

DOI: 10.13376/j.cbls/2017150

文章编号: 1004-0374(2017)11-1133-08

BAG3的结构和功能的研究进展

刘艳霞, 李雨浓, 傅若秋, 高 宁*

(第三军医大学药理学系生药教研室, 重庆400038)

摘要: Bcl2 相关永生基因 3(BAG3) 被鉴定为抗凋亡和前自噬因子, 包含 BAG、WW 和 PXXP 三个结构域。BAG3 与多种蛋白相互作用, 被多种信号激活, 又能激活多种信号通路, 调控多种生理和病理过程, 提示开发其特异性抑制剂可能为肿瘤的化疗提供候选药物, 而开发其特异性激活剂可能为肌肉及神经退行性疾病的防治提供候选药物。现对人源 BAG3 的结构特征、相互作用蛋白、信号通路及生物学功能进行综述。

关键词: Bcl2 相关永生基因 3; 信号通路; 伴侣辅助选择性自噬; 扩张型心肌病; 癌症

中图分类号: Q51; Q71 **文献标志码:** A

Research on the structure and function of BAG3

LIU Yan-Xia, LI Yu-Nong, FU Ruo-Qiu, GAO Ning*

(Department of Pharmacognosy, College of Pharmacy, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Bcl2-associated athanogene 3 (BAG3) contains BAG, WW and PXXP domains, and plays important functions in the anti-apoptotic and pro-autophagic effects. BAG3 is a co-chaperone of the heat shock protein (Hsp) 70 and is involved in the regulation of various physiological and pathological processes. BAG3 is not only activated by several signaling pathways, but also activates a number of signaling pathways through interacting with a variety of proteins, indicating that the development of BAG3 specific inhibitors or activators may provide the novel candidate drugs for the treatment of tumors and degenerative diseases, including muscle and nerves. In this review, we discuss the structural features, interacting proteins, signaling pathways and biological functions of human BAG3.

Key words: Bcl2-associated athanogene 3; signaling pathway; chaperone-assisted selective autophagy; dilated cardiomyopathy; cancer

BAG (Bcl-2 associated athanogene) 家族是一组通过与 Bcl-2 相互作用来预防细胞死亡的蛋白质。迄今为止, 已鉴定了 6 种人源的 BAG 家族蛋白: BAG1 (RAP46/HAP46)、BAG2、BAG3 (CAIR-1/Bis/MFM6)、BAG4 (SODD)、BAG5 和 BAG6 (BAT3/Scythe)。BAG3 在一些肿瘤和正常细胞中被认为是抗凋亡和前自噬因子^[1], 在调节细胞凋亡、发育、细胞运动、自噬、肿瘤转移以及介导细胞对应激的适应性方面起关键作用^[2]。

1 BAG3的结构特征与相互作用蛋白

BAG3 的 NCBI 参考序列号为 NM_004281.3, 全长 1 727 bp (304~2034), 蛋白 ID 为 NP_004272.2,

全长 575 个氨基酸, 主要包含 BAG、WW 和 PXXP 结构域, 以介导其与多种伴侣或其他蛋白质潜在的相互作用。BAG 家族中其他成员不包含 WW 结构域 (图 1)。

1.1 BAG结构域及相互作用蛋白

Hsp70/Hsc70 共伴侣的 BAG 家族的特征是 C 末端存在保守的 BAG 结构域 (425~497)^[3], 共 73 个氨基酸, 包括 3 个平行的短 α -螺旋结构。BAG3 通过该结构域可以与 HspB8 的 ATPase 结构域结合^[2], 也

收稿日期: 2017-04-19; 修回日期: 2017-06-02

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(31571425)

