

PKMYT1在肿瘤中的研究进展

李波涛

青海大学研究生院, 青海 西宁

收稿日期: 2023年5月28日; 录用日期: 2023年6月23日; 发布日期: 2023年6月30日

摘要

PKMYT1基因属于WEE激酶家族的成员, 通过在Thr14和Tyr15磷酸化Cdc2来抑制Cdc2活性, PKMYT1基因在胎儿肝脏和其出生后的肝脏之间存在差异性表达, 其在细胞中的调控过程及作用已经被广泛研究和报道。近些年来研究表明PKMYT1基因在多种肿瘤如肝癌、肺癌、乳腺癌、食管癌等细胞中呈现高表达, 表现为促癌基因的作用, 在肿瘤的发生发展中起着重要的作用, 本文就PKMYT1目前研究相关进展探讨其与多种肿瘤之间的相关关系。

关键词

PKMYT1, 肿瘤, 促癌基因

Advancement of PKMYT1 in Tumor Research

Botao Li

Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: May 28th, 2023; accepted: Jun. 23rd, 2023; published: Jun. 30th, 2023

Abstract

The PKMYT1 gene belongs to the WEE kinase family and inhibits Cdc2 activity by phosphorylating Cdc2 at Thr14 and Tyr15. There is differential expression of the PKMYT1 gene between fetal liver and postnatal liver, and its regulatory process and role in cells have been widely studied and reported. In recent years, studies have shown that PKMYT1 gene is highly expressed in a variety of tumors, such as liver cancer, lung cancer, breast cancer, esophageal cancer and other cells, and it plays an important role in the occurrence and development of tumors. This article discusses the relationship between PKMYT1 and various tumors based on the current research progress.

Keywords

PKMYT1, Cancer, Tumor Promoter Gene

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. PKMYT1 的概述

1.1. PKMYT1 组成和结构

PKMYT1 是 Wee1 家族的一员, 首次被报道为一种能够在爪蟾的苏氨酸 14 和酪氨酸 15 上有效磷酸化 Cdc2 的激酶。WEE 家族激酶的整体结构与其他已知的激酶结构相似, 由两个由铰链区域连接的裂片组成, 催化结构域位于两个末端瓣之间, 显示出高保守性。N 端瓣由五个标准 β 片和一个 α 螺旋形成, 称为 α C 螺旋, 围绕 ATP 结合裂。N 端结构域包含一个灵活的富含甘氨酸的环, 称为 P 环或 G 环, 其根据催化状态和结合的配体采用不同的构象。P 环形成 ATP 结合口袋的顶面。C 端结构域主要由 α 螺旋组成, 包含激活环。在 C 端结构域内, 催化裂分为前裂(涉及 ATP 结合口袋)和后裂缝(包括激酶调节的重要残基)。后裂包含一个催化段, 其中包括必需的催化天冬氨酸(WEE1: Asp426, PKMYT1: Asp233)和可以发生构象变化的激活环。PKMYT1 作为一种双特异性激酶, 已被观察到磷酸化 Tyr 和 Thr 残基两种 WEE 激酶靶向同一位点细胞周期蛋白依赖性激酶 1 (Cdk1)的富含甘氨酸的环, WEE1 特异性地磷酸化 Tyr15, 而 PKMYT1 对 Tyr15 和 Thr14 具有双重特异性[1]。

1.2. PKMYT1 生物学功能

PKMYT1 基因属于 WEE 激酶家族, 包括 PKMYT1, WEE1 G2 检查点激酶(WEE1)和 WEE2 卵母细胞减数分裂抑制激酶(WEE1B) [2]。它参与细胞周期蛋白依赖性激酶 1 (CDK1)-细胞周期蛋白 B1 复合物的调节, 也称为有丝分裂促进因子(MPF)通过磷酸化 Tyr15 和 Thr14 [3]。PKMYT1 的这种磷酸化可以对 MPF 产生抑制作用, 直到细胞经历有丝分裂。作为 G2/M 期, 只有在未检测到 DNA 损伤的情况下, PKMYT1 磷酸化才会被 CDC25C 去除, 最终细胞周期继续正常[4]。也就是说, PKMYT1 可以阻止 DNA 损伤细胞的细胞周期进程, 并且可以通过控制细胞周期的转变来消除 DNA 损伤。此外, PKMYT1 作为一种 DDR 相关激酶, 对正常细胞和肿瘤细胞也发挥不同的作用[5], 并且在几种肿瘤中检测到高 PKMYT1 表达, 包括食管癌(ESCA) [6], 非小细胞肺癌(NSCLC) [7], 乳腺癌(BRCA) [8], 胃癌(GC) [9], 卵巢浆液性囊腺癌 [10], 肾透明细胞癌[9], 肝细胞癌[11], 神经母细胞瘤[12]。据报道 PKMYT1 与恶性肿瘤有关, 然而, PKMYT1 在肿瘤免疫和增殖中的潜在机制和作用在很大程度上仍然难以捉摸, 迫切需要对 PKMYT1 进行全面分析。

