

## 蛋白磷酸酶 1 结构和生物学功能及其与肿瘤发生发展关系的研究进展

郭文秀<sup>1</sup>, 张慧灵<sup>1</sup>, 孟峻<sup>2</sup>

(1. 内蒙古医科大学附属医院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]** 蛋白磷酸酶 1 (PP1) 是一种生物体内广泛表达且高度保守的丝氨酸-苏氨酸磷酸酶, 通过催化多种蛋白去磷酸化调控细胞信号传导通路, 进而影响细胞增殖、凋亡、迁移和转录等生物学过程。在体内, PP1 不以自由的催化亚基存在, 而是至少与一个 PP1 调节蛋白 (PIP) 结合, 形成不同的 PP1 全酶。PP1 的催化亚基与特异性调节蛋白之间的相互作用是 PP1 功能的核心。正常情况下, PP1 在体内稳定地发挥去磷酸化作用, 但在肿瘤中 PP1 的功能被异常调控, 导致 PP1 活性升高或降低。PP1 对肿瘤的发生发展具有双重影响, 在部分肿瘤中发挥抑制作用, 部分肿瘤中起促进作用。现基于国内外对 PP1 的研究成果, 针对 PP1 的结构、生物学功能及其各亚基对乳腺癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌 (PAAD)、肝癌, 子宫内膜癌、食管癌 (EC)、结直肠癌和胶质母细胞瘤 (GBM) 等不同肿瘤发生发展的影响进行综述, 为开发靶向 PP1 全酶的高效绿色抗癌药物和治疗方法提供参考。

**[关键词]** 蛋白磷酸酶 1; 丝氨酸-苏氨酸磷酸酶; 蛋白磷酸酶 1 调节蛋白; 生物学功能; 去磷酸化

**[中图分类号]** R730.2 **[文献标志码]** A

## Research progress in structure and biological function of protein phosphatase 1 and its relationship with occurrence and development of tumor

GUO Wengxiu<sup>1</sup>, ZHANG Huiling<sup>1</sup>, MENG Jun<sup>2</sup>

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

**ABSTRACT** Protein phosphatase 1 (PP1) is a widely expressed and highly conserved serine/threonine phosphatase in organisms. It regulates cellular signaling pathways by catalyzing the dephosphorylation of various proteins, thereby influencing biological processes such as cell proliferation, apoptosis, migration, and transcription. *In vivo*, PP1 does not exist as a free catalytic subunit but instead forms distinct PP1 holoenzymes by binding with at least one PP1-interacting protein (PIP). The interaction between PP1's

[收稿日期] 2024-01-23 [录用日期] 2024-05-08

[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] 郭文秀 (1989-), 女, 内蒙古自治区呼和浩特市人, 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)

© 《吉林大学学报 (医学版)》编辑部, 开放获取遵循 CC BY-NC-ND 协议。

© Editorial Board of Journal of Jilin University (Medicine Edition). Open access under CC BY-NC-ND license.

catalytic subunit and its specific regulatory proteins is central to PP1's function. Under normal conditions, PP1 stably performs its dephosphorylation role *in vivo*; however, in tumors, PP1 function is aberrantly regulated, leading to either increased or decreased PP1 activity. PP1 exerts a dual influence on tumorigenesis and progression, acting as a suppressor in some cancers while promoting oncogenesis in others. Based on domestic and international research findings on PP1, this review summarizes the structure and biological functions of PP1, as well as the impact of its various subunits on the development and progression of different cancers, including breast cancer, lung cancer, ovarian cancer, pancreatic adenocarcinoma (PAAD), liver cancer, endometrial cancer, esophageal cancer (EC), colorectal cancer, and glioblastoma (GBM). This review aims to provide the insights for developing highly efficient and environmentally friendly anticancer drugs and therapeutic approaches targeting PP1 holoenzymes.

**KEYWORDS** Protein phosphatase 1; Serine-threonine phosphatase; Protein phosphatase 1 regulatory proteins; Biological function; Dephosphorylation

蛋白质磷酸化是调节细胞功能的主要机制, 主要调节位点在丝氨酸和苏氨酸残基上<sup>[1]</sup>。磷酸化的过程主要是由激酶和磷酸酶相互作用维持平衡控制。丝氨酸-苏氨酸磷酸酶的最大亚族为磷酸蛋白磷酸酶 (phosphoprotein phosphatase, PPP), 负责细胞中约95%的磷酸酶活性。PPP超家族主要包括蛋白磷酸酶 (protein phosphatase, PP) 1、PP2A、PP2B和PP4~PP7亚家族, 其中相关研究最多的亚家族为PP1、PP2A和PP2B, 真核细胞中超过30%的去磷酸化仅由PP1进行<sup>[2]</sup>。PP1以二聚体形式存在, 相对分子质量约为38 000。在哺乳动物中, PP1有4个催化亚基: PP1催化亚基 $\alpha$  (PP1 $\alpha$ )、PP1催化亚基 $\beta$  (PP1 $\beta$ )、PP1催化亚基 $\gamma$ 1 (PP1 $\gamma$ 1)和PP1催化亚基 $\gamma$ 2 (PP1 $\gamma$ 2), 前3种亚型在所有组织中均有表达, PP1 $\gamma$ 2仅在睾丸中表达<sup>[3]</sup>。肿瘤最基本的特征是细胞周期的异常活动导致肿瘤细胞不受控制地增殖。PP1和多个调控亚基与人类肿瘤相关表型有关, 在恶性肿瘤中的作用具有双重性质。一方面, PP1参与多个信号通路的调节, 影响细胞增殖、凋亡和细胞周期等关键生物学过程; 另一方面, PP1也参与DNA损伤修复和细胞周期调控等关键过程。PP1作为肿瘤抑制因子或致癌基因的作用取决于肿瘤的类型、肿瘤进展的阶段及与PP1相互作用的调节亚基<sup>[4]</sup>。如PP1失活真核翻译启动因子2A (eukaryotic translation initiation factor 2A, eIF2 $\alpha$ )可降低肝癌细胞的化疗敏感性<sup>[5]</sup>。PP1调控亚基 (PPP1R14家族)的失调与肿瘤发生发展有密切关联<sup>[6]</sup>。PP1的催化亚基PPP1CA和PPP1CB在胃癌、食管癌 (esophageal cancer, EC)、胰腺癌 (pancreatic adenocarcinoma, PAAD)、黑色素瘤和卵巢癌中与较短的生存期有

