

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2013.03.022

## 磷脂酰乙醇胺结合蛋白 1 在肿瘤中作用的研究进展

### Research advance on effects of phosphatidylethanolamine-binding protein 1 in tumors

楼剑洲 综述;王晓健 审阅(浙江大学免疫研究所,浙江 杭州 310058)

**[摘要]** 磷脂酰乙醇胺结合蛋白 1 (phosphatidylethanolamine-binding protein, PEBP1) 广泛表达于多种生物中,具有重要的生理学功能。PEBP1 可以与 Raf-1 结合,从而抑制 MAPK 信号转导通路,并参与对 G 蛋白偶联受体、NF- $\kappa$ B 和 GSK3 $\beta$  等多条信号通路的调控。近年来的研究发现,PEBP1 在肿瘤中发挥重要作用,PEBP1 通过 TNF- $\alpha$ , FasL (Fas ligand) 和 TNF 相关的凋亡诱导配体 (TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL) 等死亡配体促进肿瘤细胞的凋亡,同时 PEBP1 作为肿瘤转移的抑制基因,在肿瘤组织中表达较正常组织明显减少,因而 PEBP1 也成为一个新的肿瘤标志物。此外,PEBP1 通过调控 MAPK 和 NF- $\kappa$ B 等信号通路,影响细胞的分化以及细胞分裂和基因组稳定性。本文就 PEBP1 在肿瘤研究中的一些最新研究进展作一综述。

**[关键词]** 磷脂酰乙醇胺结合蛋白 1;肿瘤;转移;凋亡

**[中图分类号]** R730.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2013)03-0376-05

磷脂酰乙醇胺结合蛋白 (phosphatidylethanolamine-binding protein, PEBP) 是 Bernier 等<sup>[1]</sup> 从牛脑中分离纯化得到的相对分子质量为 23 000 的胞质可溶性蛋白质,因其与磷脂酰乙醇胺 (phosphatidylethanolamine, PE) 具有较高的亲和力,而被命名为磷脂酰乙醇胺结合蛋白。PEBP 是一类进化上高度保守的小分子蛋白,主要分布在细胞质和细胞膜上,其成员在果蝇 (*Drosophila melanogaster*)、酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*)、疟疾寄生虫 (*Plasmodium falciparum*)、线虫 (*Toxocara canis*)、金鱼草 (*Antirrhinum*)、拟南芥 (*Arabidopsis thaliana*) 和不同哺乳动物组织中均有表达。PEBP 家族成员包括在人类中广泛表达的 hPEBP1 和 hPEBP4, 在鼠中广泛表达的 mPEBP1、睾丸中特异表达的 mPEBP2 和视网膜神经节细胞特异表达的 mPEBP4。1999 年 Yeung 等<sup>[2]</sup> 发现 PEBP1 能与 Raf-1 结合,从而抑制 Raf-1/MEK/ERK 信号通路,因此,PEBP1 又称为 Raf-1 激酶抑制蛋白 (Raf-1 kinase inhibitory protein, RKIP)。随后研究发现,PEBP1 还可调控 NF- $\kappa$ B 信号通路<sup>[3]</sup>、G 蛋白偶联受体信号通路<sup>[4]</sup> 和 GSK3 $\beta$  信号通路<sup>[5]</sup>。作为几个关键信号通路中的调节分子,PEBP1 在细胞中影响很多生物学功能,包括神经元发育,哺乳动物精子形成,细胞凋亡、分化、运动;同时 PEBP1 在肿瘤中发挥重要作用,包括肿瘤转移、凋亡、分化与迁移、肿瘤细胞的分裂及基因组的稳定性等。

