

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.04.012

· 综述 ·

## 蛋白质棕榈酰化在肿瘤发生发展及治疗中的作用

### The role of protein palmitoylation in tumorigenesis, progression, and treatment

卢少藤 综述; 殷书磊, 徐胜 审阅(海军军医大学 免疫学研究所暨免疫与炎症全国重点实验室, 上海 200433)

**[摘要]** 蛋白质棕榈酰化作为一种可逆的翻译后修饰,通过动态调控底物蛋白的膜定位、稳定性和相互作用参与肿瘤发生发展。本文系统总结了由DHHC家族酶催化、酰基蛋白硫酯酶(APT)介导去修饰的棕榈酰化循环对肿瘤关键信号通路的调控机制,包括增强AKT膜锚定以促进存活信号的转导、调控RAS亚细胞分布以驱动增殖,以及稳定 $\beta$ -catenin以激活Wnt信号通路。此外,该修饰还通过重编程糖脂代谢、调控铁死亡或凋亡的敏感性,以及影响免疫检查点蛋白的功能,塑造肿瘤微环境。靶向棕榈酰化酶或开发去棕榈酰化抑制剂为肿瘤治疗提供了新的策略;然而,如何实现时空特异性的精准调控仍然是一个挑战。深入解析棕榈酰化网络与肿瘤异质性的关联将推动精准治疗发展。

**[关键词]** 棕榈酰化; 棕榈酰转移酶; 翻译后修饰; 肿瘤治疗

**[中图分类号]** Q51;R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025) 04-0425-07

蛋白质翻译后修饰是调控细胞生命活动的关键机制之一。近年来,随着蛋白质棕榈酰化检测技术的发展,其因独特的动态可逆特性而受到广泛关注<sup>[1-2]</sup>。自1979年首次发现以来,研究者们逐步揭示了棕榈酰化修饰的分子机制及生物学功能<sup>[3]</sup>。随着肿瘤生物学研究的深入,越来越多的证据表明这一修饰在肿瘤发生发展中扮演着复杂而关键的角色<sup>[4]</sup>。目前,肿瘤治疗领域正面临靶向治疗耐药和免疫治疗响应率有限等挑战,亟需寻找新的干预靶点。棕榈酰化修饰因其可靶向性和在肿瘤信号网络中的枢纽地位,展现出独特的治疗潜力。基于此,本文系统梳理棕榈酰化修饰的最新研究进展,重点分析其在肿瘤发生发展中的多维调控作用,涵盖但不限于对经典致癌信号通路的调控在肿瘤代谢适应中的作用以及对肿瘤免疫逃逸的影响,期望为理解棕榈酰化在肿瘤中的生物学意义提供新视角,并为开发基于棕榈酰化调控的新型抗肿瘤策略提供理论依据。

#### 1 S-棕榈酰化修饰的可逆性调控

棕榈酰化指棕榈酸(palmitic acid, PA)与辅酶A(CoA)酯化形成棕榈酰辅酶A,随后在棕榈酰转移酶(palmitoyl transferase, PAT)催化下将棕榈酰基团共价连接到蛋白质特定氨基酸残基上。PA来源于葡萄糖的脂肪酸合成及代谢转化<sup>[5]</sup>。

根据修饰位点和连接方式不同,棕榈酰化被分为N-棕榈酰化、O-棕榈酰化和S-棕榈酰化<sup>[6]</sup>。N-棕榈酰化中,棕榈酸酯通过酰胺键与蛋白质N端半胱氨酸(cysteine, Cys)残基相连<sup>[7]</sup>。O-棕榈酰化发生在蛋白质的丝氨酸或苏氨酸上,由氧酯键连接<sup>[8]</sup>。S-棕榈酰化通过硫酯键将PA共价连接到Cys残基上<sup>[9]</sup>,这是最

常见的棕榈酰化类型,研究也最为广泛和深入。

S-棕榈酰化反应由一类含DHHC基序的锌指样蛋白家族ZDHHC(包括ZDHHC1~9, ZDHHC11~24)催化发生<sup>[10-11]</sup>。ZDHHC催化蛋白质棕榈酰化分为两步:第1步,自身棕榈酰化以形成酰基-酶中间体;第2步,将酰基辅酶A转移到靶蛋白的半胱氨酸残基上<sup>[12]</sup>。由于硫酯键固有的不稳定性,S-棕榈酰化修饰具有可逆性和动态性。在某些条件下,硫酯键会发生水解,棕榈酸酯脱离Cys,发生去棕榈酰化<sup>[13]</sup>。去棕榈酰化一般由棕榈酰基硫酯酶,包括酰基蛋白硫酯酶(acyl-protein thioesterase, APT)、棕榈酰蛋白硫酯酶(palmitoyl-protein thioesterase1/2, PPT1/2)和 $\alpha$ - $\beta$ 水解酶结构域(alpha/beta hydrolase domain, ABHD)蛋白家族催化<sup>[14-16]</sup>。棕榈酰化影响主要通过两种方式调控蛋白功能:(1)使蛋白具有疏水性,有助于蛋白质与细胞膜结合,影响蛋白亚细胞定位;(2)改变蛋白质的三维结构,从而影响其活性和与其他分子的相互作用。目前,棕榈酰蛋白组学研究已经鉴定出超过4000种棕榈酰化蛋白广泛参与到机体生理、病理以及肿瘤的发生发展过程中<sup>[17-18]</sup>。PAT和去棕榈酰化酶维持蛋白质的棕榈酰化循环,可以在几秒钟到几小时的时间尺度上完成修饰调控<sup>[19]</sup>。有证据<sup>[20-21]</sup>表明,这种动态循环在肿瘤细胞内密切调控AKT、RAS、Wnt等关键信号通路的转导,与肿瘤的发生发展、治疗效果和患者预后密切相关。

棕榈酰化作为一种重要的蛋白质翻译后修饰,

**[基金项目]** 国家自然科学基金(No. 82371782)

**[作者简介]** 卢少藤(2000-),女,硕士生,主要从事肿瘤免疫与炎症研究

**[通信作者]** 徐胜,殷书磊(扫码获取作者联系方式)



通过调控信号转导关键蛋白(如 RAS、Wnt)、代谢及凋亡相关蛋白、免疫检查点蛋白和免疫细胞代谢相关蛋白,影响肿瘤免疫逃逸和免疫细胞功能,在肿瘤相关信号转导、代谢、细胞死亡和肿瘤免疫中发挥关

键作用(图1)。因此,靶向棕榈酰化过程为肿瘤治疗提供了新的策略,有望通过调控信号转导、代谢、细胞死亡和免疫等多方面机制,抑制肿瘤生长并增强治疗效果<sup>[22-23]</sup>。

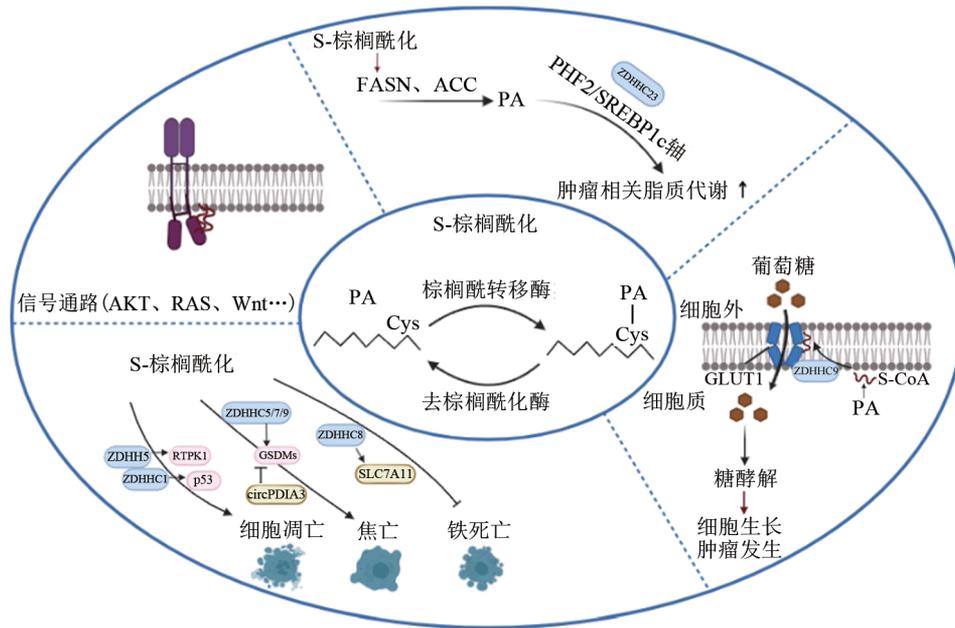


图1 S-棕榈酰化及其在肿瘤相关信号转导、脂质代谢、糖代谢和细胞死亡中的作用

## 2 棕榈酰化通过调控信号转导影响肿瘤发生发展

### 2.1 棕榈酰化对 AKT 信号通路产生双向调控作用

AKT 信号通路,也称为磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, PI3K)/AKT/mTOR 信号通路,在细胞生长、存活、代谢和增殖中发挥关键作用。细胞受到表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)等信号刺激细胞后,PI3K 被激活,AKT 受到 PI3K 下游效应分子 3-磷酸肌醇依赖性激酶 1(PDK1)的磷酸化激活,并被 PIP3 招募到细胞膜上。随后,AKT 通过磷酸化下游 mTOR 等靶蛋白,调节细胞生长、代谢和增殖<sup>[24]</sup>。

