

· 综述 ·

G3BP: 一个潜在的肿瘤治疗靶点

张 浩, 邵荣光*

(中国医学科学院、北京协和医学院医药生物技术研究所, 北京 100050)

摘要: G3BP (RasGAP SH3 domain binding protein) 是一种 RasGAP SH3 结构域特异性结合蛋白, 参与 Ras 下游信号通路, 属于 RNA 结合蛋白家族。G3BP 具有核酸内切酶、DNA 解旋酶活性, 能够诱导应激颗粒的形成, 参与多种细胞生长、分化、凋亡和 RNA 代谢的信号通路。已经发现 G3BP 在多种肿瘤组织和细胞中高表达, 并且与侵袭转移相关。由于 G3BP 与肿瘤细胞的多种生物学特性有关, 因此 G3BP 有望成为一个肿瘤治疗的新靶点。

关键词: G3BP; RasGAP; RNA 代谢; 抗肿瘤药物; 肿瘤治疗

中图分类号: R963

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2010) 08-0945-07

G3BP: a promising target for cancer therapy

ZHANG Hao, SHAO Rong-guang*

(Institute of Medicinal Biotechnology, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

Abstract: G3BP (Ras-GTPase-activating protein SH3 domain binding protein), a protein which binds to RasGAP SH3 domain, belongs to RNA-binding protein family, implicating in the downstream of Ras signaling. G3BP harbors the activities of endoribonuclease and DNA helicase, and can induce stress granules formation. G3BP plays a general role in the signal pathways of cell proliferation, differentiation, apoptosis and RNA metabolism. It has been shown to be over-expressed in a number of human malignancies and has a close relationship with tumor invasion and metastasis. Given that it has been implicated in several pathways that are known to be involved in cancer biology, G3BP may provide a new target for cancer therapy.

Key words: G3BP; RasGAP; RNA metabolism; anti-cancer drug; cancer therapy

G3BP (Ras-GTPase-activating protein SH3 domain binding protein) 是一个在真核生物进化过程中高度保守的 RasGAP (Ras-GTPase-activating protein) 结合蛋白。它的分子质量为 68 kD, 由一个 3.3 kb mRNA 编码, 主要定位于细胞质中。由于 G3BP 在结构上与 hnRNP (heterogeneous nuclear ribonucleoproteins) 具有同源性, 它也属于 RNA 结合蛋白家族^[1]。在哺乳动物细胞中至少有 3 种 G3BP: G3BP1、G3BP2a 和 G3BP2b, 它们由两个不同的基因编码, 分别位于人

类的 5、4 号染色体和鼠的 11、5 号染色体^[2]。Parker 等^[1]在 1996 年通过与 RasGAP SH3 结构域的免疫共沉淀第一次分离得到 G3BP1。

已有许多证据表明, G3BP 参与多种细胞信号途径和 RNA 的代谢。G3BP 对于细胞的生长分化具有重要作用, 特异性沉默小鼠成纤维细胞中 G3BP1 导致细胞凋亡的增加和生长缓慢, G3BP1 敲除的小鼠发生胚胎致死^[3]。在视网膜增殖性病变的视网膜色素上皮细胞中也发现了 G3BP1 的高表达^[4]。早期研究发现, G3BP 在多种肿瘤组织和细胞中过量表达, 包括头颈部癌, 肺癌, 前列腺癌, 结肠癌和乳腺癌等^[5-8], 提示 G3BP 有可能是一种肿瘤标志物, 并且可能与肿瘤的发生发展有关。作者最新的研究发现, G3BP 特异性结合蛋白 RasGAP 模拟多肽对肿瘤细胞具有一

收稿日期: 2010-01-11.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30772583); 国家重点基础研究发展计划 (973 计划) 资助项目 (2009CB521807); 国家重大新药创制项目 (2009ZX09301-003).

*通讯作者 Tel: 86-10-63026956, Fax: 86-10-63017302,

E-mail: shaor@public3.bta.net.cn

定的抑制作用,并能提高化疗药物的疗效(结果待发表)。

1 G3BP 基因与结构

人类 G3BP1 和 G3BP2 分别由两个不同的基因编码,分别定位于人类 5 号和 4 号染色体,其核苷酸序列具有 61% 的同源性,基因表达产物氨基酸序列具有 59% 的相似性。G3BP2 至少有两个亚类: G3BP2a 和 G3BP2b, 其中后者比前者少 33 个氨基酸^[2], 这可能导致 G3BP 各个亚类参与部分不同的信号途径。

