

E3 泛素蛋白连接酶在妇科肿瘤发病机制中的研究新进展

贾梦迪¹, 燕春艳^{2*}

1. 山东省济宁市济宁医学院临床医学系, 山东 济宁 272067

2. 山东省济宁市济宁医学院病理学教研室, 山东 济宁 272067

摘 要 : E3 泛素蛋白连接酶 (E3 ubiquitin ligases, E3s) 是泛素-蛋白质降解途径中的关键组分, 通过特异性识别底物并催化泛素 (Ub) 的共价连接, 调控包括细胞周期、DNA 损伤应答和信号转导等多种生物过程。目前, 已有多种针对 E3 泛素蛋白连接酶的小分子抑制剂被开发, 用于干预妇科肿瘤的治疗。然而, 由于肿瘤发病机制的复杂性, E3 泛素蛋白连接酶的作用也呈现出多样性, 为了更有效地将 E3 泛素蛋白连接酶作为药物靶点使用, 我们需要更深入地理解其在不同类型的妇科肿瘤中的具体作用机制, 以期望为妇科肿瘤患者提供更加精准和有效的治疗方案。

关 键 词 : E3 泛素蛋白连接酶; 妇科肿瘤; 发病机制; 治疗靶点; 研究进展

Research Progress of E3 Ubiquitin Protein Ligase in Pathogenesis of Gynecological Tumors

Jia Mengdi¹, Yan Chunyan^{2*}

1. Department of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining, Shandong 272067

2. Department of Pathology, Jining Medical University, Jining, Shandong 272067

Abstract : E3 ubiquitin ligases (E3s) is a key component in the ubiquitin-protein degradation pathway, which regulates a variety of biological processes including cell cycle DNA damage response and transduction by specifically recognizing substrates and catalyzing the covalent linkage of ubiquitin (Ub). At present, various small molecule inhibitors targeting E3 ubiquitin protein ligase have been developed for the treatment of gynecological tumors. However, due to the complexity of the pathogenesis of tumors, the role of E3 ubiquitin protein ligase has also shown diversity. In order to more effectively use E3 ubiquitin protein ligase as a drug target, we need to have a deeper understanding of its specific mechanism of action in different types of gynecological tumors, in order to provide more precise and effective treatment plans for gynecological cancer patients.

Keywords : E3 ubiquitin-protein ligase; gynecological tumors; pathogenesis; therapeutic targets; research progress

泛素化是一种重要的细胞调控过程, 通过 E3s 介导, 将泛素蛋白与靶蛋白结合, 从而调控靶蛋白的稳定性和功能。研究发现, E3s 能够通过泛素介导的蛋白质降解途径, 对多种肿瘤抑制蛋白如 p53、RB 和 PTEN 等进行降解, 从而促进肿瘤的生长和发展^[1-3]。妇科肿瘤是妇女生殖系统中常见的恶性肿瘤, 给患者和社会带来了巨大的疾病负担。根据世界卫生组织的数据显示, 妇科肿瘤在全球范围内是女性恶性肿瘤的主要死因之一, 其中包括卵巢癌、子宫内膜癌、宫颈癌等, 这些肿瘤的发病机制复杂, 涉及多基因和多途径的调控。近年来, 研究发现 E3s 在妇科肿瘤的发生、发展中扮演着重要角色, 其异常表达及功能改变与肿瘤发病机制密切相关^[4-6]。另一方面, E3s 介导的泛素化还可能影响妇科肿瘤对化疗药物的敏感性, 从而影响治疗效果。为了更有效地将 E3s 作为药物靶点使用, 我们需要更深入地了解其在不同类型的妇科肿瘤中的具体作用机制, 以期望为妇科肿瘤患者提供更加精准和有效的治疗方案。深入探究 E3s 在妇科肿瘤发生中的作用机制对于揭示肿瘤发生发展的分子机理、寻找新的治疗靶点具有重要意义。因此, 本文对 E3s 在妇科肿瘤中的作用机制和研究进展进行综述。

一、E3s 的分类与功能

E3s 是泛素-蛋白质降解途径中的关键组分, 在细胞内担任泛素蛋白质降解路径的中枢角色。通过特异性识别底物并催化泛

素 (Ub) 的共价连接, 调控包括细胞周期、DNA 损伤应答和信号转导等多种生物过程^[7]。E3s 超过 600 种, 每一种都具有调节下游蛋白底物活性的特殊功能^[8]。根据其催化机制和结构特征, E3s 被划分为三大家族: RBR 家族, RING 家族和 HECT 家族^[9]。RBR

