

Rab11 在妇科常见恶性肿瘤中作用机制的研究进展

杨小艳, 应浹飞, 刘花林, 赵世豪, 雷侠*

延安大学附属医院妇科 陕西延安

【摘要】 宫颈癌和卵巢癌是最常见的妇科恶性肿瘤, 其发病率与死亡率近年来有所降低, 但是愈加年轻化。囊泡运输是大多数动物细胞调节大分子物质及颗粒性物质穿过细胞膜的一种特殊的转运方式。小 GTP 酶 Rab 蛋白是真核生物囊泡运输和膜动力学的主调节因子, 介导其转运途径中膜/蛋白质的运输。Rab 蛋白是 Ras 超家族 GTP 酶的最大分支, 在细胞中普遍表达, 并且参与调节各种细胞内囊泡运输和不同的细胞内信号通路。Rabs 是调节真核生物细胞运输的分子开关。Rab11 的活性由鸟嘌呤交换因子和 GTP 酶激活蛋白控制, 它们分别通过调节 GTP/GDP 交换和内在 GTP 酶活性来调节其功能。Rab11 的过表达已被证明可显著增强囊泡运输。已知 Rab11 在人类多种癌症中的作用取决于其对内体信号受体分选的控制能力, 阻断、干扰和破坏其蛋白调节的基本细胞过程, 可以导致肿瘤进展和侵袭。在本综述中, 我们讨论了 Rab11 在细胞内的定位和主要功能及其在妇科两大常见恶性肿瘤进展中的作用。

【关键词】 宫颈癌; 子宫内膜癌; Rab11; 小分子 GTP 酶

【基金项目】 延安大学附属医院科学计划项目基金, 《课题名称: 下调 Beclin1 在宫颈癌中的表达及对宫颈癌放射敏感性的影响》, (项目编号: 2021PT-16); 延安大学附属医院科技计划项目基金, 《课题名称: Mir-543 通过靶向 RAB11A 介导宫颈癌自噬发生的机制研究》, 项目编号 (2022SLSFG G-035)

【收稿日期】 2024 年 5 月 12 日

【出刊日期】 2024 年 6 月 15 日

【DOI】 10.12208/j.ijcr.20240198

Research progress on the mechanism of action of Rab11 in common gynecological malignancies

Xiaoyan Yang, Jiayue Ying, Hualin Liu, Shihao Zhao, Xia Lei*

Department of Gynecology, Affiliated Hospital of Yan 'an University, Yan 'an, Shaanxi

【Abstract】 Cervical cancer and ovarian cancer are the most common gynecological malignant tumors. The incidence and mortality of cervical cancer and ovarian cancer have decreased in recent years, but they are getting younger and younger. Vesicular transport is a special transport mode of macromolecular and granular substances across the cell membrane in most animal cells. Small gtpase Rab proteins are master regulators of vesicle trafficking and membrane dynamics in eukaryotes, mediating membrane/protein trafficking in their transport pathway. Rab proteins, the largest subfamily of Ras gtpases, are ubiquitally expressed in cells and involved in the regulation of various intracellular vesicle trafficking and different intracellular signaling pathways. Rabs are molecular switches that regulate cell trafficking in eukaryotes. Rab11 activity is controlled by guanine exchange factors and gtpase activating proteins, which regulate its function by regulating GTP/GDP exchange and intrinsic gtpase activity, respectively. Overexpression of Rab11 has been shown to significantly enhance vesicular trafficking. The known role of Rab11 in a variety of human cancers depends on its ability to control endosomal signaling receptor sorting, and blocking, interfering, and disrupting fundamental cellular processes regulated by its protein can lead to tumor progression and invasion. In this review, we discuss the intracellular localization and major functions of Rab11 and its role in the progression of two common gynecological malignancies.