G3BP 的结构组成如图 1 所示。G3BP N-端都具有 NTF2 样结构域 (NTF2-like domain), NTF2 样结构域能够介导 G3BP 从细胞质转移到细胞核中。NTF2 在 RanGTP 依赖的蛋白质进核过程中起重要的作用,它能够促进细胞质中 RanGDP 进入细胞核,并且维持核膜内外 Ran 的浓度梯度。在核内核苷酸转换因子 RCC1 的作用下 RanGDP 转变为 RanGTP, 与 NTF2 分离, RanGTP 转出膜外在 RanGAP 激活下发生水解^[9, 10]。G3BP N-端 NTF2 样结构域在序列上与 NTF2 具有同源性,可能具有类似 NTF2 介导蛋白进核的作用, Prigent 等^[11]发现缺失 NTF2 样结构域的 G3BP2 不能进入细胞核。

事实上, G3BP1 被证明是 Ran 的结合蛋白,但是具体的相互作用并不清楚^[12]。除了参与蛋白质核内外定位, NTF2 样结构域还能够介导 G3BP 的自我聚集,将蛋白质捕获到特定的 RNA 颗粒中形成应急颗粒,缺失 NTF2 样结构域显著降低应急颗粒的形成^[13]。Kennedy 等^[2]发现 RasGAP 的 SH3 结构域与 G3BP 的结合并不是依赖于传统的脯氨酸基序,而是与 NTF2 样结构域结合,参与 RasGAP 的信号传导。

G3BP 的 C 端由 RRM (RNA recognition motif) 和 RGG 盒两个与 RNA 结合有关的区域组成^[14]。RRM 由两个保守的、短而松散的结构域 RNP1 和 RNP2 组成^[15]。RNA 结合蛋白中大多有 RGG 结构,能够协助 RNA 结合于 RRM 结构^[16],也能够独立促进 RNA 结合^[17]。

G3BP1 和 G3BP2 之间变化最大的区域是脯氨酸基序 (PXXP)。G3BP2a 和 G3BP2b 分别有 5 个和 6 个 PXXP, 而 G3BP1 则只有两个^[2]。SH3 结构域在多种信号传导途径中起作用,包括分化,增殖及细胞骨架形成, PXXP 基序是与 SH3 结构域结合的最小一致序列^[18]。G3BP1 和 G3BP2 在 PXXP 区域的变化提示两者可作用于不同的信号分子。

2 G3BP 和 RasGAP

G3BP1 是通过免疫共沉淀分离得到的第 1 个 RasGAP SH3 结构域结合蛋白,之后发现 G3BP2 也可与 RasGAP 相互作用,从而认为 G3BP 在 Ras 下游信号传导途径中起作用。Ras 是一个原癌基因,具有 GTPase 活性,通过受体酪氨酸激酶激活信号传导级联反应。Ras 信号途径参与多种细胞活动,包括细胞生长、分化、细胞骨架形成和蛋白转运等。RasGAP 可促进 Ras GTPase 的活性,将活性 RasGTP 水解为无活性 RasGDP 来负性调节 Ras 的活性。最近研究发现, RasGAP 除了能够负性调控 Ras 的活性,还能够作为 Ras 的效应分子参与癌细胞的生长、增殖和凋亡等,而这些不依赖于 RasGAP 的 GAP 活性^[19-21]。

G3BP 具有脯氨酸基序,是 SH3 结构域的传统结合位点。RasGAP 的 N-端具有 SH3 结构,但其并不与 G3BP 的脯氨酸基序结合,有证据显示 G3BP 的 NTF2 样结构域介导 G3BP 与 RasGAP SH3 结构域的相互作用^[2]。G3BP 与 RasGAP 在生长细胞中结合,在静息细胞中并不结合,结果预示 RasGAP 与 G3BP 的结合在细胞生长增殖中发挥重要作用。RasGAP 可与细丝蛋白 C 结合,促进 G3BP 与 cdk7 mRNA 的结合,起到稳定作用,使得 CDK7 表达量提高,促进细胞的生长和增殖,沉默 RasGAP 或细丝蛋白 C 或者阻断两者的结合都可下调 CDK7, 阻滞细胞的生长^[22]。

Gallouzi 等^[23]发现 G3BP 在静息细胞中高度磷酸化,但在生长细胞中 G3BP Ser-149 的磷酸化缺失了,同样在 RasGAP 缺失的小鼠成纤维细胞中 G3BP Ser-149 也没有被磷酸化,因此细胞周期调控的 G3BP