关, 是潜在抗癌靶点<sup>[7-8]</sup>。PPP1R12A和PPP1R12B在前列腺癌及子宫内膜癌组织中的表达下调<sup>[9-10]</sup>。因此, PP1及其各亚基在各种细胞功能的调控中发挥重要作用, 但关于PP1及其各亚基在肿瘤中作用及其在肿瘤中的表达调控机制尚未完全阐明。本研究对PP1及其各亚基在多种肿瘤发生发展过程中的作用进行全面综述, 探讨PP1作为潜在治疗靶点的应用前景, 揭示靶向PP1全酶为导向的药物在治疗人类肿瘤方面的巨大潜力。

## 1 PP1全酶的结构和功能

PP1全酶由1个催化亚基 (PPP1C)和至少1个调控蛋白 (PPP1R)组成。PP1的催化亚基采用紧凑的 $\alpha/\beta$ 折叠,  $\beta$ 嵌入在2个 $\alpha$ 螺旋结构域之间, 其催化亚基可与多种调节亚基结合并形成不同的全酶, 催化亚基参与去磷酸化反应, 而调节亚基可选择性地将PP1全酶定位至特定的亚细胞结构或招募特定底物, 从而决定全酶的时空特异性和底物选择性<sup>[2]</sup>。因此, PP1全酶的不同功能主要依赖于PP1调控亚基和特定底物。迄今为止, 已经确定了约200个调节亚基, 其中大部分在序列上无相似性。PP1调节亚基决定了PP1与不同底物结合的能力, 约90%的PP1调节亚基通过PP1结合基序 (RVxF)结合PP1<sup>[11]</sup>。有少部分通过相互作用的位点 ( $\beta$ 12- $\beta$ 13环以及PP1的 $\alpha$ 4、 $\alpha$ 5和 $\alpha$ 6螺旋三角形区域)及通过分享PP1的相互作用位点与PP1结合。RVxF基序位于活性位点20A处, 因此不影响PP1酶活性。RVxF基序突变会阻止PP1调节亚基结合, 但不会影响除RVxF基序外的底物或其他全酶的结合。PP1的调节亚基均包含1个PP1锚定结构域。部分调节亚基存在1个额外的PP1抑制结构

域,覆盖PP1的活性位点,从而阻止底物与催化位点结合。许多调节亚基具有特定的靶向结构域,介导与特定亚细胞室或结构(肌浆网或糖原颗粒)的结合,提高PP1的局部浓度,并促进与该亚细胞结构特异性相关的磷酸化底物去磷酸化。部分调节亚基通过阻断PP1的底物结合槽以阻止某些底物去磷酸化。尽管PP1的调节亚基在结构上无明显关联,但其共享并结合了涉及PP1-锚定、PP1-抑制、底物招募和(或)亚细胞靶向的各种功能域<sup>[12]</sup>。PP1的催化活性位点位于酸性槽、c端槽和疏水槽3个底物结合位点的交叉处。3个凹槽由其催化活性中心向不同方向发射,形成“Y”型,并形成了一种重要的化学结构区段—— $\beta$ 12- $\beta$ 13-loop环,该环能够与抑制物相互作用,成为对抑制剂作用的敏感点<sup>[13]</sup>。

PP1参与细胞周期、细胞凋亡、蛋白质合成、RNA剪接和转录等生物过程。PP1通过与周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases, CDK)结合参与细胞周期的进程调控。细胞凋亡是一种程序性死亡方式,在正常情况下能够维持组织和器官的平衡。然而,在恶性肿瘤中,凋亡途径常被异常调节,导致肿瘤细胞的无限增殖和存活。PP1通过与凋亡相关蛋白相互作用,如B细胞淋巴瘤2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)家族成员和含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白酶(cysteinyI aspartate specific proteinase, Caspase)等,参与恶性肿瘤细胞凋亡的调控。PP1可与P53和核因子 $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)等转录因子相互作用,并影响其对DNA序列的结合能力和转录活性。PP1还与肿瘤血管生成有关,PP1在内皮细胞中的活性调控对于正常血管形成至关重要,而在恶性肿瘤中,PP1参与抑制或促进血管生成的过程。研究<sup>[14]</sup>显示:PP1在肿瘤微环境和控制细胞迁移中发挥重要作用。PP1通过与多个信号通路相关蛋白相互作用,如局部黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)和磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)等,影响细胞骨架重构、细胞外基质附着和解离等过程,从而调节肿瘤细胞的迁移和侵袭能力。PP1还参与肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)的调控,可影响CSCs自我更新能力以及增殖和分化状态。

## 2 PP1不同功能亚基对不同系统肿瘤发生发展的影响

### 2.1 PP1不同功能亚基对乳腺癌发生发展的影响

#### 2.1.1 SDS22蛋白 SDS22蛋白(PPP1R7)是

PP1高度保守的调控亚基,其位于染色体2q37.3上。SDS22在G<sub>2</sub>/M细胞周期进程中起关键调节作用<sup>[15]</sup>。PP1与蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)的关联可能介导AKT去磷酸化和诱导凋亡。然而,参与PP1介导的AKT失活调控亚基尚未被发现。JIANG等<sup>[16]</sup>以果蝇为模型系统,首次发现SDS22通过调控肌球蛋白II(Myosin II)和c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)信号抑制肿瘤的进展。SDS22在乳腺癌、黑色素瘤、卵巢癌、口腔癌和宫颈癌等多种癌症中易被删除,提示SDS22可能具有抑癌作用。研究<sup>[17]</sup>显示:以乳腺癌为模型系统,SDS22可通过失活AKT和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路发挥抑癌作用。PP1和SDS22使AKT去磷酸化的位点均为Thr308和Ser473,提示PP1-SDS22可能具有AKT磷酸酶的功能,SDS22可能作为AKT/MAPK的双磷酸酶发挥作用。研究<sup>[18]</sup>显示:双重抑制AKT和MAPK信号通路可能是一种更好的乳腺癌治疗策略。因此,恢复SDS22在乳腺癌中的表达可能是通过AKT和MAPK信号失活预防恶性肿瘤的潜在途径。SDS22的过表达可以抑制乳腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力,并促进细胞凋亡。SDS22还可通过抑制AKT信号通路调控乳腺癌细胞的上皮-间质转化和细胞周期进程。上述研究结果提示在乳腺癌中SDS对癌细胞具有抑制作用,为乳腺癌的治疗提供了新方向。

