

[文章编号] 1671-587X(2024)02-0572-07

DOI:10.13481/j.1671-587X.20240234

14-3-3 ϵ 蛋白与肿瘤发生发展关系的研究进展

庞海焱¹, 孟峻²

(1. 内蒙古医科大学临床检验诊断教研室, 内蒙古 呼和浩特 010059; 2. 内蒙古医科大学附属医院
检验科, 内蒙古 呼和浩特 010050)

[摘要] 14-3-3 ϵ 蛋白也被称为YWHAE蛋白, 是属于14-3-3蛋白家族的一种小相对分子质量的蛋白质。不同于蛋白激酶, 14-3-3 ϵ 蛋白在细胞内并不参与蛋白质磷酸化反应, 而是通过形成特殊的二聚体结构并与特定的磷酸化蛋白质结合, 调节蛋白质配体的活性和亚细胞定位, 从而参与多种细胞生命活动的调节。目前, 在多种肿瘤中均已发现14-3-3 ϵ 蛋白的异常表达, 异常表达的14-3-3 ϵ 蛋白对蛋白质配体的调节效应改变, 进而影响蛋白质配体的亚细胞定位和酶活性, 导致肿瘤细胞发生发展和侵袭转移。14-3-3 ϵ 蛋白的二聚体结构是其在肿瘤发生发展过程中发挥生物学功能的重要结构基础, 破坏这一二聚体结构可有效靶向攻击肿瘤细胞。现基于国内外对14-3-3 ϵ 蛋白的研究成果, 针对14-3-3 ϵ 蛋白的结构、作用机制及其在胃癌、肝癌、皮肤癌和其他多种肿瘤中发生发展过程中的影响及作用机制进行综述。

[关键词] 14-3-3 ϵ 蛋白; 蛋白质相互作用; 胃肿瘤; 肝肿瘤; 皮肤肿瘤; 治疗靶点

[中图分类号] R34; R730.2 **[文献标志码]** A

Research progress in relationship between 14-3-3 ϵ protein and occurrence and development of tumor

PANG Haiyao¹, MENG Jun²

(1. Department of Clinical Laboratory Diagnosis, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059, China; 2. Department of Laboratory, Affiliated Hospital, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China)

ABSTRACT 14-3-3 ϵ protein, also known as YWHAE protein, is a member of the 14-3-3 protein family characterized by a small relative molecular weight. Unlike protein kinases, 14-3-3 ϵ protein does not participate in protein phosphorylation within the cells; instead, it forms the unique dimer structures and binds to the specific phosphorylated proteins, thereby regulating the activity and subcellular localization of the protein ligands and playing a role in the regulation of various cellular activities. The aberrant expression of 14-3-3 ϵ protein has been discovered in the numerous cancers. The altered regulatory effect of aberrantly expressed 14-3-3 ϵ protein on its protein ligands can affect the ligands' subcellular localization and enzymatic activity, leading to the development, invasion, and metastasis of the tumor cells. The dimer structure of 14-3-3 ϵ protein is a critical structural basis for its biological functions in the tumor progression, and disrupting the dimer structure could be targeted to kill the tumor cells. This review is based on the

[收稿日期] 2022-08-13

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81360109, 81660267); 内蒙古自治区科技厅自然科学基金项目(2021MS08158)

[作者简介] 庞海焱(1999-), 男, 内蒙古自治区包头市人, 在读硕士研究生, 主要从事临床生物化学和生殖分子生物学方面的研究。

[通信作者] 孟峻, 主任检验师, 硕士研究生导师 (E-mail: nmfrank@163.com)

domestic and international research findings on the 14-3-3ε protein and covers its structure, mechanism, and the impact and mechanisms during the development process of gastric cancer, liver cancer, skin cancer, and various other tumors.

KEYWORDS 14-3-3ε protein; Protein-protein interaction; Stomach neoplasm; Liver neoplasm; Epidermal neoplasm; Therapeutic target