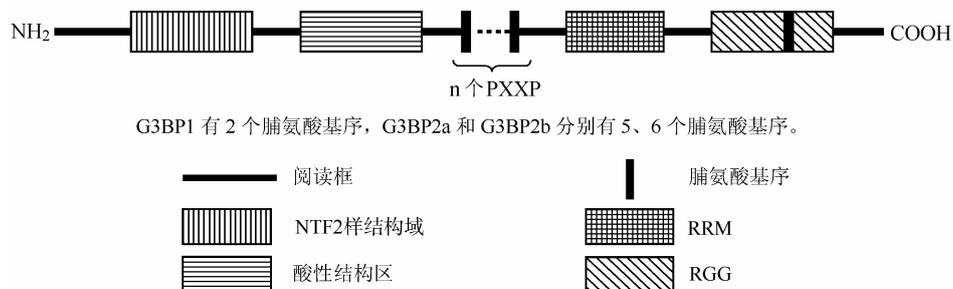


图 1 G3BP 的结构

磷酸化依赖于 RasGAP。RasGAP 与 G3BP 结合是阻止某种激酶磷酸化 G3BP 还是介导磷酸酶对 G3BP 的脱磷酸化还不清楚, 但是值得注意的是在静息细胞中虽然 G3BP 与 RasGAP 没有结合, 但 G3BP 是高度磷酸化的, 体外实验也表明 RasGAP SH3 结构域与 G3BP 的结合与其磷酸化水平无关^[23], 因此推测 RasGAP 可能发挥将 G3BP 募集到某种激酶附近的作用, 而血清刺激后导致了 G3BP 的脱磷酸化。G3BP 的多功能作用与磷酸化状态有关, 包括 RNase 活性、细胞定位和诱导应激颗粒形成能力^[13, 24]。

3 G3BP 与 RNA 的稳定性

G3BP 具有 RNA 结合位点, 在调节 RNA 稳定性方面有重要作用。mRNA 的稳定性对基因的表达调控具有重要意义, 事实上许多原癌基因、细胞因子、淋巴因子等在外界信号刺激下瞬时激活后又快速消失, 这不仅是因为转录的停止, 也是因为半衰期缩短。mRNA 的降解主要是通过脱腺苷化、核酸内切酶切割和脱帽这三个途径, 其中 3'-UTR 不稳定因素 A-U rich region (ARE) 结合蛋白降解 mRNA 就是依赖于脱腺苷化。c-myc 也具有 ARE 结构, 能够依赖于脱腺苷途径降解, 也具有非依赖脱腺苷的降解途径, 如核苷酸内切酶的剪切^[25], 具体哪一种途径占主要地位可能与不同的细胞类型和外界刺激有关。研究发现, G3BP1 在体外能够在 c-myc mRNA 3'-UTR 的 CA 处进行特异性降解, 并且这种核酸内切酶活性具有 Ser 磷酸化依赖性^[13, 23]。G3BP2a 和 G3BP2b 在体外也能够降解 c-myc, 但是活性要比 G3BP1 低^[26]。

前面已提及 G3BP1 在静息细胞中高度磷酸化, 但是生长因子刺激后 Ser-149 脱磷酸化, 其 RNase 活性降低, 这可能与上调相关蛋白的表达量有利于细胞的生长和增殖有关。已知生长因子在调节基因转录后调控方面具有重要作用, 细胞周期依赖性 G3BP 的 RNase 活性可能是起重要作用的因素之一。在 RasGAP^{-/-}成纤维细胞中, G3BP1 的 Ser-149 磷酸化是缺陷的, 结果 c-myc mRNA 的半衰期延长^[24]。G3BP 降解 c-myc 生物学作用并不清楚, 可能与其他降解途径协同作用, 使 c-myc 在生长分化过程中保持平衡状态。G3BP 还能与 cdk7 和 cdk9 mRNA 结合, 对于 cdk7 mRNA 起稳定作用, 但对 cdk9 mRNA (由于具有 CA 位点) 起降解作用。Tourriere 等^[24]用 SELEX 技术鉴定出与 G3BP1 具有高亲和力的核苷酸序列, 发现许多细胞周期调控因子具有这种结合序列。G3BP 与 RNA 结合后, 可能通过磷酸化依赖的核酸

内切酶活性参与基因表达的转录后调控, 因此鉴定出能与 G3BP 结合的 RNA 以及相互作用是了解 G3BP 功能的重要途径。

应激颗粒 (stress granules, SG) 是真核细胞受到多种物理或化学刺激时在细胞质中形成的颗粒, 为一种适应性的保护机制。SG 由 RNA 结合蛋白、与 RNA 代谢有关的蛋白 (如 G3BP) 和信号传导分子组成, 它是 mRNA 分选的场所, 决定 mRNA 的翻译或降解。G3BP 过表达能够上调 SG 的形成量, G3BP 的 NTF2 样结构域能够介导 G3BP 形成多聚体, RNA 结合结构域 (RRM 和 RGG) 能够结合多种 mRNA, RRM 和 RGG 结构域对 G3BP 诱导 SG 形成起到关键作用。距 NTF2 样结构域羧基端 20 个氨基酸的 Ser-149 的磷酸化阻止了 G3BP 多聚体的形成, 从而下调了 SG 的形成量^[13]。Tourrière 等^[13]发现当细胞处于亚硝酸盐或高温条件下时, G3BP 聚集在 SG 中, p21^{ras} 能够促进 G3BP 聚集到 SG 中, 这是否是因为 RasGAP 与 G3BP 结合后使得 Ser-149 磷酸化水平降低, 促进了 G3BP 诱导 SG 的形成还不清楚。细胞在高温、低氧或 UV 照射等条件下会产生大量的 SG 从而产生保护作用, 降低细胞对药物的敏感性, 抑制 MTK1-SAPK 诱导的细胞凋亡^[27], 因此通过作用于 G3BP 调控 SG 的形成, 可能是提高药效的潜在途径。