## 1 PEBP1 与肿瘤相关的信号通路

### 1.1 PEBP1 与 Raf-1/MEK/ERK 信号通路

Raf-1/MEK/ERK 信号通路存在于各种细胞,参

与调节细胞生长、分化、增殖和凋亡。Yeung 等<sup>[2]</sup> 的研究表明,PEBP1 通过与 MEK 结合,使 Raf-1 从 Raf-1-MEK 复合物上脱离,竞争性抑制 Raf-1 对 MEK 的磷酸化,从而阻断 MAPK 下游信号通路转导。PEBP1 通过设定 Raf-1 活化阈值调节 Raf-1/MEK/ERK 信号通路。但 Trakul 等<sup>[6]</sup> 提出,PEBP1 通过与 Raf-1 的结合,阻止 p21 小 GTP 酶活化激酶 (p21-activated kinase, PAK) 和 Src (sarcoma) 对 Raf-1 上 Ser338 和 Tyr341 的磷酸化而抑制 Raf-1 的活化。在黑素瘤中,PEBP1 能与 B-Raf 特异性结合,抑制 B-Raf 的激酶活性,且不依赖于对 Raf-1 的抑制作用<sup>[7]</sup>。另外,蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 可通过磷酸化 PEBP1 (Ser-153) 使后者从 Raf-1 上分离,从而减弱 PEBP1 对 Raf/MEK/ERK 信号通路的抑制<sup>[8]</sup>。以上研究表明,PEBP1 对 Raf 的调节可能是一个复杂的过程,需几种蛋白共同作用来完成。

### 1.2 PEBP1 与 G 蛋白偶联受体信号通路

PEBP1 对 G 蛋白偶联受体信号通路起到正向调节作用。G 蛋白偶联受体激酶 2 (G-protein-coupled receptor kinase 2, GRK-2) 是 G 蛋白偶联受体 (G-protein-coupled receptor, GPCR) 的负反馈抑制

**[基金项目]** 浙江省重大科技专项重点社会发展项目 (No. 2009c13018)。Project supported by the Major Projects on Science and Technology Foundation for Development of Society of Zhejiang Province (No. 2009c13018)

**[作者简介]** 楼剑洲 (1988 - ), 男, 硕士生, 主要从事分子肿瘤学和固有免疫方面的研究。E-mail: justljz@gmail.com

**[通信作者]** 王晓健 (Wang Xiaojian, corresponding author), E-mail: wangxiaojian@cad.zju.edu.cn

蛋白,使活化的 GPCR 发生磷酸化,导致其从 G 蛋白上解离并内化,从而阻断信号通路转导。当 GPCR 活化后,PKC 使 PEBP1( Ser-153 )发生磷酸化,活化的 PEBP1 从 Raf-1 上分离,与 GRK-2 的氨基末端结合抑制 GRK-2 的活性。最近,Deiss 等<sup>[9]</sup>证实,磷酸化的 PEBP1( Ser-153 )形成同源 PEBP1 二聚体,此二聚体与 Raf-1 的亲合力较低,而对 GRK-2 有较高亲和性,二聚体 PEBP1 抑制 Raf-1 信号通路,同时促进与 GRK-2 的结合以及对 GRK-2 的抑制,增强 GPCR 信号通路,所以 PEBP1 二聚体的形成是信号从 Raf-1 转变到 GRK-2 的决定因素。以上研究揭示,PEBP1 作为环境感受器,通过特殊位点的磷酸化及二聚化来增强 GPCR 信号转导通路。

### 1.3 PEBP1 与 NF- $\kappa$ B 信号通路

Yeung 等<sup>[2]</sup>证实 PEBP1 可与 NF- $\kappa$ B 上游分子 NF- $\kappa$ B 诱导激酶( NF- $\kappa$ B inducing kinase, NIK ), TGF- $\beta$  激活激酶 1( TGF- $\beta$  activated kinase 1, TAK1 ), I $\kappa$ B 激酶- $\alpha$ ( I $\kappa$ B kinase  $\alpha$ , IKK $\alpha$ )和 IKK $\beta$  结合,形成一个复合物,促进 I $\kappa$ B 的磷酸化,抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路的活化。随后 Tang 等<sup>[10]</sup>发现,在 TNF- $\alpha$  或 IL-1 $\beta$  的刺激下,干扰 PEBP1 能降低 I $\kappa$ B、IKK $\alpha$ / $\beta$  和 TAK1 的磷酸化,减少 TAK1、肿瘤坏死因子受体相关因子 6( TNF receptor associated factor 6, TRAF6 )和白介素 1 受体相关激酶( interleukin-1 receptor-associated kinase, IRAK )的泛素化。在 IL-1 $\beta$  刺激下,PEBP1 与 TAK1、TRAF6 和 IKK $\alpha$ / $\beta$  结合,作为支架蛋白招募 TRAF6,促进 IKK 复合物的活化。此外,PEBP1 敲除能降低 I $\kappa$ B、A20 和圆柱瘤基因( cylindromatosis, CYLD )等 NF- $\kappa$ B 抑制性蛋白的合成和表达,促进 NF- $\kappa$ B 信号通路。Snail 可在转录起始阶段抑制 PEBP1 的转录,而 NF- $\kappa$ B 能正向调节 Snail 的转录活性,从而存在 PEBP1/NF- $\kappa$ B/Snail 环形信号通路,此环路对调节肿瘤细胞的上皮细胞间质转变( epithelial-mesenchymal transition, EMT)、免疫耐受、凋亡敏感性具有重要作用<sup>[11-13]</sup>。