14-3-3蛋白是在所有真核生物中广泛表达的一个相对分子质量为28 000~33 000的酸性可溶性蛋白质, 最早由MOORE等^[1]在1967年从牛脑脊液提取物中分离, 因其在纤维素柱层析和淀粉凝胶电泳的特殊迁移位置而得名。在各种真核生物中, 14-3-3蛋白的亚型数量不等, 从酵母和果蝇中的2个亚型到拟南芥中的12个亚型^[2-3], 在哺乳动物中, 14-3-3家族由7个不同基因编码的成员(α/β、γ、ε、σ、η、θ和δ/ζ)组成, α和δ分别是β及ζ的磷酸化形式^[4]。14-3-3ε由位于人类染色体17p13.3的YWHAE基因编码^[5], 是14-3-3家族中最保守的, 其保守性表现在氨基酸序列上, 高度保守性不仅表现在同一物种的不同组织中, 而且表现在不同物种之间^[6]。14-3-3ε蛋白拥有特定磷酸化丝氨酸和苏氨酸序列的结合能力, 能参与到多种蛋白质相互作用中, 广泛参与调控细胞周期、细胞增殖、细胞凋亡和细胞骨架重排等多种细胞生命活动。研究^[7-9]表明: 14-3-3ε蛋白在多种肿瘤组织中呈异常表达, 在胃癌、肝癌和皮肤癌等肿瘤的发生发展中起重要作用, 并可作为肿瘤的潜在标志物和特异性治疗靶点。本文作者针对14-3-3ε蛋白, 从二聚体结构、作用机制及其对多种恶性肿瘤发生发展过程的作用进行综述, 并对该蛋白作为潜在治疗靶点的前景进行了探讨, 进一步揭示14-3-3ε蛋白在多种肿瘤中的复杂性, 为探讨14-3-3ε蛋白在肿瘤治疗中的临床应用前景提供参考。

1 14-3-3ε蛋白的结构和作用机制

1.1 14-3-3ε蛋白的结构与功能 14-3-3ε蛋白单体包含9个反向平行的α螺旋(αA-αI), 主要结构域分为氨基端二聚化区、核心磷酸肽结合区域和羧基端可变区3个部分^[10]。在蛋白激酶调控下的14-3-3ε蛋白单体与同家族亚型二聚化, 14-3-3ε蛋白的二聚体结构赋予了14-3-3ε蛋白识别磷酸化丝氨酸/苏氨酸和结合蛋白质配体的能力。14-3-3蛋白单体通过氨基端α螺旋之间的相互作用形成高度螺旋的“U”型杯状二聚体结构, ε亚型对其他亚型的亲和力高于对自身的亲和力, 因此形成异源二聚体的倾

向最高^[11-12]。“U”型内侧的磷酸肽结合位点相比于氨基端和羧基端两区域更保守, 其中的磷酸肽结合区域在所有已知的14-3-3蛋白中完全保守, 能够与多种大小和结构不同的磷酸肽共同作用; 羧基端是14-3-3ε蛋白中唯一的柔性区域, 在无靶蛋白的情况下, 羧基端占据磷酸肽结合位点, 在蛋白配体的识别和结合过程中, 羧基端构象发生变化, 从磷酸肽结合位点中解离, 出现在二聚体结构表面^[10]。

早期的蛋白质结晶学实验发现了2种蛋白配体结合14-3-3ε蛋白的磷酸肽序列, 分别是RSXpSXP和RXXXpSXP(R代表精氨酸, S代表丝氨酸, X代表任何氨基酸, P代表脯氨酸, pS是磷酸化丝氨酸), 磷酸化苏氨酸可以代替磷酸化丝氨酸^[13]。许多蛋白配体包含2个或多个14-3-3ε蛋白结合序列, 可以同时结合14-3-3ε蛋白二聚体中的2个磷酸肽结合位点, 含有2个磷酸肽序列的蛋白配体与14-3-3ε蛋白之间的亲和力是含有单一磷酸肽序列靶蛋白亲和力的30倍以上^[14]。蛋白配体中2个或多个的结合序列与14-3-3ε蛋白的亲和力并不相同, 高亲和力结合序列作为“首选”位点, 在与14-3-3ε蛋白结合的过程中是不可或缺的, 突变导致无法磷酸化会使蛋白配体不能结合14-3-3ε蛋白; 另一个低亲和力结合位点更易受到磷酸酶的作用, 更易与14-3-3ε蛋白脱离, 保证蛋白配体与14-3-3ε作用结束后的及时分离, 对细胞正常生理功能至关重要^[15]。

1.2 14-3-3ε蛋白的作用机制 凭借其刚性的“U”型结构, 14-3-3ε二聚体能在与目标蛋白质的作用过程中在自身结构未发生改变的同时改变蛋白质配体的结构, 14-3-3ε蛋白与靶蛋白的结合通常会产生3种效应^[4, 15-16]: ①直接改变靶蛋白构象, 暴露或掩盖某些结构域, 以此调节靶蛋白活性或改变其亚细胞定位; ②封闭靶蛋白的特定序列或结构特征, 干扰其蛋白质-蛋白质或蛋白质-DNA相互作用; ③作为支架蛋白将2种蛋白质彼此紧密地固定在一起, 从而辅助其他蛋白质相互作用或维持蛋白质多聚体结构稳定。在研究^[17]显示: 14-3-3ε蛋白是自身携带核输出信号(nuclear export signal,

