

# Research Progress on Kinesin 14 Gene and Cervical Cancer

Liling Li<sup>1\*</sup>, Ningfu Peng<sup>2</sup>, Jindu Li<sup>2\*</sup>, Ye Liang<sup>3</sup>, Caihua Zou<sup>3</sup>, Tianzi Li<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and gynecology, Baise People's Hospital, Baise Guangxi

<sup>2</sup>Department of hepatobiliary surgery, Guangxi Medical University, Nanning Guangxi

<sup>3</sup>Department of Glandular Surgery, Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise Guangxi  
Email: 13737681756@163.com, #www5554e@163.com

Received: Mar. 2<sup>nd</sup>, 2020; accepted: Mar. 17<sup>th</sup>, 2020; published: Mar. 24<sup>th</sup>, 2020

## Abstract

Kif14 uses the energy of ATP hydrolysis to move particles, vesicles and other substances in cells on microtubules. It is a driver protein composed of 1648 amino acid residues, which is transported in Organelles, Mitosis, and axonal transport, sperm Transport and cell migration play an important role in cell metabolism and participate in the process of Cancer Cell Division, Proliferation and Migration. Kif14 expression disorder is associated with the development, invasion and metastasis of cancer. Kif14 has rich functional activity. It was found that the imbalance of KIF14 expression in cervical cancer patients is related to the clinical efficacy of Tubulin inhibitors. Although some progress has been made in the study of KIF14 driver protein, it is still far from clinical application. What role does KIF14 play in cervical cancer, its role in the early diagnosis of cervical cancer, clinical classification and its relationship with curative effect, and many other issues have not been well interpreted to precisely answer these questions, it plays an important role in improving the diagnosis and treatment of cervical cancer.

## Keywords

Kinesin, Molecular Motor, Cervical Cancer

# 驱动蛋白14基因及其与子宫颈癌研究进展

李丽玲<sup>1\*</sup>, 彭宁福<sup>2</sup>, 李近都<sup>2#</sup>, 梁 焯<sup>3</sup>, 邹才华<sup>3</sup>, 李天资<sup>3</sup>

<sup>1</sup>百色市人民医院妇产科, 广西 百色

<sup>2</sup>广西医科大学附属肿瘤医院肝胆外科, 广西 南宁

<sup>3</sup>右江民族医学院附属医院腺体外科, 广西 百色

Email: 13737681756@163.com, #www5554e@163.com

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 李丽玲, 彭宁福, 李近都, 梁焯, 邹才华, 李天资. 驱动蛋白 14 基因及其与子宫颈癌研究进展[J]. 临床医学进展, 2020, 10(3): 301-306. DOI: 10.12677/acm.2020.103048

## 摘要

KIF14是用水解ATP的能量将细胞中的颗粒、囊泡等物质在微管上移动的, 由1648个氨基酸残基组成的驱动蛋白, 在细胞器运输, 有丝分裂, 轴突运输, 精子运输和细胞迁移等细胞生命代谢过程中有重要作用, 参与癌细胞的分裂, 增殖和迁移等过程。KIF14表达失调与癌症的发展、侵袭和转移有关。KIF14具有丰富的功能活性, 研究发现宫颈癌患者KIF14表达失调并与微管蛋白抑制剂的临床疗效有关。KIF14驱动蛋白研究虽然取得一些进展, 但是与临床应用还有相当的距离。KIF14在宫颈癌中扮演着什么样的角色, 其对宫颈癌的早期诊断, 临床分型及其与疗效的关联性等问题还没有得到很好的诠释, 精确地解答这些问题, 对提高宫颈癌的诊治效果有重要作用。

## 关键词

驱动蛋白, 分子马达, 宫颈癌

Copyright © 2020 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. 引言

马达蛋白(Motorprotein)又称为分子马达蛋白, 是一种依赖于微丝、微管等细胞骨架蛋白作为运输轨道, 通过水解腺苷三磷酸(ATP)或鸟苷三磷酸(GTP)作为能量, 将细胞的颗粒、囊泡等货物(cargo)作长距离运送, 为细胞内货物的运送或者整个细胞的宏观运动提供动力的蛋白质家族[1]。细胞骨架结合蛋白, 水解ATP或GTP以及将化学能转变为机械能是马达蛋白的三个基本的特征[2]。kinesin Family 14 (KIF14)是驱动蛋白重要成员之一, 其可利用腺苷三磷酸(ATP)水解释放的能量向微管正向端定向移动的马达蛋白分子, 在细胞器运输, 有丝分裂, 轴突运输, 精子运输和细胞迁移等方面有重要作用, 与癌细胞的分裂, 增殖和迁移有关, 与乳腺癌、肺癌、卵巢癌、视网膜母细胞瘤和胶质瘤等的致癌有联系[3]。近期 KIF14 基因异常表达参与宫颈癌的研究已经取得一些进展, 现综述如下。

## 2. KIF14 的结构特征

马达蛋白按其结合的细胞骨架蛋白不同可以分为依赖微丝和依赖于微管两大类[4]。依赖于微管的马达蛋白包括驱动蛋白(kinesin Family, KIF)、动力蛋白(Dynamin)和肌球蛋白(Myosin)等三类[5]。根据驱动蛋白马达结构域在重链上的位置不同将其划分为3类, 马达结构域在羧基(COOH-)末端的C-kinesin, 在中间区(middle)的M-kinesin, 在氨基(NH<sub>2</sub>-)末端的N-kinesin。马达在氨基末端有11类, 在羧基末端有2类, 在中间区有1类[6]。根据驱动蛋白马达在微管上运动的方向, 运送货物的各类及其驱动蛋白马达氨基酸序列的不同, 将驱动蛋白分为15个家族(Kinesin 1-Kinesin 14B), 其中Kinesin 1包括KIF(5A, 5B和5C)3个成员, Kinesin 2包括KIF(3A, 3B, 3C和17)4个成员, Kinesin 3包括KIF(1A, 1B, 1C, 13A, 13B, 14, 16A和16B)8个成员, Kinesin 4包括KIF(4A, 4B, 7, 21A, 21B, 27, 11)8个成员, Kinesin 5包括KIF(11)1个成员, Kinesin 6包括KIF(20A, 20B和23)3个成员, Kinesin 7包括KIF(10)1个成员, Kinesin 8

包括 KIF (18A, 18B, 19A 和 19B) 4 个成员, Kinesin9 包括 KIF (6 和 9) 2 个成员, Kinesin 10 包括 KIF (22) 1 个成员, Kinesin 11 包括 KIF (26A 和 26B) 2 个成员, Kinesin 12 包括 KIF (12 和 15) 2 个成员, Kinesin 13 包括 KIF (2A, 2B, 2C 和 24) 4 个成员。Kinesin 14A 包括 KIF (C1) 1 个成员, Kinesin 14B 包括 KIF (25, C2 和 C3) 3 个成员。驱动蛋白 14 (KIF14) 属于氨基末端驱动蛋白第三家族(Kinesin3)的 8 个成员其中之一 [7]。尽管 KIF14 的马达结构域位于多肽链的中间, 其仍被归类为 N 型驱动蛋白。Kinesin 3 家族蛋白的结构均呈杆状, 长度在 80 nm 左右, 主要由头部(Head)的马达(Motor domain), 颈链(Neck domain), 茎部(Stalk domain)和球形尾部(Globular Tail)等 4 个结构域组成[8]。头部结构域呈球状, 马达位于氨基端, 由 2 条直径约 10 nm 的球状肽链组成, 每条肽链由约 360 个氨基酸残基组成, 具有与微管结合位点和核苷酸催化结合位点[9]。在核苷酸催化活性区域由 8 条相互平行的  $\beta$ -折叠( $\beta$ -sheet)结构, 两侧各有 3 条  $\alpha$ -螺旋( $\alpha$ -helix)包围[10]。在核苷酸结合区, 有 3 个与 ATP 水解密切相关分子开关 I (Swit-I)元件, Swit-II 元件和磷酸结合环(P-loop)组成。颈链结合域(Neck), 呈杆状结构, 由约 13 个氨基酸残基组成, 由氨基酸卷曲螺旋区(Coiled coil region)组成二聚化(Dimerization)结构, 是连接头部和尾部的铰链区, 也是马达动力产生的重要结构, 其构象变化对驱动蛋白的移动和运输有着重要影响。茎部(Stalk)结构域呈杆状, 由长度约为 485 个氨基酸残基, 通过  $\alpha$ -螺旋( $\alpha$ -helix),  $\beta$ -折叠 ( $\beta$ -sheet)构成二聚体。尾部(Tail)结构域呈扇形, 位于羧基端(Carboxyl Terminus), 由含两条重链(kappa heavy chain, KHC)及两条轻链(kappa light chain, KLC)组成, 主要有货物结合域(Cargo binding domains) [11]。

### 3. KIF14 基因在不同组织中的表达和多态性研究

人类 KIF14 基因位于第 1 号染色体长臂的第 3 区 2 号带中的第 1 号亚带(1q32.1) [12]。区间在 chr1:200,551,500~200,620,734 之间, 长度为 69,235 bp, 外显子有 30 个, 编码区间在 chr1:200553388-200618723 之间, 长度为 65,336 bp, 外显子有 29 个。码 1648 个氨基酸残基蛋白, 分子量 186.5 kDa。KIF14 的 cDNA 包括一个 60 bp 5' 末端非转录区, 一个 3696 bp 开放型读码区以及一个 74 bp 3' 末端非转录区[13]。仔细研究 KIF14 的开放性读码区可以发现其包括几个碱性氨基酸簇, 这几个碱性氨基酸簇的六肽区的几个氨基酸残基带有 3~5 个正电荷, 这是核定位信号(nuclear localization signal, NLS)的特征。因此可以推断 KIF14 是一个核蛋白[14]。KIF14 是一个 140 kD 大小的蛋白, 其功能区由几个保守结构域构成, 即: 一个动力区可以与 ATP 相结合从而为驱动蛋白运输细胞内组分提供动力; 一个超螺旋区; 一个 DNA 结合区可以与 DNA 相结合以及一个富含半胱氨酸的锌指结构区[15]。从 53 份组织, 570 器官捐赠标本(donors)中, 用基因型-组织表达(Genotype-tissue expression, GTEX)测序显示, KIF14 基因在人体中总的表达量为 12.97 RPKM, 其中 EBV-转化淋巴细胞(EBV-transformed lymphocytes)的表达量为 6.37 RPKM, EBV-转化淋巴细胞表达量占总表达量 49.1%, 此外, 转化成纤维细胞(Transformed fibroblasts), 睾丸(Testis), 食管粘膜(Esophagus-Mucosa), 横结肠(Colon-transverse), 小肠末端回肠(Small Intestine-terminal ileum)和脾脏(Spleen)等表达水平也比较高[16]。用表达定量性状遗传位点(expression quantitative trait loci, eQTL)测序显示, 有 rs75449932 [T/C], rs77828651 [C/T], rs141768593 [C/T], rs5700787 [A/T], rs757053461 [G/A], rs764577786 [C/G], rs776623187 [T/G], rs786201012 [C/T], rs786201013 [T/A]和 rs981349334 [C/A]等超过 10,000 个位点影响着 KIF14 基因合成氨基酸序列的遗传变异位点[17]。位点变异的类型有碱基置换、移码、缺失和插入 4 种, 位点变异的结果导致编码的氨基酸为错义和无义两类, 功能后果(Functional Consequence)有致病性(pathogenic), 错义(missense)和不确定的意义(uncertain-significance)三种。在 KIF14 基因表达量与疾病关联性研究中发现, KIF14 基因高表达的患者, 与肺癌, 肝癌, 乳腺癌, 卵巢癌和子宫颈癌等对化疗药物的敏感低, 预后不良等有关, 在对 KIF14 基因的多态性研究中发现, rs10800708 位点 A > T 是非编码区突变, rs10800708 位点碱基由 A 变成 T 的子宫颈癌患者预后不良[18]。

#### 4. KIF14 基因变异与子宫颈癌

子宫颈癌(Cervical cancer)是起源于宫颈移行带上皮组织的恶性肿瘤,女性中子宫颈癌的发病率次于乳腺癌居第二位。全球新发病数和死亡数分别为 60 万例和 15 万例,而国内每年新发病数和死亡数分别为 30 万例和 8 万例。好发年龄有 2 次高峰期,青年患者发病年龄在 35~39 周岁之间,老年患者发病年龄在 60~64 周岁之间[19]。其发病率在不同国家,不同地区,不同种族和不同民族间的差异比较大,发展中国家,经济不发达地区发病率比较高,农村的发病率比城市高[20]。尼格罗人种发病率高于高加索人种,我国西部地区发病率高于全国的平均水平,维吾尔族,蒙族和回族发病率高于汉族,藏族,苗族和彝族。其组织类型为鳞状细胞癌占 80%,腺癌占 15%,腺鳞癌占 5% [21]。直到今天子宫颈癌的病因还不十分清楚,目前认为多孕多产,经济不发达,营养不良和性混乱,以及细菌、病毒衣原体感染和自身基因缺陷等是子宫颈癌重要的危险因素[22]。

KIF14 是被发现在各种癌症类型中调节不良的驱动蛋白家族蛋白的成员,与恶性肿瘤发病的研究取得一些新进展[23]。在对视网膜母细胞瘤,乳腺癌、肺癌和卵巢癌等多种恶性疾病患者中 KIF14 基因均有过表达现象,提示 KIF14 基因为癌基因。尽管有证据表明 KIF14 在体外和异种移植中具有致癌特性,但在转基因肿瘤模型中,KIF14 在肿瘤进展中作用的研究尚未得到证实[24]。KIF14 过表达可加速猴模型中肿瘤的形成,并显著缩短肿瘤倍增时间( $P < 0.01$ )。此外,KIF14 过表达还可增加了肿瘤总负担的百分比。这些数据为 KIF14 在体内促进肿瘤形成提供了第一个证据[25]。然而,KIF14 的表达及其潜在的预后意义尚未在宫颈癌中得到研究。随着生命科学、生物技术的发展,对宫颈恶性肿瘤生物学本质与特征的认识得到进一步加深,抗宫颈癌药物正从传统的细胞毒性药物,转向针对特定靶点或特定机制的新型抗肿瘤药物发展。由于宫颈癌细胞具有快速增殖能力,通过有丝分裂来维持自身体积的大小和扩散,若抑制其纺锤体的形成,必将导致有丝分裂过程的阻断,基于微管在有丝分裂过程中发挥的重要作用,以微管为靶点的抗宫颈癌药物成为了研究的热点[26]。用实时 PCR 的方法评估 47 对宫颈癌组织及其匹配的正常组织中 KIF14 的表达水平,这些组织来自未接受过化疗的患者,以及 57 例对紫杉醇治疗敏感的宫颈癌患者和 53 例宫颈癌患者的组织样本有抵抗力的病人。研究了 KIF14 在组织中的表达水平与临床病理特征或化学敏感性之间的关系。应用 Kaplan-Meier 分析和 COX 比例危害模型对宫颈癌患者 KIF14 表达水平与整体生存率的相关性进行了评价。结果显示,宫颈癌组织中 KIF14 的表达水平与非癌性组织相比有明显提高,而与化学敏感者相比,化学敏感者的组织中 KIF14 表达水平较高[27]。KIF14 的表达与肿瘤体积,淋巴结转移和化学抗性呈正相关( $p < 0.01$ )。Kaplan-Meier 的分析表明,高水平的 KIF14 表达水平患者用紫杉醇治疗的生存率较差(66/61 (92.4%)比 44/30 (68.2%),  $X^2 = 10.858, p < 0.01$ )。多元分析表明 KIF14 是一个独立的预测因子。认为 KIF14 可以作为子宫颈癌中生存不良的预测因子和化学抗性的新的预后生物标志物。KIF14 的上调是子宫颈癌生存率低下的一个预测指标,也是治疗紫杉醇的化学抗性的一个新的预后指标[28]。

KIF14 驱动蛋白研究虽然取得一些进展,但是与临床应用还有相当的距离。KIF14 在子宫颈癌中扮演着什么样的角色,其对子宫颈癌的早期诊断,临床分型及其与疗效的关联性等问题还没有得到很好的解释,随着生物技术科学的发展,这些问题将在不久的将来得到精确的解答。

#### 参考文献

- [1] Yang, Z., Li, C., Yan, C., *et al.* (2019) KIF14 Promotes Tumor Progression and Metastasis and Is an Independent Predictor of Poor Prognosis in Human Gastric Cancer. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1865**, 181-192. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2018.10.039>
- [2] Reilly, M.L., Stokman, M.F., Magry, V., *et al.* (2019) Loss-of-Function Mutations in KIF14 Cause Severe Microce-

- phaly and Kidney Development Defects in Humans and Zebrafish. *Human Molecular Genetics*, **28**, 778-795. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy381>
- [3] Balasubramaniam, S.D., Balakrishnan, V., Oon, C.E. and Kaur, G. (2019) Key Molecular Events in Cervical Cancer Development. *Medicine*, **55**, 384-385. <https://doi.org/10.3390/medicina55070384>
- [4] Shasthiri, A., Rostamian Delavar, M., Baghi, M., Dehghani Ashkezari, M. and Ghaedi, K. (2019) SNP rs10800708 within the KIF14 miRNA Binding Site Is Linked with Breast Cancer. *British Journal of Biomedical Science*, **76**, 46-48. <https://doi.org/10.1080/09674845.2018.1509551>
- [5] Yukawa, M., Yamauchi, T., Kurisawa, N., *et al.* (2018) Fission Yeast Cells Overproducing HSET/KIF14 Provides a Useful Tool for Identification and Evaluation of Human Kinesin-14 Inhibitors. *Fungal Genetics and Biology*, **116**, 33-41. <https://doi.org/10.1016/j.fgb.2018.04.006>
- [6] Makrythanasis, P., Maroofian, R., Stray-Pedersen, A., *et al.* (2018) Biallelic Variants in KIF14 Cause Intellectual Disability with Microcephaly. *European Journal of Human Genetics*, **26**, 330-339. <https://doi.org/10.1038/s41431-017-0088-9>
- [7] Moawia, A., Shaheen, R., Rasool, S., *et al.* (2017) Mutations of KIF14 Cause Primary Microcephaly by Impairing Cytokinesis. *Annals of Neurology*, **82**, 562-577. <https://doi.org/10.1002/ana.25044>
- [8] She, Z.Y. and Yang, W.X. (2017) Molecular Mechanisms of Kinesin-14 Motors in Spindle Assembly and Chromosome Segregation. *Journal of Cell Science*, **130**, 2097-2110. <https://doi.org/10.1242/jcs.200261>
- [9] O'Hare, M., Shadmand, M., Sulaiman, R.S., *et al.* (2016) Kif14 Over Expression Accelerates Murine Retinoblastoma Development. *International Journal of Cancer*, **139**, 1752-1758. <https://doi.org/10.1002/ijc.30221>
- [10] Miyamoto, I., Kasamatsu, A., Yamatoji, M., *et al.* (2015) Kinesin Family Member 14 in Human Oral Cancer: A Potential Biomarker for Tumoral Growth. *Biochemistry and Biophysics Reports*, **3**, 26-31. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2015.07.008>
- [11] 潘章, 陈静, 耿轶钊, 等. 驱动蛋白的研究进展[J]. 生命科学研究, 2012, 16(4): 350-356.
- [12] 张青, 张辉, 耿轶钊, 等. 驱动蛋白颈链对接机制的研究进展[J]. 生命科学, 2018, 30(6): 615-620.
- [13] 刘隼, 崔志明, 张金龙, 等. 驱动蛋白 KIF3A 的研究与进展[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(37): 5617-5624.
- [14] 汤东澄, 黄学菽, 刘金来, 等. 用于抗肿瘤的 ATP 竞争性纺锤体驱动蛋白抑制药的研究进展[J]. 中国药师, 2015(3): 420-423+426.
- [15] 梁焯, 邹才华, 李近都, 等. 石斛药用次生代谢产物及其基因克隆研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(12): 5511-5514.
- [16] Thériault, B.L., Cybulska, P., Shaw, P.A., *et al.* (2014) The Role of KIF14 in Patient-Derived Primary Cultures of High-Grade Serous Ovarian Cancer Cells. *Journal of Ovarian Research*, **7**, 123. <https://doi.org/10.1186/s13048-014-0123-1>
- [17] Arora, K., Talje, L., Asenjo, A.B., *et al.* (2014) KIF14 Binds Tightly to Microtubules and Adopts a Rigor-Like Conformation. *Journal of Molecular Biology*, **426**, 2997-3015. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2014.05.030>
- [18] Wang, W., Shi, Y., Li, J., *et al.* (2016) Up-regulation of KIF14 Is a Predictor of Poor Survival and a Novel Prognostic Biomarker of Chemoresistance to Paclitaxel Treatment in Cervical Cancer. *Bioscience Reports*, **36**, e315-e321. <https://doi.org/10.1042/BSR20150314>
- [19] 刘萍. 中国大陆 13 年宫颈癌临床流行病学大数据评价[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(1): 41-45.
- [20] Geetha, R., Sivasubramanian, S., Kaliappan, M., *et al.* (2019) Cervical Cancer Identification with Synthetic Minority Oversampling Technique and PCA Analysis Using Random Forest Classifier. *Journal of Medical Systems*, **43**, 286-287. <https://doi.org/10.1007/s10916-019-1402-6>
- [21] de Sanjose, S. and Tsu, V.D. (2019) Prevention of Cervical and Breast Cancer Mortality in Low- and Middle-Income Countries: A Window of Opportunity. *International Journal of Women's Health*, **11**, 381-386. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S197115>
- [22] Gad, M.M., Galal, S.B., Helmy, W. and Abd El-Fattah, N.H. (2019) Screening of Cervical Cancer: Visual Inspection with Acetic Acid (VIA) and Site of Lesion Verified by Multiple Punch Biopsies. *Folia Medica*, **61**, 289-295. <https://doi.org/10.2478/folmed-2018-0074>
- [23] Rice, S. (2014) Structure of kif14: An Engaging Molecular Motor. *Journal of Molecular Biology*, **426**, 2993-2996. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2014.06.008>
- [24] Liang, Y., Zou, C.H., Li, J.D., Li, S.L. and Li, T.Z. (2019) Research Progress of Medicinal Secondary Metabolites and Gene Cloning of *Dendrobium Officinale*. *Medicinal Plant*, **10**, 16-18+23.
- [25] Teixeira, C., Pereira, A.M., Anes, E., *et al.* (2019) Time-Trends in Cervical Cancer Mortality in Portugal. *Acta Médica*

*Portuguesa*, **32**, 427-433. <https://doi.org/10.20344/amp.8921>

[26] Aliwaini, S., Awadallah, A.M., Morjan, R.Y., *et al.* (2019) Novel Imidazo[1,2-a]Pyridine Inhibits AKT/mTOR Pathway and Induces Cell Cycle Arrest and Apoptosis in Melanoma and Cervical Cancer Cells. *Oncology Letters*, **18**, 830-837. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10341>

[27] 潘兴寿, 李天资. 动物模型蛋白质组学技术在高血压疾病的研究进展[J]. 医学与哲学: B, 2016(6): 53-55.

[28] 徐书航, 化定超, 王新宇. 生物标志物在子宫颈癌筛查中的应用进展[J]. 浙江医学, 2019, 41(8): 854-858.