【Keywords】 Cervical cancer; Endometrial cancer; Rab11; Small molecule GTPase

*通讯作者: 雷侠

1 简介

Rab GTP 酶是低分子量 G 蛋白 Ras 超家族的最大分支, 由 70 多个成员组成, 该蛋白质家族主要参与细胞内膜运输过程的调节。根据不同的特异性序列基序, Rab 被分组为许多亚科, Rab11 就是其中之一。

Rab11 是通过与各种效应蛋白的相互作用来实现其在细胞内的作用的。Rab11 与作为分子开关, 参与了许多分子机制, 如运动蛋白复合物和胞囊, 将蛋白质运输到细胞表面。近期研究表明, Rab11 在反式高尔基体网络、高尔基体后囊泡和循环内体中使其处于内吞和胞外运输途径之间的交叉点。在内吞再循环过程中, Rab11 作为关键因子, 参与调节再循环内体的形成、运输, 并引导携带受体的膜泡锚定于质膜之上, 实现了受体和脂质的循环利用^[1]。

Rab11 介导涉及细胞内囊泡运输的细胞过程, 包括各种因子的分泌 (例如生长因子和其他肽, 包括干扰素, 细胞因子, BMP 和转铁蛋白受体) 等^[2]。另外, Rab11 在先天免疫方面也起着重要作用, 包括促进上皮和内皮的完整性, 介导病原体的吞噬作用, 以及从细胞表面排出形成孔隙的毒素。大量研究表明, RAB11 介导的运输的改变影响多种癌细胞的进展及致其瘤性, 包括增殖信号传导的维持, 生长抑制的逃避, 受体循环的诱导, 侵袭和转移的激活以及肿瘤代谢的重编程和免疫破坏的逃避。

2 不同的 Rab11 亚型在细胞内的定位及具有的细胞功能

Rab11 蛋白家族是由 Rab11a, Rab11b 和 Rab25 组成, 每种 Rab 蛋白在细胞中都有一个特定位置, 与其生理功能相关。Rab11a 在人体各器官组织中普遍表达, Rab11b 在大脑、睾丸、心脏中高度富集, Rab25b 则是在肺、肾、胃道的含量较高。显而易见的是所有亚型广泛分布于人体组织中, 且其不同器官组织的表达含量不同。接下来将分别介绍这些表型及其主要细胞功能。

2.1 Rab11a

Rab11a 亚型无处不在, 位于染色体 15q22.31。它是 Rab11 家族中第一个被发现并且经过广泛研究和表征的成员。Rab11a 通过磷酸化在细胞中起到一定的功能。在 GTP 与 GDP 结合状态之间相互转换, Rab11a 在与 GTP 结合时, GTP 酶激活蛋白(GAPs)激活 Rab11a 的 GTP 酶活性并促进从其活化形式到灭活形式的转化, 而激活 GEFs 诱导 Rab11a 中核苷酸敏感开关 2 和 11 区域的构象发生改变, 随后使其效应子结合。GDP

解离抑制剂 (GDI), 顾名思义, 可以在 GAP 催化后保持 Rab11a 的 GDP 结合状态。GDI 络合异戊二烯功能, 还可以修饰 Rab11a C 末端, 这使得 Rab11a 能够暂时与膜结构分离并定位在细胞质中。GDF 在与 Rab11a 接触时诱导 GDI 置换, Rab11a 可与其 C 端锚定在膜上^[3, 4]。

有研究表明, Rab11a 通过参与诱导上皮-间充质转化这一过程抑制肿瘤的发生发展, 与此同时, 很多肿瘤细胞活跃是会分泌的大量外泌体是肿瘤微环境的重要组成部分, 是肿瘤进展和转移的最主要因素之一, 而胞囊则可以通过 Rab11a 调控外泌体的分泌, 从而抑制肿瘤的进展^[5]。

2.2 Rab11b

Rab11b 亚型主要富集在大脑中, 并且小鼠体内的 Rab11b 的耗竭会导致神经功能障碍。Rab11b 是建立囊泡运输机制所必需的。虽然 Rab11b 在循环内体和反式高尔基体中的定位与 Rab11a 相似, 但许多研究结果表明 Rab11a 和 Rab11b 在同一细胞中发挥相反的作用^[6]。同时有研究表明 Rab11b 控制 PAR1 受体从内体到质膜的循环, 而 Rab11b 通过传递信号到自噬途径来影响 PAR1 降解的速率。

最后, 在极化上皮细胞中, Rab11b 特异性介导囊性纤维化跨膜传导调节因子的顶端转运, 同时调节神经元和神经内分泌细胞中^[7]的胞吐作用。

2.3 Rab25

Rab25 是 Rab 蛋白家族中的一员, 在上皮细胞中特异性表达, 可调节囊泡向质膜的顶端转运和/或循环, 并且在多种癌组织中作癌基因或者抑癌基因发挥作用^[8]。多个研究表明, Rab25 主要在卵巢癌、乳腺癌、肾癌、胃癌、肝癌、非小细胞肺癌、膀胱癌、多形性胶质母细胞瘤和前列腺癌等癌症中发挥致癌作用且表达升高。而在结肠癌、头颈癌、食管鳞状细胞癌以及口腔和口咽鳞状细胞癌等癌症中则发挥着抑癌作用。