#### 2.1.2 PPP1R14B PPP1R14B是PP1的抑制性调控亚基,编码基因位于染色体11q13上。研究<sup>[18]</sup>显示:PPP1R14B在前列腺癌、卵巢癌、宫颈癌和子宫内膜癌中过表达。然而,PPP1R14B在人类癌症中的生物学功能和分子机制尚未完全阐明。研究<sup>[19]</sup>首次证实了PPP1R14B在三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)中上调并促进TNBC进展和紫杉醇耐药。核糖体蛋白S27a(ribosomal protein S27a, RPS27A)招募去泛素酶泛素特异性蛋白酶9X(ubiquitin-specific protease 9X, USP9X),抑制PPP1R14B的泛素化和蛋白酶体降解,从而导致PPP1R14B在TNBC组织中积累。PPP1R14B通过增强STMN1蛋白磷酸化和稳定性促进TNBC进展及紫杉醇耐药。上述研究阐明了未知的RPS27A/USP9X-PPP1R14B-STMN1信号轴在TNBC进展和紫杉醇耐药中的作用,可为开

发新的治疗策略提供潜在的靶点。

**2.1.3 PPP1R14C** PPP1R14C 是 PP1 抑制性调节亚基。PPP1R14C 是一种吗啡调节的大脑基因。PPP1R14C 通过使突触体相关蛋白 25 (synaptosomal-associated protein of 25, SNAP25) 处于磷酸化状态, 抑制神经递质的释放并促进神经元胞外分泌<sup>[20]</sup>。PPP1R14C 的过表达使 RB 转录共抑制因子 1 (RB transcriptional corepressor 1, RB1) 磷酸化水平升高, 其对化疗产生的白血病细胞有保护作用, 提示 PPP1R14C 可能通过调节特定蛋白磷酸化状态参与人类癌症进展。糖原合成酶激酶 3 $\beta$  (glycogen synthase kinase 3 $\beta$ , GSK3 $\beta$ ) 是一种活性肿瘤抑制因子, 在恶性肿瘤中, GSK3 $\beta$  的 Ser9 残基被磷酸化进入无活性状态, 导致下游致癌信号激活。PP1 被鉴定为 GSK3 $\beta$  稳态的主要调节因子, GSK3 $\beta$  在 TNBC 和其他恶性肿瘤中不活跃, 表明磷酸酶的作用可能在癌症中解除调控。研究<sup>[21]</sup>显示: 在 TNBC 中 PPP1R14C 上调, 并与患者不良预后有关。PPP1R14C 的过表达促进 TNBC 细胞的增殖和侵袭性表型, 而 PPP1R14C 的缺失则产生相反的效果。PPP1R14C 被蛋白激酶 C, Iota (protein kinase C, Iota, PRKCI) 磷酸化并在 Thr73 位点被激活, 磷酸化 PPP1R14C (phosphorylated-PPP1R14C, p-PPP1R14C) 抑制 PP1 以保持高水平的 GSK3 $\beta$  磷酸化。p-PPP1R14C 招募 E3 连接酶 TRIM25, 使其泛素化并降解非磷酸化的 GSK3 $\beta$ 。因此, PPP1R14C 通过维持非活性 GSK3 $\beta$ , 在体外和体内促进 TNBC 细胞的侵袭性、肿瘤生长及转移。阻断 PPP1R14C 磷酸化可能是治疗 TNBC 的有效方法, 提示 PPP1R14C 可能作为潜在的生物标志物或靶点, 为治疗三阴性乳腺癌提供了新的线索。

**2.1.4 PPP1CA 和 PPP4C** PPP1CA 和 PPP4C 是 PP1 的催化亚基, 是普遍存在的丝氨酸-苏氨酸磷酸酶。在乳腺癌组织中 PPP1CA 和 PPP4C 的表达均明显上调, 通过小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 抑制 PPP1CA 和 PPP4C 的表达, 进而抑制乳腺癌细胞的增殖及迁移, 提示 PPP1CA 和 PPP4C 可以促进乳腺癌的发展。PPP1CA 通过激活 MAPK 信号通路促进肿瘤细胞增殖和转移, 其还可以结合细胞周期蛋白 D1 (Cyclin D1) 磷酸化 RB 或去磷酸化乳腺癌易感蛋白 1 (dephosphorylated breast cancer susceptibility protein-1, BRCA1), 诱导细胞周期失调, 促进肿

瘤细胞增殖。因此, 抑制 PPP1CA 可能在抑制乳腺癌增殖和转移过程中发挥重要作用。研究<sup>[22]</sup>表明: 在乳腺癌中, PPP1CA 可能在癌症干细胞群中发挥作用。PPP4C 可通过非同源末端连接 (non-homologous end-joining, NHEJ) 和同源重组 (homologous recombination, HR) 影响 DNA 修复功能。PPP4C 高表达可通过提高 NF- $\kappa$ B 表达来提高肿瘤对铂类药物的耐药性, 抑制 PPP4C 可导致  $\gamma$  微管蛋白持续磷酸化和泛素化, 从而阻断微管成核, 增强紫杉醇的抗癌作用。PPP4C 通过 PI3K/AKT 信号通路促进基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)-2 和 MMP-9 的表达, 促进肿瘤细胞的侵袭和转移。因此, 通过抑制 PPP1CA 和 PPP4C 可能实现抑癌作用。PPP1CA 和 PPP4C 可以作为乳腺癌的新生物标志物, 提高乳腺癌诊断准确性及预测预后。