*通信作者: E-mail: gaoning59@163.com

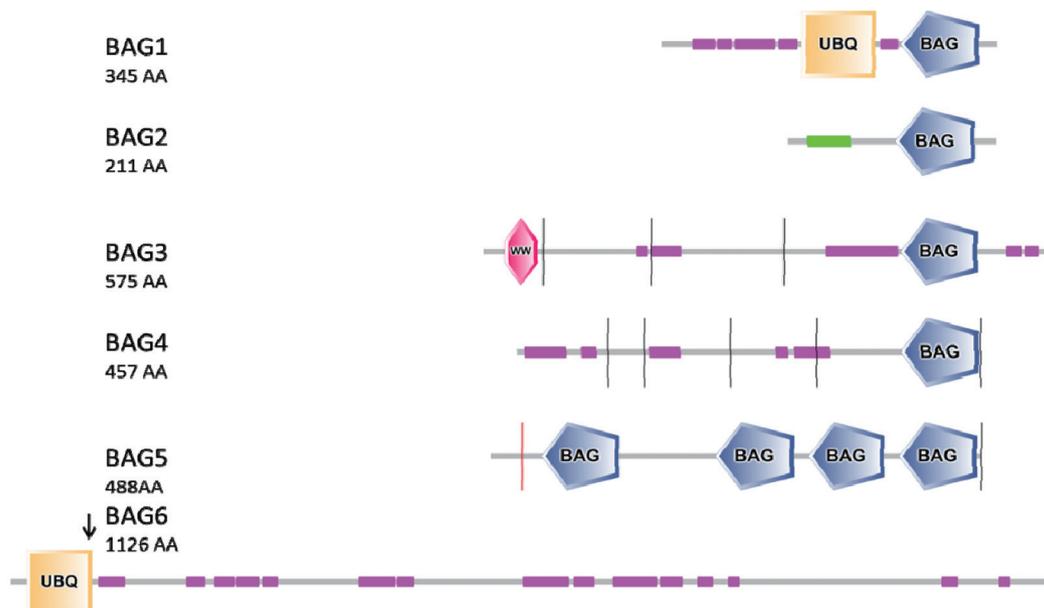


图1 人源BAG家族成员结构示意图

能够与 GRP78 的 ATPase 结构域结合，介导 GRP78 与 BAG3 的相互作用^[4]。

1.2 WW结构域及相互作用蛋白

BAG3 蛋白是 BAG 家族唯一含有 WW 结构域的成员，该结构域位于 N 末端 (22~52)，包含 31 个氨基酸^[5]。腺病毒 Penton 基底蛋白是第一个被鉴定为 BAG3 的 WW 结构域的伴侣蛋白^[3]。结构域分析显示，WW 结构域对于诱导自噬是非常重要的。伴侣辅助选择性自噬 (chaperone-assisted selective autophagy, CASA) 发生时，由分子伴侣 Hsc70、HspB8 和辅酶 BAG3 组成 CASA 复合物，而自噬体形成取决于 WW 结构域介导的 BAG3 与突触后蛋白 -2 (SYN-PO2) 的相互作用，促进自噬体膜融合^[5]。含有 PDZ 结构域的鸟嘌呤核苷酸交换因子 2 (PDZGEF2) 被表达为 BAG3 相互作用蛋白，PDZGEF2 的 C 末端的 PPDY 模体在体外和体内结合 BAG3 的 WW 结构域，WW 结构域缺失突变体的 BAG3 失去其细胞黏附和运动活性^[6]。BAG3 过表达导致胶质母细胞瘤细胞中泛素化蛋白质的积累，这需要 BAG3 的 N 末端的 WW 结构域以及 BAG3 与 Hsp70 的结合^[7]。

1.3 PXXP结构域及相互作用蛋白

BAG3 还含有富含脯氨酸 (PXXP) 结构域，该结构域缺失突变和 BAG3(E345A/D347A) 或 BAG3 (E516A/D518A) 突变分别减慢和停滞星孢菌素 (staurosporine, STS) 诱导的 BAG3 丢失^[8]。PXXP 结构域还介导 BAG3 对细胞黏附、解黏附、信号和迁移的

负性调节^[9]。蛋白质-蛋白质相互作用研究的结果表明，T 抗原通过其锌指结构和 BAG3 的 PXXP 结构域相互作用，这种相互作用对于 T 抗原的自噬降解是很重要的^[10]。PXXP 对于 BAG3 介导激活突变的亨廷顿蛋白的清除是必不可少的^[11]。

2 BAG3相关信号通路

药物治疗、热休克、生长因子、血清饥饿等多种刺激均可激活 BAG3，而核因子 κ B 诱导激酶 (nuclear factor- κ B-inducing kinase, NIK)、Egr-1、细胞外调节激酶 (extracellular regulated kinase1/2, ERK1/2)、核因子 κ B (NF- κ B)、热休克因子 (HSF)1、HIV Tat 蛋白等与 BAG3 的激活有关。蛋白激酶 C δ (protein kinase C δ , PKC δ) 介导 BAG3 磷酸化。

2.1 激活BAG3的信号及通路

ST80/ 硼替佐米双重抑制蛋白质降解系统，此过程中 NIK 介导 NF- κ B 的活化和 BAG3 的诱导^[12]。用成纤维细胞生长因子 -2 (FGF-2) 诱导人神经母细胞瘤细胞系 SK-N-MC BAG3 表达，结果表明 FGF-2 在转录水平诱导 BAG3，该过程需要 ERK1/2 通路的参与，且依赖于 Egr-1 对 *bag3* 启动子的激活^[13]。血清饥饿通过 c-Jun 在转录水平下调 BAG3^[14]。NF- κ B 被证明是热疗后蛋白质质量控制的关键因素，43°C 热休克处理后 37°C 常规恢复培养，通过 NF- κ B 控制 BAG3、HspB8 的表达并调节 BAG3-HspB8 复合物的水平，从而触发错误折叠或聚集的蛋白质的选

择性清除。因此, NF- κ B 介导的 BAG3-HspB8 复合物水平的增加导致凝集素的上调和不可逆损伤的蛋白质的清除, 并且可能增加热疗条件下的细胞存活^[15]。*bag3* 启动子中三种推定的热休克反应元件 (HSEs) 中的两种在体外和体内与 HSF1 相互作用, 通过特异性小分子干扰 (si)RNA 降低 HSF1 蛋白水平导致 BAG3 蛋白水平降低, 表明 HSF1 在 *bag3* 基因表达中起主要作用^[16]。HIV-1 Tat 蛋白通过增强 BAG3 蛋白水平诱导胶质细胞自噬^[1]。此外, BAG3 是 PKC δ 级联的靶标之一, BAG3 在体内以 PKC δ 依赖的方式在 Ser187 位点磷酸化, 其磷酸化状态影响甲状腺癌 FRO 细胞的形态^[17]。