3 不同妇科恶性肿瘤中 Rab11 的作用机制

3.1 宫颈癌

宫颈癌是一种常见的妇科癌症之一, 其发病率居全球妇科恶性肿瘤第 2 位, 80% 的患者在发展中国家, 近年来发病率有所增加, 尤其是在年轻人中。它是女性癌症发病的第二大原因^[9], 死亡的主要原因是远处转移。宫颈癌的发生是多因素、多机制共同作用导致的。近年来, 随着分子生物学的发展, 国内外对宫颈癌的研究已进入到分子与基因水平。这些研究以期对宫颈癌的靶向治疗提供更多依据。miRNA 的表达异常与宫颈

癌症的发生、进展和转移密切相关, 它可以显著改变 HPV DNA 的复制, 并且 HPV 癌蛋白 E6 和 E7 通过诱导 DNA 甲基转移酶的过表达, 从而导致蛋白编码基因和 miRNA 基因的异常甲基化, 进而对宫颈癌的发生和发展产生重要影响^[10]。而 Rab11 也逐渐步入了大家的视野被研究。倪等人发现下调细胞中的 RAB11 的表达, 宫颈癌 HeLa 细胞的增殖能力就会被减弱, 它的成瘤能力也会明显降低, 侵袭能力随之下降, 非常明显地抑制了 HeLa 细胞的生长^[11]。Zhang 等人发现 Rab11FIPI (RAB11 家族相互作用蛋白 1) 在宫颈癌中充当一个抑癌基因的角色, 使其过表达则会抑制宫颈癌的增殖并促进细胞的凋亡, 并且 miR-93 是通过靶向 Rab11FIPI 影响宫颈癌的进展的^[12]。缺氧在肿瘤细胞的存活、侵袭和转移中起着关键作用。

越来越多的研究试图表征肿瘤对缺氧的反应, 并确定疾病的预测标志物。XU 等人发现 Rab11 是囊泡运输的重要分子, 而缺氧通过调节 Rab11 与 Rac1 一起激活, 宫颈癌细胞系 HeLa/SiHa 的侵袭和迁移^[13]。Bhuin 等人发现缺氧状态下 Rac1 的激活可以刺激侵袭和迁移, 而这一过程是由整合素 $\alpha\beta3$ 介导的 FAK 和 PI3K 磷酸化介导的, 同时发现缺氧诱导 $\alpha\beta3$ 整合素表面表达的急剧增加, 这种增加依赖于 Rab11^[14]。Rab11 在宫颈癌组织与细胞中都呈阳性表达, 且与其临床病理特征的关系密切, 是影响宫颈癌预后的主要影响因素之一, 对于宫颈癌的发展和预后判断具有积极意义。但其具体机制尚不明确, 有待我们进一步研究。

3.2 卵巢癌

卵巢癌是第二常见的妇科肿瘤, 全球每年约有 20 余万人因其死亡。卵巢癌在疾病发生早期缺乏典型的临床表现, 这就意味着卵巢癌通常确诊的时候患者就已经处于中晚期了, 且目前能改善卵巢癌患者预后的治疗方案不多, 所以其死亡率非常高^[15]。因此, 卵巢癌的早期确诊就显得尤为重要。许多学者都致力于解决这一问题。若能够找到可以影响卵巢癌进展的基因并且了解其作用机制, 这对卵巢癌患者的预后至关重要。众所周知, 自噬是机体内代谢与产能的变化过程, 参与人类多种肿瘤的发生^[16]。研究表明, 自噬抑制会促进卵巢癌的形成, 自噬激活则会促进卵巢癌的发展。Wang 等人发现敲低 Rab11a 会抑制了卵巢癌细胞的生长并导致其细胞周期停, 且 Rab11a 是通过诱导自噬来促进卵巢癌细胞的增殖、迁移与侵袭^[17]。也就是说, Rab11a 有望在卵巢癌里作为一个新型潜在生物标志物, 为其早期诊断、判断预后及后续治疗提供新的靶点。

