

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.21.010

驱动蛋白-1 在小鼠脂肪组织糖脂代谢中的作用研究*

崔菊¹ 陈爱群² 庞婧¹ 周晓阳¹ 张立群¹ 张铁梅^{1Δ} 蔡剑平^{1Δ}

(1 北京医院 国家老年医学中心 卫生部北京老年医学研究所 卫生部老年医学重点实验室 北京 100730;

2 北京医院 国家老年医学中心 北京 100730)

摘要 目的:本文旨在探讨动物体内水平驱动蛋白-1 在脂肪组织糖、脂代谢中的作用。**方法:**通过 Cre/Loxp 重组系统构建脂肪组织特异性敲除驱动蛋白-1 的小鼠模型,在生理水平观察驱动蛋白-1 表达缺陷对小鼠糖代谢、脂代谢和脂肪因子分泌的影响。**结果:**与六月龄对照组小鼠相比,同月龄驱动蛋白-1 敲除小鼠的体重、脂肪组织重量和空腹血糖水平没有显著差异,但是其血清胰岛素水平显著升高;使用葡萄糖耐量试验(GTT)和胰岛素耐量实验(ITT)对小鼠的糖代谢水平进行评估,结果显示驱动蛋白-1 敲除小鼠表现为葡萄糖不耐受、胰岛素不耐受;进一步血清检测显示驱动蛋白-1 敲除小鼠表现为高甘油三酯血症和血清脂联素水平降低。**结论:**驱动蛋白-1 在脂肪组织中参与调节糖、脂代谢过程,其表达或功能障碍是 2 型糖尿病等代谢性疾病的一个重要的发病因素。

关键词:驱动蛋白-1;脂肪组织;代谢

中图分类号:R-33;R589;R587 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)21-4043-04

Functional Study of Kinesin-1 on Glucose and Lipid Metabolism in Adipose of C57BL/6 Mouse*

CUI Ju¹, CHEN Ai-qun², PANG Jing¹, ZHOU Xiao-yang¹, ZHANG Li-qun¹, ZHANG Tie-mei^{1Δ}, CAI Jian-ping^{1Δ}

(1 The MOH Key Laboratory of Geriatrics, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Beijing, 100730, China;

2 Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Beijing, 100730, China)

ABSTRACT Objective: Kinesin-1 is a microtubule plus-end directed motor protein, which serve as vehicles to mediate cargo transportation in cells. In vitro studies have shown that Kinesin-1 mediates glucose transporter type 4 translocation and adiponectin secretion in adipocytes. To investigate the possible roles of Kinesin-1 in vivo, the physiological functions of Kinesin-1 in adipose were examined in a conditional knockout out mouse model. **Methods:** Adipose specific Kinesin-1 knockout mice were generated by Cre/Loxp recombinant system. Glucose tolerance, insulin tolerance, serum lipids and adipokine levels were examined in Kinesin-1 knockout mice as well as littermate controls. **Results:** Compared with the control mice, the Kinesin-1 knockout mice had comparable body weight, adipose tissue weight, fast blood glucose level and higher serum insulin level. Glucose tolerance test (GTT) and insulin tolerance test (ITT) were used to evaluate the glucose metabolism level. The Kinesin-1 knockout mice showed glucose intolerance and insulin intolerance. Serum examination further revealed that the Kinesin-1 knockout mice had hypertriglyceridemia and decreased serum adiponectin levels. **Conclusions:** Kinesin-1 is involved in the glucose and lipid metabolism in adipose tissue, its expressional or functional defect is an important risk factor for metabolic diseases such as type 2 diabetes mellitus.