### 1.4 PEBP1 与 GSK3 $\beta$ 信号通路

GSK3 $\beta$  可负调控 Wnt 通路,抑制细胞周期调节蛋白 D1 活化和肿瘤形成。Al-mulla 等<sup>[5]</sup>发现,PEBP1 能与 GSK3 $\beta$  结合,从而维持其活性形式以及蛋白的稳定性。干扰 PEBP1 表达后,在氧化应激条件下,p38 活化增加,使 GSK3 $\beta$  的抑制位点 T390 发生磷酸化,降低 GSK3 $\beta$  活性,进而活化细胞周期调节蛋白 D1、 $\beta$ -catenin、Snail、Slug,最终促进上皮细胞向间充质细胞转变。在人直肠癌细胞中,PEBP1 与 GSK3 $\beta$  的表达呈现正相关。以上的研究提示,

PEBP1 通过 GSK3 $\beta$  信号通路来发挥其生物学功能。

## 2 PEBP1 在肿瘤中的生物学作用

### 2.1 PEBP1 促进肿瘤细胞凋亡

抗病毒/细胞毒(性)T 细胞通过颗粒酶-穿孔素和死亡配体引起靶细胞坏死和凋亡,从而发挥杀伤作用。死亡配体包括 TNF- $\alpha$ 、FasL( Fas ligand )和 TNF 相关的凋亡诱导配体( TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL )。研究<sup>[11]</sup>发现,使用 NF- $\kappa$ B 抑制剂可增强肿瘤细胞对 TRAIL 的敏感性,其机制是通过抑制 NF- $\kappa$ B 活性,使下游 Snail 表达下降,从而上调 PEBP1 的表达,而 PEBP1 又能抑制 NF- $\kappa$ B 活化,通过 PEBP1/NF- $\kappa$ B/Snail 环形信号通路,增强细胞毒(性)T 细胞的杀伤作用。在非获得性免疫缺陷综合征相关的淋巴瘤( non-ARL, acquired immunodeficiency syndrome ( AIDS )-related lymphoma )中使用 CD20 单抗 LFB-R603,可上调促凋亡因子 PEBP1 的表达,抑制抗凋亡因子 Snail 的表达,抑制 NF- $\kappa$ B 活化,TRAIL 介导的细胞凋亡明显增强。此外,LFB-R603 还影响 PTEN 和 PI3K-AKT 信号通路<sup>[14]</sup>。在前列腺癌和黑素瘤细胞系中过表达 PEBP1 后,可通过抑制 YY1( Yin Yang 1 )及上调死亡受体 5( death receptor 5, DR5 )表达而增加 TRAIL 诱导的细胞凋亡<sup>[15]</sup>,因此,PEBP1 可作为免疫监视基因,通过调控 PEBP1/NF- $\kappa$ B/Snail/PTEN/AKT 循环通路,增加肿瘤对于细胞毒药物的敏感性,促进肿瘤的凋亡,而当 PEBP1 表达降低或者缺失时,则会导致肿瘤逃避机体免疫细胞的杀伤作用。

作为胃癌的一个主要诱因,幽门螺杆菌感染了全球半数人口,但其与胃癌之间的具体机制并不明确。最新研究<sup>[16]</sup>发现,PEBP1 对幽门螺杆菌感染的胃上皮细胞的凋亡具有重要作用。幽门螺杆菌能促进 PEBP1( Ser153 )磷酸化,磷酸化的 PEBP1 进入细胞核,活化自身的转录,导致细胞凋亡。幽门螺杆菌能促进蛋白酶体介导的非磷酸化 PEBP1 的降解以及 PEBP1 转录抑制因子 Snail 的表达。此研究表明,幽门螺杆菌能通过多种途径利用 PEBP1 促进感染细胞的凋亡,也阐明了幽门螺杆菌导致胃癌的一个可能机制。