4 结论

Rab11 属于小 GTP 酶 Rab 家族的蛋白质, 它具有广泛的蛋白质-蛋白质网络, 在囊泡运输中发挥作用, 可运输各种货物分子, 并且参与了细胞表面蛋白质功能的晚期阶段。许多研究阐明了 Rab11 在人类多种癌症发生中起着重要作用。但目前就与其他系统恶性肿瘤相比, 其在妇科恶性肿瘤中的研究相对少, 作用机制尚不是非常明确, 因此应在未来的研究中进一步研究 Rab11 及其同一家族其他成员对妇科恶性肿瘤的可能贡献。

参考文献

- [1] Welz T, Wellbourne-Wood J, Kerkhoff E. Orchestration of cell surface proteins by Rab11. *Trends Cell Biol.* 2014 Jul;24(7):407-15.
- [2] Sultana P, Novotny J. Rab11 and Its Role in Neurodegenerative Diseases. *ASN Neuro.* 2022;14.
- [3] Welz T., Wellbourne-Wood J., Kerkhoff E. Orchestration of cell surface proteins by Rab11. *Trends Cell Biol.* 2014;24:407-415.
- [4] Rui-Jian Guo, Yu-Fei Cao, En-Min Li, Li-Yan Xu, Multiple functions and dual characteristics of RAB11A in cancers, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, Volume 1878, Issue 6, 2023, 188966, ISSN 0304-419X.
- [5] Bai S, Hou W, Yao Y, Meng J, Wei Y, Hu F, Hu X, Wu J, Zhang N, Xu R, Tian F, Wang B, Liao H, Du Y, Fang H, He W, Liu Y, Shen B, Du J. Exocyst controls exosome biogenesis via Rab11a. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2021 Dec 17;27:535-546.
- [6] Takahashi, S.; Kubo, K.; Waguri, S.; Yabashi, A.; Shin, H.W.; Katoh, Y.; Nakayama, K. Rab11 regulates exocytosis of recycling vesicles at the plasma membrane. *J. Cell Sci.* 2012, 125, 4049-4057.
- [7] Welz T., Wellbourne-Wood J., Kerkhoff E. Orchestration of cell surface proteins by Rab11. *Trends Cell Biol.* 2014;24:407-415.
- [8] Goldenring JR, Shen KR, Vaughan HD, Modlin IM (1993) Identification of a small GTP-binding protein, Rab25, expressed in the gastrointestinal mucosa, kidney, and lung.

- J Biol Chem 268:18419–18422.
- [9] Li G 2011 Rab GTPases, membrane trafficking and diseases. *Curr. Drug. Targets* 12 1188–1193.
- [10] Ali S Z, Langden S, Munkhzul C, et al. Regulatory Mechanism of MicroRNA Expression in Cancer. *Int J Mol Sci*, 2020,21(5).
- [11] 倪琴, 米鑫, 苏雅洁. Rab11 蛋白在宫颈癌中的表达及对预后的影响. *中国优生与遗传杂志*, 2022, 30 (12): 2150-2153.
- [12] Zhang J, Wang F, Xu J, Wang X, Ye F, Xie X. Micro ribonucleic acid-93 promotes oncogenesis of cervical cancer by targeting RAB11 family interacting protein 1. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016 Sep;42(9):1168-79.
- [13] Xu H, Yuan Y, Wu W, Zhou M, Jiang Q, Niu L, Ji J, Liu N, Zhang L, Wang X. Hypoxia stimulates invasion and migration of human cervical cancer cell lines HeLa/SiHa through the Rab11 trafficking of integrin $\alpha v \beta 3$ /FAK/PI3K pathway-mediated Rac1 activation. *J Biosci*. 2017 Sep;42(3):491-499.
- [14] Bhuin T and Roy JK 2015 Rab11 in disease progression. *Int. J. Mol. Cell. Med.*41–8.
- [15] Wang Y, Ren Y, Li N, Zhao J, Zhao S. Rab11a promotes the malignant progression of ovarian cancer by inducing autophagy. *Genes Genomics*. 2022 Nov;44(11):1375-1384.
- [16] Ding J, Wang C, Sun Y, Guo J, Liu S, Cheng Z. Identification of an Autophagy-Related Signature for Prognosis and Immunotherapy Response Prediction in Ovarian Cancer. *Biomolecules*.2023 Feb 9;13(2):339.
- [17] Gao W, Wang X, Zhou Y, Wang X, Yu Y. Autophagy, ferroptosis, pyroptosis, and necroptosis in tumor immunotherapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2022 Jun 20;7(1):196.

版权声明: ©2024 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS