

蛋白质棕榈酰化在癌症中的研究进展

吴朋飞 张兰兰 章玉洁 司艳 何慧敏 张部昌 徐昌志*

(安徽大学物质科学与信息技术研究院, 合肥 230601)

摘要 棕榈酰化是可逆的蛋白质翻译后修饰,对蛋白质的定位、扩散和稳定性的动态调控至关重要。ZDHHC棕榈酰基转移酶家族是负责棕榈酰化的主要成员。多种癌细胞的增殖、迁移和侵袭都依赖于癌症相关蛋白的棕榈酰化。人类ZDHHC家族的23个成员多数都参与肿瘤的调节,使得靶向ZDHHC成为潜在的肿瘤治疗策略。该文主要综述了ZDHHC对不同癌症相关蛋白的棕榈酰化在癌症进程中的研究进展,讨论了靶向此途径在癌症治疗中的应用潜力。

关键词 ZDHHC; 棕榈酰化; 癌症

Research Progress of Protein Palmitoylation in Cancer

WU Pengfei, ZHANG Lanlan, ZHANG Yujie, SI Yan, HE Huimin, ZHANG Buchang, XU Changzhi*

(Institutes of Physical Science and Information Technology, Anhui University, Hefei 230601, China)

Abstract Palmitoylation is a reversible posttranslational modification of proteins, which has a prominent role in dynamic regulating protein location, trafficking and stability. Palmitoylation of proteins are mainly catalyzed by ZDHHC palmitoyltransferase. ZDHHC-mediated palmitoylation of cancer-related protein is essential for cancer cell proliferation, migration and invasion. Most of the 23 members of human ZDHHC family involved in regulation of tumor development, raising the possibility of therapeutic strategies targeting this modification process. Here the research progress of ZDHHC-mediated palmitoylation in different cancers was reviewed and the potential of targeting this pathway in cancer treatment was also discussed.

Keywords ZDHHC; palmitoylation; cancer

脂化修饰是重要的蛋白质翻译后修饰方式。脂蛋白通常对磷脂双分子层具有更高的亲和力,从而对蛋白质在细胞内的定位、转运、蛋白质间的相互作用和稳定性等产生重要影响^[1-2]。蛋白质脂化存在多种形式,常见脂肪酸都可通过脂肪酸酰化连接在蛋白质的半胱氨酸、甘氨酸或赖氨酸等残基上。棕榈酰基通过酰胺键连接在蛋白质N-端的甘氨酸或半胱氨酸上,被称为N-棕榈酰化;棕榈酰基通过硫酯键连接在蛋白质内部的半胱氨酸上,被

称为S-棕榈酰化, S-棕榈酰化是最常见的蛋白质脂化修饰,也被称为蛋白质棕榈酰化。可逆的棕榈酰化使其能够动态地调节底物蛋白的疏水性,从而在多种生理过程中发挥作用^[3]。蛋白质组学技术的发展极大地推动了该领域的研究进程,揭示棕榈酰化对癌症相关蛋白的作用也成为了研究热点。本文就蛋白质棕榈酰化、棕榈酰化在癌症中的作用和靶向棕榈酰化用于癌症治疗这三方面阐述了棕榈酰化在癌症中的研究进展。

收稿日期: 2020-06-16

接受日期: 2020-07-27

安徽大学天祥粮油技术研发项目(批准号: K160162010)和国家自然科学基金(批准号: 31600749)资助的课题

*通讯作者。Tel: 18356134338, E-mail: changzhixu007@163.com

Received: June 16, 2020

Accepted: July 27, 2020

This work was supported by the Research Project of Anhui University Tianxiang Cereals, Oils (Grant No.K160162010) and the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31600749)

