β -catenin 的翻译后修饰及其作用

申长春, 朱卫国*

北京大学医学部基础医学院生物化学与分子生物学系, 北京 100191

* 联系人, E-mail: zhuweiguo@bjmu.edu.cn

收稿日期: 2015-03-25; 接受日期: 2015-04-22; 网络版发表日期: 2015-11-02

国家自然科学基金(批准号: 31070691)资助

doi: 10.1360/N052015-00069

摘要 β -catenin 是一种进化上保守的多功能蛋白质, 不但可与上皮型钙黏蛋白(E-cadherin)结合形成复合体参与细胞间连接, 维持上皮细胞的正常形态结构, 而且参与 Wnt 信号通路, 作为其中的关键环节, 调控基因转录, 在胚胎发育、肿瘤发生和侵袭转移等生理病理过程中扮演举足轻重的角色. 因此, 对 β -catenin 的调节就显得尤为重要, 在众多调节机制中, β -catenin 的翻译后修饰对其发挥功能有着重要作用. 本文对 β -catenin 不同位点的修饰及其调控酶的研究进展做简要综述.

关键词

β -catenin
翻译后修饰
功能

β -catenin 最早作为一种黏附因子被发现, 后来人们发现 β -catenin 还是一种多功能的蛋白质. β -catenin 主要位于细胞膜, 而在胞浆中游离量较少. β -catenin 的功能主要为介导细胞间黏附和参与基因的表达. β -catenin 作为一种多功能的蛋白质, 广泛存在于各种类型的细胞, 如内皮细胞、成纤维细胞、成骨细胞中, 在参与这些细胞的增殖、分化和凋亡等方面发挥了重要的调节作用.

蛋白质翻译后修饰使蛋白质的结构更复杂, 功能更完善, 调节更精细, 作用更专一. 细胞内许多蛋白质的功能, 是通过动态的蛋白质翻译后修饰来调控的; 细胞的许多生理功能, 如细胞对外界环境的应答, 也是通过动态的蛋白质翻译后修饰来实现的.

β -catenin 拥有许多翻译后修饰调节位点, 包括磷酸化、泛素化、乙酰化、甲基化 S-亚硝基化等(图 1), 众多信号通路通过对 β -catenin 进行翻译后修

饰, 改变该蛋白与其他分子的结合状态, 实现对 β -catenin 细胞定位与功能的调控. 本文对 β -catenin 的翻译后修饰做一综述, 主要从负责各种修饰的酶入手, 希望对进一步认识和理解 β -catenin 分子有所裨益.

1 磷酸化

目前为止, β -catenin 的磷酸化位点在整个蛋白质区域都有分布, 主要分布在 N 端和靠近 C 端的 Arm 结构域, N 端的磷酸化位点主要与 β -catenin 的稳定性相关, 靠近 C 端的 Arm 结构域区的磷酸化位点主要与细胞黏附连接相关.

β -catenin 的磷酸化有相当一部分冗余; 同一个位点可以被多个不同磷酸化激酶催化修饰以及同一个磷酸化激酶可磷酸化多个不同位点(1), 下面分别阐述 β -catenin 的磷酸化激酶.

引用格式: 申长春, 朱卫国. β -catenin 的翻译后修饰及其作用. 中国科学: 生命科学, 2015, 45: 1110–1116

Shen C C, Zhu W G. Research progress of β -catenin post-translational modification and its function. SCIENTIA SINICA Vitae, 2015, 45: 1110–1116, doi: 10.1360/N052015-00069