NES)的蛋白质,能与缺乏NES序列的靶蛋白结合,将自身及相结合的蛋白质配体运出细胞核。这一概念受到了挑战,现在流行的观点^[18-19]是:靶蛋白的分子结构在与14-3-3 ϵ 蛋白的相互作用下发生变化,从而暴露出其内含的、先前被掩盖的NES序列。在此过程中,靶蛋白与14-3-3 ϵ 蛋白二者共同离开细胞核。由于蛋白质在不同的亚细胞定位中发挥不同的功能,14-3-3 ϵ 蛋白可以凭借改变靶蛋白的活性和亚细胞定位,调控细胞周期、细胞凋亡、细胞运动和肿瘤发生等过程,如14-3-3 ϵ 蛋白在人脑组织中通过将有害的聚集物和蛋白质沉积运送至蛋白酶体来预防一系列神经退行性疾病^[10, 20],并在多种肿瘤的发生发展过程中通过调节不同靶蛋白的含量及定位发挥不同作用^[7-9]。

2 14-3-3 ϵ 蛋白对恶性肿瘤的影响

2.1 14-3-3 ϵ 蛋白对胃癌发生发展的影响

细胞周期蛋白E(cyclin E)是细胞周期G1/S期周期蛋白,与细胞周期依赖性蛋白激酶2(cyclin dependent kinase 2, CDK2)组成复合体, cyclin E-CDK2复合体的异常是细胞增殖能力增强和肿瘤发生发展的重要原因之一^[21]。cyclin E-CDK2复合体在胃癌细胞中的具体调控机制尚不清楚,研究^[22]表明:14-3-3 ϵ 蛋白可以结合CDK抑制蛋白p27^{kip1}形成抑制性复合体,通过抑制p27^{kip1}来上调cyclin E-CDK2复合体活性,促进癌细胞的增殖。14-3-3 ϵ 对p27^{kip1}的负调控的可能机制:①通过调控p27^{kip1}的上游分子fork-head转录因子1(fork-head box transcription factor O1, FOXO1),14-3-3 ϵ 蛋白与被蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)磷酸化的FOXO1结合,降低FOXO1的转录活性,减少p27^{kip1}的表达;②通过结合p27^{kip1}改变其亚细胞定位,将p27^{kip1}转运到细胞质中,使p27^{kip1}在泛素化后被蛋白酶体降解。除p27^{kip1}和FOXO1外,ZHAO等^[9]发现14-3-3 ϵ 蛋白还能结合、调控胃癌细胞磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/AKT/fork-head转录因子信号通路(PI3K/AKT/FOXO signaling pathway)中的细丝蛋白A(Filamin A)。Filamin A在肿瘤中起2种相反作用:①当定位于细胞质时,其通过与信号分子相互作用发挥促癌效应;②而Filamin A在蛋白质水解后其羧基末端片段定位于细胞核时,则可能与转录因子相互作用,抑制肿瘤生长并降低癌症侵袭潜能。与调节p27^{kip1}的方法相似,14-3-3 ϵ 蛋白结合并调节Filamin A的

亚细胞定位,14-3-3 ϵ 蛋白的过表达可以显著降低Filamin A的核质比,发挥Filamin A的促癌效应,介导肿瘤发生发展。

研究^[23]发现:14-3-3 ϵ 蛋白参与幽门螺杆菌的重要毒力因子CagA介导的相关肿瘤分子机制,CagA通过与14-3-3 ϵ 蛋白相互作用,增强了14-3-3 ϵ 蛋白介导的核因子 κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)的反式激活,提示14-3-3 ϵ 在幽门螺杆菌感染的胃癌发生中起重要作用。YAN等^[24]发现14-3-3 ϵ 蛋白能与Raf-1激酶抑制剂蛋白(raf kinase inhibitor protein, RKIP)相互作用并在调控细胞增殖进程及影响细胞侵袭能力的过程中产生截然不同的效果,通过提高RKIP和细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)的磷酸化水平促进胃癌细胞增殖、迁移和侵袭。为探讨14-3-3 ϵ 蛋白在胃癌中的促癌作用,有研究^[9, 25]应用以全反式维甲酸(all-trans retinoic acid, ATRA)为先导化合物合成的新型衍生物[4-氨基-2-三氟甲基-苯基视网膜酸盐(4-amino-2-trifluoromethyl-phenyl retinate, ATPR)]对胃癌进行靶向治疗。ATPR可以抑制AKT的磷酸化并下调14-3-3 ϵ ,提高FOXO1和p27^{kip1}蛋白的表达水平及活性,增强对cyclin E-CDK2复合体的抑制作用;并通过降低14-3-3 ϵ 蛋白与Filamin A的结合使细胞质内的Filamin A重新进入细胞核中,改善其核质比,以此诱导SGC-7901细胞在细胞分裂周期G₀/G₁期阻滞,诱导细胞分化。综上,在多项研究中,14-3-3 ϵ 蛋白通过结合不同蛋白配体在多条胃癌相关的信号通路中发挥诱导肿瘤发生,促进异常增殖和转移的作用。然而,另有研究^[26]显示:14-3-3 ϵ 蛋白在3种胃癌细胞系(AGP01、ACP02和ACP03)中能通过降低原癌基因MYC和细胞分裂周期调节蛋白25B(cell division cycle 25B, CDC25B)的表达抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和迁移,这可能与该实验采用的细胞系属于弥漫型早发肿瘤有关,早发性肿瘤表现独特的分子和病理学类型,其与晚发性肿瘤分别属于胃癌的2个不同亚群,表明14-3-3 ϵ 蛋白在不同的胃癌亚群中可能发挥不同的功能。