基金项目: 济宁医学院 2022 年大学生创新训练计划项目 (cx2022127z)。

第一作者简介: 贾梦迪 (2001.08-), 女, 汉, 黑龙江省绥棱县, 济宁医学院 2020 级临床医学系本科在读;

通讯作者简介: 燕春艳 (1977.12-), 女, 汉, 江苏沛县, 硕士研究生, 讲师, 肿瘤分子病理学, 济宁医学院病理学教研室, 邮编: 272067, 通讯邮箱: E-mail: chunyan9975@sina.com。

(Ring-between-Ring) 家族的 E3s 结构特点为具有一个 RING1 结构域和一个 RING2 结构域, 通过这两个结构域与 E2 酶和底物相互作用, 完成蛋白泛素化的过程。而 RING (really interesting new gene) 家族 E3s 则仅具有一个 RING 结构域, 其功能主要在于作为桥梁连接 E2 酶和底物蛋白, 促进泛素的传递。HECT (homologous to E6-AP carboxy-terminus) 家族 E3s 则在泛素化过程中扮演另一种角色, 通过自身形成 E3-E2-底物复合物来完成底物泛素化, 其结构特点在于含有一个 C-末端的泛素连接酶结构域。

E3s 在细胞生物学中起着不可或缺的作用, 通过选择性地识别底物蛋白, 并在其上附加泛素标记, 从而调控底物蛋白的稳定性和功能。这种调控涉及多种不同的生物学过程, 如细胞凋亡、细胞周期调控、信号转导等^[10-11], 因此 E3s 在多种疾病的发生发展中扮演着重要角色。

总的来说, E3s 的多样性和功能复杂性使之成为细胞生物学研究的热点之一, 对其分类和功能的深入了解有助于揭示其在疾病发生机制中的作用, 为相关疾病的诊断和治疗提供新的思路和方法。

二、E3s 在妇科肿瘤中的研究进展

E3s 是泛素-蛋白连接酶家族中的一个重要成员, 其在细胞凋亡、增殖、信号传导等生物学过程中发挥着关键作用。近年来, 越来越多的研究表明 E3 连接酶与妇科肿瘤的发生和发展密切相关。在妇科肿瘤中, E3 连接酶参与调控多种关键信号通路, 影响肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移等生物学行为。通过对大量临床样本和细胞水平的研究发现, 某些 E3 连接酶在妇科肿瘤组织中表达水平明显升高, 与肿瘤的恶性程度和预后密切相关。例如, 研究发现某些 E3 连接酶可以促进子宫内膜癌细胞的增殖和侵袭, 同时抑制其凋亡, 从而促进肿瘤生长和转移。此外, 一些 E3 连接酶还参与调控乳腺癌、卵巢癌等肿瘤的药物抵抗性, 影响肿瘤治疗的效果^[12-13]。

近年来, 研究人员对 E3 连接酶作为生物标志物的潜力进行了深入的研究与探讨。为了更有效地将 E3 泛素蛋白连接酶作为药物靶点使用, 我们需要更深入地了解其在不同类型的妇科肿瘤中的具体作用机制, 以期能为妇科肿瘤患者提供更加精准和有效的治疗方案。

(一) E3s 与卵巢癌的相关性

卵巢癌是一种常见的妇科恶性肿瘤, 其发生机制极为复杂。研究发现, E3s 与卵巢癌的相关性体现在多个方面。首先, E3s 可以调控卵巢癌细胞的增殖和凋亡。RBCK1 是一种 RING 蛋白 E3 泛素连接酶, 研究显示, RBCK1 在人类卵巢癌中的表达显著升高, RBCK1 的高表达可促进卵巢癌细胞的增殖, 抑制凋亡, 从而促进肿瘤的生长和扩散^[14], 而 E3 连接酶 RNF180 的高表达则可抑制卵巢癌的进展, 具有相反的作用^[15], 说明不同的 E3 连接酶在同一种肿瘤的发生、发展过程中可能具有相反的作用, 也反映了 E3 连接酶作用的特异性。其次, E3s 还参与调控卵巢癌细胞的代谢和侵袭能力。研究表明, E3s 通过泛素化调控多种信号传导通路, 影响卵巢癌细胞的代谢特性和侵袭能力^[16]。除此之外, E3s 还与卵巢癌的耐药性相关。近年的研究发现^[17], 某些 E3s 的过度表达可能与卵巢癌对化疗药物的耐药性有关。E3s 通过泛素化调控相关蛋白的稳定性, 影响肿瘤细胞对化疗药物的敏感性, 进而影响患者的治