2. PKMYT1 与常见肿瘤的关系

肿瘤的发生往往是基因的异常表达与突变的结果, 近来研究表明, PKMYT1 在多种肿瘤细胞中表达增高, 表现为促癌基因的作用[13]。PKMYT1 的过度表达可促进肿瘤生长发展, 患者往往预后不佳。

2.1. PKMYT1 与肝癌

肝癌是造成居民因癌症死亡的常见原因, 其死亡率居全球癌症死亡的第 4 位[14]。已有流行病学研究

证实乙型肝炎病毒感染是导致肝癌的最重要的危险因素[15]。其次,丙型肝炎病毒、黄曲霉毒素、饮酒、代谢性因素如肥胖和糖尿病等也有可能是促使肝癌发生的危险因素[16]。各地区因肝癌的危险因素的分布、筛查措施的现状以及治疗方式等存在各异,致使不同的地区肝癌的负担不同。Liu [17]等人通过 MTT 分析,证实了 PKMYT1 在 7404 和 Hep3B 细胞中的强制表达促进了癌症细胞的生长;此外,通过 PKMYT1 对 Topflash 的萤光素酶活性的影响,Topflash 是 β -连环蛋白/TCF 信号传导的指标,证实了 PKMYT1 通过激活 β -连环蛋白/TCF 信号传导来促进 HCC 细胞的迁移,更好地理解 β -连环蛋白/TCF 信号异常激活的分子机制将为这种恶性肿瘤的治疗提供新的见解。

2.2. PKMYT1 与肺癌

肺癌是指肺部原发性恶性肿瘤。在全球范围内,肺癌的发病率和死亡率在恶性肿瘤中仍高居不下,具有疾病进展快速、治疗效果差并且预后不佳的特点。在中国,肺癌占 2020 年癌症新发病例数及癌症死亡病例数的比例分别为 17.9%及 23.8%,均占据首位[18]。肺癌的病理组织分型主要可分为非小细胞肺癌(Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC)和小细胞肺癌(Small Cell Lung Cancer, SCLC)两类,其中 NSCLC 为最常见的肺癌类型,约占所有肺癌总量的 85%,主要分为腺癌、鳞癌、腺鳞癌、大细胞癌以及未分型 NSCLC 等,肺鳞癌约占 NSCLC 的 30% [19]。对于早期(IA-IIA 期) NSCLC 主要以手术干预为主,而对于进展期(IIIB-IV 期) NSCLC 的传统治疗(放疗、化疗)手段疗效不佳,其 5 年生存率在 5%左右[20] [21]。李权峰等[22]通过免疫共沉淀实验、FAR-Western Blotting 实验、构建 PKMYT1 和 AKT 的截短型质粒,Co-IP 实验、Western Blotting 实验证实了 PKMYT1 的激酶域结合 AKT 的催化域且 PKMYT1 抑制非小细胞肺癌的生长。

2.3. PKMYT1 与乳腺癌

乳腺癌(breast cancer, BC)是一种在临床特征和分子特征上均具有异质性的恶性肿瘤,仍是全球女性中最普遍的疾病且是和肿瘤相关死亡最主要的原因。全球每年新发病例近 170 万,死亡人数超过 52 万[23] [24]。虽然手术为主的治疗方法可以提高早期乳腺癌患者的远期生存率,但由于缺乏有效的治疗手段,晚期乳腺癌患者的 5 年生存率较低,因此迫切需要研究乳腺癌的分子调控机制,寻找新的且合适的治疗靶点[25]。从来源于 TCGA 数据库中的乳腺癌 RNA 转录组数据和临床数据,其中 113 例正常样本和 1109 例肿瘤样本,通过 R 语言软件进行数据分析,使用 Limma 包进行差异基因表达分析、GSEA 及 KEGG 富集通路生存分析证实了 PKMYT1 是乳腺癌的一个促进基因,并证明 PKMYT1 在多种乳腺癌细胞中存在高表达。因此 PKMYT1 有可能成为乳腺癌中的一个潜在的治疗靶点。