Key words: Kinesin-1; Adipose tissue; Metabolism

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R589; R587 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)21-4043-04

前言

随着人们生活方式的改变和人口老龄化,肥胖和 2 型糖尿病已成为危害人类健康和生活质量的主要疾病^[1]。脂肪组织不仅是一个被动的储能器官,还是一个调节机体内分泌、能量代谢和炎症的内分泌器官^[2]。驱动蛋白介导的胞内运输系统障碍能够影响细胞正常功能和疾病病理生理过程^[3,4]。目前,有关驱

动蛋白的研究主要集中于神经细胞^[5]和肿瘤的发生发展^[6],人们对于其在脂肪细胞中的功能认识还较为有限^[7-11]。驱动蛋白-1 是驱动蛋白超家族中的一种,其保守性很高,在各个组织中普遍表达。体外研究表明,驱动蛋白-1 参与调控葡萄糖转运子 4 (glucose transporter 4, GLUT4) 细胞膜转位^[8,12]和脂联素分泌^[11]。在 3T3-L1 脂肪细胞中,驱动蛋白-1 能够与包含 GLUT4 的小泡结合,其突变体能够阻断胰岛素介导的 GLUT4 从胞内向细

* 基金项目:国家自然科学基金青年项目(31400995);北京市自然科学基金项目(7154234);

北京医院“科技新星”项目(BJ-2016-034)

作者简介:崔菊(1983-),博士,副研究员,研究方向:胞内运输与相关疾病,电话,010-58115080,E-mail: juzi.cui@gmail.com

Δ 通讯作者:张铁梅,博士,研究员,研究方向:代谢相关疾病,E-mail: tmzhang126@126.com;

蔡剑平,博士,研究员,研究方向:RNA 氧化及相关疾病,E-mail: caijp51@vip.sina.com

(收稿日期:2017-03-13 接受日期:2017-04-10)

胞膜的转位^[8,12]。此外,脂联素与 GLUT4 在 3T3-L1 脂肪细胞中充分共定位,共享囊泡转运途径,沉默(或过表达)驱动蛋白-1 的重链能够显著抑制(或增强)脂联素的分泌,但不影响瘦素的分泌水平^[11]。GLUT4 和脂联素在机体糖代谢和脂代谢中发挥重要作用^[13-16]。已有的体外研究结果提示,驱动蛋白-1 极有可能通过调控 GLUT4 细胞膜转位和脂联素分泌,在生物体糖、脂代谢中发挥重要作用,然而尚缺乏体内研究的直接证据。本研究通过构建条件性基因敲除小鼠模型,在动物体内水平探讨驱动蛋白-1 在脂肪组织中的生理功能。通过本研究,将有助于我们深入了解脂肪组织正常生理功能的调控机理,为代谢相关疾病的预防和治疗提供新的理论依据和思路。

1 材料与方法

1.1 材料

Kif5b^{fl/fl} 小鼠由香港大学黄建东教授馈赠;脂肪组织特异性表达 *aP2 (Fabp4)-Cre* 转基因小鼠购自美国 The Jackson Laboratory 公司;小鼠饲养正常饲料(12.8%脂肪,21.6%蛋白质,65.6%碳水化合物)购自北京华阜康公司;血糖仪和试纸购自美国强生公司;血清甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白检测试剂盒购于南京建成生物工程研究所;血清胰岛素、脂联素、瘦素、抵抗素和肿瘤坏死因子- α 的 ELISA 检测试剂盒分别购于 ALPCO 公司、Millipore 公司和 Raybiotech 公司;重组人胰岛素购自美国 Eli Lilly 公司。

1.2 方法

1.2.1 小鼠饲养 小鼠饲养于具有恒定环境温度的 12 小时光/暗循环房间中,自由饮食,每周对小鼠体重进行称量。所有动物护理和实验方案由国家老年医学中心和北京老年医学研究所的机构动物护理和使用委员会批准。

1.2.2 实验分组 本研究以驱动蛋白-1 的重链基因 *Kif5b* 作为靶基因,通过将 *Kif5b^{fl/fl}* 小鼠和 *Kif5b^{fl/fl};aP2 (Fabp4)-Cre* 小鼠交配,培养出 *Kif5b^{fl/fl};aP2 (Fabp4)-Cre* 子一代小鼠,*Kif5b^{fl/fl};aP2*

(*Fabp4*)-*Cre* 小鼠进一步与 *Kif5b^{fl/fl}* 小鼠交配。交配子二代 *Kif5b^{fl/fl};aP2 (Fabp4)-Cre* 小鼠作为实验组,同窝 *Kif5b^{fl/fl}* 小鼠作为对照组,每组各 10 只 6 月龄小鼠。