2.2 BAG3 激活的信号及通路

BAG3 也会影响人类免疫缺陷病毒 1 (HIV-1) 感染、心力衰竭以及肿瘤细胞生长、迁移和侵袭等相关的信号通路。BAG3 蛋白水平的下调可以使 HIV-1 感染的人原代小胶质细胞中的 caspase-3 活化^[18]。来自体外和体内的结合测定结果显示, BAG3 抑制 NF- κ B 的 p65 亚基与 HIV-1 长末端重复 (LTR) 的 κ B 模体相互作用^[19]。缺氧诱导心肌细胞 BAG3 过表达并激活 NF- κ B 和自噬^[20]。位于肌膜和 t-小管的 BAG3, 同时通过与 β 1-肾上腺素能受体和 L 型 Ca²⁺ 通道的特异性相互作用来调节肌细胞的收缩和动作电位持续时间, 调节成年小鼠心肌细胞的收缩和体内 Ca²⁺ 平衡^[21]。人类肿瘤生长中, IKK γ 蛋白是 BAG3 调节活性的靶标, BAG3 改变了 Hsp70 和 IKK γ 之间的相互作用, 增加了 IKK γ 的可用性 (availability) 并保护它们免于被蛋白酶体依赖性降解^[22]。BAG3 的敲低通过 ZEB1 的转录激活诱导甲状腺癌细胞的上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)^[23]。BAG3 通过调节 NF- κ B 活化, 随后诱导 MMP-9 mRNA, 调节进而影响 TPA 引起的神经胶质瘤细胞的侵袭能力^[24]。Hsp70-BAG3 复合物是广谱的癌细胞信号调节剂, 通过调节转录因子 NF- κ B、FoxM1、Hif1 α 、翻译调节蛋白 HuR、细胞周期调节因子 p21 与存活蛋白的活性发挥作用^[25]。BAG3 通过调节 ERK 磷酸化来控制血管生成。BAG3 在血管内皮细胞中表达, 对于 ERK 与其磷酸酶 DUSP6 之间的相互作用是必需的, 因此, BAG3 敲除导致 DUSP6 与 ERK 的结合减少和持续的 ERK 磷酸化, 导致 G₁ 期中 p21 和 p15 的水平升高以及细胞周期停滞^[26]。BAG3 通过 JNK 和 NF- κ B 依赖性信号参与 LPS 诱导的单核细胞-细胞外基质相互作用^[27]。BAG3 通过上调 p27

促进 G₀/G₁ 期停滞诱导 HL-60 细胞生长抑制, 这可能是分化的先决条件^[28]。

3 BAG3 的生物学功能

Bcl-2 相关的原癌基因 3(BAG3) 是一种存活蛋白, 在细胞受到如高温、重金属、蛋白酶体抑制、细菌感染和人类免疫缺陷病毒 1(HIV-1) 感染等刺激时被激活, 发挥保护作用^[27]。

3.1 BAG3 与 HIV-1 感染

在 HIV-1 感染胶质细胞和 T 淋巴细胞时 BAG3 表达升高, BAG3 沉默明显降低 Tat 诱导的 LC3-II 水平并增加 sub-G₀/G₁ 期细胞凋亡, 这与 BAG3 调节自噬/凋亡平衡作用的报道一致, 提示 BAG3 具有保护宿主的作用^[1]。BAG3 蛋白调节 HIV-1 感染的人类原代小胶质细胞中的 caspase-3 活化, 提示 BAG3 在病毒感染期间通过影响 caspase-3 发挥平衡死亡与生存的作用^[18]。HIV-1 感染引起 BAG3 表达增加, 可以抑制小胶质细胞中 HIV-1 LTR 的转录, 为抑制 HIV-1 基因表达提供了新的途径^[19]。上述均提示, BAG3 在 HIV-1 感染过程中可能具有保护宿主的作用。此外, BAG3 在细菌感染中也可能保护宿主, LPS 通过 JNK 和 NF- κ B 依赖性信号诱导并参与单核细胞-细胞外基质相互作用, 这表明 BAG3 可能在宿主对 LPS 刺激的反应中发挥作用^[27]。

3.2 BAG3 与扩张型心肌病

扩张型心肌病 (DCM) 往往引起心力衰竭, 最近认为 BAG3 基因突变是 DCM 的新病因。已有研究发现, BAG3 表达水平在末期非家族性衰竭心肌中降低, 这提示 BAG3 突变 (包括缺失突变) 与家族性心肌病有关^[21]。一项针对法国和加拿大人的小样本调查显示, BAG3 无义突变导致预后较差, 临床发病年龄减小 (携带者和非携带者分别为 37 比 48 岁, $P=0.037$), 提示 BAG3 的无义突变与早发性扩张型心肌病有关^[29]。临床研究资料表明, BAG3 突变携带者急性发作 DCM 并伴随血液动力学改变可能由感染引发, 检测患有扩张型心肌病的波兰患者的 BAG3 基因变异, 分析 4 种新型突变和基因型-表型相关性, 显示具有错义与截断突变 (OR=8.33, $P=0.0058$) 的患者患病率更高。临床研究资料表明, BAG3 突变携带者急性发作 DCM 并伴随血液动力学改变可能由感染引发^[30]。测序和生物信息学分析显示, 所有受影响个体分离的 *bag3* 基因中存在新的 10 个核苷酸缺失 (Ch10: del 121436332_12143641; del.1266_1275 [NM 004281]), 该缺失预示着开放阅