4 G3BP 的功能与肿瘤

研究证明 G3BP 具有多种生物学特性 (表 1), 能够促进细胞生长、增殖和存活, 因此 G3BP 可能是影响肿瘤形成的一个重要原因。Zekri 等^[3]发现, 特异性敲除 G3BP 的小鼠胚胎成纤维细胞 (mouse embryonic fibroblast, MEF) 出现生长迟缓, G3BP^{-/-}新生小鼠在中枢神经系统被发现大量细胞凋亡导致死亡。研究发现 G3BP 在多种肿瘤中过表达, 包括头颈部癌、肺癌、结直肠癌和乳腺癌^[6-8]。Barnes 等^[8]发现 G3BP1 参与 HER2 信号传导通路, 在 HER2 高表达的多种乳腺癌细胞系中 G3BP1 过表达。Heregulin β 1 处理乳腺癌细胞后 G3BP 表达量上调, 同时促进了 G3BP 的磷酸化以及与 RasGAP 的结合^[8]。G3BP2 的表达具有组织特异性, French 等^[7]检测了 56 种乳腺癌组织, 其中有 88% 的 G3BP2 高表达, 但是在周围正常组织中 G3BP2 的表达却是不显著的。

抑癌基因 PTEN 参与细胞增殖、生长和迁移, 它在大多数癌细胞中低表达或突变。Huang 等^[28]发现 PTEN 可以通过抑制 PI3K/AKT 途径下调 G3BP 的表达, G3BP 的表达量与 PTEN 的表达量为互逆关系

表 1 G3BP 的生物学功能

功能	作用方式	组织和细胞系
RNA 代谢	G3BP1 与 c-myc mRNA 作用	CCL39
	G3BP1 与 Tau mRNA 作用	P19
	G3BP 参与 SG 的形成和聚集	HeLa、CCL39、Cos-7
信号传导	G3BP 与 RasGAP 作用	ER22
	G3BP2 参与 IκBα/NF-κB 信号通路	HeLa
	G3BP1 参与 HER2 信号通路	MCF7、SKBR3
	G3BP 参与调节 p53、MDM2 活性	MCF7、H1299、Saos-2、293T 等
	G3BP 参与 PTEN 信号通路	Jurkat T
肿瘤进展	G3BP1 在多种肿瘤中高表达	肿瘤组织样本和细胞系
	G3BP1 在转移灶肺癌和前列腺癌中表达发生变化	BE1、LH7、1E8、2B4

(图 2)。在促分裂素刺激下, G3BP 表达上调伴随着 PTEN 表达下调, 因此 G3BP 过表达引起的 PTEN 表达下调可能是肿瘤发生的一个因素^[28]。Guitard 等^[6]发现, G3BP 在多种肿瘤组织和细胞中高表达, 而且 G3BP 能够促进细胞进入 S 期, 这种促进 S 期的作用与其 RNA 结合位点有关, 缺失了 RNA 结合位点的 G3BP 并没有这种作用, 这与 G3BP 高表达促进细胞的生长增殖是一致的。NF-κB 是一种转录因子, 可以促进肿瘤细胞增殖和抑制凋亡, 也与肿瘤细胞的耐药性相关。IκBα 是 NF-κB 的胞浆抑制因子, 能够将

NF-κB 与 DNA 结合位点分离, 从细胞核中转移到细胞质中。Prigent 等^[11]发现 G3BP2 能够与 IκBα 的细胞质定位序列结合, 将 IκBα 或 IκBα/NF-κB 复合物定位于细胞质, 提示 G3BP2 可能通过将 IκBα 定位于细胞质使其不能进核与 NF-κB 结合, 从而有利于 NF-κB 的激活, 促进肿瘤细胞的增殖 (图 2)。