2.2 14-3-3 ϵ 蛋白对肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)生长和转移的影响

原发性肝癌是目前我国第4位常见恶性肿瘤以及第2位肿瘤致死病因,HCC是原发性肝癌最常见的病理学类型,占75%~85%^[27]。在HCC中,上皮细胞-间充质转

化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是肝癌细胞获得侵袭性的重要过程, 在肿瘤转移过程中发挥重要作用, 现在公认的各种肿瘤中EMT的重要标志包括细胞黏附因子 [E-钙黏蛋白(E-cadherin)] 表达水平的降低、β-连环蛋白 (β-catenin) 进入细胞核以及波形蛋白 (Vimentin) 和 N-钙黏蛋白 (N-cadherin) 的表达水平升高^[28]。研究^[7, 28-29]发现: 在HCC发生发展的不同阶段, 14-3-3ε蛋白通过与不同的靶蛋白相互作用促进肿瘤细胞的增殖和EMT。在HCC的早期, 14-3-3ε蛋白通过增加β-catenin的表达和核易位, 上调醛酮还原酶家族1成员B10 (aldo-keto reductase family 1 member B10, AKR1B10), AKR1B10可以消耗肝癌细胞抑制剂维甲酸 (retinoic acid, RA), 促进肝癌细胞增殖。但在HCC的晚期, 14-3-3ε和β-catenin蛋白对AKR1B10的诱导机制减弱甚至消失, 此时14-3-3ε蛋白通过诱导E-cadherin蛋白的转录抑制因子Zeb-1和Snail蛋白的表达, 负调控细胞连接处的E-cadherin的表达, 配合HCC早期β-catenin的核易位, 破坏在正常细胞中E-cadherin和β-catenin在胞膜处形成的复合体对细胞黏附的功能, 促进肝癌细胞的EMT。综上, 14-3-3ε蛋白促进肝癌细胞增殖和EMT, 调节肿瘤的发生发展及转移, 有利于HCC早期的生长和晚期的转移。

WU等^[30]研究显示: 14-3-3ε蛋白可以通过激活多条信号通路, 诱导转录调节因子 [锌指蛋白479 (zinc finger protein 479, ZNF479)] 的表达, ZNF479参与14-3-3ε蛋白对cyclin D抑制剂金属硫蛋白-1 (metallothionein 1, MT-1) 的负调控, 14-3-3ε蛋白通过间接升高cyclin D的表达促进肿瘤细胞增殖。以上结论和WU等^[7]的结论一致: 原发性肝癌中14-3-3ε阴性的患者预后更好, 14-3-3ε蛋白阳性、MT-1蛋白表达降低且AKR1B10蛋白表达不增加的患者预后最差, 14-3-3ε、AKR1B10和MT-1蛋白可以作为肝癌生存及转移的潜在预后标志物。

2.3 14-3-3ε蛋白对皮肤癌细胞抗凋亡的影响 双特异性磷酸酶CDC25共有3种亚型: CDC25A、CDC25B和CDC25C, 可以通过去除催化亚基CDK上苏氨酸14和酪氨酸15上的抑制性磷酸化, 激活不同的cyclin-CDK复合体^[31], 这是细胞周期中通过细胞周期检查点进入下一阶段必不可少的一步。正常情况下, 14-3-3ε蛋白与CDC25结合目的