图 1 β-catenin 的结构示意图以及翻译后修饰

表 1 β-catenin 的磷酸化激酶及其功能

激酶	位点	作用
Akt	S552	促进β-catenin 从胞膜脱落, 在胞浆和胞核中积累
CDK5	S192, S246	抑制β-catenin 与腺瘤样结肠息肉易感基因 APC(adenomatous polyposis coli)结合, 抑制β-catenin 出核
CK1α	S45	促进 GSK-3β的进一步磷酸化, 降解β-catenin
CK2	T112	抑制β-catenin 与 APC 结合, 维持黏附连接
	T393	抑制β-catenin 与 APC 结合, 抑制β-catenin 降解
c-Src	Y86	促进 Y654 和 E-cadherin 的分离
	Y654	抑制β-catenin 与 E-cadherin 结合
	Y333	促进β-catenin 与 PKM2(embryonic pyruvate kinase M2)结合, 促进β-catenin 入核
Fyn, Fer	Y142	促进β-catenin 与α-catenin 分离
GSK3-β	S33, S37, T41	连续磷酸化, 最终导致β-catenin 降解
	S23, S29	可能与β-catenin 的降解有关
HIPK2	S33, S37	影响β-catenin 稳定性
PAK1, PKA	S675	稳定β-catenin, 并促进其与共转录因子结合
PKD1	T112, T120	促进β-catenin 与α-catenin 的结合, 维持黏附连接
PTK6	Y64	可能导致β-catenin 入核
	Y142	促进入核, 激活转录活性, 黏附能力降低
	Y331, Y333	不详

1.1 Akt

蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 在磷脂酰肌醇-3 激酶(phosphoinositide 3 kinase, PI3K)作用下发生活化即磷酸化, 生成 p-Akt(phosphorylated Akt), p-Akt 水平的增加可导致

PI3K/Akt 细胞生存通路的活化, 促进肿瘤细胞的生长、增殖、侵袭、转移等^[1]. 当表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)激活 Akt 后, Ser552 可被 Akt 磷酸化, 该位点磷酸化后, β-catenin 从细胞膜上的复合体中解离, 在细胞浆以及细胞核

中同时增加;并促进 β -catenin 与 14-3-3 ζ 蛋白结合,增强其转录活性^[2].此外,Akt 的 Ser129 位点可被 CK2 磷酸化,此磷酸化影响 Akt 对 β -catenin 磷酸化的调节^[3].

1.2 CDK5

细胞周期蛋白依赖性激酶-5(cyclin-dependent kinase-5, CDK5)是一个多功能的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,它不参与细胞周期调控,其生理功能主要表现在维持神经细胞的正常发育和有丝分裂后神经细胞的功能及骨架结构^[4].在 Wnt/ β -catenin 信号通路中,CDK5 与 p53 形成复合体,磷酸化 β -catenin 的 Ser191 和 Ser246 位点,促进 Pin1 直接与磷酸化的 Ser246-Pro 基序结合,由于该基序靠近 β -catenin 与 APC 结合的部位,故 β -catenin 与 APC 的相互作用被有效抑制,使 β -catenin 入核增加,促进下游基因 *cyclin D1* 和 *c-Myc* 的表达^[5].

1.3 CK1 α

酪蛋白激酶 1(casein kinase 1, CK1)是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶.到目前为止,至少有 7 种 CK1 异构体和拼接变体(CK1 α , β , γ 1, γ 2, γ 3, δ 和 ϵ),不同的 CK1 家族成员在真核细胞中有不同的功能^[6].CK1 α (casein kinase 1 α)介导胞浆中 β -catenin 的 Ser45 位点磷酸化修饰,CK1 α 的酶活性受到降解复合物中的 Axin 蛋白调控,当 Wnt 信号激活和 Dvl 过表达时,CK1 α 活性降低,Ser45 位点磷酸化受到抑制^[7].Pyrvinium 作为一种食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)认可的抗癌药物,可抑制 Wnt/ β -Catenin 信号通路;研究发现,其抑制 Wnt/ β -Catenin 信号通路正是通过激活 CK1 α 而发挥作用^[8].

1.4 CK2

酪蛋白激酶 2(casein kinase 2, CK2)是一种在细胞中广泛存在且非常保守的丝氨酸/苏氨酸激酶,它在细胞生存、生长、增殖及凋亡过程中具有重要的功能^[9].研究发现,CK2 可以对 β -catenin 的 Thr393 进行磷酸化,此磷酸化抑制 β -catenin 与 APC 的相互作用,减少 β -catenin 的降解^[10].同时 CK2 还可以磷酸化 β -catenin 的 Thr112 位点,此位点的磷酸化可以促进 β -catenin 与 α -catenin 的结合,增加细胞间的黏附连

接作用^[11].