p53 的失活是肿瘤形成的一个关键步骤, p53 突变、异常降解、转录失活和亚细胞定位的改变都可能导致 p53 不能发挥正常的功能。G3BP 能够与 p53 C-端结合, 并将 p53 从细胞核转移至细胞质中^[29] (图 2)。p53 C-端介导多聚体的形成, 对于 DNA 结合至关重要, 且 C-端具有多个翻译后修饰位点, 能够调节 p53 的活性^[30]。G3BP 的结合可能导致了 p53 不能形成多聚体, 阻碍了 p53 活性位点的转录后修饰, 从而影响 p53 的活性。G3BP2 也能与 p53 的负调控蛋白 MDM2 结合, 降低 MDM2 的泛素化降解, 也降低 MDM2 介导的 p53 的泛素化和降解, 可能是通过 G3BP 募集泛素特异性蛋白酶 (USP), 使得 MDM2 和 p53 去泛素化^[29]。事实上, Soncini 等^[31]用酵母双杂交方法鉴定出 G3BP 能与 USP10 在体内外结合, 抑制了 USP10 的催化活性。Cohen 等^[32, 33]又发现 USP10 需要与 G3BP1 形成去泛素化复合体才能发挥作用, G3BP 可能充当一个筛选者的作用, 选择对应的蛋白进行去泛素化。G3BP2 基因沉默后 MDM2 表达量下

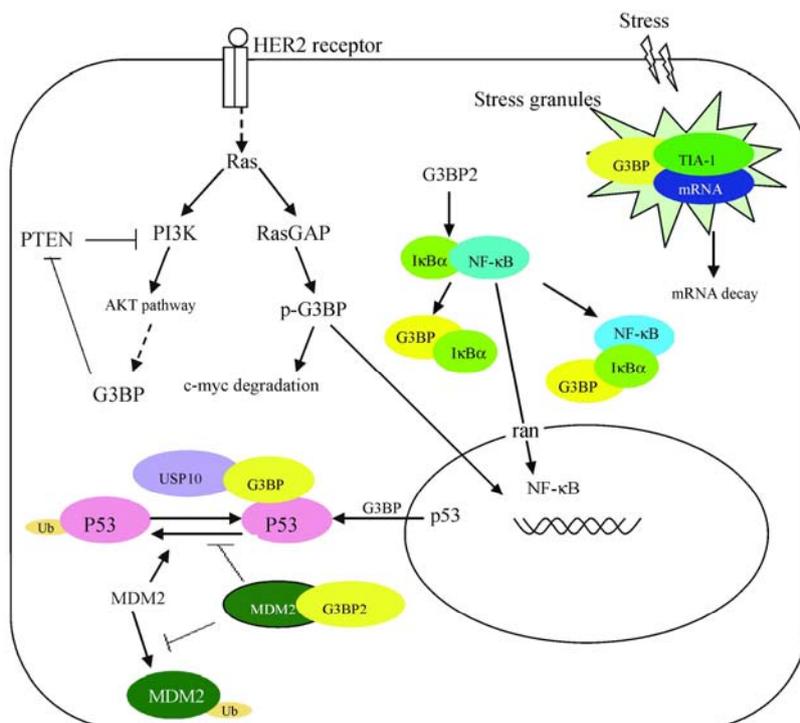


图 2 G3BP 参与的部分信号通路和功能

调, 靶向 G3BP1 或者 G3BP2 的 shRNA 能够上调 p53 的表达和活性, 说明 G3BP 能够负调控 p53 的活性^[29]。

G3BP 在肿瘤发生、发展过程中的作用及机制还不是很清楚。French 等^[7]发现 G3BP2 的高表达在原位癌形成的早期就形成了, 提示 G3BP 可能参与了肿瘤的形成和发展, 而不仅仅是肿瘤形成后导致的一个结果。令人奇怪的是, 在人肺转移癌中却发现 G3BP1 的转录表达下调了^[5]。值得注意的是, G3BP 参与细胞骨架的动态变化, 而细胞骨架重构在肿瘤的侵袭转移过程中有重要作用^[34, 35]。Zhang 等^[36]发现, 在 80 例食管鳞状上皮癌样本中有 57 例 (77.25%) G3BP 高表达和 53 例 (66.25%) RhoC 高表达, 并且与食管鳞状上皮癌的淋巴结转移和侵袭有关, 使得病人手术后生存率降低。RhoC 在调节基于肌动蛋白的细胞骨架的形成和重建上具有重要作用, 过表达 RhoC 能够增强癌细胞的转移和侵袭能力^[37]。到目前为止, G3BP 在癌细胞的侵袭和转移中的作用, 以及是否与 RhoC 具有相同的作用机制, 还不十分清楚。

5 可能靶向 G3BP 的抗肿瘤药物

随着细胞生存与凋亡机制、信号传导网络研究的进一步深入, 现代药理学利用这些信号通路在肿瘤细胞中的变化, 研发出了基于信号通路中关键蛋白相互作用、磷酸化或剪切位点的多肽药物, 如以 MDM2、p53、NF- κ B、ErbB2、MAPK、Smac/DIABLO、IAP 的 BIR 结构、Bcl-2 家族的 BH3 结构域为靶点的多肽药物, 有一些多肽药物具有良好的抗肿瘤作用, 还有一些虽然单独使用没有很好的效果, 但与化疗药物联用能显著提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。具有增敏作用的多肽药物能降低化疗药物的用量, 从而减少化疗药物对于正常组织细胞的毒副作用, 提高药物治疗的效果, 甚至可以逆转肿瘤细胞的耐药性, 如 Flavopiridol、UCN-01、R115777、SCH66336、PRIMA-1、CP-31398 等, 其中有些已经进入临床研究, TAT-RasGAP317-326 也是这样一种具有化疗药物增敏作用的多肽药物。