*Corresponding author. Tel: +86-18356134338, E-mail: changzhixu007@163.com

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5393>

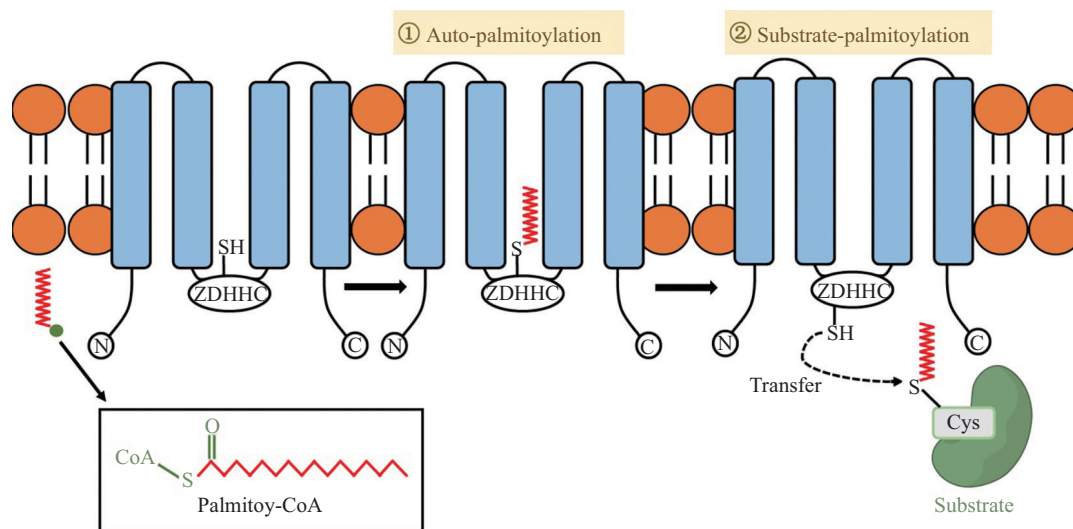


图1 蛋白质棕榈酰化过程

Fig.1 The process of protein palmitoylation

1 蛋白质棕榈酰化

1.1 棕榈酰基转移酶

蛋白质棕榈酰化主要由棕榈酰基转移酶催化。2002年, ROTH 等^[4]在酵母中发现, S-酰基转移酶 DHHC(Asp-His-His-Cys)家族催化蛋白质棕榈酰化。目前, 在所有真核生物中都发现了能够编码具有 DHHC 结构域的基因家族。人类 DHHC 家族有 23 个成员, 其富含半胱氨酸的结构域中包含了 1 个 DHHC 的基序, DHHC 棕榈酰基转移酶因此得名。同时该结构域还结合了 2 个 Zn^{2+} , 因此又被称为 ZDHHC 棕榈酰基转移酶。ZDHHC 家族成员是一种跨膜蛋白, 主要存在于内质网和高尔基体上, 大部分具有 4 个跨膜螺旋(transmembrane, TM), 少数具有 6 个 TM, 且其中至少有 1 个能与辅助亚基形成功能性二聚体^[5]。人类 ZDHHC15 和 20 晶体结构表明, 二者均具有 4 个 TM, 其 DHHC 基序均位于第 2 个和第 3 个 TM 之间, 保守的 DHHC 结构域对 ZDHHC 的活性至关重要, 多数哺乳动物的 ZDHHC 都可独立于蛋白辅因子催化棕榈酰化^[5-6]。

1.2 蛋白质棕榈酰化过程

蛋白质的棕榈酰化包括两个过程, 第一步发生自酰化, 棕榈酰 CoA 和 ZDHHC 的半胱氨酸通过硫酯键相连, 形成酰基酶中间体, 并释放游离的 CoA-SH(coenzyme A-sulfhydryl)。在没有底物时, 该中间体会被缓慢地水解; 第二步当存在底物时, 会将中间体连接的棕榈酰基转移至底物半胱氨酸上(图1)。需要注意的是, 棕榈酰化并非蛋白质脂化的唯一形式,

其他链长的脂肪酸也可参与蛋白质的脂化, 如硬脂酸^[7](称为硬脂酰化)。结构数据表明, ZDHHC 中存在 1 个疏水的酰基结合槽, 结合槽中的关键氨基酸决定了 ZDHHC 对酰基链长度的偏好^[5]。因此, ZDHHC 酰基结合槽的差异可能是其功能多样性的原因之一。

2 蛋白质棕榈酰化在不同癌症中的作用

自棕榈酰化被发现以来, 研究显示, 越来越多的蛋白可被 ZDHHC 介导的棕榈酰化修饰, 其中多种都与癌症相关^[8]。KO 等^[9]通过 SwissPalm(蛋白质棕榈酰化数据库)预测 299 个癌症驱动基因, 其中 26% 的编码蛋白可能被棕榈酰化修饰, 但负责其棕榈酰化的 ZDHHC 大多数尚不清楚。目前已知的 23 种人 ZDHHC 中, 至少有 15 种与癌症相关(表 1)^[10-38]。下面将对在棕榈酰化方面有一定研究基础的癌症中 ZDHHC 的功能逐一论述。

2.1 蛋白质棕榈酰化与乳腺癌

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤, 2020 年发表的癌症统计数据表明, 乳腺癌占女性癌症的 30%^[39]。ZDHHC3、7、17、20 和 21 在乳腺癌中均表现出肿瘤促进作用。其中, ZDHHC3、17 和 20 在乳腺癌细胞中均高表达^[34,36]。研究表明, 整合素 $\alpha 6 \beta 4$ 和雌激素受体(estrogen receptor, ER)都能够被 ZDHHC 修饰。