类黄酮香蜂草苷能上调 PEBP1 的表达,从而降低细胞周期蛋白 cyclin D1、细胞周期依赖性蛋白激酶 4( cyclin-dependent kinase 4, CDK4 )和 cyclin B1 的表达,促进神经细胞瘤 G<sub>2</sub>/M 阻滞,同时伴随神经细胞瘤发病相关重要蛋白 N-myc 的表达降低,从而促进神经细胞瘤的凋亡<sup>[17]</sup>。在高转移性鼻咽癌

细胞系 5-8F 中, 过表达 PEBP1 可通过 *Raf-1/MEK/ERK* 信号通路, 增加细胞对放射的敏感性, 促进 G<sub>2</sub>/M 细胞周期阻滞和凋亡<sup>[18]</sup>, 从而表明诱导凋亡信号通路的重要效应物 PEBP1 可作为肿瘤患者化疗及放疗后的预后标志。

PEBP1 在细胞副凋亡( para-apoptosis )过程中发挥抑制作用<sup>[19]</sup>。细胞副凋亡过程蛋白组学分析表明, PEBP1 蛋白表达水平降低; 进一步发现 PEBP1 可通过抑制 JNK 的磷酸化对细胞副凋亡发挥抑制作用, 但 MAPK 的磷酸化水平不受影响。表明 PEBP1 在细胞的副凋亡过程发挥重要作用, 同时也为副凋亡的鉴别以及研究提供了重要参考。

## 2.2 PEBP1 抑制肿瘤转移

Jia 等<sup>[20]</sup>利用免疫组织化学和 Western blotting 法分析了 55 例胃癌组织和癌旁正常胃黏膜组织, 研究发现, 在癌旁正常胃黏膜组织中可检测到 PEBP1 表达, 而胃癌组织中却检测不到其表达, 并且随着病理分期( pathological tumor, node, metastasis-classification, pTNM )增加, 肿瘤侵袭程度增强, PEBP1 蛋白的表达不断降低。在人胃癌细胞系 MKN45 中过表达 PEBP1 后, 肿瘤细胞的侵袭和转移能力降低; 另外, 在乳腺癌、甲状腺癌、结肠直肠癌、肝癌、皮肤 B 细胞淋巴瘤、胃腺癌、鼻咽癌、胃肠间质瘤、肝外胆管癌、胰腺导管腺癌、胆囊癌中均证实, PEBP1 作为转移抑制基因在多种肿瘤中能减少原发肿瘤中的血管浸润, 降低肿瘤细胞体外侵袭能力, 减少体内转移灶的形成。研究<sup>[21-23]</sup>发现, 在一些肿瘤的恶性发展和转移过程中, PEBP1 的表达量会随之减低, 包括贲门腺癌、食管癌、急性单核细胞性白血病等。对 86 例肺鳞状细胞癌样本进行分析发现, 在癌组织和转移淋巴结组织中, PEBP1 和 E-cadherin 表达量比正常组织和未转移癌组织低, 同时晚期( III、IV 期)患者 PEBP1 和 E-cadherin mRNA 水平低于早期( I、II 期)患者<sup>[24]</sup>。306 例子宫内膜癌临床组织样本中, PEBP1 在非癌组织中表达较高, 而在癌组织中表达很低<sup>[25]</sup>。PEBP1 的丢失可能是导致肿瘤转移的一个潜在机制。PEBP1 作为肿瘤转移的抑制基因, 其表达与肿瘤的形成、转移密切相关, 但与患者的年龄、性别无关, 同时其表达不依赖已知的一些诊断标记物, 因而 PEBP1 也成为一个新的肿瘤诊断标志物。

PEBP1 的表达量与肿瘤的发展相关, 而许多因素又导致 PEBP1 表达降低。Guo 等<sup>[26]</sup>在对胃贲门腺癌研究发现, 癌组织中 PEBP1 的启动子区域超甲基化修饰频率( 62.1% )明显高于邻近正常组织( 4.1% ), 并且其频率与 pTNM 分级、组织分化程度、

侵袭深度、淋巴结转移、远距离转移、复发和家族史相关。Guo 等<sup>[26]</sup>的研究表明, PEBP1 的异常甲基化可能是导致 PEBP1 表达降低和丢失的机制之一。而 PEBP1 的甲基化也可以与 PEBP1 表达一起作为胃贲门腺癌的临床诊断标记物。此外, Zhang 等<sup>[27]</sup>发现, PEBP1 是雄激素的一个重要靶基因, 雄激素介导雄激素受体与 PEBP1 的启动子结合, 促进 PEBP1 的转录, 该研究首次发现 PEBP1 的表达受到内分泌激素的调节, 也揭示了前列腺癌组织中 PEBP1 的低表达可能与雄激素存在一定关系。在乳腺癌和前列腺癌临床样本中, Zeste 基因增强子同源物 2( enhancer of zeste homolog 2, EZH2 )与 PEBP1 的表达呈现负相关。Ren 等<sup>[28]</sup>进而研究发现, EZH2 通过对 PEBP1 启动子进行组蛋白修饰( H3-K27-me3 和 H3-K9-me3 ), 抑制 PEBP1 的转录, 促进肿瘤的侵袭和转移。

MicroRNA( miRNA )在介导 PEBP1 的异常表达过程中也发挥了一定的作用。miRNA-224 直接作用于 PEBP1 的 3'-UTR 区, 降解 PEBP1 mRNA, 抑制 PEBP1 的表达。人乳腺癌细胞系的研究<sup>[29]</sup>发现, miRNA-224 的表达上调, 能促进乳腺癌细胞株的转移, 特别是高侵袭性细胞株 MDA-MB-231。相反, 高浓度的一氧化氮( nitric oxide, NO )能诱导 PEBP1 的表达, 抑制 NF- $\kappa$ B 活化, 抑制 Snail 表达, 从而抑制肿瘤细胞 EMT<sup>[30]</sup>。对人前列腺转移细胞系使用 NO 供体能抑制 EMT, 并且逆转其间( 充 )质表型和侵袭能力。因此, 对 PEBP1 表达及其机制的深入研究, 将为选用合适的治疗策略来抑制转移、提高治疗效果提供新的思路与方法。

细胞迁移是胚胎形成和许多生理、疾病阶段中的重要过程, 也是肿瘤转移中的关键步骤。PEBP1 在胎盘的绒毛状细胞滋养层和合胞体滋养层中广泛表达。在妊娠前期 3 个月, 细胞滋养层细胞系 HTR-8/SV 中使用 PEBP1 抑制剂, 能降低 ERK 磷酸化, 从而影响其迁移能力。作为重要的调节因子, PEBP1 还能通过 GRK2 和 NF- $\kappa$ B 信号通路正向调节细胞的迁移<sup>[31]</sup>。在前列腺癌中, PEBP1 能下调金属蛋白酶( MMP-2 和 MMP-9 )、cathepsin B、E-cadherin 和尿纤溶酶原激活物( urinary plasminogen activator, uPA )的表达和活性, 从而影响细胞对胞外基质的降解, 抑制肿瘤迁移、侵袭和转移<sup>[32]</sup>。在神经胶质瘤中 PEBP1 表达降低, 促进肿瘤细胞生存和迁移, 但不影响其增殖和血管发生。研究<sup>[33]</sup>也证实, PEBP1 作为独立的预后标记物, 其低表达与神经胶质瘤高恶性行为和患者低存活率相关, 可成为神经胶质瘤患者个性化治疗的一个标记物。肝脏星形细胞在肝纤维化和肝硬化过程中发挥

重要作用。在活化的肝脏星形细胞中,PEBP1 表达下降,PEBP1、Raf-1 和 ERK 的磷酸化增加,因而,PEBP1 能通过抑制 *ERK/MAPK* 通路,阻断肝脏星形细胞的扩增,同时促进肝脏星形细胞的迁移和伤口闭合<sup>[34]</sup>。

### 2.3 PEBP1 与细胞分化

PEBP1 通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路,参与调节巨噬细胞和树突状细胞的分化。在巨噬细胞和树突状细胞成熟过程中,PEBP1 表达量逐渐增加。在 THP-1 细胞中过表达 PEBP1,能减少细胞核中 NF- $\kappa$ B 亚基 p65 的数量,同时可诱导巨噬细胞标记物 CD11c 和 CD36 的表达<sup>[35]</sup>。利用免疫组织化学比较正常皮肤组织和具有不同分化能力的皮肤癌组织,PEBP1 表达于正常皮肤的已分化棘层和颗粒层,但在表皮的基底层和未分化肿瘤中不表达<sup>[36]</sup>。利用 CaCl<sub>2</sub> 刺激人表皮角蛋白细胞后,细胞体积增大而变扁平,PEBP1 的表达增加,磷酸化 ERK 水平降低,总 ERK 水平不变,并且细胞增殖受到抑制,表明 PEBP1 通过降低 ERK 的磷酸化水平抑制细胞的扩增并诱导角质形成细胞的分化。另外,Zhu 等<sup>[24]</sup>的研究发现,PEBP1 能抑制肺鳞状细胞癌细胞的分化,肿瘤细胞的分化程度越低,PEBP1 蛋白的表达水平越低。