疗效果。所以, 通过开发针对 E3 连接酶的抑制剂或激活剂, 可以调控卵巢癌细胞的增殖与凋亡, 增强卵巢癌细胞对化疗药物的敏感性, 从而提高化疗效果等, 为卵巢癌的治疗提供新的策略。

E3s 在卵巢癌的发生发展中扮演着重要角色。对 E3s 与卵巢癌的相关性进行深入研究, 将有助于揭示卵巢癌的发病机制, 为新的治疗策略的制定提供更多理论依据。

(二) E3s 在宫颈癌中的作用

宫颈癌作为女性生殖系统最常见的恶性肿瘤, 针对该肿瘤的发生机制及治疗和预后方面的研究一直是妇科肿瘤领域研究的热点, 也取得了显著的进展。E3s 作为泛素-蛋白质降解途径中的关键酶类, 在调控细胞内蛋白质降解和信号传导中发挥着重要作用, 在宫颈癌中的作用也引起了研究人员的广泛关注。研究表明, E3s 参与了宫颈癌的发生和发展过程, 其通过调控靶蛋白的泛素化降解, 影响了细胞周期调控、DNA 损伤修复、凋亡等关键细胞生物学过程, 从而影响宫颈癌细胞的增殖、侵袭和转移能力^[18-19]。E3s 在宫颈癌中的作用还涉及到一系列信号通路的调控。比如, E3s MARCH7 可能通过调节 VAV2-RAC1-CDC42 信号通路, 影响宫颈癌细胞的增殖和凋亡^[20]。有些 E3s 也被发现与宫颈癌的预后相关, 可能成为宫颈癌治疗的潜在靶点^[21]。目前的研究结果显示, E3 连接酶与宫颈癌的发生、发展有着密切的联系, 如果通过调控 E3 连接酶的活性或其作用底物, 有望能够抑制肿瘤细胞的生长和增殖, 为宫颈癌的防治提供新的策略。

总的来说, E3s 在宫颈癌中的作用机制复杂多样, 其参与的泛素化调控网络对于宫颈癌的发生和发展至关重要。进一步的研究将有助于深入揭示 E3s 在宫颈癌中的具体作用机制, 为宫颈癌的诊断和治疗提供新的思路 and 靶点。

(三) E3s 与子宫内膜癌的关系

E3s 作为细胞中负责泛素化靶蛋白的关键酶类, 其功能异常已经被证实与多种肿瘤的发生发展密切相关。子宫内膜癌作为最常见的妇科恶性肿瘤之一, 研究显示 E3s 在其发生、发展过程中也起着重要的作用。研究发现, E3s 能够通过泛素化控制多种关键调控因子的降解, 进而调控子宫内膜癌细胞的增殖、凋亡等生物学行为^[22-23], 如 E3 泛素连接酶 FBXO7 可通过抑制与 INF2 相关的线粒体分裂, 从而抑制子宫内膜癌细胞的增殖^[24]。在子宫内膜癌中, E3s 的异常表达也可通过影响某些关键信号通路的平衡, 导致细胞异常增生及转移^[25]。如研究表明, E3s NEDD4 在子宫内膜癌组织中表达异常增高, 与肿瘤的恶性程度密切相关^[26]。这些 E3s 通过泛素化特定的靶蛋白, 可能促进细胞增殖、抑制凋亡等过程, 从而促进子宫内膜癌的发展。此外, 研究还发现 E3s RNF8 可有效逆转子宫内膜癌对顺铂和阿霉素的耐药性, 这也提示了 E3s 在子宫内膜癌治疗中的潜在作用^[27]。E3s 在子宫内膜癌发病过程中扮演着重要角色, 其异常表达可能对肿瘤的发展起着重要作用。进一步深入研究 E3s 在子宫内膜癌发生机制中的具体作用机制, 有望为该类肿瘤的治疗提供新的靶点与策略。

由上所述, 在妇科肿瘤中, E3s 参与调控多种关键信号通路, 影响肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移等生物学行为。总的来说, E3s 在妇科肿瘤的发病机制中扮演着重要角色, 其作用机制复杂多样, 与肿瘤的发生、发展和治疗密切相关。深入研究 E3s 在妇科肿瘤中