**2.1.5 DARPP-32 (PPP1R1B)** DARPP-32 是 PP1 抑制剂, 在多种肿瘤中均有表达。研究<sup>[23]</sup>表明: 低水平的 DARPP-32 表达与乳腺癌患者较短生存期有关, 特别是在雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 表达阳性的乳腺癌中, 提示 DARPP-32 具有抑癌作用。血管生成是肿瘤发生发展过程中必不可少, 包括实体瘤的形成、生长、侵袭和转移。临床上, 血管生成水平越高, 预后越差, 部分患者可能对抗血管生成药物敏感。PPP1R1B 在乳腺中有不良预后作用, 单细胞 RNA 测序分析<sup>[24]</sup>结果显示: PPP1R1B 通过 sev 由恶性细胞亚克隆传播至内皮细胞, PPP1R1B 被内皮细胞摄取后可促进肿瘤血管生成和转移, 因此 PPP1R1B 在乳腺癌中有不良预后作用。DARPP-32/PPP1R1B 是乳腺癌治疗的靶点, 并为发展人类乳腺癌抗血管生成疗法提供了新的方向。

**2.1.6 树突棘素蛋白 (spinophilin, SPN)** SPN (PPP1R9B) 是一种 PP1 的调节亚基, 作为肿瘤抑制因子, 其在细胞中起到抑制细胞增殖和肿瘤发展的作用。SPN 有 10 个外显子, 位于染色体 17q21 位置上, 相关染色体区域含有高密度的知名肿瘤抑制基因, 如 BRCA1 和非转移细胞 1 蛋白 (non-metastatic cells 1 protein, NME1) 基因<sup>[25]</sup>。低水平的 SPN 与较高的肿瘤级别和较差的预后有关。乳腺癌细胞系中, 下调 SPN 会增加细胞增殖、不依赖锚定的生长和迁移等致瘤特性, 而过表达 SPN 则会产生相反的效果。SPN 的下调还可诱导细胞的干性特性增加, 如肿瘤球的形成和 CSCs 标

记物纳米基因同源框基因(nanog homeobox, NANOG)、八聚体结合转录因子4(octamer-binding transcription factor 4, OCT4)、性决定区Y染色体(sex determining region Y, SRY)盒子2(SRY-box 2, SOX2)和Kruppel样因子4(Kruppel-like factor 4, KLF4)的表达。近期SPN的一种致癌突变A566V被发现,该突变既影响SPN-PP1的相互作用,也影响磷酸酶活性,并通过增加乳腺肿瘤中的CSCs池促进P53依赖性肿瘤发生<sup>[26]</sup>。该发现为深入理解细胞信号传导和肿瘤发生机制提供了新的视角,为肿瘤治疗提供了新的靶点和策略,为开发新的抗乳腺癌药物或治疗方法提供可能。

## 2.2 PP1不同功能亚基对肺癌发生发展的影响

**2.2.1 PPP1R14D** PPP1R14D是一种高表达的PP1抑制性调控亚基,在大脑和肠道中广泛表达,并可能在肿瘤发生过程中起致癌作用。ZHANG等<sup>[27]</sup>研究显示:原癌基因可以通过低甲基化被激活,PPP1R14D在胰腺癌中低甲基化。DANG等<sup>[28]</sup>研究显示:金属蛋白酶不受控制地切割细胞表面和细胞外蛋白会导致肿瘤进展,而PPP1R14D是诱导解整合素金属蛋白酶17(recombinant A disintegrin and metalloproteinase 17, ADAM17)切割转化生长因子 $\alpha$ (transforming growth factor alpha, TGF- $\alpha$ )致癌的必要条件。然而,PPP1R14D在肺癌中的作用及其潜在机制尚不清楚。CAO等<sup>[29]</sup>研究表明:PPP1R14D在肺腺癌(lung adenocarcinoma, LUAD)组织中高表达,可能通过激活蛋白激酶Ca(protein kinase Ca, PKCa)、鼠类肉瘤病毒癌基因同源物B1(v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, BRAF)、甲基乙基酮(methyl ethyl ketone, MEK)和细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)信号通路促进LUAD的增殖、迁移及侵袭,进而导致LUAD预后不良。活性PP1可导致PKCa活性降低,通过抑制PP1活性可能增加PKCa磷酸化水平。PPP1R14D是一种依赖于PKC调控的PP1抑制剂,PKCa结合PPP1R14D,随后在Thr58位点磷酸化PPP1R14D,抑制PP1活性。PKCa/BRAF/MEK/ERK信号通路的激活可能与PP1被抑制有关。因此,PPP1R14D通过抑制PP1调控LUAD的生物功能,为LUAD的发生机制和预后评估提供了新的分子标志物和潜在治疗靶点。

**2.2.2 PPP1R3** PPP1R3为PP1调控亚基,位于

染色体7q31.1~q31.2上,编码1122个氨基酸组成的多肽。通过调节肝糖生成,在空腹-摄食过渡期间调节餐后葡萄糖稳态中发挥关键作用。7q31杂合性缺失发生在多种类型的人类癌症中,包括肺癌、乳腺癌、胃癌、卵巢癌、结肠癌和肾癌。研究<sup>[30]</sup>显示:PPP1R3无义和错义突变在原发性非小细胞肺癌、卵巢癌、胃癌及结直肠癌中较为常见。提示PPP1R3可能在人类癌症中作为肿瘤抑制基因发挥作用。然而,在肺腺癌中PPP1R3G表达上调,高表达提示其预后更差<sup>[31]</sup>。研究<sup>[32]</sup>表明:PPP1R3G的表达与LUAD中B淋巴细胞、CD4+T淋巴细胞和巨噬细胞的浸润水平呈明显正相关关系。提示PPP1R3G的高表达与肿瘤微环境中的免疫浸润有关,而免疫浸润本身与小细胞肺癌的预后有关,PPP1R3G可能通过PP1干扰细胞内信号通路参与LUAD的过程。因此,PPP1R3G是肺腺癌治疗靶点,为探究其在肺癌中的功能机制和调控途径提供了理论依据。