读框的移动和 C 末端 135 个氨基酸缺失, 且同其他变异一样存在相当大的遗传异质性, 提示 BAG3 蛋白水平降低可能与扩张型心肌病的家族性和非家族性相关^[31]。扩张型心肌病相关 BAG3 突变 (p.Arg218Trp 和 p.Leu462Pro) 影响 Z-带组装, 增强心肌细胞对凋亡的敏感性^[32]。2 000 多名患者的全基因组关联研究确定了由扩张型心肌病引起的心力衰竭相关的两个基因座 (rs10927875 和 rs2234962): rs10927875 定位到染色体 1p36.13 上的一个区域, 其涵盖的几个基因中包含可能与 DCM 有关的 HspB7; rs2234962 基因座涉及染色体 10q26 上的 BAG3 序列内的非同义 SNP (c.T757C, p.C151R)。外显子测序表明 BAG3 突变是扩张型心肌病的病因^[33]。复制数变异和外显子测序的全基因组研究鉴定出 BAG3 中的稀有变体是扩张型心肌病的病因, 在斑马鱼模型中敲除 *bag3*, 重现了 DCM 和心力衰竭^[34]。分析急性失代偿性心力衰竭 (ADHF) 患者血浆 BAG3 浓度, 结果显示在基线时, 中位 BAG3 在死亡者 (N = 11) 中显著高于存活者 (N = 28; 1 489 ng/mL vs. 50 ng/mL; $P = 0.04$), 结合相关性分析结果, 提示应激反应蛋白 BAG3 在 ADHF 患者中可量化测定, 并且可能提示死亡性预后^[35]。

3.3 BAG3与自噬

伴侣辅助选择性自噬 (CASA) 是一种非典型的选择性自噬途径。分子伴侣 Hsc70、HspB8 和辅酶 BAG3 组成 CASA 复合物^[36], 在这个复合物中, BAG3 负责自噬刺激, HspB8 负责识别错误折叠的蛋白质^[11]。缺氧、感染、细胞毒性试剂等多种刺激均能诱导 BAG3 介导的自噬, 该选择性自噬与蛋白酶体密切相关, 在不同情况下具有不同的生物学功能。感染和应激状态下, BAG3 对宿主、心肌、骨骼肌、神经元及胶质细胞等具有保护作用。

蛋白酶体抑制剂引起的自噬激活和 MAPK8/9/10 (也称为 JNK1/2/3) 的激活归因于 BAG3 的上调, BAG3 介导的非经典自噬抑制 HepG2 细胞对蛋白酶体抑制剂的反应性^[37]。在蛋白酶体损伤时, 细胞转为自噬, 以确保适当清除靶蛋白 (蛋白酶体到自噬转换), BAG3 诱导泛素化的靶蛋白被隔离到用经典自噬接头蛋白和标记物标记的细胞质点, 抑制蛋白酶体后, BAG3 上调明显有助于自噬的代谢性激活和 (多) 泛素化蛋白的降解, 提示在蛋白酶体损伤后, 增加 BAG3/BAG1 比例, 可以确保 BAG 指导蛋白酶体对自噬体进行切换和分选 (BIPASS)^[38]。

BAG3 过表达激活 NF- κ B 和自噬, NF- κ B 抑

制剂 PDTC 可抑制由 BAG3 过度表达诱导的自噬活化, 自噬抑制剂 3-MA 部分阻碍 BAG3 对缺氧诱导的心肌细胞凋亡的抑制作用, 显示 BAG3 的过度表达通过诱导自噬来减弱缺氧诱导的心肌细胞凋亡^[39]。机械张力是对运动、心血管、呼吸和泌尿生殖系统的发育和体内平衡至关重要的生理刺激因素, BAG3 刺激 filamin 转录以维持肌动蛋白在机械张力下的锚定和交联。通过整合张力感应、自噬体形成和机械转导过程中的转录调控, CASA 机制确保组织稳态并调节基本的细胞过程, 如黏附、迁移和增殖^[36]。BAG3 对机械应变中的蛋白质质量控制发挥作用, 它是多功能因子复合物的一部分, 可以检测损伤的细胞骨架蛋白, 并通过选择性自噬来组织其分泌和降解, 该过程涉及 BAG3、HSPB8 和 p62/SQSTM1, 用于准确重塑引导主轴取向的肌动蛋白及有丝分裂结构^[40]。

BAG3 沉默导致 Tat 诱导的 LC3-II 水平明显降低并增加 sub-G₀/G₁ 凋亡细胞的出现, Tat 蛋白能够通过增加人神经胶质细胞中的 BAG3 水平来刺激自噬^[1]。BAG3 的过度表达通过诱导病毒蛋白的自噬降解, 大大降低了 T 抗原表达水平, 抑制胶质细胞的 JC 多瘤病毒感染, 这表明在 BAG3 过表达时伴随的 T 抗原水平降低影响病毒裂解周期^[9]。Tau 是主要在神经元中发现的微管相关蛋白, 在诸如阿尔茨海默病 (AD) 的病理状况中, 它的积累会加剧疾病过程, BAG3 促进原代神经元内源性 tau 的清除, 增加 BAG3 水平的干预措施可能有助于 AD 的治疗^[41]。

3.4 BAG3与肿瘤

BAG3 在几种恶性肿瘤中过表达, 可以发挥凋亡拮抗功能, 与肿瘤的生长、侵袭、转移、耐药及预后有关, 使得 BAG3 在肿瘤防治中成为潜在的治疗靶标、分级诊断标志物和预后标志物。