1.5 GSK3- β

糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,在许多生物进程中发挥重要作用,包括参与胰岛素对糖原的调节和细胞的存活,在阿尔兹海默病、精神紊乱和糖尿病等许多疾病中起作用^[12,13].在 Wnt/ β -catenin 信号通路中,当 Wnt 途径失活时, β -catenin 的丝氨酸残基 Ser45 被 CK1 α 磷酸化,从而启动一系列相关的磷酸化过程,GSK-3 β 先磷酸化 β -catenin 的苏氨酸残基 Thr41,接着对 β -catenin 的丝氨酸残基 Ser33, Ser37 连续磷酸化.磷酸化后的 β -catenin 被泛素 E3 连接酶 β -TrCP 识别从而诱导其泛素化,最终在蛋白酶体里降解^[14].此外, β -catenin 的 Ser23 和 Ser29 的磷酸化可能也是 GSK-3 β 导致的,并且此两位点的磷酸化也与 β -catenin 的降解密切相关,在胚胎发生期间,Ser23 和 Ser29 的磷酸化状态被有效激活,并且此两位点在肿瘤细胞中也存在突变,但其具体机制还有待进一步阐明^[15].

1.6 PTK6

酪氨酸蛋白激酶 6 号蛋白(protein tyrosine kinase 6, PTK6)是种细胞质内的非受体酪氨酸激酶,参与调节细胞增殖、分化和凋亡,其表达失衡与多种肿瘤的发生密切相关,PTK6 激活 EGFR, p38 MAPK(mitogen activated protein kinases) 和 HGF/Met(hepatocyte growth factor and its receptor c-Met)等信号通路,促进肿瘤的形成、进展和转移,同时 PTK6 通过促进 Akt 磷酸化从而抑制细胞的增殖^[16].在 Wnt/ β -catenin 信号通路中,PTK6 直接磷酸化 β -catenin 的 Tyr64, Tyr142, Tyr331 和/或 Tyr333 位点,其中,PTK6 优先磷酸化 Y64,这些位点的磷酸化可能会导致 β -catenin 易位进入细胞核,但具体功能有待进一步深入探讨^[17].

1.7 SFK

Src 家族激酶(Src family kinase, SFK)包括 c-Src, Lyn, Fyn, Lck, Hck, Fgr, Blk, Yes 和 Yrk,根据氨基酸序列,SFK 可分为 2 个亚族:(i) c-Src, Fyn, Yes 和 Fgr,在不同组织中广泛表达;(ii) Lck, Blk, Lyn 和 Hck,与造血细胞密切相关^[18].c-Src 激酶是目前研究

最为深入同时也是与人类疾病联系最为密切的 SFK 成员, 其通过信号转导调控细胞生长、分化和存活, 影响细胞黏附、迁移和侵袭等^[19]. 具体来说, 在 Wnt/ β -catenin 信号通路中, 研究发现, Tyr86 和 Tyr654 两个位点都可以被 c-Src 磷酸化, 虽然 Tyr86 为 c-Src 更好的底物, 但真正发挥作用的却是 Tyr654 的磷酸化, 当 Tyr654 磷酸化后, β -catenin 与 E-cadherin 亲和力和明显下降^[20]. Tyr654 位于 β -catenin 靠近 C 端的第 12 个 Arm 基序, 被磷酸化后带有负电荷, 可以抑制 E-cadherin 与 β -catenin 的相互结合. 进一步研究发现, Tyr654 的磷酸化还会促进 β -catenin 与 TBP(TATA-binding protein)的相互作用^[20]. 此外, 在 EGF 刺激下, c-Src 还对 Tyr333 进行磷酸化, 促进其与 PKM2 结合, 并向细胞核内转移, 促进基因转录, 细胞增殖和肿瘤发生^[21]. 另一个 Src 家族激酶 Fyn, 可与 Fer 一起磷酸化 β -catenin 的 Tyr142 位点, 在胞浆中的 Fer, Fyn 激酶通常与 p120-catenin 相互结合, 而细胞中 K-ras 蛋白的表达可诱导 p120-catenin 的磷酸化, 磷酸化后 p120-catenin 与 E-cadherin 蛋白亲和力增加, 进而促进 Fer, Fyn 与 E-cadherin 结合, 形成黏附复合物, 进而磷酸化与 E-cadherin 结合的 β -catenin, 磷酸化后的 β -catenin 的 N 端与 α -catenin 分离^[22]. 同时另一个研究发现, 一旦 Tyr142 被磷酸化后, β -catenin 与 B 细胞淋巴瘤因子 9-2(B-cell lymphoma 9-2, BCL9-2)的相互作用增强, β -catenin 与 α -catenin 的结合被进一步抑制^[23].