$\alpha 6 \beta 4$ 广泛存在于人上皮细胞中, 对皮肤的发育起着重要的作用。在癌症中, $\alpha 6 \beta 4$ 有助于癌细胞的生长、侵袭、血管生成和上皮-间质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT)^[40]。ZDHHC3 介导

表1 人ZDHHC家族成员与癌症的关系
Table 1 Association between human ZDHHC family members and cancers

名称 Name	定位 Location	对肿瘤的作用 Effect on cancer	癌症种类 Cancer types	参考文献 References
ZDHHC2	ER, Golgi	Inhibit	Liver, non-small cell lung and breast cancers	[10-13]
ZDHHC3	Golgi	Promote	Breast cancer	[14-15]
ZDHHC5	Plasma membrane	Promote	Glioma and lung cancer	[16-17]
ZDHHC6	ER	Promote	Melanoma	[18]
ZDHHC7	Golgi	Promote	Breast cancer	[19-20]
		Inhibit	Lung and colorectal cancers	[21-22]
ZDHHC9	ER, Golgi	Promote	Colorectal cancer and leukemia	[23-25]
ZDHHC11	ER	Promote	Burkitt lymphoma and bladder cancer	[26-27]
ZDHHC12	ER, Golgi	Promote	Ovarian cancer	[28]
ZDHHC13	ER, Golgi	Inhibit	Melanoma and skin cancer	[29-30]
ZDHHC14	ER	Promote	Gastric and Burkitt lymphoma	[31-32]
		Inhibit	Prostate cancer	[33]
ZDHHC17	Golgi	Promote	Gastric and breast cancer	[34]
ZDHHC18	Golgi	Promote	Glioma	[35]
ZDHHC20	Plasma membrane	Promote	Breast, prostate and lung cancers	[36-37]
		Inhibit	Melanoma	[38]
ZDHHC21	Plasma membrane	Promote	Breast cancer	[20]
ZDHHC23	ER	Promote	Glioma	[35]

的 $\alpha6\beta4$ 棕榈酰化对其发挥功能起着重要作用,降低 $\alpha6\beta4$ 的棕榈酰化会影响上皮细胞间的细胞连接和细胞迁移。乳腺癌细胞中,敲低ZDHHC3能够显著降低 $\alpha6\beta4$ 的棕榈酰化水平,并降低细胞的侵袭能力,同时,敲低ZDHHC3也降低了 $\alpha6\beta4$ 的表达^[14]。因此,ZDHHC3作为肿瘤促进因子,敲低后可以降低乳腺癌的侵袭能力,但其机制是否是降低 $\alpha6\beta4$ 的棕榈酰化还需进一步验证。

ER是乳腺癌发展的重要标志物,ZDHHC7和21介导的ER α 的棕榈酰化在乳腺癌细胞的增殖中发挥着重要的作用。棕榈酰化使ER α 停留在质膜上并与小窝蛋白1相互作用,受到雌二醇(estradiol, E2)刺激后,ER α 发生去棕榈酰化并与小窝蛋白1分离,促进ER α 与Src激酶的结合及ERK和PI3K信号的激活,从而促进细胞增殖。棕榈酰化对E2诱导的信号快速传导至关重要,缺失棕榈酰化无法激活ER α 诱导的增殖^[19-20]。除乳腺癌外,雌激素受体也与卵巢癌和泌尿系统癌等多种癌症相关,因此,ER α 棕榈酰化可能适用于其他癌症。

2.2 蛋白质棕榈酰化与非小细胞肺癌

肺癌是全球发病率和致死率最高的癌性疾病,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约

占肺癌的80%^[41]。ZDHHC介导的棕榈酰化在NSCLC的发展中起着重要作用,其中,ZDHHC5和19能够促进肿瘤进程,而ZDHHC7则抑制肿瘤进程。研究表明,表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和连接黏附分子-C(junctional adhesion molecule-C, JAM-C)都能够被ZDHHC修饰。

ZDHHC5和20在NSCLC中起着肿瘤促进作用,敲低ZDHHC5能够抑制NSCLC细胞的增殖和侵袭,抑制小鼠模型中移植瘤的形成^[17]。ALI等^[42]将棕榈酰化与NSCLC的酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI)耐药联系在一起,EGFR突变所引起的TKI耐药依赖于EGFR的棕榈酰化。KHARBANDA等^[37]进一步发现,ZDHHC20负责EGFR的棕榈酰化,敲低ZDHHC20减少了KRAS突变型NSCLC的增殖并增加了它们对PI3K抑制剂的敏感性。

JAM-C与细胞黏附、血管生成、细胞极性相关,JAM-C的棕榈酰化能够增强NSCLC细胞间的连接,抑制其迁移。在NSCLC中敲低ZDHHC7会降低JAM-C的棕榈酰化,从而增强NSCLC细胞的迁移^[21]。ZDHHC7在肺癌中能够抑制细胞的迁移,但在乳腺癌中却表现出肿瘤促进作用,其功能的两面性一方面可能是因为ZDHHC7在不同癌细胞系中修饰的

靶蛋白不同;另一方面可能是因为它在不同癌细胞系中对靶蛋白修饰的偏好有差异,如在肺癌细胞中ZDHHC7更倾向于修饰JAM-C而非ER α 。

2.3 蛋白质棕榈酰化与黑色素瘤

黑色素瘤是皮肤癌中最具侵略性的,60%的皮肤癌相关死亡都是由黑色素瘤引起的^[39]。ZDHHC家族成员在黑色素瘤的发展中起重要作用,ZDHHC6能够促进肿瘤进程,而ZDHHC13和20则抑制肿瘤进程。研究表明,硒蛋白K(selenoprotein K, SELENOK)、黑皮质素1受体(melanocortin-1-receptor, MC1R)和黑色素瘤黏附分子(melanoma cell adhesion molecule, MCAM)都能够被ZDHHC修饰。

SELENOK是硒蛋白家族成员之一,其在调节细胞活性氧、甲状腺激素代谢和免疫力方面起着重要作用,但在肿瘤进展中的作用还不明确^[43]。在人绒毛膜癌细胞中敲低SELENOK能够增强细胞增殖和侵袭能力^[44]。但人黑色素瘤的细胞和动物实验则表明,SELENOK是黑色素瘤发展所必需的蛋白,ZDHHC6介导的棕榈酰化可能参与其中。SELENOK能够稳定酰基酶中间体防止其被水解,来提高棕榈酰化效率。靶向SELENOK能够治疗黑色素瘤,并降低ZDHHC6驱使的棕榈酰化反应^[18]。尽管这些研究结果显示了ZDHHC6和黑色素瘤的关联,但需要找到其修饰的下游靶蛋白才能确认其关联。

MC1R在调节人头发和皮肤的色素形成中起关键作用,皮肤暴露于紫外线辐射后, α -促黑素细胞激素与黑色素细胞中的MC1R结合,并激活黑色素细胞生成黑色素。流行病学统计显示,白皮肤或皮肤较难晒黑的人黑色素瘤的发病率更高^[45],棕榈酰化可能在其中发挥作用。研究表明,遭受紫外线照射后ZDHHC13会将MC1R棕榈酰化,且MC1R的棕榈酰化对其信号的传导至关重要。在小鼠黑色素瘤细胞中,过表达ZDHHC13能够增加MC1R的棕榈酰化并抑制肿瘤进程^[29]。ZDHHC20同样具有肿瘤抑制作用,其在黑色素瘤细胞中参与MCAM的棕榈酰化。MCAM的棕榈酰化能够抑制细胞侵袭能力,敲低ZDHHC20能使MCAM的棕榈酰化水平降低,并增强了黑色素瘤细胞的侵袭能力^[38]。

2.4 蛋白质棕榈酰化与神经胶质瘤

神经胶质瘤是成人最常见的原发性脑肿瘤,约30%的患者发生p53突变,且p53突变与不良预后相关^[46]。研究表明,ZDHHC5介导的棕榈酰化修饰可

能与p53突变的不良预后相关。p53控制着神经胶质瘤中ZDHHC5的激活,所以ZDHHC5在p53突变的神经胶质瘤中上调。且ZDHHC5能够升高肿瘤抑制因子EZH2的棕榈酰化降低其磷酸化,从而抑制EZH2促进神经胶质瘤的发展^[16]。ZDHHC18和23的表达在神经胶质瘤细胞中同样上调,它们通过调节原癌基因*BMI1*(proto-oncogene, polycomb ring finger)的棕榈酰化促进神经胶质瘤在应激性肿瘤微环境下的存活^[35]。

2.5 蛋白质棕榈酰化与白血病

白血病是严重威胁人类生命的血液系统恶性肿瘤。ZDHHC介导的棕榈酰化与白血病的进程相关,其中,ZDHHC9和14在白血病中都表现出肿瘤促进作用。ZDHHC14在具有不利预后特征的急性髓细胞性白血病中过表达;ZDHHC9介导的癌基因*NRAS*的棕榈酰化对*NRAS*的致癌性至关重要,敲除ZDHHC9能够消除*NRAS*的棕榈酰化,且在小鼠模型中并不影响体内正常的造血作用,其基本的血液指标及体重等与对照组并无显著差异^[23,31,47]。因此,ZDHHC9可以作为白血病治疗的潜在靶标,但ZDHHC14的作用机制还需进一步研究。

2.6 蛋白质棕榈酰化与宫颈癌和卵巢癌

宫颈癌和卵巢癌是常见的妇科癌症。宫颈癌细胞中,抗增殖因子(antiproliferative factor, APF)信号的传导依赖于ZDHHC2对细胞骨架相关蛋白4(cytoskeleton-associated protein 4, CKAP4)的棕榈酰化,siRNA敲低ZDHHC2抑制了APF的抗增殖能力^[10-11]。此外,ZDHHC2也与抑制癌细胞转移相关,在转移性的肝癌、结肠癌、前列腺癌以及前文所述的乳腺癌和非小细胞肺癌中通常缺失,过表达ZDHHC2能够抑制肝癌细胞迁移和侵袭^[12-13]。在卵巢癌细胞中,膜蛋白CLDN3(claudin-3)的棕榈酰化促进了CLDN3的细胞膜定位和稳定性的保持,敲除ZDHHC12能够降低CLDN3的棕榈酰化,从而抑制CLDN3的膜定位与肿瘤的进程^[28]。

3 靶向蛋白质棕榈酰化用于癌症治疗

多种癌症都受蛋白质棕榈酰化的调控,使得靶向棕榈酰基转移酶成为一种可能的癌症治疗策略。但是,目前没有有效的ZDHHC抑制剂进入临床试验。HAAG等^[48]发现,硝基咪喃衍生物C-176和C-178能够降低干扰素基因刺激蛋白(stimulator of inter-

feron gene, STING)的棕榈酰化,从而减少STING介导的炎性细胞因子的产生,但是负责修饰STING的ZDHHC并不清楚,因此,C-176和C-178能否特异的抑制某一ZDHHC还需要进一步实验证明。2-溴十六烷酸(2-bromopalmitic acid, 2-BP)和衣霉素是临床前研究常用的ZDHHC抑制剂。研究表明,2-BP和衣霉素能够显著降低肝癌干细胞球的形成,降低其肿瘤起始能力^[49]。但2-BP和衣霉素都是广谱的棕榈酰基转移酶抑制剂,无法选择性地抑制某一种ZDHHC,因此它们很难成为有效的临床药物。

缺乏有效筛选棕榈酰化小分子抑制剂的方法是限制ZDHHC抑制剂开发的原因之一,为解决这一问题,GANESAN等^[50]基于点击化学的方法,开发了一种高通量棕榈酰化小分子抑制剂的筛选平台,为ZDHHC抑制剂的开发奠定了基础。此外,利用ZDHHC的晶体结构,靶向独特的结构域也是开发抑制剂的策略之一,但目前仅有ZDHHC15、17、20和23的结构被解析出来,还需要更多ZDHHC家族的结构数据。许多蛋白可通过多个ZDHHC发生棕榈酰化^[51]。因此,可能需要找到能够同时抑制多种ZDHHC的抑制剂,或多种ZDHHC抑制剂的联合用药。ZDHHC抑制剂的神经毒性也是药物开发必须考虑的因素,GLOBA等^[52]综述了棕榈酰化在神经元间连接建立中的重要作用,包括精神分裂症和阿尔茨海默病在内的多种神经系统疾病都与ZDHHC相关。最新研究表明,神经干细胞(neural stem cells, NSCs)中ZDHHC20介导的骨形态发生蛋白1a(bone morphogenic protein 1a, BMP1a)的棕榈酰化影响NSCs的功能,在小鼠模型中敲除ZDHHC7能够阻碍神经兴奋的传递影响小鼠的大脑和行为^[53-54]。因此,在抑制剂的开发过程中一些对神经系统有重要作用的ZDHHC抑制剂,需考虑它们血脑屏障的透过率。

4 结语

近年来,蛋白质棕榈酰化的功能研究取得了诸多进展。如前文所述,ZDHHC介导的棕榈酰化通过多种机制影响癌症的进程。其中,大部分ZDHHC具有肿瘤促进作用,有趣的是,ZDHHC7、14和20在不同癌症中表现出相反作用,癌症的异质性是一方面原因。此外,ZDHHC对酰基链和底物的选择性可能也发挥着重要的作用。ZDHHC选择长链的脂肪酸CoA将使底物蛋白表现出更强的膜亲和力,而影响

其功能。ZDHHC对酰基链的选择性已在多个实验中被证实,ZDHHC15和20结构中的酰基结合槽也为其提供分子基础^[5]。尽管已有实验证明了ZDHHC对底物存在选择性^[15],但目前ZDHHC对底物的选择机制还不清晰。LEMONIDIS等^[55]提出,ZDHHC13和17与某些蛋白中的非结构化共有序列特异性地相互作用,与酶的底物特异性相关。但更具体的ZDHHC对底物识别的机制,还有待更多ZDHHC结构的解析与研究。

在临床前研究中,通过抑制ZDHHC来阻断肿瘤的进程,已在多种癌症模型中取得进展。最新研究表明,抑制PD-L1的棕榈酰化能够增强T细胞对肿瘤的免疫反应,使抑制ZDHHC与现有临床治疗手段结合成为可能^[56]。ZDHHC2在多种癌症中表现出的肿瘤抑制作用也提示,抑制蛋白质去棕榈酰化可能成为癌症治疗的策略之一。未来,整合以结构为基础的药物设计与高通量筛选等平台,将加快靶向特异性ZDHHC药物的研发,为癌症治疗提供新的方向。

参考文献 (References)

- [1] LINDER M E, DESCHENES R J. Palmitoylation: policing protein stability and traffic [J]. Nat Rev Mol Cell Bio, 2007, 8(1): 74-84.
- [2] JIANG H, ZHANG X, CHEN X, et al. Protein lipidation: occurrence, mechanisms, biological functions, and enabling technologies [J]. Chem Rev, 2018, 118(3): 919-88.
- [3] MARTIN B R, WANG C, ADIBEKIAN A, et al. Global profiling of dynamic protein palmitoylation [J]. Nat Methods, 2011, 9(1): 84-9.
- [4] ROTH A F, FENG Y, CHEN L, et al. The yeast DHHC cysteine-rich domain protein Akr1p is a palmitoyl transferase [J]. J Cell Biol, 2002, 159(1): 23-8.
- [5] RANA M S, KUMAR P, LEE C J, et al. Fatty acyl recognition and transfer by an integral membrane S-acyltransferase [J]. Science, 2018, 359(6372): eaao6326.
- [6] JENNINGS B C, NADOLSKI M J, LING Y, et al. 2-Bromopalmitate and 2-(2-hydroxy-5-nitro-benzylidene)-benzo[b]thiophen-3-one inhibit DHHC-mediated palmitoylation *in vitro* [J]. J Lipid Res, 2009, 50(2): 233-42.
- [7] SENYILMAZ D, VIRTUE S, XU X, et al. Regulation of mitochondrial morphology and function by stearoylation of TFR1 [J]. Nature, 2015, 525(7567): 124-8.
- [8] BLANC M, DAVID F P A, VAN DER GOOT F G. SwissPalm 2: protein S-palmitoylation database [J]. Methods Mol Biol, 2019, 2009: 203-14.
- [9] KO P J, DIXON S J. Protein palmitoylation and cancer [J]. EMBO Rep, 2018, 19(10): e46666.
- [10] ZHANG J, PLANEY S L, CEBALLOS C, et al. Identification of CKAP4/p63 as a major substrate of the palmitoyl acyltransferase DHHC2, a putative tumor suppressor, using a novel proteomics

- method [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2008, 7(7): 1378-88.
- [11] PLANEY S L, KEAY S K, ZHANG C O, et al. Palmitoylation of cytoskeleton associated protein 4 by DHHC2 regulates antiproliferative factor-mediated signaling [J]. *Mol Biol Cell*, 2009, 20(5): 1454-63.
- [12] OYAMA T, MIYOSHI Y, KOYAMA K, et al. Isolation of a novel gene on 8p21.3-22 whose expression is reduced significantly in human colorectal cancers with liver metastasis [J]. *Genes Chromosome Canc*, 2000, 29(1): 9-15.
- [13] PENG C, ZHANG Z, WU J, et al. A critical role for ZDHHC2 in metastasis and recurrence in human hepatocellular carcinoma [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 832712.
- [14] SHARMA C, RABINOVITZ I, HEMLER M E. Palmitoylation by DHHC3 is critical for the function, expression, and stability of integrin $\alpha 6\beta 4$ [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2012, 69(13): 2233-44.
- [15] SHARMA C, WANG H X, LI Q, et al. Protein acyltransferase DHHC3 regulates breast tumor growth, oxidative stress, and senescence [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(24): 6880-90.
- [16] CHEN X, MA H, WANG Z, et al. EZH2 palmitoylation mediated by ZDHHC5 in p53-mutant glioma drives malignant development and progression [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(18): 4998-5010.
- [17] TIAN H, LU J Y, SHAO C, et al. Systematic siRNA screen unmasks NSCLC growth dependence by palmitoyltransferase DHHC5 [J]. *Mol Cancer Res*, 2015, 13(4): 784-94.
- [18] MARCIEL M P, HOFFMANN P R. Molecular mechanisms by which selenoprotein K regulates immunity and cancer [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2019, 192(1): 60-8.
- [19] MARINO M, ASCENZI P. Membrane association of estrogen receptor α and β influences 17 β -estradiol-mediated cancer cell proliferation [J]. *Steroids*, 2008, 73(9): 853-8.
- [20] PEDRAM A, RAZANDI M, DESCHENES R J, et al. DHHC-7 and -21 are palmitoylacyltransferases for sex steroid receptors [J]. *Mol Biol Cell*, 2012, 23(1): 188-99.
- [21] ARAMSANGTIENCHAI P, SPIEGELMAN N A, CAO J, et al. S-palmitoylation of junctional adhesion molecule C regulates its tight junction localization and cell migration [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(13): 5325-34.
- [22] ROSSIN A, DURIVAUULT J, CHAKHTOURA-FEGHALI T, et al. Fas palmitoylation by the palmitoyl acyltransferase DHHC7 regulates Fas stability [J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(4): 643-53.
- [23] LIU P, JIAO B, ZHANG R, et al. Palmitoylacyltransferase ZDHHC9 inactivation mitigates leukemogenic potential of oncogenic Nras [J]. *Leukemia*, 2016, 30(5): 1225-8.
- [24] MANSILLA F, BIRKENKAMP-DEMTRÖDER K, KRUFER M, et al. Differential expression of DHHC9 in microsatellite stable and unstable human colorectal cancer subgroups [J]. *Br J Cancer*, 2007, 96(12): 1896-903.
- [25] YOUNG E, ZHENG Z Y, WILKINS A D, et al. Regulation of ras localization and cell transformation by evolutionarily conserved palmitoyltransferases [J]. *Mol Cell Biol*, 2014, 34(3): 374-85.
- [26] YAMAMOTO Y, CHOCHI Y, MATSUYAMA H, et al. Gain of 5p15.33 is associated with progression of bladder cancer [J]. *Oncology*, 2007, 72(1/2): 132-8.
- [27] DZIKIEWICZ-KRAWCZYK A, KOK K, SLEZAK-PROCHAZKA I, et al. ZDHHC11 and ZDHHC11B are critical novel components of the oncogenic MYC-miR-150-MYB network in Burkitt lymphoma [J]. *Leukemia*, 2017, 31(6): 1470-3.
- [28] YUAN M, CHEN X, SUN Y, et al. ZDHHC12-mediated claudin-3 S-palmitoylation determines ovarian cancer progression [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(8): 1426-39.
- [29] CHEN S, ZHU B, YIN C, et al. Palmitoylation-dependent activation of MC1R prevents melanomagenesis [J]. *Nature*, 2017, 549(7672): 399-403.
- [30] PEREZ C J, MECKLENBURG L, JAUBERT J, et al. Increased susceptibility to skin carcinogenesis associated with a spontaneous mouse mutation in the palmitoyl transferase ZDHHC13 gene [J]. *J Invest Dermatol*, 2015, 135(12): 3133-43.
- [31] YU L, READER J C, CHEN C, et al. Activation of a novel palmitoyltransferase ZDHHC14 in acute biphenotypic leukemia and subsets of acute myeloid leukemia [J]. *Leukemia*, 2011, 25(2): 367-71.
- [32] OO H Z, SENTANI K, SAKAMOTO N, et al. Overexpression of ZDHHC14 promotes migration and invasion of scirrhous type gastric cancer [J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(1): 403-10.
- [33] YESTE-VELASCO M, MAO X, GROSE R, et al. Identification of ZDHHC14 as a novel human tumour suppressor gene [J]. *J Pathol*, 2014, 232(5): 566-77.
- [34] DUCKER C E, GRIFFEL L K, SMITH R A, et al. Discovery and characterization of inhibitors of human palmitoyl acyltransferases [J]. *Mol Cancer Ther*, 2006, 5(7): 1647-59.
- [35] CHEN X, HU L, YANG H, et al. DHHC protein family targets different subsets of glioma stem cells in specific niches [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 25.
- [36] DRAPER J M, SMITH C D. DHHC20: a human palmitoyl acyltransferase that causes cellular transformation [J]. *Mol Membr Biol*, 2010, 27(2/3): 123-36.
- [37] KHARBANDA A, WALTER D M, GUDIÉL A A, et al. Blocking EGFR palmitoylation suppresses PI3K signaling and mutant KRAS lung tumorigenesis [J]. *Sci Signal*, 2020, 13(621): eaax2364.
- [38] WANG W, RUNKLE K B, TERKOWSKI S M, et al. Protein depalmitoylation is induced by wnt5a and promotes polarized cell behavior [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(25): 15707-16.
- [39] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020 [J]. *Cancer J Clin*, 2020, 70(1): 7-30.
- [40] LIPSCOMB E A, MERCURIO A M. Mobilization and activation of a signaling competent $\alpha 6\beta 4$ integrin underlies its contribution to carcinoma progression [J]. *Cancer Metast Rev*, 2005, 24(3): 413-23.
- [41] ZHAO Y, CHEN D, CHEN Y. Research progress of lymph node micrometastasis in non-small cell lung cancer [J]. *Chin J Cancer*, 2018, 21(7): 547-52.
- [42] ALI A, LEVANTINI E, TEO J T, et al. Fatty acid synthase mediates EGFR palmitoylation in EGFR mutated non-small cell lung cancer [J]. *EMBO Mol Med*, 2018, 10(3): e8313.
- [43] SCHWEIZER U, FRADEJAS-VILLAR N. Why 21? The significance of selenoproteins for human health revealed by inborn errors of metabolism [J]. *FASEB J*, 2016, 30(11): 3669-81.
- [44] BEN S B, PENG B, WANG G C, et al. Overexpression of selenoprotein SelK in BGC-823 cells inhibits cell adhesion and migration [J]. *Biochemistry*, 2015, 80(10): 1344-53.
- [45] WILLIAMS P F, OLSEN C M, HAYWARD N K, et al. Melanocortin 1 receptor and risk of cutaneous melanoma: A meta-analysis and estimates of population burden [J]. *Int J Cancer*, 2011, 129(7):