3.4.1 BAG3可能是治疗靶标

BAG3 的敲除增加膀胱癌细胞对 BH3 模拟物 ABT-737 治疗的敏感性。抑制剂干预证明, 大自噬 (bulk autophagy) 并不在膀胱癌细胞对 BH3 模拟物的反应中起主要作用, 而是 BAG3 发挥作用, 提示 BAG3 是协同诱导膀胱癌细胞凋亡的组合法中的合适靶标^[42]。有研究发现, 涉及 BAG3 的功能的与经典的雷帕霉素哺乳动物靶标 (mTOR) 及磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) 信号网络无关的非常规自噬途径, 由雌激素受体 α (estrogen receptor ER α) 介导并且不依赖性雌激素反应元件 (ERE)。并在离体乳腺癌雌激素抗性模型系统中对抗氧化应激, 提示了这种 BAG3

相关的对抗激素治疗和经典自噬抑制剂无反应的自噬途径可能是个性化医学和治疗 ER α 阳性乳腺癌的特异性靶点^[43]。T 细胞淋巴瘤是预后较差和伴随治疗抵抗的侵袭性淋巴瘤, BAG3 和 Hsp70 的差异蛋白表达谱表明这些蛋白质和泛素 - 蛋白酶体系统 / 自噬在 T 细胞淋巴瘤中的特异性作用, 可能有助于指导未来的靶向治疗^[44]。BAG3 敲低导致 β - 连环蛋白的核聚集, 这导致 ZEB1 的转录激活, 表明 BAG3 作为 ZEB1 表达和甲状腺癌细胞转移的调节剂, 为预防和治疗甲状腺癌细胞侵袭和转移提供了潜在的靶标^[23]。

3.4.2 BAG3可能是预后标志物

单变量和多变量分析显示, BAG3 过表达是髓母细胞瘤的独立预后标志物, 提示预后不良。在 BAG3 敲低后, Daoy 细胞表现出增殖和神经球形成能力的下降。初步机制研究表明, 通过调节细胞周期蛋白依赖性激酶 2 (CDK2) 和细胞周期蛋白 E 表达, BAG3 的过表达有助于细胞周期从 G₁ 到 S 期的过渡。BAG3 过表达可能调节髓母细胞瘤的存活、迁移和侵袭性质, 并可能成为髓母细胞瘤的潜在治疗靶标^[45]。

BAG3 的表达升高与几种癌症, 包括成胶质细胞瘤的预后不良相关, 下调 BAG3 的表达通过调节 STAT3/SKP2/p27 途径诱导癌细胞衰老, 下调 BAG3 可以作为限制肿瘤进展的潜在策略^[46]。免疫组织化学检测肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 结果发现, BAG3 和 HIF-1 α 染色与肿瘤 TNM 分期显著相关 ($P=0.004$, $P=0.012$), 高 BAG3 / HIF-1 α 水平与较短总生存期显著相关, 提示 BAG3 和 HIF-1 α 共表达与肝癌预后相关^[47]。

BAG3 表达与 TNM 分期、GRP94 表达呈正相关 ($P < 0.05$), 与患者年龄、性别, 结肠直肠癌的肿瘤大小、入侵深度, 淋巴或静脉侵袭、淋巴结转移, 分化或预后等无关^[48]。实时定量 PCR 检测发现, 慢性淋巴细胞性白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) 患者 *bag3* 水平显著高于正常对照组, 未发现 *bag3* 表达与患者临床基线信息 (性别和年龄) 以及既定的预后因素 (淋巴细胞计数、疾病阶段、IgVH 突变状态、细胞遗传学分析以及 CD38 和 ZAP 70 的表达) 之间的关联, 提示高 *bag3* 水平与临床确定的预后因子无关^[49]。

3.4.3 BAG3与肿瘤的侵袭和转移

BAG3 作为 EMT 中 ZEB1 表达和甲状腺癌细胞转移的调节剂, 可能是预防和 (或) 治疗甲状腺

癌细胞侵袭和转移的潜在靶点^[23]。BAG3 抑制 miR-29b 的表达, 增强 MMP2 的表达, 进而增加细胞的活力和侵袭力。BAG3 敲低后, miR-29b 的恢复降低了 MMP2 表达以及细胞运动性和侵袭性, 提示 BAG3 通过抑制 miR-29b 增强 MMP2 的表达, 从而增加子宫内膜样腺癌的转移潜力^[50]。BAG3 敲低通过减少 CD34 和 VEGF 表达并逆转 EMT 途径, 从而有效抑制 HCC 的生长和转移, BAG3 基因可能是治疗 HCC 的新靶点^[51]。通过 NF- κ B 介导的 MMP-9 激活, BAG3 下调降低了 TPA 诱导的胶质瘤细胞侵袭能力^[24]。BAG3 在 Ser187 位点的磷酸化由 PKC δ 介导, 诱导上皮 - 间质转化并增强甲状腺癌 FRO 细胞的侵袭性^[17]。卵巢癌晚期临床分期 BAG3 阳性发生率明显高于早期阶段。BAG3 在培养的卵巢癌细胞中与 MMP2 相互作用, 敲低 BAG3 的表达使 MMP2 表达下调并降低细胞运动性和侵袭性, 提示 BAG3 与 MMP2 结合正调节细胞侵袭过程^[52]。在前列腺癌中, 细胞质内 BAG3 表达水平从高分化到低分化癌逐渐降低, 转移情况下 BAG3 的极化丧失, 表明 BAG3 细胞质内定位改变是癌症与非肿瘤前列腺的特异性特征, 也是预测前列腺癌侵袭和行为的新的候选标记^[53]。