1.8 其他磷酸化激酶

蛋白激酶 A(protein kinase A, PKA)磷酸化 β -catenin 的 Ser675 位点, 此磷酸化可促进 β -catenin 与转录因子 4(transcription factor 4, TCF4), TBP 等一系列转录因子的相互作用^[24]. 蛋白激酶 D1(protein kinase D1, PKD1)是信号传导蛋白 PKD 家族的重要成员, 它可与 E-cadherin 结合, 还可磷酸化 β -catenin 的 Thr112 和 Thr120. Thr112 和 Thr120 的突变可导致 β -catenin 的核定位增加, 转录激活, PKD1 对 Thr120 的磷酸化还可以维持细胞间的黏附作用^[25]. 同源结构域相互作用蛋白激酶 2(homeodomain-interacting protein kinase 2, HIPK2)可磷酸化 β -catenin 的 Ser33 和 Ser37, 影响 β -catenin 的稳定性^[26]. 此外, Rac1 下游的分子 PAK1(P21-activated kinase 1)也可对 Ser675 进行磷酸化, 此位点磷酸化后, β -catenin 的稳定性、转录

活性均增加^[27].

2 泛素化

泛素化是指一个或一个以上 8 kD 的泛素分子共价偶联到蛋白质底物并且需要 3 种酶的连续作用: E1 泛素激活酶、E2 泛素结合酶和 E3 泛素连接酶. 游离态的 β -catenin 被降解的关键步骤是其泛素化过程, 在未受 Wnt 信号刺激的细胞中, β -catenin 被由 Axin, APC, CK1 α 和 GSK-3 β 组成的降解复合物识别, CK1 α 与 GSK-3 β 发挥着蛋白激酶的作用, 在 CK1 α 使 β -catenin 氨基端的 Ser45 磷酸化的基础上 GSK-3 β 进一步将 Thr41, Ser37 和 Ser33 磷酸化, 磷酸化的 Ser37 和 Ser33 被 β -TrCP(β -transducin repeat-containing protein)识别, 泛素连接酶复合体修饰 β -catenin 的 Lys19 位点, 泛素化后的 β -catenin 最后被 26S 蛋白酶体降解^[14], 另外一种泛素化途径可不依赖 β -catenin 的磷酸化, 可由 p53 诱导 Siah 表达, β -catenin 直接与 F-Box 蛋白 Ebi 结合, 泛素连接酶 Siah-1-SIP-Skp1-Ebi 复合体作为骨架分子将泛素耦联酶 UcbH5 上的泛素转移到 β -catenin 上^[28].

此外, Rad6b 作为 Wnt/ β -catenin 信号通路的下游基因, 可以泛素化 β -catenin 的 Lys394 位点, 此泛素化与前述泛素化均不相同, 当 Lys394 位点泛素化后, β -catenin 不但不降解, 反而稳定性增加, 转录活性也增加^[29].

Dao 等人^[30]研究发现, FANCL 泛素化 β -catenin 的 Lys11 位点, 此泛素化的延长与典型泛素化导致蛋白质水解不同, 具体来说, β -catenin 的 Lys11 泛素链延长有效激活 Lef/TCF(lymphocyte enhancer-binding factor-T cell factor)转录因子, 同时, 在 FANCL 缺失的细胞中, 激活的 β -catenin 蛋白减少, c-Myc 和细胞周期蛋白 D1 转录受到抑制.

3 乙酰化

β -catenin 的乙酰化对 β -catenin 的稳定性以及转录活性同样产生重要影响, 乙酰化和去乙酰化的动态平衡精细调节细胞内 β -catenin 的作用. Wolf 等人^[31]研究发现, CBP(CREB-binding protein)可乙酰化 β -catenin 的 Lys49 位点, 此赖氨酸位点在癌症中经常