细胞凋亡信号能够激活 caspase, 导致细胞死亡的不可逆过程, 最近的研究表明细胞的命运取决于 caspase 激活的程度。RasGAP 是 caspase 的底物, 当 caspase 活性较低时, caspase 切割 RasGAP 产生的含有 SH3 结构域的 N-端片段能够抑制细胞凋亡, 起到保护作用。随着 caspase 活性的提高, N-端片段可继续降解, 形成具有促凋亡作用的小片段^[38, 39]。Michod 等^[40]鉴定出了 RasGAP SH3 结构域中具有促凋亡作

用的最小肽段 (十肽 RasGAP317-326), 研究发现它对正常细胞无作用, 但能提高多种肿瘤细胞对化疗药物的敏感性, 促进肿瘤细胞的凋亡, 这种促凋亡作用并不是通过调节 NF- κ B、JNK 或 P38MAPK 通路来实现的, 而是需要功能性 p53 和 PUMA 通路^[41]。Pittet 等^[42]发现 TAT-RasGAP317-326 还能促进光敏剂四间-羟基苯基二氢卟吩 (*m*THPC) 介导的光敏疗法 (photodynamic therapy, PDT) 对恶性间皮瘤细胞的凋亡, 但是对正常成纤维细胞无增敏作用, 而且这种增敏作用具有 *m*THPC 剂量依赖性, 只有在低剂量时增敏效果才比较明显。

体内实验研究显示, TAT-RasGAP317-326 与低剂量顺铂或阿霉素联用具有较强的抗肿瘤作用, 能显著抑制裸鼠移植性人肿瘤细胞的生长, 但该多肽单独作用时并没有明显的效果^[43], 这对于降低化疗药物用量和毒副作用具有重要意义。由于 TAT-RasGAP317-326 属于 RasGAP SH3 结构域, 而 G3BP 又在多种肿瘤细胞中过表达, 并且参与包括凋亡在内的多种信号通路, TAT-RasGAP317-326 是否作用于 G3BP 而起到促凋亡作用还需进一步研究。另外, Parker 等发现 RasGAP317-326 能与 RasGAP SH3 结构域竞争结合 G3BP^[1], 用 SH3 结构域单克隆抗体或 RasGAP317-326 肽段能降低 Ras 激活的 Cdc2 活性, 使得爪蟾卵细胞不能成熟, 而 Cdc2 在细胞周期调控中具有重要作用^[44]。值得注意的是, 最近 Cui 等^[45]利用计算机分子模型技术模拟了 G3BP 与 RasGAP 的相互作用, 并且基于 G3BP/RasGAP 结合模型设计了两个新的多肽 P109 (RasGAP301-326) 和 P110 (RasGAP301-316), 两者对 HeLa 细胞都具有良好的化疗药物增敏作用, 但对正常细胞无显著作用。同样, 针对 G3BP N-端 RasGAP 结合位点的单克隆抗体具有较好的抗肿瘤作用^[46]。

6 结语

恶性肿瘤是威胁人类生命健康的难治性疾病, 抗肿瘤药物作为肿瘤治疗的重要形式在肿瘤的临床治疗中发挥着关键性作用。新抗肿瘤药物靶点的发现以及靶点与肿瘤生长发展相关性的阐明对于新抗肿瘤药物的研究与开发具有重要指导意义。Ras 信号传导途径已被证实在细胞增殖、分化、细胞骨架构建、恶性转化、肿瘤侵袭和转移等多种生物学过程中起作用。RasGAP 既是 Ras 活性的调节因子, 又是 Ras 的效应分子。作为首个被鉴定出的在增殖细胞中与 RasGAP SH3 结构域结合的特异性分子, G3BP 参与

了细胞的增殖、分化、凋亡、细胞骨架形成和 RNA 代谢。Parker 等^[46]研发了针对 G3BP N-端的单克隆抗体, 该抗体具有较好的抗肿瘤作用。综上所述, G3BP 与肿瘤发生、发展、侵袭和转移密切相关, 以 G3BP 为靶点的抗肿瘤药物研究具有广阔的前景。

