

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.21.020

## p53 调节蛋白的研究进展\*

张红<sup>1,2△</sup>,徐风兰<sup>1</sup>,李鸿岩<sup>2</sup>综述,胡晓娅<sup>1</sup>,罗冰芝<sup>1</sup>,张哲<sup>1</sup>,刘小琴<sup>1</sup>,孔亚茸<sup>3</sup>审校

(1. 甘肃省武威肿瘤医院科教科,甘肃武威 733000;2. 中国科学院近代物理研究所辐射医学研究室,兰州 730000;3. 兰州大学生命科学院 730000)

**[摘要]** p53 基因对肿瘤的发生、发展和调控起重要作用,而 p53 抑癌作用的发挥与一些蛋白质的调节作用密不可分,这些蛋白质称为 p53 调节蛋白。近年来,一些参与 p53 翻译、转录激活、磷酸化、乙酰化以及泛素化的 p53 调节蛋白被相继发现,在 p53 介导的细胞凋亡中的作用被逐步揭示。本文综述了 p53 调节蛋白的最新研究报道,旨在为治疗肿瘤提供可靠、完善的治疗依据。

**[关键词]** p53 调节蛋白;抑癌因子;研究进展

**[中图分类号]** R73-3

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2018)21-2837-03

p53 蛋白是一种非常重要的抑癌因子,是细胞内多种信号转导途径的连接点,是控制细胞增殖和凋亡的中心调解开关,能够终止细胞进程,引发细胞凋亡<sup>[1]</sup>。p53 基因的激活导致一些抑癌基因的表达,而 p53 基因的突变和缺失导致细胞内信号通路紊乱,细胞生长和凋亡失控,使细胞发生癌变<sup>[2]</sup>。野生型 p53 蛋白能够抑制细胞增殖、使细胞分化停留在 G<sub>1</sub> 期检验点,诱导细胞凋亡,防止细胞到下一代时产生 DNA 突变,以防错配修复的发生<sup>[3]</sup>。p53 基因发生突变和缺失后使受损的 DNA 很容易进入 S 期,使基因组不稳定,导致基因突变、染色体畸变,发生癌变<sup>[4]</sup>。可见,p53 基因对肿瘤的发生、发展和调控起重要作用,而 p53 抑癌作用的发挥与一些蛋白质的调节作用密不可分,这些蛋白质称为 p53 调节蛋白。p53 的翻译后修饰包括磷酸化、乙酰化及泛素化等,和 p53 的翻译及转录激活一起调节 p53 的抑癌作用<sup>[5]</sup>。近年来,一些参与 p53 翻译、转录激活、磷酸化、乙酰化以及泛素化的 p53 调节蛋白被相继发现,在 p53 介导的细胞凋亡中的作用被逐步揭示。因此,在采取肿瘤治疗策略之前,必须明确 p53 调节蛋白的表达机制和作用。本文综述了 p53 调节蛋白的最新研究报道,旨在为治疗肿瘤提供可靠、完善的治疗依据。

### 1 调节 p53 翻译和转录激活的蛋白质

通过翻译水平增加 p53 的表达量是 p53 发挥促凋亡作用的最直接方式,p50(NF-κB1)是 NF-κB 转录因子家族成员之一。YU 等<sup>[6]</sup>研究发现,在人结肠直肠癌 HCT116 细胞中,p50 对抑制 AKT/S6 核糖体蛋白的活性来促进 p53 的翻译具有重要调节作用,其机制为 p50 介导 miR-190 表达上调,进而抑制 PH 域名富含亮氨酸重复蛋白磷酸酶 1(PHLPP1)的表达。PHLPP1 是一种重要的磷酸酶,能够调节 AKT 的

Ser473 位点和核糖体蛋白 S6 的 Ser235/236 位点去磷酸化,抑制 AKT/S6 活性,从而促进 p53 的翻译,增加 p53 蛋白表达。p53 作为转录因子激活下游靶基因,是 p53 发挥促凋亡作用的主要方式之一<sup>[7]</sup>。长链非编码 RNA 母系印迹基因 3(LncRNA MEG3)作为肿瘤抑制因子在正常组织中高度表达,而在肿瘤组织,如脑膜瘤、结肠直肠癌、鼻咽癌、血癌中不表达或低表达<sup>[8]</sup>。ZHU 等<sup>[9]</sup>研究发现,在人肝癌 HepG2 细胞中,MEG3 过表达能够增强 p53 的转录活性和 p53 的稳定性,即 MEG3 能够直接激活 p53 的转录活性,也能与 p53 的 DNA 结合域作用,稳定 p53 蛋白,并影响部分 p53 靶基因的表达,起到促进细胞凋亡的作用。

### 2 调节 p53 磷酸化的蛋白质

p53 的磷酸化可以增强 p53 的转录活性,也可以对 p53 的功能产生抑制作用<sup>[10]</sup>。PISTRITTO 等<sup>[11]</sup>在人卵巢癌细胞中研究发现,同源异型结构域相互作用蛋白激酶 2(HIPK2)可以使 p53 的 Ser46 位点磷酸化,促进 p53 的转录活性,进而促进 p53 介导的凋亡靶基因 p53AIP1、PIG3、Bax、Noxa、KILLER/DR、PERP 和 PUMA 的表达。

TBP 相关蛋白 1(TAF1)是转录因子 TFIID 的最大亚基,由 TATA 结合蛋白(TBP)和 13-14 TBP 相关因子组成,是一种重要的细胞周期和凋亡调控蛋白<sup>[12]</sup>。WU 等<sup>[13]</sup>在人结肠癌 HCT116 细胞中研究发现,TAF1 能够使 p53 的 Thr55 位点磷酸化,使 p53 从 p21 的启动子解离,关闭 p21 转录,导致 p53 在 DNA 损伤应答中失活,这一过程具有腺苷三磷酸(ATP)依赖性。当 ATP 处于低水平时,TAF1 活性降低,使 p53 的 Thr55 位点磷酸化水平降低,促进 p21 转录,导致细胞凋亡;当 ATP 水平升高时,TAF1 活

\* 基金项目:国家自然科学基金联合基金重点项目(U1432248)。

作者简介:张红(1959-),研究员,博士,主要从事重离子临床治癌研究。

△ 通信作者,E-mail:zhangh@impcas.ac.cn。

性增加,使 p53 的 Thr55 位点磷酸化水平升高,关闭 p21 转录,促进细胞存活。

### 3 调节 p53 乙酰化的蛋白质

近年来研究显示,p53 的乙酰化可以增强 p53 的转录活性<sup>[14]</sup>。p300 是一种关键的转录因子,可以促进细胞从 G<sub>1</sub> 期向 S 期转化并通过乙酰化作用调节 p53 的转录活性<sup>[15]</sup>。SHI 等<sup>[15]</sup>研究发现,DEAD box RNA 解旋酶 24 (DDX24)可以与 p300 相互作用,抑制 p300 对 p53 的乙酰化作用,在人肺癌 H1299 细胞中敲除内源性 DDX24,能够显著增加 p53 的乙酰化水平,促进 p53 的转录活性,进而增加 p53 靶基因 p21 和 PDMA 的转录,诱导细胞发生 G<sub>1</sub>/S 期阻滞和凋亡。ID4 是分化抑制蛋白(ID)家族成员之一,可以促进细胞增殖,抑制细胞分化,ID4 通过促进 p53 的乙酰化,增加 p53 的转录活性,进而促进 p53 依赖性的细胞凋亡<sup>[16]</sup>。MORTON 等<sup>[16]</sup>研究发现,在 ID4 敲除的人前列腺癌 PC-3 细胞中,p53 的 3 个靶基因:P21、Bax 和 PUMA 表达减少,导致细胞凋亡减弱;此外,在人前列腺癌 DU-145 和 LNCaP 细胞中,ID4 能通过募集 p300 促进 p53 的乙酰化,增加 p53 的转录活性。

### 4 调节 p53 泛素化的蛋白质

p53 的泛素化对 p53 作用的发挥具有核心调控作用,也是目前研究最多的 p53 翻译后修饰过程<sup>[17]</sup>。MDM2 是 p53 的负调节因子,与 p53 一起构成 MDM2-p53 负反馈环,许多 p53 调节蛋白作用的发挥要通过 MDM2 蛋白的介导来完成对 p53 的泛素化调控<sup>[18]</sup>。

丙酮酸激酶 2(PKM2)能够使 p53 蛋白水平降低,半衰期减短,其机制为 PKM2 直接与 p53 和 MDM2 结合,促进 MDM2 介导的 p53 泛素化<sup>[19]</sup>。WU 等<sup>[19]</sup>在 HeLa、HCT116 和 HL7702 细胞中研究发现,PKM2 敲除后,p53 的泛素化降解过程被抑制,促进细胞凋亡。乳腺癌删除基因 1(Dbc1)是肿瘤抑制基因,QIN 等<sup>[20]</sup>研究发现,Dbc1 可以抑制人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖和分化,Dbc1 能够与 MDM2 竞争,并结合在 p53 的 N-端及 DNA 结合域,抑制 p53 的泛素化降解,促进细胞凋亡。

泛素连接酶 RNF2(Ring1B/Ring2)是细胞质分裂调控蛋白 1(PRC1)的组分之一,在多种肿瘤中高度表达<sup>[21]</sup>。WEN 等<sup>[22]</sup>研究发现,敲除 RNF2 能显著抑制 HeLa、HepG2 和 HCT116 细胞增殖及克隆形成,并引起细胞 G<sub>1</sub> 期阻滞和凋亡。敲除 RNF2,能够降低 p53 的泛素化水平,使 p53 积累,促进细胞凋亡;过表达 RNF2 能同时与 MDM2 和 p53 结合,促进 MDM2 调节的 p53 泛素化,使 p53 蛋白的水平降低,促进细胞存活<sup>[22]</sup>。去泛素化酶(CYLD)是一种肿瘤抑制因子,已有研究发现 CYLD 在直肠癌、肝癌和骨髓瘤中低表达或突变<sup>[23]</sup>。FERNANDEZ -MAJADA 等<sup>[23]</sup>

研究发现,CYLD 催化活性缺失导致上皮细胞的 p53 稳定性降低,使依赖于 p53 的凋亡基因 Cdkn1a、Bax 和 gadd45 的表达降低,减少细胞凋亡。在 HEK-293T 细胞中,CYLD 可以直接和 p53 作用,使其去泛素化,促进 DNA 损伤诱导的 p53 的转录激活和稳定,促进细胞凋亡<sup>[23]</sup>。干扰素刺激蛋白 15(Isg 15)是由干扰素诱导产生的一种泛素样蛋白分子,可以共价结合于其他蛋白分子上进行类泛素化修饰,这个过程称为 ISG 化(ISGylation)。ISG 化与泛素化互补,调节 p53 的降解,即当泛素化受阻或 MDM2 水平降低时,Isg 15 在 p53 的 N 和 C 末端进行 ISG 化作用,使 p53 被泛素化降解。敲除 Isg 15,能够增加 p53 积累,促进人结肠癌 HCT116 细胞凋亡<sup>[24]</sup>。

### 5 结语和展望

综上所述,肿瘤发生是一个错综复杂的过程,涉及多方面、多因素,目前研究人员也很难就单一因素来阐释肿瘤的发生机制。目前,虽然研究人员对于肿瘤发生相关的特定基因、蛋白及信号通路的认识不断深入,使医疗人员能够采用不同的治疗手段努力克服癌症,但迄今为止,没有一种治疗措施能够取得非常理想的治愈疗效。因此,利用生物学相关技术研究肿瘤发生机制,仍是制订治疗方案的当务之急。当前,分子靶向治疗是肿瘤治疗策略的应用热点,随着对 p53 及其调节蛋白功能的深入研究,从 p53 调节蛋白入手探讨肿瘤的预防措施和临床治疗策略引起了研究人员的极大兴趣。同时,随着新型化疗及放疗等多种肿瘤治疗技术的更新,相信会为药物及放疗与 p53 调节蛋白的联合治疗提供新的契机,为肿瘤的靶向联合治疗提供更广阔的研究空间。

### 参考文献

- [1] MUNOZ-FONTELA C, MANDINOVA A, AARONSON S A. Emerging roles of p53 and other tumour-suppressor genes in immune regulation[J]. Nat Rev Immunol, 2016, 16(12):741-750.
- [2] LI X L, ZHOU J B, CHEN Z R, et al. p53 mutations in colorectal cancer- molecular pathogenesis and pharmacological reactivation[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(1):84-93.
- [3] WILLIAMS A B, SCHUMACHER B. p53 in the DNA-Damage-Repair Process[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2016, 6(5):pii:a026070.
- [4] BAUGH E H, KE H, LEVINE A J, et al. Why are there hotspot mutations in the TP53 gene in human cancers? [J]. Cell Death Differ, 2018, 25(1):154-160.
- [5] DEHART C J, CHAHAL J S, FLINT S J, et al. Perlman DH. Extensive post-translational modification of active and inactivated forms of endogenous p53[J]. Mol Cell Proteomics, 2014, 13(1):1-17.
- [6] YU Y, ZHANG D, HUANG H, et al. NF-κB1 p50 pro-