突变, 是 β -catenin 的重要调节区域. 此位点的突变可特异性激活 c-Myc 基因, 而不影响其他 β -catenin 调节的下游基因. Lévy L 等人^[32]研究发现, P300 可乙酰化 β -catenin 的 Lys345 位点, 该残基的乙酰化增加了 β -catenin 与 TCF4 的亲和力. Ge 等人^[33]研究发现, PCAF(P300/CBP associated factor)可乙酰化 β -catenin 的 Lys19 和 Lys49 位点, 同时 PCAF 可以提高 β -catenin 的转录活性, 诱导其核移位, 并抑制其泛素化和提高其稳定性上调其蛋白水平. 敲低 PCAF 的结肠癌细胞, β -catenin 蛋白水平, 转录活性和乙酰化水平均显著降低. Lim 等人^[34]研究发现, ARD1(arrest defective 1) 可乙酰化 β -catenin, 具体位点还有待进一步研究, 虽然 hARD1 敲低没有影响的 β -catenin 表达或降解, 但明显减少 β -catenin 的乙酰化. 同时 hARD1 敲低降低 β -catenin/TCF4 转录复合物在细胞周期蛋白 D1 启动子的聚集, 进而抑制其转录活性.

Simic 等人^[35]研究发现, 沉默交配型信息调节因子 2 同源蛋白 1(silent mating type information regulation 2 homolog 1, SIRT1)可以去乙酰化 β -catenin, 促进 β -catenin 进核积累, 导致下游基因转录激活, 促使 MSC(mesenchymal stem cells)分化. 随着 MSC 分化水平增加, SIRT1 的蛋白水平降低, 随之 β -catenin 的乙酰化水平增加. Chocarro-Calvo 等人^[36]研究发现, 高葡萄糖处理可以诱导 P300 的表达而抑制 SIRT1 的表达, 从而增加 β -catenin 的乙酰化, 使 β -catenin 在核内滞留, 转录增加, 并且高葡萄糖处理对 P300 和 SIRT1 之间平衡的调节影响 β -catenin 的功能依赖 β -catenin 的 Lys354 位点. Iaconelli 等人^[37]研究发现, HDAC6(histone deacetylase 6)抑制剂增加 β -catenin 的 Lys49 的乙酰化以及 Ser45 的磷酸化, 但不影响 Ser33, Ser37 和 Thr41 磷酸化, Lys49 乙酰化使 β -catenin 蛋白的泛素化降低, 而增加 Lys49 乙酰不影响 β -catenin 蛋白的总水平, 但它导致 β 连环蛋白的膜定位增加.

4 S-亚硝基化

Thibeault 等人^[38]研究发现, 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)刺激内皮细胞可诱导 β -catenin 的 S-亚硝基化, eNOS(endothelial NO synthase)S-亚硝基化 β -catenin 的 Cys619 位点, 此位点位于 β -catenin 与 VE-钙黏蛋白相互作用的区域内, 抑制 β -catenin 的 Cys619 位点的 S-亚硝基化可阻止 NO 依赖的 β -catenin 与 VE-钙黏蛋白的解离, 以及抑制 VEGF 刺激的血管内皮细胞的通透性.

5 甲基化

本研究组最近发现, SET7/9 通过甲基化 β -catenin 参与对肿瘤细胞增殖的调节. 在氧化应激(H_2O_2 处理)条件下, 甲基转移酶 SET7/9(SET domain containing lysine methyltransferase 7/9)催化 β -catenin 的 180 位赖氨酸甲基化. 甲基化的 β -catenin 与 β -catenin 降解复合物中的磷酸化激酶 GSK3 β 的相互作用增加, 从而导致 β -catenin 随后的泛素化修饰, 最终被蛋白酶体降解, 从而下调 Wnt/ β -catenin 信号通路下游基因的表达^[39].

6 总结

本文对 β -catenin 的翻译后修饰做了比较全面的总结, 揭示了 β -catenin 作为细胞内外信号交流的桥梁作用, 作为黏着连接的组成部分参与细胞间黏附, 作为 Wnt/ β -catenin 信号通路中关键的调控分子, 在胚胎发育和肿瘤的发生/演进中扮演重要的角色. 在分子生物学水平上, 大量针对 β -catenin 表达调控的研究对 β -catenin 翻译后修饰进行了阐释, 而 β -catenin 翻译后修饰的生物学意义以及对整个生命活动所产生的具体影响, 还有待人们去进一步探索、发现和描述.