是将CDC25隔离在细胞质中, 阻碍CDC25与CDK的结合, 使细胞在细胞周期检查点停滞。但在紫外线辐射引发DNA损伤的皮肤鳞状细胞癌 (cutaneous squamous cell carcinoma, SCC) 中^[8, 32], 检测点激酶 (checkpoint kinase, CHK) 1/CHK2对CDC25A的磷酸化加强了其与14-3-3ε蛋白间的相互作用, 使CDC25A的亚细胞定位从正常人表皮角质形成细胞 (normal human epidermal keratinocytes, nHEK) 中的高细胞核定位改变为SCC中的高细胞质定位, SCC细胞质中的CDC25A发挥抗凋亡作用。当CDC25A以结合14-3-3ε蛋白的形式存在SCC细胞中时, AKT/B细胞淋巴瘤2 (B cell lymphoma-2, Bcl-2) /Bcl-2相关死亡启动子 (Bcl-2-associated death promoter, BAD) /存活素 (Survivin) 抗凋亡信号持续激活, 阻止细胞凋亡; 然而在沉默14-3-3ε蛋白或使CDC25A的14-3-3ε蛋白结合位点突变后, CDC25A丧失了抗凋亡作用, 这可能是由于失去14-3-3ε蛋白的CDC25A磷酸酶活性升高, 能够去除AKT激活所需的磷酸基团和P-BAD的抑制性磷酸化, 降低Survivin的表达量, 启动细胞程序性死亡^[32-33]。与CDC25A类似, 进一步研究^[34]发现: 14-3-3ε蛋白与CDC25B或CDC25C的结合也能引发其在细胞质内的隔离, 以此协助皮肤癌细胞抵抗凋亡, 然而, 这2种蛋白质的抗凋亡能力并非完全依赖14-3-3ε的结合来实现。

研究^[35-36]表明: 14-3-3ε蛋白能将促进凋亡的BAD和Bcl-2相关X蛋白 (Bcl-2-associated X protein, BAX) 转运到细胞质中, 通过抑制BAD和BAX的活性减少细胞凋亡。上述研究结果表明: 14-3-3ε蛋白可以改变多种凋亡相关蛋白的亚细胞定位和活性, 从而促进细胞的凋亡。14-3-3ε蛋白的表达水平和亚细胞定位可用于皮肤癌的诊断分期和预后预测, 并为皮肤癌的靶向治疗提供新靶点。

2.4 14-3-3ε蛋白对其他多种肿瘤的影响 14-3-3ε蛋白在多种肿瘤中异常活跃, 但其本身不能直接影响细胞生命活动, 只能通过改变细胞存活、增殖和凋亡相关蛋白的表达及亚细胞定位影响细胞生命活动。目前, 已经证实在前列腺癌 (prostatic carcinoma, PCa) 中, 14-3-3ε蛋白涉及细胞凋亡相关蛋白的异常转运和磷酸化, 在PCa中14-3-3ε蛋白的表达水平明显升高, 14-3-3ε蛋白分别与磷酸化的BAD和BAX结合, 诱导BAD构象变化,

促进BAD与Bcl-2/Bcl-XL的分离,阻断BAD凋亡的前体效应,并阻止BAX进入线粒体,终止BAX的凋亡调节作用^[37]。此外,ANGELES等^[38]发现14-3-3ε蛋白在PCa磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/AKT信号通路中发挥抗凋亡作用:14-3-3ε蛋白与被AKT磷酸化的抑癌因子FOXO1结合,将FOXO1转运到细胞质内隔离,抑制FOXO1的抑癌作用。

LI等^[39]研究显示:14-3-3ε蛋白在卵巢癌组织中的表达显著上调,通过激活PI3K/AKT通路促进上皮性卵巢癌的增殖、侵袭和迁移,表明14-3-3ε蛋白可以与高度敏感和特异的卵巢癌标志物[人类附睾蛋白4(human epididymal protein 4, HE4)]相互作用,14-3-3ε蛋白是HE4的上游调控因子,与HE4的表达呈正相关关系,可作为评估卵巢癌预后的生物标志物。研究^[40]显示:14-3-3ε蛋白与一系列凋亡相关蛋白BAX、Bcl-2和P53在细胞质内共定位并抑制其凋亡能力,14-3-3ε蛋白的裂解产物14-3-3ε-S的表达水平随着细胞凋亡而增加,表明14-3-3ε蛋白可能参与骨肉瘤MG-63细胞凋亡的调控,有成为骨肉瘤治疗靶点的潜力。另有研究^[41]应用蛋白质鉴定及其相关生物信息学分析方法,发现14-3-3ε蛋白与K-RAS(kirsten rat sarcoma viral oncogenes homologue)蛋白相互作用并且均在子宫内癌组织中高表达,二者的高表达组预后风险高于低表达组,证明14-3-3ε蛋白可以联合K-RAS蛋白作为评估子宫内癌预后的生物标志物。14-3-3ε蛋白也在包括甲状腺癌^[42]、多发性骨髓瘤^[43]和食管鳞癌^[44]等多种癌症中异常表达,调控肿瘤细胞的增殖、侵袭和抗凋亡能力。