棕榈酰化修饰可以直接调节 AKT 信号通路。ZDHHC17/24 通过直接介导 AKT 蛋白 Cys344 位点棕榈酰化,使 AKT 锚定在细胞膜上,确保它能够与激活信号有效结合,从而增加 AKT 信号转导<sup>[25]</sup>;同时,棕榈酰化可以增加 AKT 蛋白稳定性,减少其被泛素化降解,使得 AKT 信号通路持续活化,从而抑制细胞凋亡,促进肿瘤发生<sup>[25]</sup>。

棕榈酰化修饰还可以间接调节 AKT 信号转导。棕榈酰化修饰可分别作用于 IGF 和 EGF 的受体分子 IGFR、胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)和

EGFR,影响下游 AKT 信号通路活化。棕榈酰化使 IGFR 和 IRS 锚定在细胞膜上,从而增强其与 IGF 结合进而促进信号转导。去棕榈酰化酶 APT1 通过去除 IGFR 和 IRS 上的棕榈酰基团,抑制 IGF 对 AKT 信号通路的激活<sup>[26]</sup>。此外,细胞膜上浮帆蛋白-1 (flotillin-1, FLOT-1)的棕榈酰化被证明可以过度激活 AKT 信号<sup>[27]</sup>。FLOT-1 是一种脂筏相关蛋白,与肿瘤进展和胰岛素信号转导有关<sup>[28-30]</sup>。ZDHHC19 介导的 FLOT-1 棕榈酰化通过阻止 IGFR 的降解,导致 IGFR 介导的信号过度活化,从而促进宫颈癌细胞的迁移和侵袭<sup>[31]</sup>。棕榈酰化对于 EGFR 的调节作用是复杂的。在肝癌中,棕榈酰化抑制剂可以抑制 EGFR 的稳定性和活性,减弱下游信号转导,从而抑制肿瘤细胞的生长<sup>[32]</sup>。在乳腺癌细胞中,ZDHHC20 介导 EGFR 上 Cys1025 和 Cys1122 位点的棕榈酰化修饰,但抑制 ZDHHC20 反而促进 EGFR 信号转导,促进肿瘤细胞的生存、生长和转移<sup>[22]</sup>。棕榈酰化对于 EGFR 信号转导的复杂作用可能与 EGFR 的棕榈化位点、肿瘤类型以及肿瘤内的特定环境有关。在肝癌细胞中,棕榈酰化作用于一种调节胆固醇代谢的关键酶 PCSK9,增加 PCSK9 与 PTEN 结合的亲和力<sup>[33]</sup>。PTEN 对 AKT 信号转导具有抑制作用,PCSK9 与 PTEN 的结合导致其降解从而解除对 AKT 信号的抑制作用。

棕榈酰化也直接调控 AKT 的下游分子。在乳腺

癌细胞中,ZDHHC22可介导mTOR发生棕榈酰化。棕榈酰化修饰降低mTOR稳定性,从而减少AKT下游的信号转导<sup>[34]</sup>。总之,棕榈酰化可通过作用于不同靶点从多个层面调控AKT信号通路。

## 2.2 棕榈酰化介导RAS膜定位

RAS蛋白是一种小GTP酶(GTPase)蛋白,RAS基因突变被认为是肿瘤发生的关键驱动因素,KRAS是肿瘤中最常见的突变RAS亚型。RAS下游可激活MAPK信号通路,其是调节细胞生长和存活的关键信号通路。RAS的致癌活性与其在脂质膜上的分布和定位有关,该过程受到棕榈酰化密切调控<sup>[23]</sup>。