2.4. PKMYT1 与前列腺癌

前列腺癌在世界范围内是男性常见的恶性肿瘤,并且是癌症所致死亡的主要原因之一,其已成为男性健康的重要威胁,并引起了全世界学者的广泛关注[26]。前列腺癌的病因及发病机制目前尚不明确,已知生活方式、环境、年龄、种族以及家族史等都和前列腺癌的发病有关,前列腺癌的主要治疗方式包括手术治疗、外放射治疗、近距离放射治疗、内分泌治疗以及化疗等[27]。目前对前列腺癌在分子水平上的发生发展机制尚不完全清楚,但是大量关于前列腺癌的研究揭示了许多前列腺癌的发生发展机制,如 AR 信号通路、PI3K 信号通路、DNA 修复通路以及 TGF- β /SMAD4 信号通路等的改变,MYC 基因上调,表观遗传学异常,RB1 和 TP53 缺失的神经内分泌前列腺癌等。王嘉南等[28]通过 TCGA 数据库中前列腺癌子项目中的 52 例正常组织样本和 495 例前列腺癌样本对 PKMYT1-CCNB1/CCNE1 信号通路影响前列腺癌进展的机制证实了 PKMYT1 是通过促进细胞周期蛋白 CCNB1 和 CCNE1 来发挥促癌作用的。

2.5. 其他肿瘤

王茂宇等[29]通过 10 例膀胱癌患者癌组织与配对癌旁正常尿路上皮组织行转录组测序, 结合 TCGA 和 GEO 数据分析以及文献检索证实了 PKMYT1 在膀胱癌中高表达及 PKMYT1 的高表达与患者不良预后相关, 且 PKMYT1 高表达可作为判断膀胱癌预后的独立危险因素。敲减 PKMYT1 表达可抑制膀胱癌细胞的增殖、迁移、侵袭能力, 促进膀胱癌细胞凋亡。同时, PKMYT1 参与膀胱癌细胞周期调控, 敲减 PKMYT1 后, 可解除其 G2/M 阻滞作用。PKMYT1 通过 ERK/MAPK 通路促进膀胱癌的发生发展。张庆怡等[30]通过对 60 例食管鳞癌患者的癌组织及配对癌旁组织(距离肿瘤 > 5 cm)以及 104 例食管鳞癌患者的癌组织及癌旁组织病理切片进行免疫组化分析并结合美国癌症基因图谱(TCGA)及 GTEx 数据中的基因测序表达数据证实了 PKMYT1 于食管鳞癌和癌旁组织之中有差异性表达, 并 PKMYT1 的过度表达与食管鳞癌的预后差有着密切的相关性。通过在细胞水平减少 PKMYT1 的表达能阻碍 AKT/mTOR 信号通路的表达, 能进一步抑制食管癌细胞的增殖并促进它的凋亡; Zhang 等[31]通过 GEPIA (基因表达谱和交互式分析工具)分析检查 PKMYT1 在 GC 组织和细胞系中的表达状态。同时, 利用短发夹 RNA (shRNA)抑制 PKMYT1 在 GC 细胞中的内源性表达。然后通过体外和体内实验分析 PKMYT1 对 GC 细胞恶性生物学行为的影响证实了 GC 组织中 PKMYT1 表达量高, PKMYT1 表达与 GC 患者预后呈正相关。PKMYT1 沉默显著增强了细胞凋亡并抑制了 GC 细胞增殖。在体内, PKMYT1 的沉默抑制肿瘤生长。进一步分析表明, PKMYT1 表达的增加通过激活 MAPK 信号通路导致恶性生物学行为。