参考文献

- 1 Follo M Y, Manzoli L, Poli A, et al. PLC and PI3K/Akt/mTOR signalling in disease and cancer. *Adv Biol Regul*, 2015, 57: 10–16
- 2 Fang D, Hawke D, Zheng Y, et al. Phosphorylation of beta-catenin by AKT promotes beta-catenin transcriptional activity. *J Biol Chem*, 2007, 282: 11221–11229
- 3 Ponce D P, Maturana J L, Cabello P, et al. Phosphorylation of AKT/PKB by CK2 is necessary for the AKT-dependent up-regulation of beta-catenin transcriptional activity. *J Cell Physiol*, 2011, 226: 1953–1959
- 4 Kawauchi T. Cdk5 regulates multiple cellular events in neural development, function and disease. *Dev Growth Differ*, 2014, 56: 335–348

- 5 Ryo A, Nakamura M, Wulf G, et al. Pin1 regulates turnover and subcellular localization of beta-catenin by inhibiting its interaction with APC. *Nat Cell Biol*, 2001, 3: 793–801
- 6 Schitteck B, Sinnberg T. Biological functions of casein kinase 1 isoforms and putative roles in tumorigenesis. *Mol Cancer*, 2014, 13: 231
- 7 Amit S, Hatzubai A, Birman Y, et al. Axin-mediated CKI phosphorylation of beta-catenin at Ser 45: a molecular switch for the Wnt pathway. *Genes Dev*, 2002, 16: 1066–1076
- 8 Thorne C A, Hanson A J, Schneider J, et al. Small-molecule inhibition of Wnt signaling through activation of casein kinase 1alpha. *Nat Chem Biol*, 2010, 6: 829–836
- 9 Hanif I M, Hanif I M, Shazib M A, et al. Casein Kinase II: an attractive target for anti-cancer drug design. *Int J Biochem Cell Biol*, 2010, 42: 1602–1605
- 10 Song D H, Dominguez I, Mizuno J, et al. CK2 phosphorylation of the armadillo repeat region of beta-catenin potentiates Wnt signaling. *J Biol Chem*, 2003, 278: 24018–24025
- 11 Bek S, Kemler R. Protein kinase CKII regulates the interaction of beta-catenin with alpha-catenin and its protein stability. *J Cell Sci*, 2002, 115: 4743–4753
- 12 Kitagishi Y, Nakanishi A, Ogura Y, et al. Dietary regulation of PI3K/AKT/GSK-3beta pathway in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*, 2014, 6: 35
- 13 Martinez A, Castro A, Dorronsoro I, et al. Glycogen synthase kinase 3 (GSK-3) inhibitors as new promising drugs for diabetes, neurodegeneration, cancer, and inflammation. *Med Res Rev*, 2002, 22: 373–384
- 14 Liu C, Li Y, Semenov M, et al. Control of beta-catenin phosphorylation/degradation by a dual-kinase mechanism. *Cell*, 2002, 108: 837–847
- 15 van Noort M, van de Wetering M, Clevers H. Identification of two novel regulated serines in the N terminus of beta-catenin. *Exp Cell Res*, 2002, 276: 264–272
- 16 Ostrander J H, Daniel A R, Lange C A. Brk/PTK6 signaling in normal and cancer cell models. *Curr Opin Pharmacol*, 2010, 10: 662–669
- 17 Palka-Hamblin H L, Gierut J J, Bie W, et al. Identification of beta-catenin as a target of the intracellular tyrosine kinase PTK6. *J Cell Sci*, 2010, 123: 236–245
- 18 Senis Y A, Mazharian A, Mori J. Src family kinases: at the forefront of platelet activation. *Blood*, 2014, 124: 2013–2024
- 19 Rucci N, Susa M, Teti A. Inhibition of protein kinase c-Src as a therapeutic approach for cancer and bone metastases. *Anticancer Agents Med Chem*, 2008, 8: 342–349
- 20 Piedra J, Martinez D, Castano J, et al. Regulation of beta-catenin structure and activity by tyrosine phosphorylation. *J Biol Chem*, 2001, 276: 20436–20443
- 21 Yang W, Xia Y, Ji H, et al. Nuclear PKM2 regulates beta-catenin transactivation upon EGFR activation. *Nature*, 2011, 480: 118–122
- 22 Piedra J, Miravet S, Castano J, et al. p120 Catenin-associated Fer and Fyn tyrosine kinases regulate beta-catenin Tyr-142 phosphorylation and beta-catenin-alpha-catenin interaction. *Mol Cell Biol*, 2003, 23: 2287–2297
- 23 Brembeck F H, Schwarz-Romond T, Bakkers J, et al. Essential role of BCL9-2 in the switch between beta-catenin's adhesive and transcriptional functions. *Genes Dev*, 2004, 18: 2225–2230
- 24 van Veelen W, Le N H, Helvensteijn W, et al. beta-catenin tyrosine 654 phosphorylation increases Wnt signalling and intestinal tumorigenesis. *Gut*, 2011, 60: 1204–1212
- 25 Du C, Jaggi M, Zhang C, et al. Protein kinase D1-mediated phosphorylation and subcellular localization of beta-catenin. *Cancer Res*, 2009, 69: 1117–1124
- 26 Kim E A, Kim J E, Sung K S, et al. Homeodomain-interacting protein kinase 2 (HIPK2) targets beta-catenin for phosphorylation and proteasomal degradation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 394: 966–971
- 27 Zhu G, Wang Y, Huang B, et al. A Rac1/PAK1 cascade controls beta-catenin activation in colon cancer cells. *Oncogene*, 2012, 31: 1001–1012
- 28 Matsuzawa S I, Reed J C. Siah-1, SIP, and Ebi collaborate in a novel pathway for beta-catenin degradation linked to p53 responses. *Mol Cell*, 2001, 7: 915–926
- 29 Fuchs S Y, Chen A, Xiong Y, et al. HOS, a human homolog of Slimb, forms an SCF complex with Skp1 and Cullin1 and targets the phosphorylation-dependent degradation of IkappaB and beta-catenin. *Oncogene*, 1999, 18: 2039–2046
- 30 Dao K H, Rotelli M D, Petersen C L, et al. FANCL ubiquitinates beta-catenin and enhances its nuclear function. *Blood*, 2012, 120: 323–334
- 31 Wolf D, Rodova M, Miska E A, et al. Acetylation of beta-catenin by CREB-binding protein (CBP). *J Biol Chem*, 2002, 277: 25562–25567
- 32 Lévy L, Wei Y, Labalette C, et al. Acetylation of beta-catenin by p300 regulates beta-catenin-Tcf4 interaction. *Mol Cell Biol*, 2004, 24: 3404–3414