1.2.3 葡萄糖耐受实验 小鼠禁食 16 小时,自由饮水,腹腔内注射浓度为 2 mg/g 体重的葡萄糖。葡萄糖注射之前和 15、30、60 和 120 分钟后立即鼠尾取血,通过葡萄糖试纸监测血糖水平。

1.2.4 胰岛素耐受实验 小鼠禁食 5 小时,自由饮水,腹腔内注射浓度为 0.75 单位/kg 体重的重组人胰岛素。胰岛素注射之前和 15、30、60 和 120 分钟后立即鼠尾取血,通过葡萄糖试纸监测血糖水平。

1.2.5 血清指标检测 小鼠禁食禁水 12 小时,采用心脏穿刺法切开胸壁,用注射针刺入心脏取血。全血放入促凝管中静置 30 分钟到 2 小时,1500-3000 转离心 5-15 分钟,取上清液储存于 -80℃ 冰箱备用。血清甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、胰岛素、脂联素、瘦素、抵抗素和肿瘤坏死因子- α 水平通过市售试剂盒检测,实验严格按照产品说明书操作。

1.3 统计学分析

实验数据表示为均值 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$),使用 SPSS(version 17.0) 分析数据,通过 Student's t 检验来比较两组间差异,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠体重和脂肪组织湿重情况的比较

饲养 6 个月以内,驱动蛋白-1 敲除组和对照组小鼠的体重没有显著差异($P>0.05$,图 1A)。虽然敲除组小鼠的皮下白色脂肪和内脏白色脂肪的平均湿重均略高于对照组小鼠,棕色脂肪组织的平均湿重略低于对照组小鼠,但是均不存在显著性差异(P 值均大于 0.05,图 1B)。这些结果表明,脂肪组织中敲除驱动蛋白-1 不影响体内脂肪组织的重量。

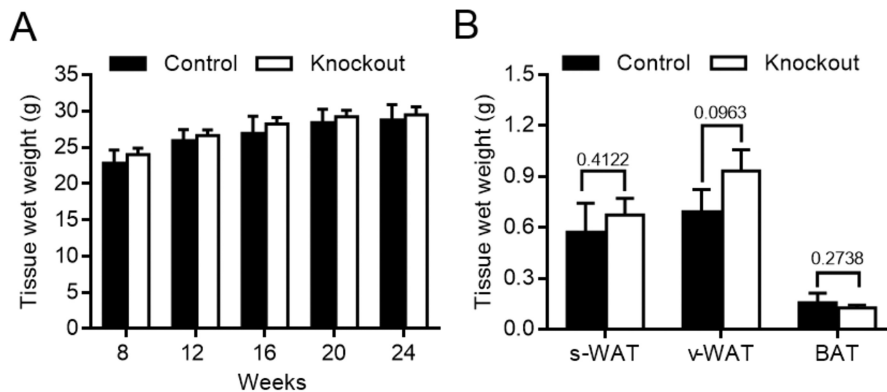


图 1 各组小鼠体重及脂肪组织湿重比较

Fig.1 Comparison of the body weight and adipose tissue weight between two groups

Note: s-WAT: subcutaneous white adipose tissue; v-WAT: visceral white adipose tissue; BAT: brown adipose tissue; Data are expressed as means $\pm$ SD

2.2 脂肪组织中敲除驱动蛋白-1 对小鼠糖代谢的影响

敲除组小鼠的空腹血糖略高于对照组小鼠,但是它们之间不存在显著差异($P=0.10$),见表 1。敲除组小鼠的空腹血清胰岛素水平是对照组小鼠的 1.87 倍($P<0.05$),见表 3。与对照组小鼠比较,敲除组小鼠表现为葡萄糖不耐受和胰岛素不耐受。葡萄糖耐受实验结果显示(见表 1),敲除组小鼠腹腔注射 2 mg/g