**2.2.3 PP1 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)**在肿瘤细胞中表达上调以诱导细胞增殖。激活PI3K/AKT/mTOR通路诱导微管生长促进肿瘤细胞的生长和分裂<sup>[33]</sup>。吗啡通过激活酪氨酸蛋白激酶(Src tyrosine protein kinase, Src)/PI3K/AKT/mTOR信号通路调节肺癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力。PP1是一种特异性和有效的Src抑制剂,可阻断Src/PI3K/AKT/mTOR信号通路抑制吗啡的抗凋亡作用。研究<sup>[34]</sup>显示:PP1介导的ERK去磷酸化被DARPP-32/PP1复合物抑制,进而通过升高ERK活性促进肺肿瘤生长,提示PP1在肺癌中有抑瘤作用。上述研究结果为吗啡治疗晚期肺癌患者疼痛提供了试验依据,为肺癌治疗提供了新的靶点和策略。

## 2.3 PP1不同功能亚基对卵巢癌发生发展的影响

**2.3.1 肌球蛋白磷酸酶靶向亚基1(myosin phosphatase-targeting subunit 1, MYPT1)** MYPT1(PPP1R12A)是PP1的靶向调控亚基。MYPT1在平滑肌收缩调节中发挥作用,也具有影响细胞迁移和细胞黏附、细胞周期和发育等功能<sup>[35]</sup>。研究<sup>[36]</sup>表明:MYPT1可抑制卵巢癌发生发展。MYPT1在卵巢癌中表达下调,导致其生存率降低和肿瘤发生增加,并对铂类药物治疗产生耐药性。靶向MYPT1的微小RNA(microRNA, miR)-30b过表达导致卵巢中CSCs样特性增加。传统化疗不能靶

向CSCs, 可能是导致卵巢癌复发的原因。Hippo信号通路在发育和分化过程中控制肿瘤组织生长, 当MYPT1与磷酸酶PP1结合时, MYPT1对不同底物的特异性增加, MYPT1-PP1能够使Merlin蛋白518位丝氨酸去磷酸化, 从而使Hippo信号通路失活并阻止肿瘤进展。因此, MYPT1是Hippo信号通路的关键调控因子。MYPT1激活Hippo信号通路, Hippo信号通路抑制yap依赖性靶基因的表达, 并减弱细胞干性。相反, MYPT1表达下调导致Hippo信号通路失活, 从而允许yap依赖的靶基因表达, 增加细胞增殖和细胞干性, 并对铂治疗产生耐药性。因此, MYPT1作为治疗卵巢癌的靶点, 可为开发新的治疗策略和靶向药物提供理论依据, 为临床上改善卵巢癌患者的化疗效果和预后提供新的思路。

**2.3.2 PPP1R12B** PPP1R12B (MYPT2) 是KARPP-32家族的成员, 也是PP1的调控亚基。PPP1R12B mRNA参与二聚化和蛋白-蛋白相互作用。生物信息学分析<sup>[37]</sup>结果显示: miR-1299与PPP1R12B之间存在互补的结合序列, PPP1R12B是miR-1299的直接靶点。miR-1299可以靶向PPP1R12B的3'-UTR, 并可调控癌症的发生。研究<sup>[38]</sup>显示: miR-1299参与了卵巢癌患者紫杉醇耐药。研究<sup>[37]</sup>显示: PPP1R12B在卵巢癌紫杉醇耐药细胞中表达下调, 并被miR-1299直接靶向, 提示PPP1R12B具有抑癌作用, 是卵巢癌患者化疗耐药的治疗靶点。

#### 2.4 PP1不同功能亚基对PAAD发生发展的影响

**2.4.1 PPP1R1B** PPP1R1B是PP1的调控亚基和抑制剂。在PAAD中PPP1R1B高表达与患者较短的生存期有关。敲低PPP1R1B可明显降低PAAD细胞转移的能力, PPP1R1B通过稳定鼠双微体2 (murine double minute 2, MDM2)-Ser166位点的磷酸化促进P53降解, 提示PPP1R1B可通过降低P53促进PAAD转移<sup>[39]</sup>。PPP1R1B是减轻PAAD转移的潜在靶点。

**2.4.2 PPP1C** PPP1C是PP1的催化亚基之一, 参与多种细胞过程的调控, 如细胞周期调控和细胞凋亡。研究<sup>[40]</sup>显示: PPP1CB与前列腺癌、胃癌和黑色素瘤的增殖、迁移及侵袭呈正相关关系, 但PPP1CB的具体作用尚未完全阐明。PPP1CB对肌球蛋白轻链的去磷酸化较为重要, 当PPP1CB的抑制剂被磷酸化可促进肌动球蛋白收缩机制, 加速肿瘤转移。PPP1CB在调节细胞骨架网络和细胞迁

移及其与癌症侵袭和转移相关的过程中起重要作用。PPP1CB缺失会对核完整性产生负面影响, 导致核断裂、核膜破裂、核隔室屏障丧失和基因组不稳定。研究<sup>[41]</sup>表明: PPP1CB在PAAD组织中的表达水平高于癌旁组织, 小干扰RNA (small interfering RNA, siRNA) 敲低PPP1CB可明显降低PAAD细胞的迁移和侵袭能力。因此, PPP1CB可以作为预后不良的独立预测因子, 具有早期诊断PAAD的潜力。