棕榈酰化的RAS蛋白从高尔基体运输到细胞膜,并将生长信号从EGFR传递到细胞内效应蛋白,导致细胞异常生长<sup>[35]</sup>。研究<sup>[36]</sup>发现,棕榈酰化位点突变的RAS(Cys186Ser)定位发生异常,其诱导白血病的潜力降低。ZDHHC9已被证明在RAS的棕榈酰化中起关键作用,它的突变或下调导致RAS在细胞膜上的定位减少,从而抑制下游信号转导,降低RAS的致癌能力;其他PAT如ZDHHC14可能与ZDHHC9具有协同作用,促进白血病的发生发展<sup>[37]</sup>。

去棕榈酰化酶作用于RAS蛋白可使其从细胞膜上解离下来并再循环回高尔基体。研究<sup>[38]</sup>发现,去棕榈酰化酶ABHD17A、ABHD17B和ABHD17C介导RAS蛋白的去棕榈化,该过程是使RAS蛋白失活和信号通路终止的关键步骤。抑制了这三种去棕榈酰化酶的表达,使RAS的棕榈酰化水平升高,RAS致癌潜力增强,促进肿瘤的发生和发展<sup>[39]</sup>。因此,靶向RAS棕榈酰化可能是未来治疗RAS信号驱动的肿瘤的新方案,但仍需进一步研究确认其他PAT和去棕榈酰化酶的作用,以更有效地靶向RAS棕榈酰化。

## 2.3 棕榈酰化增强Wnt与受体互作

经典Wnt途径,也称为Wnt/ $\beta$ -catenin通路,涉及配体Wnt与细胞表面受体卷曲蛋白(Frizzled, Fz)和低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6(low-density lipoprotein receptor-related protein 5/6, LRP5/6)结合,导致 $\beta$ -catenin的核转位并通过TCF/LEF转录因子激活靶基因,不仅调控细胞增殖<sup>[40]</sup>,而且其异常激活与肿瘤发生发展密切相关<sup>[41]</sup>。棕榈酰化修饰直接作用于Wnt信号通路的受体Fz和共受体LRP5/6,使它们锚定在细胞膜上,增强与配体Wnt的相互作用,从而促进信号转导的启动<sup>[42]</sup>。相反,去棕榈酰化酶APT1可以通过去除Fz上的PA基因,抑制Wnt信号的启动和转导<sup>[43]</sup>。此外,分泌的Wnt蛋白需经过棕榈酰化修饰的加工后才能发挥作用。大多数Wnt蛋白进行多穿膜O-酰基转移酶介导的棕榈酰化修饰。抑制多穿膜O-酰基转移酶对Wnt的棕榈酰化可阻断Wnt加工、分泌和信号转导等多个步骤,从而抑制肿

瘤细胞和干细胞的生长<sup>[44-45]</sup>。

## 2.4 棕榈酰化调控其他肿瘤信号通路蛋白

棕榈酰化可以作用于星形胶质细胞升高基因-1(astrocyte elevated gene-1, AEG-1),这是一种在包括肝癌在内的多种恶性肿瘤中高表达的致癌基因<sup>[46-48]</sup>。ZDHHC6和PPT1/2介导AEG1棕榈酰化的动态循环。从机制上看,棕榈酰化降低AEG-1的稳定性,增强肿瘤抑制基因的表达,从而发挥抑癌效果<sup>[49]</sup>。

FMS样酪氨酸激酶3(FMS-like tyrosine kinase 3, FLT3)的活性突变体FLT3-ITD通常定位于内质网,激活STAT5信号通路。当其棕榈酰化位点缺失或发生去棕榈酰化后,会被重新定位到质膜而激活AKT、RAS信号通路,促进肿瘤进展<sup>[50]</sup>。

ZDHHC13介导黑色素皮质素受体1(melanocortin 1 receptor, MC1R)在Cys78和Cys315位点的棕榈酰化对于激活MC1R信号转导至关重要。MC1R信号转导会在体内外触发色素沉积增加,抑制黑色素瘤的形成。上调ZDHHC13或抑制去棕榈酰化可帮助MC1R突变个体预防黑色素瘤的发生<sup>[51]</sup>。

## 3 棕榈酰化通过调控细胞代谢促进肿瘤发生发展

### 3.1 棕榈酰化增加肿瘤细胞脂质合成

肿瘤细胞中脂肪酸合成水平升高,PA是肝中含量最高的脂肪酸。棕榈酰化通过修饰脂肪酸合成关键酶FASN、脂肪酸合成限速酶ACC或其调控因子,增强其活性和稳定性,促进肿瘤细胞中PA等脂肪酸的合成<sup>[52]</sup>。