3 针对14-3-3ε蛋白二聚体结构的抑制剂的研究进展

14-3-3ε蛋白单体发挥的生物学功能有限,其多数生物学功能来自于其结合14-3-3蛋白家族成员后形成的二聚体状态,因此,探讨能够有效地破坏14-3-3ε二聚体结构的抑制剂已经逐渐成为现阶段治疗肿瘤的可行性策略之一。WOODCOCK等^[45]针对14-3-3ε蛋白的二聚体结构制作了N-烷基化三甲基铵(N-alkylated trimethyl ammonium, TMA)和鞘氨醇类似物FTY720的复合物RB-011及RB-012。在避免TMA和FTY720毒性的低浓度(5或10 mg·kg⁻¹)小鼠实验中,RB-012可以通过磷酸化14-3-3蛋白单体二聚化的关键位点Ser58破坏14-

3-3ε二聚体,快速抑制PI3K/AKT信号,诱导Jurkat急性T淋巴细胞白血病细胞程序性死亡并抑制A549肺癌细胞生长。

除鞘氨醇复合物外,JIN等^[46]在胆管癌化疗中通过加入的低浓度(0~2.0 μmol·L⁻¹)三氧化二砷(arsenic trioxide, ATO)破坏了14-3-3ε蛋白形成的二聚体,阻断由顺铂(cisplatin, CDDP)激活的14-3-3ε/PI3K/AKT生存通路,提高CDDP对胆管癌的化疗效率。HOLMES等^[33]在皮肤癌治疗中开发的肽ES1P2通过特异性结合14-3-3ε蛋白氨基端区域,直接阻断14-3-3ε蛋白二聚过程,诱导皮肤癌细胞凋亡。上述破坏14-3-3ε蛋白二聚体的药物均存在肿瘤细胞难以耐药、对正常细胞毒性低和临床使用的不良反应少等优势。上述研究结果表明:靶向破坏14-3-3ε蛋白二聚体和抑制14-3-3ε蛋白二聚体的形成具有预防及治疗肿瘤的巨大潜力,可以作为未来多种肿瘤分子靶向治疗的新靶点。

4 结 语

14-3-3ε蛋白通过特殊的二聚体结构与蛋白质配体结合,改变蛋白质配体的生物学活性和亚细胞定位,调控多种细胞生命活动。14-3-3ε蛋白可以在多条信号通路中与多种蛋白质相互作用参与调控肿瘤的发生发展,但在不同组织的肿瘤中具体调控机制并不相同,且研究尚不明确。目前针对破坏14-3-3ε蛋白二聚体的治疗方法已经在部分肿瘤治疗中获得良好的效果,揭示了14-3-3ε蛋白具有成为新的肿瘤靶向治疗靶点的潜力。

利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:

孟峻负责论文的整体设计,庞海鑫负责论文的撰写。

[参考文献]

- [1] MOORE B, PEREZ V. Specific proteins of the nervous system [J]. *Physiological and Biochemical Aspects of Nervous Integration*, 1967, 343-359
- [2] SEHNKE P C, ROSENQUIST M, ALSTERFJORD M, et al. Evolution and isoform specificity of plant 14-3-3 proteins [J]. *Plant Mol Biol*, 2002, 50(6): 1011-1018.
- [3] JAUBERT S, LAFFAIRE J B, LEDGER T N, et al. Comparative analysis of two 14-3-3 homologues and their expression pattern in the root-knot nematode