### 2.4 PEBP1 与细胞分裂和基因组稳定性

细胞分裂周期由正向和负向调节通路协调完成,细胞周期失调将导致基因组的不稳定性以及肿瘤的形成,而其关键步骤是着丝点黏附到同源染色体上,以确保相等和有序的同源染色体分配到子代细胞中。该过程的许多方面受到 Aurora 激酶和 *MAPK* 通路蛋白的调节。PEBP1 可通过调节 *MAPK* 通路而对细胞周期调控产生一定的影响。研究<sup>[37]</sup>表明,在哺乳动物细胞系中,PEBP1 联合中心体与着丝粒并且调节纺锤体检查点。干扰 PEBP1 表达后,活化的 *Raf-1/MEK/ERK* 通路通过抑制 Aurora B 激酶活性,绕过纺锤体检查点而产生染色体异常。研究<sup>[38]</sup>证实,PEBP1 的缺失与染色体的缺失呈正相关,表明 PEBP1 对保持基因组稳定性的重要作用。此外,Al-mulla 等<sup>[39]</sup>通过全转录组学分析发现,PEBP1 敲除能通过上调细胞分裂周期蛋白 6 (cell division cycle 6, CDC6),微小染色体维持蛋白 2 (mini-chromosome maintenance protein 2, MCM2)、4、6、7, CDC45L, cyclin D2, cyclin E2, cyclin D1, S 期激酶相关蛋白-2 (S-phase kinase-associated protein 2, SKP2), 下调周期蛋白 p21 的表达,促进 DNA 合成和 G<sub>1</sub>/S 过渡。PEBP1 敲除能调节与 G<sub>2</sub>/M 转化相关蛋白 NEK6 (NIMA-related kinase 6)、Aurora B、cyclin G1 和 sertuin 的表达,缩短 G<sub>2</sub>/M 过渡时间,促

进核膜破裂 (nuclear envelop breakdown, NEBD) 过渡到细胞分裂后期。因此,作为肿瘤转移抑制因子,PEBP1 也同时对细胞周期进行调控。

## 3 小结

PEBP1,也被称为 RKIP,自发现以来已证明具有重要的生理学功能。PEBP1 通过对 *Raf-1/MEK/ERK* 通路、G 蛋白偶联受体通路、NF- $\kappa$ B 信号通路的调节,影响肿瘤细胞的转移、生长、凋亡以及神经系统、心血管系统、生殖系统等的功能。随着研究的深入,PEBP1 的更多功能将被揭示,特别是发现 PEBP1 与幽门螺旋杆菌及雄激素之间存在一定的联系。而且,PEBP1 作为肿瘤早期诊断的标记物,同时作为转移抑制基因,为肿瘤转移找到了治疗干预的新靶点,对临床应用具有重要价值。深入探索 PEBP1 功能及其机制,必将为肿瘤的治疗带来新的契机和希望。

## [参考文献]

- [1] Bernier I, Tresca JP, Jolles P. Ligand-binding studies with a 23 kDa protein purified from bovine brain cytosol [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1986, 871(1): 19-23.
- [2] Yeung KC, Seitz T, Li SF, et al. Suppression of Raf-1 kinase activity and MAP kinase signalling by RKIP [J]. *Nature*, 1999, 401(6749): 173-177.
- [3] Yeung KC, Rose DW, Dhillon AS, et al. Raf kinase inhibitor protein interacts with NF-kappa B-inducing kinase and TAK1 and inhibits NF-kappa B activation [J]. *Mol Cell Bio*, 2001, 21(21): 7207-7217.
- [4] Lorenz K, Lohse MJ, Quitterer U. Protein kinase C switches the Raf kinase inhibitor from Raf-1 to GRK-2 [J]. *Nature*, 2003, 426(6966): 574-579.
- [5] Al-mulla F, Bitar MS, Al-Maghrebi M, et al. Raf kinase inhibitor protein RKIP enhances signaling by glycogen synthase kinase-3beta [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(4): 1334-1343.
- [6] Trakul N, Menard RE, Schade GR, et al. Raf kinase inhibitory protein regulates Raf-1 but not B-Raf kinase activation [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(26): 24931-24940.
- [7] Park S, Yeung ML, Beach S, et al. RKIP downregulates B-Raf kinase activity in melanoma cancer cells [J]. *Oncogene*, 2005, 24(21): 3535-3540.
- [8] Corbit KC, Trakul N, Eves EM, et al. Activation of Raf-1 signaling by protein kinase C through a mechanism involving Raf kinase inhibitory protein [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(15): 13061-13068.
- [9] Deiss K, Kisker C, Lohse MJ, et al. Raf kinase inhibitor protein (RKIP) dimer formation controls its target switch from Raf1 to G protein-coupled receptor kinase (GRK) 2 [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(28): 23407-23417.
- [10] Tang H, Park S, Sun SC, et al. RKIP inhibits NF-kappa B in cancer cells by regulating upstream signaling components of the