References

- [1] Parker F, Maurier F, Delumeau I, et al. A Ras-GTPase-activating protein SH3-domain-binding protein [J]. *Mol Cell Biol*, 1996, 16: 2561-2569.
- [2] Kennedy D, French J, Guitard E, et al. Characterization of G3BPs: tissue specific expression, chromosomal localisation and rasGAP(120) binding studies [J]. *J Cell Biochem*, 2001, 84: 173-187.
- [3] Zekri L, Chebli K, Tourriere H, et al. Control of fetal growth and neonatal survival by the RasGAP-associated endoribonuclease G3BP [J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25: 8703-8716.
- [4] Kociok N, Esser P, Unfried K, et al. Upregulation of the RAS-GTPase activating protein (GAP)-binding protein (G3BP) in proliferating RPE cells [J]. *J Cell Biochem*, 1999, 74: 194-201.
- [5] Liu Y, Zheng J, Fang W, et al. Identification of metastasis associated gene G3BP by differential display in human cancer cell sublines with different metastatic potentials G3BP as highly expressed in non-metastatic [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2001, 114: 35-38.
- [6] Guitard E, Parker F, Millon R, et al. G3BP is overexpressed in human tumors and promotes S phase entry [J]. *Cancer Lett*, 2001, 162: 213-221.
- [7] French J, Stirling R, Walsh M, et al. The expression of Ras-GTPase activating protein SH3 domain-binding proteins, G3BPs, in human breast cancers [J]. *Histochem J*, 2002, 34: 223-231.
- [8] Barnes CJ, Li F, Mandal M, et al. Heregulin induces expression, ATPase activity, and nuclear localization of G3BP, a Ras signaling component, in human breast tumors [J]. *Cancer Res*, 2002, 62: 1251-1255.
- [9] Quimby BB, Wilson CA, Corbett AH. The interaction between Ran and NTF2 is required for cell cycle progression [J]. *Mol Biol Cell*, 2000, 11: 2617-2629.
- [10] Quimby BB, Lamitina T, L'Hernault SW, et al. The mechanism of ran import into the nucleus by nuclear transport factor 2 [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275: 28575-28582.
- [11] Prigent M, Barlat I, Langen H, et al. IkappaBalpha and IkappaBalpha/NF-kappa B complexes are retained in the cytoplasm through interaction with a novel partner, RasGAP SH3-binding protein 2 [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275: 36441-36449.
- [12] Macara IG. Transport into and out of the nucleus [J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2001, 65: 570-594.
- [13] Tourrière H, Chebli K, Zekri L, et al. The RasGAP-associated endoribonuclease G3BP assembles stress granules [J]. *J Cell Biol*, 2003, 160: 823-831.
- [14] Birney E, Kumar S, Krainer AR. Analysis of the RNA-recognition motif and RS and RGG domains: conservation in metazoan pre-mRNA splicing factors [J]. *Nucleic Acids Res*, 1993, 21: 5803-5816.
- [15] Kennedy D, Wood SA, Ramsdale T, et al. Identification of a mouse orthologue of the human ras-GAP-SH3-domain binding protein and structural confirmation that these proteins contain an RNA recognition motif [J]. *Biomed Pept Proteins Nucleic Acids*, 1996, 2: 93-99.
- [16] Burd CG, Dreyfuss G. Conserved structures and diversity of functions of RNA-binding proteins [J]. *Science*, 1994, 265: 615-621.
- [17] Darnell JC, Jensen KB, Jin P, et al. Fragile X mental retardation protein targets G quartet mRNAs important for neuronal function [J]. *Cell*, 2001, 107: 489-499.
- [18] Saksela K, Cheng G, Baltimore D. Proline-rich (PxxP) motifs in HIV-1 Nef bind to SH3 domains of a subset of Src kinases and are required for the enhanced growth of Nef+ viruses but not for down-regulation of CD4 [J]. *EMBO J*, 1995, 14: 484-491.
- [19] Yang JY, Widmann C. The RasGAP N-terminal fragment generated by caspase cleavage protects cells in a Ras/PI3K/Akt-dependent manner that does not rely on NFkappa B activation [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277: 14641-14646.
- [20] Tocque B, Delumeau I, Parker F, et al. Ras-GTPase activating protein (GAP): a putative effector for Ras [J]. *Cell Signal*, 1997, 9: 153-158.
- [21] Leblanc V, Delumeau I, Tocque B. Ras-GTPase activating protein inhibition specifically induces apoptosis of tumour cells [J]. *Oncogene*, 1999, 18: 4884-4889.
- [22] Lypowy J, Chen IY, Abdellatif M. An alliance between Ras GTPase-activating protein, filamin C, and Ras GTPase-activating protein SH3 domain-binding protein regulates myocyte growth [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280: 25717-25728.
- [23] Gallouzi IE, Parker F, Chebli K, et al. A novel phosphorylation-dependent RNase activity of GAP-SH3 binding protein: a potential link between signal transduction and RNA stability [J]. *Mol Cell Biol*, 1998, 18: 3956-3965.
- [24] Tourriere H, Gallouzi IE, Chebli K, et al. RasGAP-associated endoribonuclease G3BP: selective RNA degradation and phosphorylation-dependent localization [J]. *Mol Cell Biol*,