- 33 Ge X, Jin Q, Zhang F, et al. PCAF acetylates β -catenin and improves its stability. *Mol Biol Cell*, 2009, 20: 419–427
- 34 Lim J H, Park J W, Chun Y S. Human arrest defective 1 acetylates and activates β -catenin, promoting lung cancer cell proliferation. *Cancer Res*, 2006, 66: 10677–10682
- 35 Simic P, Zainabadi K, Bell E, et al. SIRT1 regulates differentiation of mesenchymal stem cells by deacetylating β -catenin. *EMBO Mol Med*, 2013, 5: 430–440
- 36 Chocarro-Calvo A, Garcia-Martinez J M, Ardila-Gonzalez S, et al. Glucose-induced β -catenin acetylation enhances Wnt signaling in cancer. *Mol Cell*, 2013, 49: 474–486
- 37 Iaconelli J, Huang J H, Berkovitch S S, et al. HDAC6 inhibitors modulate Lys49 acetylation and membrane localization of β -catenin in human iPSC-derived neuronal cells. *ACS Chem Biol*, 2015, 10: 883–890
- 38 Thibeault S, Rautureau Y, Oubaha M, et al. S-nitrosylation of β -catenin by eNOS-derived NO promotes VEGF-induced endothelial cell permeability. *Mol Cell*, 2010, 39: 468–476
- 39 Shen C, Wang D, Liu X, et al. SET7/9 regulates cancer cell proliferation by influencing β -catenin stability. *FASEB J*, 2015, doi: 10.1096/fj.15-273540

Research Progress of β -catenin Post-Translational Modification and its Function

SHEN ChangChun & ZHU WeiGuo

Department of Biochemistry, School of Basic Medical Sciences, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China

β -catenin is an evolutionary conserved multifunctional protein, not only with the epithelial cadherin (E-cadherin) combine to form a complex involved in intercellular connections, maintain the normal morphology of epithelial cells, but also as the activation of Wnt signaling pathway in core areas, it plays a critical role in a series of physiological and pathological processes, such as embryogenesis, tumor development, invasion and metastasis. Therefore, the regulation of β -catenin is very important, post-translational modification is an important regulation mechanism of β -catenin. This paper presents a brief review for the research progress of β -catenin post-translational modification and the enzymes.

β -catenin, post-translational modification, function

doi: 10.1360/N052015-00069