- IkappaB kinase complex [ J ]. FEBS Lett, 2010, 584( 4 ): 662-668.
- [ 11 ] Baritaki S, Bonavida B. Viral infection and cancer: The NF-kappaB/Snail/RKIP loop regulates target cell sensitivity to apoptosis by cytotoxic lymphocytes [ J ]. Crit Rev Immunol, 2010, 30( 1 ): 31-46.
- [ 12 ] Rapozzi V, Umezawa K, Xodo LE. Role of NF-kappaB/Snail/RKIP loop in the response of tumor cells to photodynamic therapy [ J ]. Lasers Surg Med, 2011, 43( 7 ): 575-585.
- [ 13 ] Beach S, Tang H, Park S, et al. Snail is a repressor of RKIP transcription in metastatic prostate cancer cells [ J ]. Oncogene, 2008, 27( 15 ): 2243-2248.
- [ 14 ] Baritaki S, Militello L, Malaponte G, et al. The anti-CD20 mAb LFB-R603 interrupts the dysregulated NF-kappaB/Snail/RKIP/PTEN resistance loop in B-NHL cells: Role in sensitization to TRAIL apoptosis [ J ]. Int J Oncol, 2011, 38( 6 ): 1683-1694.
- [ 15 ] Baritaki S, Katsman A, Chatterjee D, et al. Regulation of tumor cell sensitivity to TRAIL-induced apoptosis by the metastatic suppressor Raf kinase, inhibitor protein via Yin Yang 1 inhibition and death receptor 5 up-regulation [ J ]. J Immunol, 2007, 179( 8 ): 5441-5453.
- [ 16 ] Moen EL, Wen S, Anwar T, et al. Regulation of RKIP function by Helicobacter pylori in gastric cancer [ J ]. PLoS One, 2012, 7( 5 ): e37819-e37829.
- [ 17 ] Singhal J, Nagaprashantha LD, Vatsyayan R, et al. Didymin induces apoptosis by inhibiting N-Myc and upregulating RKIP in neuroblastoma [ J ]. Cancer Prev Res ( Phila ), 2012, 5( 3 ): 473-483.
- [ 18 ] Ruan L, Wang GL, Yi H, et al. Raf kinase inhibitor protein correlates with sensitivity of nasopharyngeal carcinoma to radiotherapy [ J ]. J Cell Biochem, 2010, 110( 4 ): 975-984.
- [ 19 ] Sperandio S, Poksay KS, Schilling B, et al. Identification of new modulators and protein alterations in non-apoptotic programmed cell death [ J ]. J Cell Biochem, 2010, 111( 6 ): 1401-1412.
- [ 20 ] Jia B, Liu H, Kong Q, et al. RKIP expression associated with gastric cancer cell invasion and metastasis [ J ]. Tumour Biol, 2012, 33( 4 ): 919-925.
- [ 21 ] Guo W, Dong Z, Guo Y, et al. Aberrant methylation and loss expression of RKIP is associated with tumor progression and poor prognosis in gastric cardia adenocarcinoma [ J ]. Clin Exp Metastasis, 2013, 30( 3 ): 265-275.
- [ 22 ] Birner P, Jesch B, Schultheis A, et al. RAF-kinase inhibitor protein ( RKIP ) downregulation in esophageal cancer and its metastases [ J ]. Clin Exp Metastasis, 2012, 29( 6 ): 551-559.
- [ 23 ] Fried I, Wolfler A, Quehenberger F, et al. Mutations in DNMT3A and loss of RKIP are independent events in acute monocytic leukemia [ J ]. Haematologica, 2012, 97( 12 ): 1936-1937.
- [ 24 ] Zhu C, Wang Q, Xie J, et al. Expression and significance of RKIP and E-cadherin in lung squamous cell carcinoma [ J ]. Pathol Oncol Res, 2013, 19( 1 ): 19-26.
- [ 25 ] Martinho O, Faloppa CC, Neto CS, et al. Loss of RKIP expression during the carcinogenic evolution of endometrial cancer [ J ]. J Clin Pathol, 2012, 65( 2 ): 122-128.