3. 结语

综上所述, PKMYT1 在大多数肿瘤组织和细胞中为高表达, 表达结果为促癌基因的作用, PKMYT1 在组织中的过度表达与肿瘤的发生、发展、转移及预后有着密切相关性。PKMYT1 可以促使肿瘤细胞生长, 它的高度表达通常表明患者的预后不良, 目前有关 PKMYT1 在肿瘤中的表达机制与其预后相关性, 研究较为片面, 不够深入。目前针对 PKMYT1 的研究表明, 其在正常组织中处于低表达或者正常表达, 在恶性肿瘤组织中如肝癌、肺癌、乳腺癌、前列腺癌、胃癌等癌组织中表现为高表达, 目前的医疗手段对恶性肿瘤的治疗效果仍然欠佳, 随着对 PKMYT1 基因进行深入的基础研究, 相信将对 PKMYT1 基因的生物学功能产生新的更深入的认识, 而 PKMYT1 基因也有望成为新的肿瘤治疗靶点。最终使 PKMYT1 基因在肿瘤的诊断治疗中获得更新的进步。

参考文献

- [1] Mueller, P.R., Coleman, T.R., Kumagai, A. and Dunphy, W.G. (1995) Myt1: A Membrane-Associated Inhibitory Kinase That Phosphorylates Cdc2 on Both Threonine-14 and Tyrosine-15. *Science*, **270**, 86-90. <https://doi.org/10.1126/science.270.5233.86>
- [2] Schmidt, M., Rohe, A., Platzer, C., Najjar, A., Erdmann, F. and Sippl, W. (2017) Regulation of G2/M Transition by Inhibition of WEE1 and PKMYT1 Kinases. *Molecules*, **22**, 2045. <https://doi.org/10.3390/molecules22122045>
- [3] Mueller, P.R., Coleman, T.R., Kumagai, A. and Dunphy, W.G. (1995) Myt1: A Membrane-Associated Inhibitory Kinase That Phosphorylates Cdc2 on Both Threonine-14 and Tyrosine-15. *Science*, **270**, 86-90. <https://doi.org/10.1126/science.270.5233.86>
- [4] van Vugt, M.A., Brás, A. and Medema, R.H. (2004) Polo-Like Kinase-1 Controls Recovery from a G2 DNA Damage-Induced Arrest in Mammalian Cells. *Molecular Cell*, **15**, 799-811. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2004.07.015>
- [5] Ghelli Luserna di Rorà, A., Cerchione, C., Martinelli, G. and Simonetti, G. (2020) A WEE1 Family Business: Regulation of Mitosis, Cancer Progression, and Therapeutic Target. *Journal of Hematology & Oncology*, **13**, 126. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00959-2>
- [6] 张琦, 赵鑫, 张春, 等. 过表达 PKMYT1 促进肿瘤进展, 与食管鳞癌生存率低有关[J]. 癌症管理, 2019(11): 7813-7824.