的作用机制，有望为相关肿瘤的诊断和治疗提供新的靶点和策略。

三、妇科肿瘤与 E3 连接酶关系的研究挑战及对未来治疗策略的展望

在研究 E3s 与妇科肿瘤发病机制关系的最新进展时，我们也面临着一些挑战和需要关注的发展趋势。首先，现有研究多集中在体外实验和动物模型中，缺乏临床样本数据的验证，限制了研究结果的临床应用性。其次，关于 E3s 家族成员在不同妇科肿瘤类型中的表达和功能差异仍需进一步探究。随着基因编辑技术和单细胞测序技术的发展，可以更深入地揭示 E3s 在妇科肿瘤中的作用机制，为相关治疗靶点的发现提供更多可能。目前，针对 E3 连接酶基因编辑技术的研究已取得了一系列的进展。例如，Lepage 等应用 CRISPR/Cas9 基因编辑技术研究发现 E3 连接酶 SKP1 或 CUL1 表达减少可促进高级别浆液性卵巢癌的发生^[28]。通过对 E3 连接酶基因的定点编辑和修饰，可以更精确地揭示其在妇科肿瘤发病过程中的作用机制。由于 E3 连接酶对有些恶性肿瘤的发生、发展有促进作用，而对有些肿瘤具有相反的抑制作用，未来的研究应该加强不同肿瘤类型的比较研究，结合临床数据进行验证，并探索更精准的治疗策略，以推动该领域的深入发展。

在未来治疗策略方面，随着对 E3s 在妇科肿瘤发病机制中作用的进一步深入研究，我们有望发展出更加精准、有效的治疗手段。首先，基于对 E3s 特定底物的识别与调节机制的深入理解，可以研发针对其靶标的定向药物，从而实现对肿瘤细胞的精准干预。其次，结合干预 E3 泛素连接酶途径在肿瘤发展过程中的关键作用，可探索联合用药策略，提高治疗效果，并减少药物耐药性的发生。另外，通过开发新型的治疗策略，如基因编辑技术和免疫治疗手段，结合 E3 泛素连接酶的调控机制，可以实现对肿瘤的全面攻克，大大拓展了妇科肿瘤治疗领域的潜力。综上所述，未来我们在妇科肿瘤治疗方面可通过针对 E3s 的研究取得突破，为患者带来更加有效的个性化治疗方案。

参考文献

[1] Song MS, Pandolfi PP. The HECT family of E3 ubiquitin ligases and PTEN [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 85:43–51.PMID: 34129913.

[2] Konopleva M, Martinelli G, Daver N, et al. MDM2 inhibition: an important step forward in cancer therapy [J]. *Leukemia*, 2020, 34(11):2858–2874. PMID: 32651541.

[3] Gupta P, Zhao H, Hoang B, et al. Targeting the untargetable: RB1-deficient tumours are vulnerable to Skp2 ubiquitin ligase inhibition [J]. *Br J Cancer*, 2022, 127(6):969–975.PMID: 35752713.

[4] Zhao H, Bi F, Li M, et al. E3 ubiquitin ligase RNF180 impairs IPO4/SOX2 complex stability and inhibits SOX2-mediated malignancy in ovarian cancer [J]. *Cell Signal*, 2024, 113:110961. PMID: 37923100.

[5] Di Fiore R, Suleiman S, Drago-Ferrante R, et al. The Role of FBXW7 in Gynecologic Malignancies [J]. *Cells*, 2023, 12(10):1415.PMID: 37408248.

[6] Sun X, Ye G, Li J, et al. Parkin regulates IGF2BP3 through ubiquitination in the tumorigenesis of cervical cancer [J]. *Clin Transl Med*, 2023, 13(10):e1457. PMID: 37877353

[7] Lee J, Zhou P. DCAFs. The missing link of the CUL4–DDB1 ubiquitin ligase [J].

Mol Cell, 2007, 26(6):775–780.PMID: 17588513.

[8] Yang Q, Zhao J, Chen D, et al. E3 ubiquitin ligases: styles, structures and functions [J]. *Mol Biomed*, 2021, 2(1):23. PMID: 35006464.

[9] Xiaonan Zhang, Stig Linder, Martina Bazzaro. Drug Development Targeting the Ubiquitin–Proteasome System (UPS) for the Treatment of Human Cancers [J]. *Cancers*, 2020, 12(4):902.PMID: 32272746.

[10] Watson ER, Brown NG, Peters JM, et al. Posing the APC/C E3 Ubiquitin Ligase to Orchestrate Cell Division [J]. *Trends Cell Biol*, 2019, 29(2):117–134.PMID: 30482618.