- Meloidogyne incognita[J]. Int J Parasitol, 2004, 34(7): 873-880.
- [4] CAU Y, VALENSIN D, MORI M, et al. Structure, function, involvement in diseases and targeting of 14-3-3 proteins: an update[J]. Curr Med Chem, 2018, 25(1): 5-21.
- [5] LUK S C, GARCIA-BARCELO M, TSUI S K, et al. Assignment of the human 14-3-3 epsilon isoform (YWHAE) to human chromosome 17p13 by *in situ* hybridization[J]. Cytogenet Cell Genet, 1997, 78(2): 105-106.
- [6] WANG W, SHAKES D C. Molecular evolution of the 14-3-3 protein family [J]. J Mol Evol, 1996, 43(4): 384-398.
- [7] WU C Y, JAN Y J, KO B S, et al. Prognostic significance of 14-3-3ε, aldo-keto reductase family 1 B10 and metallothionein-1 in hepatocellular carcinoma [J]. Anticancer Res, 2018, 38(12): 6855-6863.
- [8] AL-MATOUQ J, HOLMES T, HAMMILLER B, et al. Accumulation of cytoplasmic CDC25A in cutaneous squamous cell carcinoma leads to a dependency on CDC25A for cancer cell survival and tumor growth[J]. Cancer Lett, 2017, 410: 41-49.
- [9] ZHAO Y L, FANG X, FANG H, et al. ATPR-induced G0/G1 phase arrest in gastric cancer cells by regulating the binding of 14-3-3ε and filamin A [J]. Cancer Med, 2018, 7(7): 3373-3384.
- [10] SLUCHANKO N N, GUSEV N B. Moonlighting chaperone-like activity of the universal regulatory 14-3-3 proteins[J]. FEBS J, 2017, 284(9): 1279-1295.
- [11] GU Y M, JIN Y H, CHOI J K, et al. Protein kinase A phosphorylates and regulates dimerization of 14-3-3 epsilon[J]. FEBS Lett, 2006, 580(1): 305-310.
- [12] SLUCHANKO N N, BUSTOS D M. Intrinsic disorder associated with 14-3-3 proteins and their partners [J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2019, 166: 19-61.
- [13] RITTINGER K, BUDMAN J, XU J, et al. Structural analysis of 14-3-3 phosphopeptide complexes identifies a dual role for the nuclear export signal of 14-3-3 in ligand binding[J]. Mol Cell, 1999, 4(2): 153-166.
- [14] YAFFE M B, RITTINGER K, VOLINIA S, et al. The structural basis for 14-3-3: phosphopeptide binding specificity[J]. Cell, 1997, 91(7): 961-971.
- [15] BRIDGES D, MOORHEAD G B G. 14-3-3 proteins: a number of functions for a numbered protein [J]. Sci STKE, 2005, 2005(296): re10.
- [16] OBSIL T, OBSILOVA V. Structural basis of 14-3-3 protein functions[J]. Semin Cell Dev Biol, 2011, 22(7): 663-672.
- [17] LOPEZ-GIRONA A, FURNARI B, MONDESERT O, et al. Nuclear localization of Cdc25 is regulated by DNA damage and a 14-3-3 protein[J]. Nature, 1999, 397(6715): 172-175.
- [18] BRUNET A, KANAI F, STEHN J, et al. 14-3-3 transits to the nucleus and participates in dynamic nucleocytoplasmic transport[J]. J Cell Biol, 2002, 156(5): 817-828.
- [19] ZIEGLER P, TELLER S, HAN H, et al. Phosphoproteomic identification of a PDX-1/14-3-3ε interaction in pancreatic beta cells[J]. Horm Metab Res, 2011, 43(3): 165-170.
- [20] WACHI T, CORNELL B, TOYO-OKA K. Complete ablation of the 14-3-3epsilon protein results in multiple defects in neuropsychiatric behaviors [J]. Behav Brain Res, 2017, 319: 31-36.
- [21] TADESSE S, ANSHABO A T, PORTMAN N, et al. Targeting CDK2 in cancer: challenges and opportunities for therapy[J]. Drug Discov Today, 2020, 25(2): 406-413.
- [22] GONG X X, YAN L, GU H, et al. 14-3-3ε functions as an oncogene in SGC7901 gastric cancer cells through involvement of cyclin E and p27kip1[J]. Mol Med Rep, 2014, 10(6): 3145-3150.
- [23] ZHANG X, ZENG B, WEN C, et al. YWHAE is a novel interaction partner of Helicobacter pylori CagA[J]. FEMS Microbiol Lett, 2018, 365(2). DOI: 10.1093/femsle/fnx231.
- [24] YAN L, GU H, LI J, et al. RKIP and 14-3-3ε exert an opposite effect on human gastric cancer cells SGC7901 by regulating the ERK/MAPK pathway differently [J]. Dig Dis Sci, 2013, 58(2): 389-396.
- [25] XIA Q, ZHAO Y L, WANG J L, et al. Proteomic analysis of cell cycle arrest and differentiation induction caused by ATPR, a derivative of all-trans retinoic acid, in human gastric cancer SGC-7901 cells[J]. Proteomics Clin Appl, 2017, 11(7/8). DOI: 10.1002/prca.201600099.
- [26] LEAL M F, RIBEIRO H F, REY J A, et al. YWHAE silencing induces cell proliferation, invasion and migration through the up-regulation of CDC25B and MYC in gastric cancer cells: new insights about YWHAE role in the tumor development and metastasis process[J]. Oncotarget, 2016, 7(51): 85393-85410.
- [27] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2022, 8(2): 16-53.
- [28] LIU T A, JAN Y J, KO B S, et al. 14-3-3ε overexpression contributes to epithelial-mesenchymal