研究<sup>[52]</sup>表明,PA通过PHF2/SREBP1c轴调节肝细胞癌的进展,PA的异常积累与肝细胞癌的恶化密切相关。此外,肿瘤细胞从肿瘤微环境中对PA的吸收增加导致CD8<sup>+</sup>T细胞浸润受损。ZDHHC23介导PHF2锌指蛋白2(PHF2)的棕榈酰化,导致PHF2降解,PHF2水平的降低反过来诱导SREBP1c增加促进脂质代谢,导致细胞内脂质积累,影响肝细胞癌进展。

抑制PA合成可以抑制肿瘤细胞内的棕榈酰化。抗肥胖药物奥利司他可通过限制PA合成而抑制ZDHHC17/24介导的AKT棕榈酰化,有效减弱AKT活化,这表明通过限制PA饮食或可影响AKT蛋白棕榈酰化来治疗肿瘤<sup>[53]</sup>。

### 3.2 棕榈酰化增强肿瘤细胞糖代谢

葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter, GLUT1)是葡萄糖吸收中的关键蛋白。肿瘤细胞中糖代谢异常活跃,GLUT1在多种肿瘤细胞中均高表达<sup>[54-55]</sup>。研究<sup>[56]</sup>表明,ZDHHC9介导GLUT1在Cys207位点发生棕榈酰化,维持GLUT1的质膜定位,增加肿瘤细胞对葡萄糖的摄取、糖酵解速率,促进肿瘤细胞增殖和恶性进展。靶向ZDHHC9可以降低肿瘤细胞对葡萄糖

的摄取效率,从而抑制肿瘤进展。

#### 4 棕榈酰化通过影响细胞死亡双向调控肿瘤发生发展

##### 4.1 棕榈酰化促进肿瘤细胞凋亡

TNF 结合 TNFR 之后,下游可激活受体互作蛋白激酶(receptor-interacting protein kinase 1, RIPK1),诱导细胞凋亡或程序性坏死。最新报道揭示了 RIPK1 介导细胞死亡的启动机制。泛素化依赖的 ZDHHC5 介导的棕榈酰化调控激活 RIPK1,棕榈酰化修饰通过增加 RIPK1 蛋白结构域疏水性,促进其同源相互作用,增强其反式自激活,最终导致下游 RIPK1 介导的凋亡和程序性坏死<sup>[57]</sup>。此外,ZDHHC1 介导抑癌转录因子 p53 的棕榈酰化修饰,可以增加其与 DNA 结合能力,降低它的泛素化降解,增强 p53 介导的细胞周期检查点信号通路的活化,诱导细胞凋亡,抑制肿瘤生长<sup>[58]</sup>。

##### 4.2 棕榈酰化促进细胞焦亡激活肿瘤免疫

棕榈酰化在细胞焦亡中调节 NLRP3 炎性小体和 Gasdermin 家族蛋白(GSDM)中 GSDMD 的激活<sup>[59]</sup>。一些肿瘤治疗通过诱导细胞焦亡,引起炎症因子的释放,进而促进淋巴细胞的招募,生成清除肿瘤细胞的免疫微环境。包括 ZDHHC5/7/9 在内的 PAT 介导 GSDMD 发生棕榈酰化,促进其剪切激活和上膜成孔,进而影响细胞焦亡的启动<sup>[60-61]</sup>。焦亡释放的细胞内容物可以作为抗原激活免疫系统,促进肿瘤免疫反应。靶向去棕榈酰化酶促进 GSDM 的棕榈酰化在基于细胞焦亡的肿瘤治疗中有重要意义<sup>[62]</sup>。研究<sup>[63]</sup>显示,在结直肠癌中,circPDIA3 直接与 GSDME 的 C 端结构域结合,阻断其棕榈酰化,从而抑制细胞焦亡,诱导结直肠癌的化疗耐药性,提示棕榈酰化可能是逆转结直肠癌的化疗耐药性的潜在治疗靶点。

##### 4.3 棕榈酰化介导肿瘤细胞的铁死亡耐受

铁死亡是一种铁依赖性的细胞程序性死亡方式,其特征是细胞膜上的脂质过氧化导致细胞膜破裂。棕榈酰化通过增加膜的不饱和脂肪酸含量,从而影响膜的流动性,并通过修饰谷胱甘肽过氧化物酶 4 对铁死亡进行调控<sup>[64]</sup>。胱氨酸-谷氨酰胺转运体 SLC7A11 可以调控 GSH 合成及抗氧化系统,在铁死亡中有着重要作用,在多种肿瘤中均表达上调。研究<sup>[64]</sup>表明,ZDHHC8 介导 SLC7A11 在 Cys327 位点发生棕榈酰化修饰,通过降低泛素化水平提高其蛋白稳定性。功能上,敲低 ZDHHC8 可通过促进铁死亡抑制胶质母细胞瘤的生长。