- motes p53 protein translation through miR-190 downregulation of PHLPP1[J]. *Oncogene*, 2014, 33(8):996-1005.
- [7] CUBILLOS-ROJAS M, SCHNEIDER T, BARTRONS R, et al. NEURL4 regulates the transcriptional activity of tumor suppressor protein p53 by modulating its oligomerization[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(37):61824-61836.
- [8] WANG P, CHEN D, MA H B, et al. LncRNA MEG3 enhances cisplatin sensitivity in non-small cell lung cancer by regulating miR-21-5p/SOX7 axis[J]. *Onco Targets Ther*, 2017(10):5137-5149.
- [9] ZHU J J, LIU S S, YE F Q, et al. Long noncoding RNA MEG3 interacts with p53 protein and regulates partial p53 target genes in hepatoma cells[J]. *PLoS One*, 2015, 10(10):e0139790.
- [10] WU C E, ESFANDIARI A, HO Y H, et al. Targeting negative regulation of p53 by MDM2 and WIP1 as a therapeutic strategy in cutaneous melanoma[J]. *Br J Cancer*, 2018, 118(4):495-508.
- [11] PISTRITTO G, PUCA R, NARDINOCCHI L, et al. HIPK2-induced p53Ser46 phosphorylation activates the KILLER/Dr5-mediated caspase-8 extrinsic apoptotic pathway[J]. *Cell Death Differ*, 2007, 14(10):1837-1839.
- [12] Curran E C, Wang H, Hinds T R, et al. Zinc knuckle of TAF1 is a DNA binding module critical for TFIID promoter occupancy[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):4630.
- [13] WU Y, LIN J C, PILUSO L G, et al. Phosphorylation of p53 by TAF1 inactivates p53-dependent transcription in the DNA damage response[J]. *Mol Cell*, 2014, 53(1):63-74.
- [14] SUZUKI M, IKEDA A, BARTLETT J D. Sirt1 overexpression suppresses fluoride-induced p53 acetylation to alleviate fluoride toxicity in ameloblasts responsible for enamel formation[J]. *Arch Toxicol*, 2018, 92(3):1283-1293.
- [15] SHI D, DAI C, QIN J, et al. Negative regulation of the p300-p53 interplay by DDX24[J]. *Oncogene*, 2016, 35(4):528-536.
- [16] MORTON D J, PATEL D, JOSHI J, et al. ID4 regulates transcriptional activity of wild type and mutant p53 via K373 acetylation[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(2):2536-2549.
- [17] SANE S, REZVANI K. Essential Roles of E3 Ubiquitin Ligases in p53 Regulation[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2):E442.
- [18] CAO B O, FANG Z L, LIAO P, et al. Cancer-mutated ribosome protein L22 (RPL22/eL22) suppresses cancer cell survival by blocking p53-MDM2 circuit[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(53):90651-90661.
- [19] WU H L, YANG P, HU W L, et al. Overexpression of PKM2 promotes mitochondrial fusion through attenuated p53 stability[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(47):78069-78082.
- [20] QIN B O, MINTER-DYKHOUSE K, YU J, et al. DBC1 functions as a tumor suppressor by regulating p53 stability[J]. *Cell Rep*, 2015, 10(8):1324-1334.
- [21] ZHANG J F, SUN Z N, HAN Y F, et al. Rnf2 knockdown reduces cell viability and promotes cell cycle arrest in gastric cancer cells[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(5):3817-3822.
- [22] WEN W H, PENG C, BODE A M, et al. Knockdown of RNF2 induces apoptosis by regulating MDM2 and p53 stability[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(8,1):421-428.
- [23] FERNANDEZ-MAJADA V, WELZ P S, ERMOLAEVA M A, et al. The tumour suppressor CYLD regulates the p53 DNA damage response[J]. *Nat Commun*, 2016(7):12508.
- [24] HUANG Y F, WEE S, GUNARATNE J, et al. Isg15 controls p53 stability and functions[J]. *Cell Cycle*, 2014, 13(14):2200-2210.

(收稿日期:2018-01-03 修回日期:2018-03-15)

(上接第 2836 页)

- [8] KARIM F, NASIR N, MOIZ B. Transfusion transmitted dengue: One donor infects two patients [J]. *Transfus Apher Sci*, 2017, 56(2):151-153.
- [9] LEVI J E, NISHIYA ANNA, FÉLIX A C, et al. Real-time symptomatic case of transfusion-transmitted dengue[J]. *Transfusion*, 2015, 55(5):961-964.
- [10] HARIF N F, KADER Z S, JOSHI S R, et al. Seropositive status of dengue virus infection among blood donors in North Malaysia[J]. *Asian J Transfus Sci*, 2014, 8(1):64.
- [11] AMAYA-LARIOS I Y, MARTÍNEZ-VEGA R A, MAYER S V, et al. Seroprevalence of neutralizing antibodies against dengue virus in two localities in the state of Morelos, Mexico[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2014, 91(5):1057-1065.
- [12] LOW S L, LAM S, WONG W Y, et al. Dengue seroprevalence of healthy adults in Singapore: serosurvey among blood donors, 2009 [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2015, 93(1):40-45.
- [13] ASHSHI A M. Serodetection of dengue virus and its antibodies among blood donors in the western region of Saudi Arabia: a preliminary study[J]. *Blood Transfusion*, 2015, 13(1):135-138.
- [14] SIMMONS C P, FARRAR J J, NGUYEN V, et al. Dengue[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(15):1423-1432.

(收稿日期:2017-11-20 修回日期:2018-02-16)