3.4.4 BAG3和肿瘤的药物抗性

顺铂 (diamminedichloroplatinum, DDP) 广泛用于不可切除或无转移性癌症患者的一线治疗, 但在诸如食管癌 (EC) 等癌症治疗中经常发生 DDP 抗性。BAG3 介导的 miRNA let-7g 和 let-7i 通过靶向药物转运蛋白 ABCC10, 抑制增殖并增强人食管癌细胞的凋亡, 证明 miR-let-7g/i 靶向 ABCC10 并调节 EC 细胞系中的 DDP 抗性^[54]。通过稳定 Hsp70 复合物中的 Bcl-2, BAG3 也可以发挥凋亡拮抗功能, BAG3 的敲除使膀胱癌细胞对 BH3 模拟物 ABT-737 治疗的敏感性增强^[42]。过表达 BAG3 在小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 发挥抗凋亡作用, 导致化疗耐药^[55]。应激蛋白 BAG3 稳定 Mcl-1 蛋白, 促进癌细胞的存活和对 ABT-737 的抗性^[56]。胰腺导管腺癌 (PDAC) 衍生的细胞系中, BAG3 表达可以防止细胞凋亡, 使细胞对吉西他滨 (gemcitabine) 产生抗性, 与临床调查数据相互印证^[57]。50Hz 电磁场 (electromagnetic field, ELF) 诱导 BAG3 可能有助于黑色素瘤细胞存活和治疗抗性^[58]。CLL 患者的 *bag3* 表达明显高于正常对照组, 而 CML 患者的高 *bag3* 水平可能与耐药有关, 但与临床确诊预后无关^[49]。BAG3 作为宿主蛋白质有助于 HPV18 病毒 E6 癌蛋

白激活, 其表达水平与携带 HPV18 子宫颈癌的药物/放疗耐药性有可能相关^[59]。组学分析显示, BAG3 与主要穹隆蛋白 (major vault protein, MVP) 对于抗凋亡非常重要, 二者形成复合物, 使乳腺癌发生化疗耐药^[60]。乳腺癌细胞可以发生内分泌抵抗和抵抗激素治疗, 雌激素受体 α 调节涉及 BAG3 功能的非典型自噬, 为神经母细胞瘤和乳腺癌细胞提供抗性^[43]。

4 结语

BAG3 生物学功能广泛, 与其含有 BAG、WW 及 PXXP 结构域密切相关。BAG 结构域与 ATPase 结构域相互作用是其共伴侣作用的结构基础。作为 BAG 家族中唯一含有 WW 结构域的成员, BAG3 能够诱导自噬。PXXP 结构域介导 BAG3 对细胞黏附、解黏附、信号和迁移的负性调节。开发 BAG3 的特异性抑制剂可能为肿瘤的化疗治疗提供候选药物; 开发其特异性激活剂则可能对肌肉、神经退行性疾病提供候选药物。

[参 考 文 献]