- [ 26 ] Guo W, Dong Z, Guo Y, et al. Aberrant methylation and loss expression of RKIP is associated with tumor progression and poor prognosis in gastric cardia adenocarcinoma [ J ]. Clin Exp Metastasis, 2013, 30( 3 ): 265-275.
- [ 27 ] Zhang H, Wu J, Keller JM, et al. Transcriptional regulation of RKIP expression by androgen in prostate cells [ J ]. Cell Physiol Biochem, 2012, 30( 6 ): 1340-1350.
- [ 28 ] Ren G, Baritaki S, Marathe H, et al. Polycomb protein EZH2 regulates tumor invasion via the transcriptional repression of the metastasis suppressor RKIP in breast and prostate cancer [ J ]. Cancer Res, 2012, 72( 12 ): 3091-3104.
- [ 29 ] Huang L, Dai T, Lin X, et al. MicroRNA-224 targets RKIP to control cell invasion and expression of metastasis genes in human breast cancer cells [ J ]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 425( 2 ): 127-133.
- [ 30 ] Baritaki S, Huerta-Yepe S, Sahakyan A, et al. Mechanisms of nitric oxide-mediated inhibition of EMT in cancer: Inhibition of the metastasis-inducer Snail and induction of the metastasis-suppressor RKIP [ J ]. Cell Cycle, 2010, 9( 24 ): 4931-4940.
- [ 31 ] Ciarmela P, Marziani D, Islam MS, et al. Possible role of RKIP in cytotrophoblast migration: Immunohistochemical and *in vitro* studies [ J ]. J Cell Physiol, 2012, 227( 5 ): 1821-1828.
- [ 32 ] Hu XZ, Yang N, Wang O, et al. RKIP inhibits the migration and invasion of human prostate cancer PC-3M cells through regulation of extracellular matrix [ J ]. Mol Biol ( Mosk ), 2011, 45( 6 ): 1004-1011.
- [ 33 ] Martinho O, Granja S, Jaraquemada T, et al. Downregulation of RKIP is associated with poor outcome and malignant progression in gliomas [ J ]. PLoS One, 2012, 7( 1 ): e30769-e30777.
- [ 34 ] Ma JJ, Li FF, Liu L, et al. Raf kinase inhibitor protein inhibits cell proliferation but promotes cell migration in rat hepatic stellate cells [ J ]. Liver Int, 2009, 29( 4 ): 567-574.
- [ 35 ] Schuierer MM, Heilmeyer U, Boettcher A, et al. Induction of Raf kinase inhibitor protein contributes to macrophage differentiation [ J ]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 342( 4 ): 1083-1087.
- [ 36 ] Yamazaki T, Nakano H, Hayakari M, et al. Differentiation induction of human keratinocytes by phosphatidylethanolamine-binding protein [ J ]. J Biol Chem, 2004, 279( 31 ): 32191-32195.
- [ 37 ] Rosner MR. MAP kinase meets mitosis: A role for Raf kinase inhibitory protein in spindle checkpoint regulation [ J ]. Cell Div, 2007, 2: 1-3.
- [ 38 ] Al-mulla F, Hagan S, Al-ali W, et al. RAF kinase inhibitor protein: Mechanism of loss of expression and association with genomic instability [ J ]. J Clin Pathol, 2008, 61( 4 ): 524-529.
- [ 39 ] Al-mulla F, Bitar MS, Taqi Z, et al. RAF kinase inhibitory protein ( RKIP ) modulates cell cycle kinetics and motility [ J ]. Mol Biosyst, 2011, 7( 3 ): 928-941.

[ 收稿日期 ] 2012 - 11 - 12

[ 修回日期 ] 2013 - 04 - 20

[ 本文编辑 ] 周玲琳