- transition of hepatocellular carcinoma [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e57968.
- [29] LIU T A, JAN Y J, KO B S, et al. Correction: regulation of Aldo-keto-reductase family 1 B10 by 14-3-3 ϵ and their prognostic impact of hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(79): 35026.
- [30] WU Y J, KO B S, LIANG S M, et al. ZNF479 downregulates metallothionein-1 expression by regulating ASH2L and DNMT1 in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(6): 408.
- [31] KOHAMA Y, SAITO M, YADA M, et al. Regulation of the stability and activity of CDC25A and CDC25B by protein phosphatase PP2A and 14-3-3 binding [J]. *Cell Signal*, 2019, 54: 10-16.
- [32] HOLMES T R, AL-MATOUQ J, HOLMES M, et al. Targeting 14-3-3 ϵ -CDC25A interactions to trigger apoptotic cell death in skin cancer [J]. *Oncotarget*, 2020, 11(35): 3267-3278.
- [33] HOLMES T R, MATOUQ JAL, HOLMES M, et al. Targeting 14-3-3 ϵ activates apoptotic signaling to prevent cutaneous squamous cell carcinoma [J]. *Carcinogenesis*, 2021, 42(2): 232-242.
- [34] AL-MATOUQ J, HOLMES T R, HANSEN L A. CDC25B and CDC25C overexpression in nonmelanoma skin cancer suppresses cell death [J]. *Mol Carcinog*, 2019, 58(9): 1691-1700.
- [35] ZHA J, HARADA H, YANG E, et al. Serine phosphorylation of death agonist BAD in response to survival factor results in binding to 14-3-3 not BCL-X(L)[J]. *Cell*, 1996, 87(4): 619-628.
- [36] NOMURA M, SHIMIZU S, SUGIYAMA T, et al. 14-3-3 interacts directly with and negatively regulates pro-apoptotic Bax [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(11): 6753.
- [37] ZHAO J F, XU H Q, DUAN Z Q, et al. miR-31-5p regulates 14-3-3 ϵ to inhibit prostate cancer 22RV1 cell survival and proliferation via PI3K/AKT/bcl-2 signaling pathway[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 6679-6694.
- [38] ANGELES A K, HECKMANN D, FLOSDORF N, et al. The ERG-regulated LINC00920 promotes prostate cancer cell survival via the 14-3-3 ϵ -FOXO pathway[J]. *Mol Cancer Res*, 2020, 18(10): 1545-1559.
- [39] LI X, WANG C X, WANG S, et al. YWHAE as an HE4 interacting protein can influence the malignant behaviour of ovarian cancer by regulating the PI3K/AKT and MAPK pathways [J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 302.
- [40] LU K, RUI G, LIU F, et al. 14-3-3 ϵ is a nuclear matrix protein, and its altered expression and localization are associated with curcumin-induced apoptosis of MG-63 cells[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(1): 338-346.
- [41] YANG Y, SANG Z Y, MA J, et al. KRAS, YWHAE, SP1 and MSRA as biomarkers in endometrial cancer [J]. *Transl Cancer Res*, 2021, 10(3): 1295-1312.
- [42] ZHONG Z M, CHEN X, QI X, et al. Adaptor protein LNK promotes anaplastic thyroid carcinoma cell growth via 14-3-3 ϵ/γ binding [J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 11.
- [43] XU Y, FULCINITI M, SAMUR M K, et al. YWHAE/14-3-3 ϵ expression impacts the protein load, contributing to proteasome inhibitor sensitivity in multiple myeloma[J]. *Blood*, 2020, 136(4): 468-479.
- [44] YAO W J, TONG S, TAN J, et al. NF45 promotes esophageal squamous carcinoma cell invasion by increasing Rac1 activity through 14-3-3 ϵ protein [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2019, 663: 101-108.
- [45] WOODCOCK J M, COOLEN C, GOODWIN K L, et al. Destabilisation of dimeric 14-3-3 proteins as a novel approach to anti-cancer therapeutics [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(16): 14522-14536.
- [46] JIN M, WU L N, CHEN S, et al. Arsenic trioxide enhances the chemotherapeutic efficiency of cisplatin in cholangiocarcinoma cells via inhibiting the 14-3-3 ϵ -mediated survival mechanism [J]. *Cell Death Discov*, 2020, 6(1): 92.