体重葡萄糖后 30 分钟和 60 分钟的血糖水平显著高于对照组($P<0.05$)。虽然注射 2 小时以后,敲除组小鼠的血糖浓度回落到与对照组小鼠相同水平,但是敲除组小鼠的曲线下面积是对照组小鼠的 1.31 倍($P<0.05$,图 2)。胰岛素耐受实验结果显示(见表 2),腹腔注射胰岛素 15 分钟后,敲除组和对照组小鼠的血糖水平均下降,不存在显著差异($P>0.05$)。注射 30 分钟后,

敲除组小鼠的血糖水平显著高于对照组小鼠($P<0.05$)。注射 60 分钟后,敲除组和对照组小鼠的血糖水平均降到最低值,但是敲除组小鼠的血糖水平比对照组小鼠高 37%($P<0.05$)。胰岛素

注射 120 分钟后,敲除组和对照组小鼠的血糖浓度均开始回升,但是敲除组小鼠的血糖水平仍比对照组小鼠高 30%($P<0.05$)。

表 1 两组小鼠在葡萄糖耐受试验中血糖水平变化情况 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

Table 1 Comparisons of blood glucose levels between two groups during glucose tolerance test

Parameter	Groups	Glucose tolerance test (IpGTT)				
		0 min	15 min	30 min	60 min	120 min
Glucose (mmol/L)	Control	4.74± 0.60	18.02± 2.62	14.16± 1.76	8.54± 1.51	6.16± 0.93
	Knockout	5.88± 0.67	22.2± 1.80	17.70± 2.61	10.68± 1.28	7.7± 0.44
	P value	0.10	0.05	0.03	0.04	0.05

表 2 两组小鼠在胰岛素耐受试验中的血糖水平变化情况 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

Table 2 Comparisons of blood glucose levels between two groups during insulin tolerance test

Parameter	Groups	Insulin tolerance test(IpITT)				
		0 min	15 min	30 min	60 min	120 min
Glucose (mmol/L)	Control	6.3± 0.14	4.25± 0.41	3.47± 0.35	2.53± 0.57	3.57± 0.27
	Knockout	6.58± 0.32	4.65± 0.74	4.1± 0.50	3.47± 0.51	4.65± 0.90
	P value	0.10	0.31	0.04	0.02	0.03

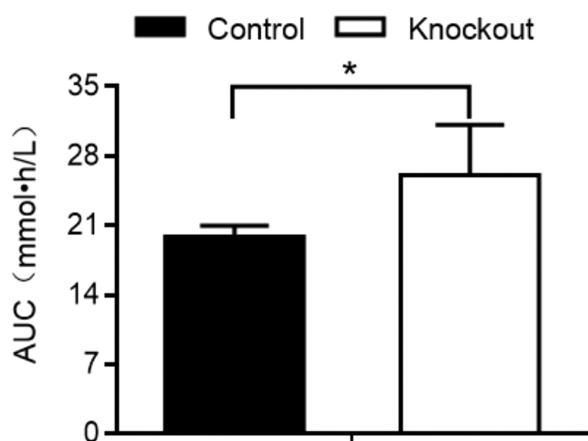


图 2 各组小鼠糖耐量试验曲线下面积比较

Fig.2 Comparison of the areas under the curve (AUC) of glucose tolerance test between two groups

Note: Data are expressed as means± SD, $n=10$. * $P<0.05$, compared with control group

2.3 脂肪组织中敲除驱动蛋白 -1 对小鼠脂代谢的影响

小鼠血清脂质谱分析显示,敲除组小鼠的血清甘油三酯水平比对照组小鼠高 41.38% ($P<0.05$)。敲除组小鼠的血清总胆固醇水平较对照组小鼠略高,但是不存在显著差异。敲除组小鼠的血清高密度脂蛋白和低密度脂蛋白水平与对照组均没有显著差异($P>0.05$)。见表 3。

2.4 脂肪组织中敲除驱动蛋白 -1 对小鼠血清脂肪因子水平的影响

与对照组小鼠血清脂肪因子谱比较显示,敲除组小鼠的血清脂联素水平比对照组低 31.67% ($P<0.05$)。敲除组小鼠的血清瘦素水平略高于对照组小鼠,但是不存在统计学差异。血清抵抗素和肿瘤坏死因子- α 的浓度在两组小鼠中均不存在显著差异($P>0.05$)。见表 4。

3 讨论

本研究通过构建条件性基因敲除小鼠模型,首次动物体内水平探讨了驱动蛋白 -1 在脂肪组织中的生理功能。与同窝对照组小鼠比较,驱动蛋白 -1 敲除小鼠表现为葡萄糖不耐受、胰岛素敏感性下降、血清脂联素水平降低和高甘油三酯血症。

驱动蛋白 -1 是细胞内沿微管运动的一种马达蛋白,它参与调控细胞内的物质运输。已有细胞模型研究表明,在 3T3-L1 脂肪细胞中,驱动蛋白 -1 与 GLUT4 部分共定位,是介导胰岛素刺激下 GLUT4 向细胞膜转位的一种马达蛋白^[8]。然而在 C2C12 肌肉细胞中,驱动蛋白 -1 的突变体并不能影响胰岛素刺激下的 GLUT4 细胞膜转位^[16]。这些结果表明, GLUT4 在脂肪细胞和肌肉细胞中的调控途径不尽相同。葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4)是胰岛素调节的葡萄糖转运蛋白,其主要表达于脂肪组织和横纹肌(骨骼和心脏)中^[17]。大多数的 GLUT4 储存于胞内囊泡内,在胰岛素的刺激下, GLUT4 由胞浆转位到细胞膜从而在葡萄糖的吸收利用中起着至关重要的作用^[13,14]。本研究发现,脂肪组织特异性敲除驱动蛋白 -1 的小鼠和已报道的脂肪组织敲除 GLUT4 小鼠^[17]葡萄糖不耐受程度相当。脂肪组织中驱动蛋白 -1 表达缺失导致 GLUT4 细胞膜转位受阻,最终影响糖代谢过程,导致小鼠血糖升高、葡萄糖不耐受和胰岛素不耐受,这与已报到的体外研究结果一致^[8]驱动蛋白 -1 在肌肉细胞中是否参与 GLUT4 的细胞膜转位有待进一步体内水平检验,可以通过将 Kif5b^{fl/fl} 小鼠和 MCK-Cre 小鼠^[18]交配构建肌肉组织敲除驱动蛋白 -1 小鼠,通过分析突变小鼠的病理生理表型来评估驱动蛋白 -1 在肌肉糖代谢中的作用。

脂肪组织可以分泌脂肪因子以调节局部和系统代谢稳态^[2]。在胰岛 β 细胞系(MIN6 和 INS-1)为模型的研究中发现,驱动蛋白 -1 负责胰岛素分泌小泡由靠近细胞核的储备位点向质膜内侧的待释放位点的长距离运输,在葡萄糖刺激下的胰岛素后期持续性释放中起作用^[19,20]。本课题组前期研究发现,在小鼠 β 细胞内特异性敲除驱动蛋白 -1 导致小鼠血浆胰岛素水平降低,血糖升高,在体内证明了驱动蛋白 -1 在胰岛素分泌过程中的重要作用^[21]。本研究进一步探讨了脂肪组织中敲除驱动蛋白

表 3 两组小鼠血清中胰岛素、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白和低密度脂蛋白的含量 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Table 3 Comparisons of serum insulin, triglycerides, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol levels between two groups

Parameter	Control	Knockout	P value
Insulin(ng/ml)	0.30± 0.06	0.56± 0.12	0.04
Triglycerides(mmol/L)	0.58± 0.10	0.82± 0.18	0.02
Total cholesterol(mmol/L)	1.65± 0.16	1.91± 0.23	0.15
HDL cholesterol(mmol/L)	1.08± 0.10	0.99± 0.19	0.46
LDL cholesterol(mmol/L)	0.87± 0.38	1.08± 0.44	0.51

表 4 两组小鼠血清中脂联素、瘦素、抵抗素和肿瘤坏死因子- α 的含量 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Table 4 Comparisons of serum adiponectin, leptin, resistin and tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels between two groups

Parameter	Control	Knockout	P value
Adiponectin(μ g/mL)	8.21± 1.75	5.61± 1.16	0.01
Leptin(ng/mL)	1.18± 0.82	2.03± 1.57	0.14
Resistin(ng/mL)	63.96± 14.07	58.88± 17.29	0.51
TNF- α (pg/mL)	138.73± 22.48	107.04± 32.73	0.28

-1 是否可以影响脂肪因子的分泌,从而进一步影响胰岛素敏感性。我们前期研究发现,在 3T3-L1 脂肪细胞中,驱动蛋白-1 与脂联素共定位,能够介导脂联素的分泌^[11]。本研究发现,脂肪组织中驱动蛋白-1 表达缺失影响小鼠脂联素的分泌,但不影响瘦素、抵抗素和肿瘤坏死因子- α 的血清水平,表明驱动蛋白-1 在脂肪组织中介导脂联素的分泌的功能具有特异性,这与已报到的体外研究结果一致^[11]。脂联素作为一种多肽激素,具有改善胰岛素抵抗、抗动脉粥样硬化、降血糖和降血脂等作用,是一种潜在的治疗代谢疾病的新药靶^[15,16]。此外,已有报道表明,脂肪组织敲除脂联素的小鼠表现为胰岛素抵抗和动脉内膜形成^[22]。本研究发现驱动蛋白-1 敲除小鼠表现为胰岛素抵抗和高甘油三酯血症,这与脂肪组织敲除脂联素的小鼠表型一致,表明驱动蛋白-1 敲除小鼠的糖脂代谢异常与脂联素分泌降低密切相关。

综上所述,本研究在体内证实驱动蛋白-1 在脂肪组织中通过调控 GLUT4 的细胞膜转位和脂联素的分泌来参与调节糖脂代谢过程,其表达或功能障碍是 2 型糖尿病等代谢疾病的一个重要的发病因素。已有研究表明,KIF5B 基因多态性与定期运动条件性心搏量的改变具有相关性^[29]。因此,有必要进一步研究 KIF5B 基因多态性是否与人类肥胖和代谢疾病具有相关性。

参考文献(References)

- [1] Walsh JS, Vilaca T. Obesity, Type 2 diabetes and bone in adults[J]. Calcif Tissue Int, 2017, [Epub ahead of print]
- [2] Rosen E D, Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis [J]. Nature, 2006, 444 (7121): 847-853
- [3] Morfini G, Schmidt N, Weissmann C, et al. Conventional kinesin: biochemical heterogeneity and functional implications in health and disease[J]. Brain Res Bull, 2016, 126(Pt 3): 347-353
- [4] Rath O, Kozielski F. Kinesins and cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2012, 12 (8): 527-539
- [5] Hirokawa N. From electron microscopy to molecular cell biology, molecular genetics and structural biology: intracellular transport and kinesin superfamily proteins, KIFs: genes, structure, dynamics and functions[J]. J Electron Microsc, 2011, 60 (Suppl 1): S63-92
- [6] Yu Y, Feng YM. The role of kinesin family proteins in tumorigenesis and progression: potential biomarkers and molecular targets for cancer therapy[J]. Cancer, 2010, 116(22): 5150-5160
- [7] Guo HL, Zhang C, Liu Q, et al. The Axin/TNKS complex interacts with KIF3A and is required for insulin-stimulated GLUT4 translocation[J]. Cell Res, 2012, 22(8): 1246-1257
- [8] Semiz S, Park JG, Nicoloso SM, et al. Conventional kinesin KIF5B mediates insulin-stimulated GLUT4 movements on microtubules[J]. EMBO J, 2003, 22(10): 2387-2399
- [9] Zhao J, Deliard S, Aziz AR, et al. Expression analyses of the genes harbored by the type 2 diabetes and pediatric BMI associated locus on 10q23[J]. BMC Med Genet, 2012, 13: 89
- [10] Sohle J, Machuy N, Smailbegovic E, et al. Identification of new genes involved in human adipogenesis and fat storage [J]. PLoS One, 2012, 7(2): e31193
- [11] Cui J, Pang J, Lin YJ, et al. Conventional kinesin KIF5B mediates adiponectin secretion in 3T3-L1 adipocytes[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 476(4): 620-626
- [12] Emoto M, Langille SE, Czech MP. A role for kinesin in insulin-stimulated GLUT4 glucose transporter translocation in 3T3-L1 adipocytes[J]. J Biol Chem, 2001, 276(14): 10677-10682
- [13] Slot JW, Geuze HJ, Gigengack S, et al. Translocation of the glucose transporter GLUT4 in cardiac myocytes of the rat [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1991, 88(17): 7815-7819
- [14] Bryant NJ, Govers R, James DE. Regulated transport of the glucose transporter GLUT4[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2002, 3(4): 267-277
- [15] EI Husseny MW, Mamdouh M, Shaban S, et al. Adipokines: potential therapeutic targets for vascular dysfunction in type II diabetes mellitus and obesity[J]. J Diabetes Res, 2017[Epub ahead of print]
- [16] Gorgui J, Gasbarrino K, Georgakis MK, et al. Expression analyses of the genes harbored by the type 2 diabetes and pediatric BMI associated locus on 10q23[J]. Metabolism, 2017, 69: 51-66
- [17] Govers R. Cellular regulation of glucose uptake by glucose transporter GLUT4[J]. Adv Clin Chem, 2014, 66: 173-240