#### 2.5 PP1不同功能亚基对其他癌发生发展的影响

**2.5.1 肝癌** 核抑制蛋白磷酸酶1 (nuclear inhibitor of protein phosphatase 1, NIPP1) 由PPP1R8编码, 是PP1核抑制剂, 也是PP1的保守调控亚基。通过与PP1结合调节磷酸化蛋白的去磷酸化过程。NIPP1可能在DNA损伤信号传导中发挥作用, 通过PP1和NIPP1的融合表达诱导DNA损伤, 包括双链断裂。研究<sup>[42]</sup>显示: NIPP1的缺失导致部分细胞过度增殖, 但同时也可抑制化学诱导的小鼠肝癌。NIPP1缺失增强了DNA损伤应答, 并增加DNA修复蛋白的表达, 从而降低对致癌物质引起的DNA损伤的敏感性。提示NIPP1是DNA修复的抑制因子, 可能成为新的癌症预防和治疗的靶点。

**2.5.2 子宫内膜癌** PPP1R14B通过抑制PP1调节细胞生长和细胞周期以及促进细胞凋亡的功能, 可能进一步导致肿瘤细胞的增殖、转移和侵袭。DENG等<sup>[43]</sup>研究显示: PPP1R14B在肿瘤细胞中是一种与免疫浸润相关的诊断性分子标志物。XIANG等<sup>[44]</sup>应用子宫内膜癌HEC-1-A细胞系证实PPP1R14B敲低可抑制AKT信号通路的激活, 从而抑制细胞增殖, 诱导细胞死亡。PPP1R14B的高表达可能与子宫内膜癌患者基因突变和肿瘤增殖、侵袭和转移有关。研究<sup>[45]</sup>表明: PPP1R14B与中间丝相关通路呈负相关关系, 中间丝可以抑制子宫内膜癌的转移和侵袭。因此, PPP1R14B可能成为子宫内膜癌的一个独立预后危险因素, 在临床实践中可以作为诊断和预后的标志物。

**2.5.3 EC和结直肠癌** PPP1R12B在细胞周期信号通路中明显富集, 细胞周期信号通路功能障碍与肿瘤进展有关。PPP1R12B可能通过介导细胞周期信号通路在EC细胞中发挥调控作用。PPP1R12B通过A解聚素和金属蛋白酶及血小板反应蛋白基序 (A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs, ADAMTS9) -AS2/miR-

196b-5p/PPP1R12B/细胞周期途径轴抑制 EC 恶性进展, ADAMTS9-AS2 通过吸附 miR-196b-5p 下调 PPP1R12B, 抑制 EC 恶性进展<sup>[46]</sup>。提示 PPP1R12B 可能具有促进 EC 恶性进展的作用。在结直肠癌中伪足富非典型激酶 1 (pseudopodium enriched atypical kinase 1, PEAK1)-PPP1R12B 轴通过使生长因子受体结合蛋白 2 (growth factor receptor-bound protein 2, Grb2) /PI3K/AKT 信号通路失活抑制结直肠癌的发生和转移, PPP1R12B 敲低可消除 PEAK1 介导的肿瘤抑制作用<sup>[47]</sup>。PPP1R12B 增强 PEAK1 对结直肠癌细胞生物学行为和信号激活的抑制作用, 在结直肠癌组织中表达下调, 可能抑制结直肠癌细胞的增殖和侵袭。PPP1R12B 是一个有应用前景的抗癌治疗靶点, 可能为结直肠癌的治疗提供一种新的策略。

#### 2.5.4 胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM)

PPP1CA 是 GBM 的预后标志物, 也与 GBM 生存预后有关, 通过沉默驱动蛋白家族成员 18A (kinesin family member 18A, KIF18A) 与 PPP1CA 相互作用可以抑制细胞增殖, 诱导 G<sub>2</sub>/M 细胞周期阻滞, 抑制 GBM 细胞的迁移和侵袭。KIF18A 与 PPP1CA 相互作用可促进 GBM 细胞的增殖、周期阻滞、迁移和侵袭。然而, PPP1CA 过表达可抵消 KIF18A 敲低对 GBM 细胞增殖、细胞周期阻滞、迁移和侵袭的抑制作用, 提示 PPP1CA 可能在 GBM 中发挥致癌作用<sup>[48]</sup>。PPP1CA 可能是治疗 GBM 潜在的靶点, 有望为 GBM 患者的治疗提供新的选择。

### 3 PP1 抑制剂

PP1 抑制剂包括内源性抑制剂和外源性抑制剂。内源性抑制剂 I-1 (PPP1R1A)、DARPP32 (PPP1R1B)、I-2 (PPP1R2)、CPI-17 (PPP1R14A)、磷酸异构酶 1 (phosphate isomerase-1, PHI-1)、PPP1R14C 和鸟苷酸结合蛋白 1 (guanylate binding protein 1, GBP1) (PPP1R14B) 均含有 PP1 抑制区。I-1、CPI-17 和 PHI-1 在其 PP1 抑制结构域磷酸化后转化为有效的 PP1 抑制剂。I-2 在无磷酸化的情况下具有抑制作用<sup>[49]</sup>。HSP20 在体内对 PP1 有抑制功能。外源性抑制剂主要包括花萼海绵诱癌素 A、冈田酸、微囊藻毒素、硫藤霉素和斑蝥素, 大部分为水生生物分泌的天然毒素。通过与疏水沟槽和部分催化中心相互作用, 与底物结合并水解, 进而发挥其对 PP1 活性的抑制作用<sup>[50]</sup>。相关抑制剂常用于分析基于去磷酸化机制的细胞功能和信号通

路, 此类化合物对人类的健康具有潜在危害, 可能致癌和导致基因突变。因此, 内源性 PP1 抑制剂作为抗癌药物在临床应用上首选。

### 4 结论

PP1 是调节细胞生长、细胞周期和细胞凋亡的重要蛋白。由于 PP1 参与了与癌症相关的细胞过程, 调控 PP1 活性被认为是一种潜在的治疗癌症的方法。靶向 PP1 已被尝试应用于治疗心力衰竭和神经系统疾病在内的多种疾病。靶向 PP1 全酶具有巨大的应用潜力, PP1 及其复合物已被认为是潜在的药物靶标。目前, 已经开发出破坏或稳定各种癌症类型的不同 PP1 复合物, 可抑制疾病进展。相较于传统化疗的广谱细胞毒性, 靶向特定 PP1 复合物能够提供更高的底物选择性和细胞定位特异性, 从而显著降低非靶向毒性风险。开发影响 PP1 与调节蛋白之间相互作用或调节 PP1 特定全酶的特异性抑制剂或激活剂, 是一种具有应用前景的抑制肿瘤持续生长和生存的方法。