- 2001, 21: 7747-7760.
- [25] Brewer G. Regulation of c-myc mRNA decay *in vitro* by a phorbol ester-inducible, ribosome-associated component in differentiating megakaryoblasts [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275: 33336-33345.
- [26] Irvine K, Stirling R, Hume D, et al. Rasputin, more promiscuous than ever: a review of G3BP [J]. *Int J Dev Biol*, 2004, 48: 1065-1077.
- [27] Arimoto K, Fukuda H, Imajoh-Ohmi S, et al. Formation of stress granules inhibits apoptosis by suppressing stress-responsive MAPK pathways [J]. *Nat Cell Biol*, 2008, 10: 1324-1332.
- [28] Huang Y, Wernyj RP, Norton DD, et al. Modulation of specific protein expression levels by PTEN: identification of AKAP121, DHFR, G3BP, Rap1, and RCC1 as potential targets of PTEN [J]. *Oncogene*, 2005, 24: 3819-3829.
- [29] Kim MM, Wiederschain D, Kennedy D, et al. Modulation of p53 and MDM2 activity by novel interaction with Ras-GAP binding proteins (G3BP) [J]. *Oncogene*, 2007, 26: 4209-4215.
- [30] Levine AJ. p53, the cellular gatekeeper for growth and division [J]. *Cell*, 1997, 88: 323-331.
- [31] Soncini C, Berdo I, Draetta G. Ras-GAP SH3 domain binding protein (G3BP) is a modulator of USP10, a novel human ubiquitin specific protease [J]. *Oncogene*, 2001, 20: 3869-3879.
- [32] Cohen M, Stutz F, Dargemont C. Deubiquitination, a new player in Golgi to endoplasmic reticulum retrograde transport [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278: 51989-51992.
- [33] Cohen M, Stutz F, Belgareh N, et al. Ubp3 requires a cofactor, Bre5, to specifically de-ubiquitinate the COPII protein, Sec23 [J]. *Nat Cell Biol*, 2003, 5: 661-667.
- [34] Schmitz AA, Govek EE, Bottner B, et al. Rho GTPases: signaling, migration, and invasion [J]. *Exp Cell Res*, 2000, 261: 1-12.
- [35] Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer [J]. *Cell*, 2000, 100: 57-70.
- [36] Zhang HZ, Liu JG, Wei YP, et al. Expression of G3BP and RhoC in esophageal squamous carcinoma and their effect on prognosis [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13: 4126-4130.
- [37] Clark EA, Golub TR, Lander ES, et al. Genomic analysis of metastasis reveals an essential role for RhoC [J]. *Nature*, 2000, 406: 532-535.
- [38] Yang JY, Widmann C. A subset of caspase substrates functions as the Jekyll and Hyde of apoptosis [J]. *Eur Cytokine Netw*, 2002, 13: 404-406.
- [39] Yang JY, Michod D, Walicki J, et al. Partial cleavage of RasGAP by caspases is required for cell survival in mild stress conditions [J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24: 10425-10436.
- [40] Michod D, Yang JY, Chen J, et al. A RasGAP-derived cell permeable peptide potently enhances genotoxin-induced cytotoxicity in tumor cells [J]. *Oncogene*, 2004, 23: 8971-8978.
- [41] Michod D, Widmann C. TAT-RasGAP317-326 requires p53 and PUMA to sensitize tumor cells to genotoxins [J]. *Mol Cancer Res*, 2007, 5: 497-507.
- [42] Pittet O, Petermann D, Michod D, et al. Effect of the TAT-RasGAP(317-326) peptide on apoptosis of human malignant mesothelioma cells and fibroblasts exposed to meso-tetrahydroxyphenyl-chlorin and light [J]. *J Photochem Photobiol B*, 2007, 88: 29-35.
- [43] Michod D, Annibaldi A, Schaefer S, et al. Effect of RasGAP N2 fragment-derived peptide on tumor growth in mice [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101: 828-832.
- [44] Pomerance M, Thang MN, Tocque B, et al. The Ras-GTPase-activating protein SH3 domain is required for Cdc2 activation and mos induction by oncogenic Ras in *Xenopus* oocytes independently of mitogen-activated protein kinase activation [J]. *Mol Cell Biol*, 1996, 16: 3179-3186.
- [45] Cui W, Wei Z, Chen Q, et al. Structure-based design of peptides against G3BP with cytotoxicity on tumor cells [J]. *J Chem Inf Model*, 2010, 50: 380-387.
- [46] Parker F, Kenigsberg M, Duchesne M, et al. Monoclonal antibodies directed against the G3BP protein, and uses: US, 7001980B1 [P], 2006-02-21.