胞凋亡^[20,9]。可见组蛋白甲基转移酶家族介导的 E2F1 的甲基化修饰也在 E2F1 的活性调控中起着重要的作用。那么是否还有其它类型的组蛋白甲基化酶可以甲基化 E2F1 呢? 同时是否还有甲基化酶是通过甲基化 E2F1 来参与癌症的发生与发展呢? 在本文研究中, 我们成功纯化了 E2F1 蛋白, 并通过已报道对 E2F1 有甲基化作用的 SET7/9, 成功构建 E2F1 体外甲基化体系, 为后面筛选更多新的 E2F1 甲基化转移酶打下基础。

参考文献(References)

- [1] Ertosun MG, Hapil FZ, Osman Nidai O. E2F1 transcription factor and its impact on growth factor and cytokine signaling [J]. Cytokine & growth factor reviews, 2016, 13(1): 38-49
- [2] Putzer BM. E2F1 death pathways as targets for cancer therapy [J]. Journal of cellular and molecular medicine, 2007, 11(2): 239-251
- [3] Liu J, Qian C, Cao X. Post-Translational Modification Control of Innate Immunity[J]. Immunity. 2016, 45(1): 15-30
- [4] Wang LY, Hung CL, Chen YR, et al. Campbell M, et al. KDM4A Coactivates E2F1 to Regulate the PDK-Dependent Metabolic Switch between Mitochondrial Oxidation and Glycolysis [J]. Cell reports, 2016, 16(11): 3016-3027
- [5] Biswas AK, Johnson DG. Transcriptional and nontranscriptional functions of E2F1 in response to DNA damage[J]. Cancer research, 2012, 72(1): 13-17
- [6] Frame FM, Rogoff HA, Pickering MT, et al. E2F1 induces MRN foci formation and a cell cycle checkpoint response in human fibroblasts [J]. Oncogene, 2006, 25(23): 3258-3266
- [7] Zhan L, Zhang Y, Wang W, et al. E2F1: a promising regulator in ovarian carcinoma [J]. Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine, 2016, 37(3): 2823-2831
- [8] Kumari A, Iwasaki T, Pyndiah S, et al. Regulation of E2F1-induced apoptosis by poly (ADP-ribosylation) [J]. Cell death and differentiation, 2015, 22(2): 311-322
- [9] Carnevale J, Palander O, Seifried LA, et al. DNA damage signals through differentially modified E2F1 molecules to induce apoptosis [J]. Molecular and cellular biology, 2012, 32(5): 900-912
- [10] Herskho T, Chaussepied M, Oren M, et al. Novel link between E2F and p53: proapoptotic cofactors of p53 are transcriptionally upregulated by E2F[J]. Cell death and differentiation, 2005, 12(4): 377-383
- [11] Elias J, Dimitrio L, Clairambault J, et al. The p53 protein and its molecular network: modelling a missing link between DNA damage and cell fate [J]. Biochimica et biophysica acta, 2014, 1844 (1 Pt B): 232-247
- [12] Udayakumar T, Shareef MM, Diaz DA, et al. The E2F1/Rb and p53/MDM2 pathways in DNA repair and apoptosis: understanding the crosstalk to develop novel strategies for prostate cancer radiotherapy [J]. Seminars in radiation oncology, 2010, 20(4): 258-266
- [13] Farra R, Grassi G, Tonon F, et al. The Role of the Transcription Factor E2F1 in Hepatocellular Carcinoma [J]. Current drug delivery, 2016, 38(4): 23-31
- [14] Engelmann D, Putzer BM. Translating DNA damage into cancer cell death-A roadmap for E2F1 apoptotic signalling and opportunities for new drug combinations to overcome chemoresistance [J]. Drug resistance updates : reviews and commentaries in antimicrobial and anti-cancer chemotherapy, 2010, 13(4-5): 119-131
- [15] Palomer X, Alvarez-Guardia D, Davidson MM, et al. The interplay between NF-kappaB and E2F1 coordinately regulates inflammation and metabolism in human cardiac cells [J]. PloS one, 2011, 6(5): e19724
- [16] Blaser H, Dostert C, Mak TW, et al. TNF and ROS Crosstalk in Inflammation[J]. Trends in cell biology, 2016, 10(4): 19-31
- [17] Poppy Roworth A, Ghari F, La Thangue NB. To live or let die - complexity within the E2F1 pathway [J]. Molecular & cellular oncology, 2015, 2(1): e970480
- [18] Pyndiah S, Sakamuro D. Restoration of tumor suppressor functions by small-molecule inhibitors[J]. Molecular & cellular oncology, 2015, 2(3): e991225
- [19] Sakamuro D, Folk WP, Kumari A. To die, or not to die: E2F1 never decides by itself during serum starvation[J]. Molecular & cellular oncology, 2015, 2(2): e981447
- [20] He Y, Korboukh I, Jin J, et al. Targeting protein lysine methylation and demethylation in cancers [J]. Acta biochimica et biophysica Sinica, 2012, 44(1): 70-79
- [21] Meng YX, Wilson GW, Avery MC, et al. (1997) Suppression of the expression of a pancreatic beta-cell form of the kinesin heavy chain by antisense oligonucleotides inhibits insulin secretion from primary cultures of mouse beta-cells[J]. Endocrinology, 1997, 138(5): 1979-1987
- [22] Cui J, Wang Z, Cheng Q, et al. Targeted inactivation of kinesin-1 in pancreatic β -cells in vivo leads to insulin secretory deficiency [J]. Diabetes, 2011, 60(1): 320-330
- [23] Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation [J]. J Biol Chem, 2002, 277 (29): 25863-25866
- [24] Argyropoulos G, Stütz AM, Illytska O, et al. KIF5B gene sequence variation and response of cardiac stroke volume to regular exercise[J]. Physiol Genomics, 2009, 36(2):79-88
- [18] Takazawa K, Noguchi T, Hosooka T, et al. Insulin-induced GLUT4 movements in C2C12 myoblasts: evidence against a role of conventional kinesin motor proteins [J]. Kobe J Med Sci, 2008, 54: E14-22
- [19] Kotani K, Peroni OD, Minokoshi Y, et al. GLUT4 glucose transporter deficiency increases hepatic lipid production and peripheral lipid utilization[J]. J Clin Invest, 2004, 114(11): 1666-1675
- [20] Huh MS, Parker MH, Scimè A, et al. Rb is required for progression through myogenic differentiation but not maintenance of terminal differentiation[J]. J Cell Biol, 2004, 166(6): 865-876
- [21] Varadi A, Ainscow EK, Allan VJ, et al. Involvement of conventional kinesin in glucose-stimulated secretory granule movements and exocytosis in clonal pancreatic beta-cells [J]. J Cell Sci, 2002, 115 (Pt21): 4177-4189

(上接第 4046 页)