#### 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:

郭文秀参与论文选题、资料收集和论文撰写, 张慧灵参与资料整理和论文审校, 孟峻参与论文撰写指导和论文审校。

#### [参考文献]

- [1] SCHMID P, ABRAHAM J, CHAN S, et al. Capivasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel As first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer: the PAKT trial[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(5): 423-433.
- [2] MOURA M, CONDE C. Phosphatases in mitosis: roles and regulation[J]. *Biomolecules*, 2019, 9(2): 55.
- [3] GUZMAN F, FAZELI Y, KHUU M, et al. Retinoblastoma tumor suppressor protein roles in epigenetic regulation[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(10): 2807.
- [4] FELGUEIRAS J, JERÓNIMO C, FARDILHA M. Protein phosphatase 1 in tumorigenesis: is it worth a closer look? [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1874(2): 188433.
- [5] LIU Y S, CHANG Y C, KUO W W, et al. Inhibition of protein phosphatase 1 stimulates noncanonical ER stress eIF2 $\alpha$  activation to enhance fisetin-induced

- chemosensitivity in HDAC inhibitor-resistant hepatocellular carcinoma cells[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(7): 918.
- [6] JIAN Y T, KONG L Z, XU H Y, et al. Protein phosphatase 1 regulatory inhibitor subunit <sup>14</sup>C promotes triple-negative breast cancer progression *via* sustaining inactive glycogen synthase kinase 3 beta[J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(1): e725.
- [7] CHEN S P, YANG M, YANG H K, et al. Identification and validation of a 9-gene signature for the prognosis of ovarian cancer by integrated bioinformatical analysis[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(19): 1059.
- [8] XU H K, MAO J Y, YANG X D, et al. AMP-activated protein kinase family member 5 is an independent prognostic indicator of pancreatic adenocarcinoma: a study based on The Cancer Genome Atlas[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(5): 4329-4339.
- [9] YANG L J, GAO L, GUO Y N, et al. Upregulation of microRNA miR-141-3p and its prospective targets in endometrial carcinoma: a comprehensive study [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 2941-2956.
- [10] ZOU Z H, LIU R, LIANG Y K, et al. Identification and validation of a *PPP1R12A*-related five-gene signature associated with metabolism to predict the prognosis of patients with prostate cancer [J]. *Front Genet*, 2021, 12: 703210.
- [11] DI FIORE R, D'ANNEO A, TESORIERE G, et al. RB1 in cancer: different mechanisms of RB1 inactivation and alterations of pRb pathway in tumorigenesis[J]. *J Cell Physiol*, 2013, 228(8): 1676-1687.
- [12] FERREIRA M, BEULLENS M, BOLLEN M, et al. Functions and therapeutic potential of protein phosphatase 1: Insights from mouse genetics [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2019, 1866(1): 16-30.
- [13] TERRAK M, KERFF F, LANGSETMO K, et al. Structural basis of protein phosphatase 1 regulation[J]. *Nature*, 2004, 429(6993): 780-784.
- [14] MARTIN S G, ZHANG S W, YANG S, et al. Dopamine and cAMP-regulated phosphoprotein 32kDa (DARPP-32), protein phosphatase-1 and cyclin-dependent kinase 5 expression in ovarian cancer [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(16): 9165-9175.
- [15] OHKURA H, YANAGIDA M. S. *Pombe* gene *sds22+* essential for a midmitotic transition encodes a leucine-rich repeat protein that positively modulates protein phosphatase-1[J]. *Cell*, 1991, 64(1): 149-157.
- [16] JIANG Y, SCOTT K L, KWAK S J, et al. *Sds22*/PP1 links epithelial integrity and tumor suppression *via* regulation of myosin II and JNK signaling [J]. *Oncogene*, 2011, 30(29): 3248-3260.
- [17] PAUL D, BARGALE A B, RAPOLE S, et al. Protein phosphatase 1 regulatory subunit SDS22 inhibits breast cancer cell tumorigenesis by functioning as a negative regulator of the AKT signaling pathway[J]. *Neoplasia*, 2019, 21(1): 30-40.
- [18] SAINI K S, LOI S, DE AZAMBUJA E, et al. Targeting the PI3K/AKT/mTOR and Raf/MEK/ERK pathways in the treatment of breast cancer [J]. *Cancer Treat Rev*, 2013, 39(8): 935-946.
- [19] LIAO L, ZHANG Y L, DENG L, et al. Protein phosphatase 1 subunit PPP1R14B stabilizes STMN1 to promote progression and paclitaxel resistance in triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2023, 83(3): 471-484.
- [20] HORVÁTH D, TAMÁS I, SIPOS A, et al. Correction: Myosin phosphatase and RhoA-activated kinase modulate neurotransmitter release by regulating SNAP-25 of SNARE complex[J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0179296.
- [21] 李菁, 彭生, 翁浩. 经皮自控电刺激耳神门穴对乳腺癌术后疼痛及恶心、呕吐的影响[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2024, 45(1): 100-105.
- [22] SUN H Z, OU B C, ZHAO S L, et al. USP11 promotes growth and metastasis of colorectal cancer *via* PPP1CA-mediated activation of ERK/MAPK signaling pathway[J]. *EBioMedicine*, 2019, 48: 236-247.
- [23] KOTTECHA S, LEBOT M N, SUKKARN B, et al. Dopamine and cAMP-regulated phosphoprotein 32 kDa (DARPP-32) and survival in breast cancer: a retrospective analysis of protein and mRNA expression[J]. *Sci Rep*, 2019, 9: 16987.
- [24] ZHANG Y X, ZHEN F, SUN Y, et al. Single-cell RNA sequencing reveals small extracellular vesicles derived from malignant cells that contribute to angiogenesis in human breast cancers[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 570.
- [25] BEAVER C M, AHMED A, MASTERS J R. Clonogenicity: holoclones and meroclones contain stem cells[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e89834.
- [26] VERDUGO-SIVIANES E M, CARNERO A. SPINOPHILIN: a multi-layer tumor suppressor [J]. *Genes Dis*, 2022, 10(1): 187-198.
- [27] ZHANG W, SHANG S, YANG Y Y, et al. Identification of DNA methylation-driven genes by integrative analysis of DNA methylation and

