



## 研究发现参与TAK1-NLK途径抑制经典Wnt信号途径的重要脚手架蛋白质

文章来源: 上海生命科学研究院

发布时间: 2010-04-27

【字号: 小 中 大】

近日,国际学术期刊《生物化学杂志》(*Journal of Biological Chemistry*)发表了生化与细胞所李林研究组有关经典Wnt信号途径调节的最新的研究成果。这项研究发现TAB2在TAK1-NLK途径中起着两个激酶间脚手架蛋白质的作用,介导了TAK1对NLK的激活,继而抑制经典Wnt信号途径。

经典Wnt信号途径在生物体的胚胎发育和一些疾病发生的过程中都发挥了十分重要的作用。经典Wnt信号通过调节 $\beta$ -catenin-LEF1/TCFs转录复合物的形成而影响下游基因的表达变化,因此发挥各种生物学功能。而经典Wnt信号途径也受到多种分子和信号途径的调节。其中TAK1-NLK非典型MAPK激酶途径就是通过抑制 $\beta$ -catenin-LEF1/TCFs转录复合物的功能而影响Wnt信号途径在细胞分化和发育等中的功能。TAK1和NLK分别为MAPK途径家族的MAPKKK和MAPK分子,到目前为止,对于TAK1-NLK途径中的激酶间信号的传递方式还不清楚。尽管TAK1能够激活NLK分子的激酶活性,但是TAK1和NLK之间并没有直接的相互作用,暗示TAK1与NLK分子间的信号传递可能依赖第三分子的帮助。

李林研究组李勤博士等人研究发现, TAK1的一个结合蛋白质“TAB2”能够直接并特异性地结合NLK。TAB2结合NLK的区间处于TAB2分子的中间区域,而利用其C端区域结合TAK1分子。通过这样的结合方式, TAB2可以作为脚手架蛋白质与TAK1和NLK形成复合物,引起TAK1和NLK之间的一种间接的相互作用。TAB2通过介导这两种蛋白激酶的相互作用而促进了TAK1对NLK的激活,并导致NLK底物LEF1/TCFs分子的磷酸化而抑制其转录活性。因此TAB2作为脚手架蛋白质参与了TAK1-NLK激酶途径的信号传递,对经典Wnt信号发挥抑制作用。重要的是,当突变TAB2导致降低TAB2与NLK的结合后,上述TAB2对TAK1-NLK途径的促进作用及对经典Wnt信号途径的抑制功能都大大削弱。这个研究充分的证明了TAB2作为脚手架蛋白质在TAK1-NLK途径抑制经典Wnt信号途径中的功能。在此基础上,他们还看到经典Wnt信号也可以随着刺激时间的增长而增强细胞内TAK1-TAB2-NLK复合物的形成,暗示经典Wnt信号途径在引起自身信号激活的同时可能激活TAK1-NLK途径,用这种方式来抑制过度激活的信号而达到反馈抑制调节的功能。综上所述,这些发现揭示了TAB2作为脚手架蛋白质在TAK1-NLK途径中的功能,发现了TAK1对NLK激活过程中的分子机制,并增进了对经典Wnt信号途径的信号激活和调节方式的理解。

该研究得到科技部、国家自然科学基金委、中国科学院和上海市科委的资助。

[打印本页](#)[关闭本页](#)