- [1] Bruno AP, De Simone FI, Iorio V, et al. HIV-1 Tat protein induces glial cell autophagy through enhancement of BAG3 protein levels. *Cell Cycle*, 2014, 13: 3640-4
- [2] Rosati A, Graziano V, De Laurenzi V, et al. BAG3: a multifaceted protein that regulates major cell pathways. *Cell Death Dis*, 2011, 2: e141
- [3] Gout E, Gutkowska M, Takayama S, et al. Co-chaperone BAG3 and adenovirus penton base protein partnership. *J Cell Biochem*, 2010, 111: 699-708
- [4] Kong DH, Zhang Q, Meng X, et al. BAG3 sensitizes cancer cells exposed to DNA damaging agents via direct interaction with GRP78. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1833: 3245-53
- [5] Ulbricht A, Eppler FJ, Tapia VE, et al. Cellular mechanotransduction relies on tension-induced and chaperone-assisted autophagy. *Curr Biol*, 2013, 23: 430-5
- [6] Iwasaki M, Tanaka R, Hishiyama A, et al. BAG3 directly associates with guanine nucleotide exchange factor of Rap1, PDZGEF2, and regulates cell adhesion. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 400: 413-8
- [7] Gentilella A, Khalili K. BAG3 expression in glioblastoma cells promotes accumulation of ubiquitinated clients in an Hsp70-dependent manner. *J Biol Chem*, 2011, 286: 9205-15
- [8] Virador VM, Davidson B, Czechowicz J, et al. The anti-apoptotic activity of BAG3 is restricted by caspases and the proteasome. *PLoS One*, 2009, 4: e5136
- [9] Kassis JN, Guancial EA, Doong H, et al. CAIR-1/BAG-3 modulates cell adhesion and migration by downregulating activity of focal adhesion proteins. *Exp Cell Res*, 2006, 312: 2962-71
- [10] Sariyer IK, Merabova N, Patel PK, et al. Bag3-induced autophagy is associated with degradation of JCV oncoprotein, T-Ag. *PLoS One*, 2012, 7: e45000
- [11] Carra S, Seguin SJ, Landry J. HspB8 and Bag3: a new chaperone complex targeting misfolded proteins to macroautophagy. *Autophagy*, 2008, 4: 237-9
- [12] Rapino F, Abhari BA, Jung M, et al. NIK is required for NF- κ B-mediated induction of BAG3 upon inhibition of constitutive protein degradation pathways. *Cell Death Dis*, 2015, 6: e1692
- [13] Gentilella A, Passiatore G, Deshmane S, et al. Activation of BAG3 by Egr-1 in response to FGF-2 in neuroblastoma cells. *Oncogene*, 2008, 27: 5011-8
- [14] Li C, Li S, Kong DH, et al. BAG3 is upregulated by c-Jun and stabilizes JunD. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1833: 3346-54
- [15] Nivon M, Abou-Samra M, Richet E, et al. NF- κ B regulates protein quality control after heat stress through modulation of the BAG3-HspB8 complex. *J Cell Sci*, 2012, 125: 1141-51
- [16] Franceschelli S, Rosati A, Lerosé R, et al. Bag3 gene expression is regulated by heat shock factor 1. *J Cell Physiol*, 2008, 215: 575-7
- [17] Li N, Du ZX, Zong ZH, et al. PKC δ -mediated phosphorylation of BAG3 at Ser187 site induces epithelial-mesenchymal transition and enhances invasiveness in thyroid cancer FRO cells. *Oncogene*, 2013, 32: 4539-48
- [18] Rosati A, Khalili K, Deshmane SL, et al. BAG3 protein regulates caspase-3 activation in HIV-1-infected human primary microglial cells. *J Cell Physiol*, 2009, 218: 264-7
- [19] Rosati A, Leone A, Del Valle L, et al. Evidence for BAG3 modulation of HIV-1 gene transcription. *J Cell Physiol*, 2007, 210: 676-83
- [20] Zhang J, He Z, Xiao W, et al. Overexpression of BAG3 attenuates hypoxia-induced cardiomyocyte apoptosis by inducing autophagy. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 39: 491-500
- [21] Feldman AM, Gordon J, Wang J, et al. BAG3 regulates contractility and Ca²⁺ homeostasis in adult mouse ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 92: 10-20
- [22] Ammirante M, Rosati A, Arra C, et al. IKK γ protein is a target of BAG3 regulatory activity in human tumor growth. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 7497-502
- [23] Meng X, Kong DH, Li N, et al. Knockdown of BAG3 induces epithelial-mesenchymal transition in thyroid cancer cells through ZEB1 activation. *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1092
- [24] Lee YD, Cui MN, Yoon HH, et al. Down-modulation of Bis reduces the invasive ability of glioma cells induced by TPA, through NF- κ B mediated activation of MMP-9. *BMB Rep*, 2014, 47: 262-7
- [25] Colvin TA, Gabai VL, Gong J, et al. Hsp70-Bag3 interactions regulate cancer-related signaling networks. *Cancer Res*, 2014, 74: 4731-40
- [26] Falco A, Festa M, Basile A, et al. BAG3 controls angiogenesis through regulation of ERK phosphorylation.