[11] You S, Xu J, Guo Y, et al. E3 ubiquitin ligase WWP2 as a promising therapeutic target for diverse human diseases [J]. *Mol Aspects Med*, 2024;96:101257.PMID: 38430667

[12] Xue C, Meng H, Niu W, et al. TRIM28 promotes tumor growth and metastasis in breast cancer by targeting the BRD7 protein for ubiquitination and degradation [J]. *Cell Oncol (Dordr)*. 2024 Sep 2. PMID: 39222175

[13] 宋筱羽, 肖斌, 陆景润, 等. CBL通过泛素化降解 NCK2抑制乳腺癌细胞的增殖和侵袭 [J]. *南方医科大学学报*, 2022, 42(11): 1594–1603.

[14] Wang G, Zhuang Z, Shen S, et al. Regulation of PTEN and ovarian cancer progression by an E3 ubiquitin ligase RBCK1 [J]. *Hum Cell*, 2022, 35(3):896–908. PMID: 35174471.

[15] Zhao H, Bi F, Li M, et al. E3 ubiquitin ligase RNF180 impairs IPO4/SOX2 complex stability and inhibits SOX2-mediated malignancy in ovarian cancer [J]. *Cell Signal*, 2024, 113:110961.PMID: 37923100.

[16] Wu J, Wu Y, Chen S, et al. PARP1-stabilised FOXQ1 promotes ovarian cancer progression by activating the LAMB3/WNT/ β -catenin signalling pathway [J]. *Oncogene*, 2024, 43(12):866–883.PMID: 38297082.

[17] Hu X, Meng Y, Xu L, et al. Cul4 E3 ubiquitin ligase regulates ovarian cancer drug resistance by targeting the antiapoptotic protein BIRC3 [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(2):104.PMID: 30718461.

[18] Hu J, Meng Y, Zeng J, et al. Ubiquitin E3 Ligase MARCH7 promotes proliferation and invasion of cervical cancer cells through VAV2–RAC1–CDC42 pathway [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(2):2312–2318.PMID: 30008934.

[19] Huang X, Huo L, Xiao B, et al. Activating STING/TBK1 suppresses tumor growth via degrading HPV16/18 E7 oncoproteins in cervical cancer [J]. *Cell Death Differ*, 2024, 31(1):78–89.PMID: 38007552.

[20] Hu J, Meng Y, Zeng J, et al. Ubiquitin E3 Ligase MARCH7 promotes proliferation and invasion of cervical cancer cells through VAV2–RAC1–CDC42 pathway [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(2):2312–2318.PMID: 30008934.

[21] Li J, Wang X, Zhang Y, et al. E3 ubiquitin ligase isolated by differential display regulates cervical cancer growth in vitro and in vivo via microRNA-143 [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(2):676–682. PMID: 27446260.

[22] Pavlides SC, Huang KT, Reid DA, et al. Inhibitors of SCF–Skp2/Cks1 E3 ligase block estrogen-induced growth stimulation and degradation of nuclear p27kip1: therapeutic potential for endometrial cancer [J]. *Endocrinology*, 2013, 154(11):4030–4045.PMID: 24035998.

[23] Qi Y, Rezaeian AH, Wang J, et al. Molecular insights and clinical implications for the tumor suppressor role of SCFFBXW7 E3 ubiquitin ligase [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2024, 1879(5):189140. PMID: 38909632.

[24] Zhang H, Zhao Y, Wang J, et al. FBXO7, a tumor suppressor in endometrial carcinoma, suppresses INF2-associated mitochondrial division [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(6):368.PMID: 37344480.

[25] Zhou Q, Eldakhkhny S, Conforti F, et al. Pir2/Rnf144b is a potential endometrial cancer biomarker that promotes cell proliferation [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(5):504. PMID: 29724995.

[26] Zhang Y, Goodfellow R, Li Y, et al. NEDD4 ubiquitin ligase is a putative oncogene in endometrial cancer that activates IGF–1R/PI3K/Akt signaling [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 139(1):127–133.PMID: 26193427.

[27] Yang B, Ke W, Wan Y, et al. Targeting RNF8 effectively reverses cisplatin and doxorubicin resistance in endometrial cancer [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 545:89–97.PMID: 33548629.

[28] Lepage CC, Palmer MCL, Farrell AC, et al. Reduced SKP1 and CUL1 expression underlies increases in Cyclin E1 and chromosome instability in cellular precursors of high-grade serous ovarian cancer [J]. *Br J Cancer*. 2021, 124(10):1699–1710. PMID: 33731859.