- transcriptome data in pancreatic adenocarcinoma[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(4): 2963-2972.
- [28] DANG M, ARMBRUSTER N, MILLER M A, et al. Regulated ADAM17-dependent EGF family ligand release by substrate-selecting signaling pathways [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(24): 9776-9781.
- [29] CAO H J, WANG Z Q, WANG Y, et al. PPP1R14D promotes the proliferation, migration and invasion of lung adenocarcinoma *via* the PKC $\alpha$ /BRAF/MEK/ERK signaling pathway[J]. *Int J Oncol*, 2022, 61(6): 153.
- [30] BOLLEN M, PETI W, RAGUSA M J, et al. The extended PP1 toolkit: designed to create specificity [J]. *Trends Biochem Sci*, 2010, 35(8): 450-458.
- [31] ZHUO X L, CHEN L, LAI Z W, et al. Protein phosphatase 1 regulatory subunit 3G (PPP1R3G) correlates with poor prognosis and immune infiltration in lung adenocarcinoma[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 8336-8346.
- [32] ZHOU N N, LUO P, WEN Y, et al. Immune cell infiltration is a strong prognostic indicator in surgical resection of SCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(10): e242-e243.
- [33] BARRA F, EVANGELISTI G, FERRO DESIDERI L, et al. Investigational PI3K/AKT/mTOR inhibitors in development for endometrial cancer [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2019, 28(2): 131-142.
- [34] ALAM S K, WANG L, ZHU Z, et al. IKK $\alpha$  promotes lung adenocarcinoma growth through ERK signaling activation *via* DARPP-32-mediated inhibition of PP1 activity[J]. *NPJ Precis Oncol*, 2023, 7(1): 33.
- [35] QIAO Y N, HE W Q, CHEN C P, et al. Myosin phosphatase target subunit 1 (MYPT1) regulates the contraction and relaxation of vascular smooth muscle and maintains blood pressure[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(32): 22512-22523.
- [36] MUÑOZ-GALVÁN S, FELIPE-ABRIO B, VERDUGO-SIVIANES E M, et al. Downregulation of MYPT1 increases tumor resistance in ovarian cancer by targeting the Hippo pathway and increasing the stemness[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 7.
- [37] WU H, ZHAO X B, WANG J, et al. Circular RNA CDR1as alleviates cisplatin-based chemoresistance by suppressing miR-1299 in ovarian cancer [J]. *Front Genet*, 2022, 12: 815448.
- [38] ZHAO Y S, ZHENG R Y, CHEN J, et al. CircRNA CDR1as/miR-641/HOXA9 pathway regulated stemness contributes to cisplatin resistance in non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 289.
- [39] TIWARI A, TASHIRO K, DIXIT A, et al. Loss of HIF1A from pancreatic cancer cells increases expression of PPP1R1B and degradation of p53 to promote invasion and metastasis[J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(5): 1882-1897.e5.
- [40] ZHU Y X, KOSMACEK E A, CHATTERJEE A, et al. MnTE-2-PyP suppresses prostate cancer cell growth *via* H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(6): 490.
- [41] HU L Y, XU H K, WANG X G, et al. The expression and clinical prognostic value of protein phosphatase 1 catalytic subunit beta in pancreatic cancer [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 2763-2778.
- [42] VERBINNEN I, BOENS S, FERREIRA M, et al. Enhanced DNA-repair capacity and resistance to chemically induced carcinogenesis upon deletion of the phosphatase regulator NIPP1[J]. *Oncogenesis*, 2020, 9(3): 30.
- [43] DENG M X, PENG L, LI J M, et al. PPP1R14B is a prognostic and immunological biomarker in pan-cancer[J]. *Front Genet*, 2021, 12: 763561.
- [44] XIANG N, CHEN T, ZHAO X L, et al. *In vitro* assessment of roles of PPP1R14B in cervical and endometrial cancer[J]. *Tissue Cell*, 2022, 77: 101845.
- [45] HE K, WANG T W, HUANG X M, et al. PPP1R14B is a diagnostic prognostic marker in patients with uterine corpus endometrial carcinoma [J]. *J Cell Mol Med*, 2023, 27(6): 846-863.
- [46] CHEN Z, TANG W J, YE W W, et al. ADAMTS9-AS2 regulates PPP1R12B by adsorbing miR-196b-5p and affects cell cycle-related signaling pathways inhibiting the malignant process of esophageal cancer[J]. *Cell Cycle*, 2022, 21(16): 1710-1725.
- [47] DING C B, TANG W D, WU H L, et al. The PEAK1-PPP1R12B axis inhibits tumor growth and metastasis by regulating Grb2/PI3K/Akt signalling in colorectal cancer[J]. *Cancer Lett*, 2019, 442: 383-395.
- [48] YANG J, ZHANG Q R, YANG Z Y, et al. KIF18A interacts with PPP1CA to promote the malignant development of glioblastoma[J]. *Exp Ther Med*, 2023, 25(4): 154.
- [49] YU Y H, ZHANG Y H, DING Y Q, et al. microRNA-99b-3p promotes angiotensin II-induced cardiac fibrosis in mice by targeting GSK-3 $\beta$ [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(5): 715-725.
- [50] KIRKBRIDE J A, NILSSON G Y, KIM J I, et al. PHI-1, an endogenous inhibitor protein for protein phosphatase-1 and a pan-cancer marker, regulates raf-1 proteostasis[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(12): 1741.