- Oncogene, 2012, 31: 5153-61
- [27] Wang HQ, Meng X, Liu BQ, et al. Involvement of JNK and NF- κ B pathways in lipopolysaccharide (LPS)-induced BAG3 expression in human monocytic cells. *Exp Cell Res*, 2012, 318: 16-24
- [28] Seo YJ, Jeon MH, Lee JH, et al. Bis induces growth inhibition and differentiation of HL-60 cells via up-regulation of p27. *Exp Mol Med*, 2005, 37: 624-30
- [29] Chami N, Tadros R, Lemarbre F, et al. Nonsense mutations in BAG3 are associated with early-onset dilated cardiomyopathy in French Canadians. *Can J Cardiol*, 2014, 30: 1655-61
- [30] Franaszczyk M, Bilinska ZT, Sobieszcańska-Malek M, et al. The BAG3 gene variants in Polish patients with dilated cardiomyopathy: four novel mutations and a genotype-phenotype correlation. *J Transl Med*, 2014, 12: 192
- [31] Feldman AM1, Begay RL, Knezevic T, et al. Decreased levels of BAG3 in a family with a rare variant and in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Cell Physiol*, 2014, 229: 1697-702
- [32] Arimura T, Ishikawa T, Nunoda S, et al. Dilated cardiomyopathy-associated BAG3 mutations impair Z-disc assembly and enhance sensitivity to apoptosis in cardiomyocytes. *Hum Mutat*, 2011, 32: 1481-91
- [33] Villard E, Perret C, Gary F, et al. A genome-wide association study identifies two loci associated with heart failure due to dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 2011, 32: 1065-76
- [34] Norton N, Li D, Rieder MJ, et al. Genome-wide studies of copy number variation and exome sequencing identify rare variants in BAG3 as a cause of dilated cardiomyopathy. *Am J Hum Genet*, 2011, 88: 273-82
- [35] Gandhi PU, Gaggin HK, Belcher AM, et al. Analysis of BAG3 plasma concentrations in patients with acutely decompensated heart failure. *Clin Chim Acta*, 2015, 445: 73-8
- [36] Ulbricht A, Eppler FJ, Tapia VE, et al. Cellular mechanotransduction relies on tension-induced and chaperone-assisted autophagy. *Curr Biol*, 2013, 23: 430-5
- [37] Liu BQ, Du ZX, Zong ZH, et al. BAG3-dependent noncanonical autophagy induced by proteasome inhibition in HepG2 cells. *Autophagy*, 2013, 9: 905-16
- [38] Minoia M, Boncoraglio A, Vinet J, et al. BAG3 induces the sequestration of proteasomal clients into cytoplasmic puncta: implications for a proteasome-to-autophagy switch. *Autophagy*, 2014, 10: 1603-21
- [39] Zhang J, He Z, Xiao W. Overexpression of BAG3 attenuates hypoxia-induced cardiomyocyte apoptosis by inducing autophagy. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 39: 491-500
- [40] Fuchs M, Luthold C, Guilbert SM, et al. A role for the chaperone complex BAG3-HSPB8 in actin dynamics, spindle orientation and proper chromosome segregation during mitosis. *PLoS Genet*, 2015, 11: e1005582
- [41] Lei Z, Brizzee C, Johnson GV. BAG3 facilitates the clearance of endogenous tau in primary neurons. *Neurobiol Aging*, 2015, 36: 241-8
- [42] Mani J, Antonietti P, Rakei S, et al. Knockdown of BAG3 sensitizes bladder cancer cells to treatment with the BH3 mimetic ABT-737. *World J Urol*, 2016, 34: 197-205
- [43] Felzen V, Hiebel C, Koziollek-Drechsler I, et al. Estrogen receptor α regulates non-canonical autophagy that provides stress resistance to neuroblastoma and breast cancer cells and involves BAG3 function. *Cell Death Dis*, 2015, 6: e1812
- [44] Jiang L, Zhao Z, Menke DM, et al. Correlation of BAG-3 and heat shock protein 70 with CD30 expression in T-cell lymphomas. *Sci Rep*, 2014, 4: 3952
- [45] Yang D, Zhou J, Wang H, et al. High expression of BAG3 predicts a poor prognosis in human medulloblastoma. *Tumour Biol*, 2016, 37: 13215-24
- [46] Lee JJ, Lee JS, Cui MN, et al. BIS targeting induces cellular senescence through the regulation of 14-3-3 zeta/STAT3/SKP2/p27 in glioblastoma cells. *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1537
- [47] Xiao H, Tong R, Cheng S, et al. BAG3 and HIF-1 α coexpression detected by immunohistochemistry correlated with prognosis in hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 516-8
- [48] Yang X, Tian Z, Gou WF, et al. Bag-3 expression is involved in pathogenesis and progression of colorectal carcinomas. *Histol Histopathol*, 2013, 28: 1147-56
- [49] Chen HY, Liu P, Sun M, et al. Bag3 gene expression in chronic lymphocytic leukemia and its association with patients' prognosis. *J Exp Hematol*, 2010, 18: 838-42
- [50] Habata S, Iwasaki M, Sugio A, et al. BAG3 increases the invasiveness of uterine corpus carcinoma cells by suppressing miR-29b and enhancing MMP2 expression. *Oncol Rep*, 2015, 33: 2613-21
- [51] Xiao H, Cheng S, Tong R, et al. BAG3 regulates epithelial-mesenchymal transition and angiogenesis in human hepatocellular carcinoma. *Lab Invest*, 2014, 94: 252-61
- [52] Suzuki M, Iwasaki M, Sugio A, et al. BAG3 (BCL2-associated athanogene 3) interacts with MMP-2 to positively regulate invasion by ovarian carcinoma cells. *Cancer Lett*, 2011, 303: 65-71
- [53] Staibano S, Mascolo M, Di Benedetto M, et al. BAG3 protein delocalisation in prostate carcinoma. *Tumour Biol*, 2010, 31: 461-9
- [54] Wu K, Yang Y, Zhao J, et al. BAG3-mediated miRNA let-7g and let-7i inhibit proliferation and enhance apoptosis of human esophageal carcinoma cells by targeting the drug transporter ABCC10. *Cancer Lett*, 2016, 371: 125-33
- [55] Chiappetta G, Basile A, Barbieri A, et al. The anti-apoptotic BAG3 protein is expressed in lung carcinomas and regulates small cell lung carcinoma (SCLC) tumor growth. *Oncotarget*, 2014, 5: 6846-53
- [56] Boiani M, Daniel C, Liu X, et al. The stress protein BAG3 stabilizes Mcl-1 protein and promotes survival of cancer cells and resistance to antagonist ABT-737. *J Biol Chem*, 2013, 288: 6980-90
- [57] Rosati A, Bersani S, Tavano F, et al. Expression of the

- antiapoptotic protein BAG3 is a feature of pancreatic adenocarcinoma and its overexpression is associated with poorer survival. *Am J Pathol*, 2012, 181: 1524-9
- [58] Basile A, Zeppa R, Pasquino N, et al. Exposure to 50Hz electromagnetic field raises the levels of the anti-apoptotic protein BAG3 in melanoma cells. *J Cell Physiol*, 2011, 226: 2901-7
- [59] Cotugno R, Basile A, Romano E, et al. BAG3 down-modulation sensitizes HPV18(+) HeLa cells to PEITC-induced apoptosis and restores p53. *Cancer Lett*, 2014, 354: 263-71
- [60] Pasillas MP, Shields S, Reilly R, et al. Proteomic analysis reveals a role for Bcl2-associated athanogene 3 and major vault protein in resistance to apoptosis in senescent cells by regulating ERK1/2 activation. *Mol Cell Proteomics*, 2015, 14: 1-14