- [7] 孙炽生, 罗敏, 赵海, 等. PKMYT1 的过表达表明非小细胞肺癌预后不良, 并通过激活 Notch 信号通路增强非小细胞肺癌的增殖和肿瘤发生[J]. 欧洲医学药理学(修订版), 2019(23): 4210-4219.
- [8] Liu, Y., Qi, J., Dou, Z., Hu, J., Lu, L., Dai, H., Wang, H. and Yang, W. (2020) Systematic Expression Analysis of WEE Family Kinases Reveals the Importance of PKMYT1 in Breast Carcinogenesis. *Cell Proliferation*, **53**, e12741. <https://doi.org/10.1111/cpr.12741>
- [9] Zhang, Q.Y., Chen, X.Q., Liu, X.C. and Wu, D.M. (2020) PKMYT1 Promotes Gastric Cancer Cell Proliferation and Apoptosis Resistance. *Oncotargets and Therapy*, **13**, 7747-7757. <https://doi.org/10.2147/OTT.S255746>
- [10] 赵璇, 王海, 张新恩, 等. PKMYT1 通过靶向 SIRT3 加重卵巢癌的进展[J]. 欧洲医学药理学(修订版), 2020(24): 5259-5266.
- [11] 刘林, 吴军, 王淑, 等. PKMYT1 通过激活 β -连环蛋白/TCF 信号传导促进肝细胞癌细胞的生长和运动[J]. 实验细胞研究, 2017(358): 209-216.
- [12] Chayka, O., D'Acunto, C.W., Middleton, O., Arab, M. and Sala, A. (2015) Identification and Pharmacological Inactivation of the MYCN Gene Network as a Therapeutic Strategy for Neuroblastic Tumor Cells. *Journal of Biological Chemistry*, **290**, 2198-212. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.624056>
- [13] 姚鹏程. 基于 TCGA 数据的肿瘤预后相关基因数据库的构建[D]: [硕士学位论文]. 成都: 电子科技大学, 2020. <https://doi.org/10.27005/d.cnki.gdzku.2020.004516>
- [14] Cancer International Agency for Research on Cancer (2020) Cancer Today 2020. <https://gco.iarc.fr/today/home>
- [15] Villanueva, A. (2019) Hepatocellular Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, **380**, 1450-1462. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1713263>
- [16] Yang, W.S., Zeng, X.F., Liu, Z.N., et al. (2020) Diet and Liver Cancer Risk: A Narrative Review of Epidemiological Evidence. *British Journal of Nutrition*, **124**, 330-340. <https://doi.org/10.1017/S0007114520001208>
- [17] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A. and Bray, F. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [18] 章峥. 基于 TCGA 数据库肺鳞癌相关基因筛选及 CCNB1 mRNA 表达的预后分析[D]: [硕士学位论文]. 大理: 大理大学, 2021. <https://doi.org/10.27811/d.cnki.gdixy.2021.000422>
- [19] 王娜娜, 江楠, 杨晓庆, 房磊, 孙青. 非小细胞肺癌组织起源分子病理分类及其临床意义[J]. 中国肺癌杂志, 2018, 21(7): 530-535.
- [20] Vander Heiden, M.G., Cantley, L.C. and Thompson, C.B. (2009) Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation. *Science*, **324**, 1029-1033. <https://doi.org/10.1126/science.1160809>
- [21] Pavlova, N.N. and Thompson, C.B. (2016) The Emerging Hallmarks of Cancer Metabolism. *Cell Metabolism*, **23**, 27-47. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.12.006>
- [22] 李权峰. PKMYT1 抑制 AKT 磷酸化及非小细胞肺癌细胞生长的研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2022. <https://doi.org/10.27003/d.cnki.gojyu.2022.000637>
- [23] Trayes, K.P. and Cokenakes, S.E.H. (2021) Breast Cancer Treatment. *American Family Physician*, **104**, 171-178.
- [24] Chen, W., Zheng, R., Baade, P.D., et al. (2020) Cancer Statistics in China, 2015. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **66**, 115-132. <https://doi.org/10.3322/caac.21338>
- [25] Liu, L., Wu, J., Wang, S., et al. (2017) PKMYT1 Promoted the Growth and Motility of Hepatocellular Carcinoma Cells by Activating β -Catenin/TCF Signaling. *Experimental Cell Research*, **358**, 209-216. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.06.014>
- [26] Attard, G., Parker, C., Eeles, R.A., et al. (2016) Prostate Cancer. *The Lancet*, **387**, 70-82. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61947-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61947-4)
- [27] 杨进益, 杨明州, 魏伟, 等. 前列腺癌发生发展的流行病学研究[J]. 临床泌尿外科杂志, 2017, 32(9): 721-725.
- [28] 王嘉南. 间充质干细胞通过 PKMYT1-CCNB1/CCNE1 通路影响前列腺癌进展机制研究[D]: [博士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2019. <https://doi.org/10.27366/d.cnki.gtyku.2019.001251>
- [29] 王茂宇. PKMYT1 在膀胱癌中的表达及其功能与机制的研究[D]: [硕士学位论文]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2022. <https://doi.org/10.26998/d.cnki.gjuyu.2022.000249>
- [30] 张庆怡. PKMYT1 在食管鳞癌中的表达和机制研究[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2020. <https://doi.org/10.27466/d.cnki.gzzdu.2020.002778>
- [31] Zhang, Q.Y., Chen, X.Q., Liu, X.C. and Wu, D.M. (2020) PKMYT1 Promotes Gastric Cancer Cell Proliferation and Apoptosis Resistance. *Oncotargets and Therapy*, **13**, 7747-7757. <https://doi.org/10.2147/OTT.S255746>