进我国分子细胞生物学领域科学研究水平的提高、促进学术交流和我国学术期刊的国际化作出新的贡献, 我们期待大家更多的关心、支持和共同努力。

欢迎广大新老作者积极踊跃投递英文稿件!

《分子细胞生物学报》编辑部

地址: 上海市岳阳路319号31B楼, 200031

Tel: 86-21-54920951

E-mail: edto@sunm.shnc.ac.cn

Http://www.jmcb.info