- 1730-40.
- [46] ARBAB A S, JAIN M, ACHYUT B R. p53 mutation: critical mediator of therapy resistance against tumor microenvironment [J]. *Biochem Phy*, 2016, 5(3): e153.
- [47] CASTILLA L H. NRAS palmitoylation and oncogenic fitness [J]. *Blood*, 2020, 135(20): 1725-6.
- [48] HAAG S M, GULEN M F, REYMOND L, et al. Targeting STING with covalent small-molecule inhibitors [J]. *Nature*, 2018, 559(7713): 269-73.
- [49] CHONG L W, TSAI C L, YANG K C, et al. Targeting protein palmitoylation decreases palmitate-induced sphere formation of human liver cancer cells [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(2): 939-47.
- [50] GANESAN L, SHIEH P, BERTOZZI C R, et al. Click-chemistry based high throughput screening platform for modulators of ras palmitoylation [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41147.
- [51] TIAN L, MCCLAFFERTY H, JEFFRIES O, et al. Multiple palmitoyltransferases are required for palmitoylation-dependent regulation of large conductance calcium- and voltage-activated potassium channels [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(31): 23954-62.
- [52] GLOBA A K, BAMJI S X. Protein palmitoylation in the development and plasticity of neuronal connections [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2017, 45: 210-20.
- [53] HOHOFF C, ZHANG M, AMBR E O, et al. Deficiency of the palmitoyl acyltransferase ZDHHC7 impacts brain and behavior of mice in a sex-specific manner [J]. *Brain Struct Funct*, 2019, 224(6): 2213-30.
- [54] WEGLEITER T, BUTHEY K, GONZALEZ-BOHORQUEZ D, et al. Palmitoylation of BMPR1a regulates neural stem cell fate [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(51): 25688-96.
- [55] LEMONIDIS K, SALAUN C, KOUSKOU M, et al. Substrate selectivity in the zDHHC family of S-acyltransferases [J]. *Biochem Soc T*, 2017, 45(3): 751-8.
- [56] YAO H, LAN J, LI C, et al. Inhibiting PD-L1 palmitoylation enhances T-cell immune responses against tumours [J]. *Nature*, 2019, 3(4): 306-17.