#### 5 棕榈酰化通过影响免疫应答双向调控肿瘤发生发展

##### 5.1 棕榈酰化促进固有免疫应答

I 型干扰素 (IFN) 信号通路在宿主防御病毒感染

和调节免疫系统中起着至关重要的作用,其异常与肿瘤在内的多种疾病密切相关。I 型 IFN 与细胞表面 IFN 受体结合后通过 JAK/STAT 信号通路激活 IFN 刺激基因的转录,增强抗肿瘤免疫应答。线粒体抗病毒信号蛋白(mitochondrial antiviral signaling protein, MAVS)是胞内游离 RNA 激活 I 型 IFN 信号通路的关键信号接头蛋白。研究<sup>[65]</sup>发现,表观干预可以维持 MAVS 稳定表达进而持续激活 IFN 通路。同时,MAVS 棕榈酰化修饰响应表观干预增强肿瘤免疫。从机制上讲,表观干预可以诱导线粒体蛋白 CPT1A 的表达,CPT1A 招募 ZDHHC4 介导 MAVS 的棕榈酰化修饰,继而增加 MAVS 蛋白的 K48、K63 泛素化修饰,提高 MAVS 的稳定性和活性,进而持续激活 I 型 IFN 途径增强抗肿瘤免疫反应。

cGAS-STING 通路可以被多种激动剂激活,产生对于程序性死亡蛋白 1 (PD-1) 检查点阻断免疫治疗反应至关重要的促炎肿瘤微环境。cGAS 结合 DNA 的能力受到包括棕榈酰化在内的蛋白质翻译后修饰的调控。cGAS 棕榈酰化与去棕榈酰化分别由 ZDHHC9 和 LYPLAL1 催化,由此调节其下游信号通路活化。同时,靶向 LYPLAL1 介导的 cGAS 去棕榈酰化可以改善 PD-1 介导的免疫抑制作用,提高抗肿瘤免疫反应<sup>[66]</sup>。接头分子 STING 对于胞质微核 DNA 激活免疫应答至关重要,肿瘤细胞可以通过下调 STING 来逃避固有免疫监视<sup>[67-68]</sup>,例如胃癌患者肿瘤组织低表达 STING 预示着更差的预后<sup>[69]</sup>。STING 在 Cys88/91 位点处的棕榈酰化能激活并稳定 STING,从而促进其触发免疫反应和抑制肿瘤进展的能力<sup>[70]</sup>,靶向 STING 的去棕榈酰化酶可能对于肿瘤具有治疗潜力。

棕榈酰化也可能直接影响肿瘤细胞和固有免疫细胞之间的作用。基于 shRNA 的筛选研究<sup>[71]</sup>发现,ZDHHC20 通过靶向神经细胞黏附分子 1、囊泡相关膜蛋白 7,以及具有免疫球蛋白和 ITIM 结构域的 T 细胞免疫受体等多个底物抑制 NK 细胞对肿瘤细胞的识别和杀伤,从而促进胰腺癌的远处转移。

##### 5.2 免疫检查点分子棕榈酰化抑制抗肿瘤 T 细胞免疫

棕榈酰化对于程序性死亡蛋白配体 1 (PD-L1) 表达有重要作用。PD-L1 表达在抗原提呈细胞和肿瘤细胞上,可与表达在活化的 T 细胞表面的 PD-1 结合,传递抑制信号以抑制 T 细胞活化,导致肿瘤免疫逃逸<sup>[72]</sup>。在乳腺癌和结直肠癌中,ZDHHC3 和 ZDHHC9 介导 PD-L1 的棕榈酰化,使得 PD-L1 避免泛素化介导的溶酶体降解,增强了 PD-L1 的稳定性,导致肿瘤细胞更容易逃避 T 细胞的杀伤<sup>[73-74]</sup>。通过半胱氨酸诱变或沉默 ZDHHC,可阻止 PD-L1 棕榈酰化,增强 T 细胞介导的肿瘤细胞杀伤作用<sup>[75]</sup>。在结直肠癌中,棕榈酰

化抑制剂 2-BP 可以减少 PD-L1 蛋白的棕榈酰化, 显著抑制肿瘤生长<sup>[74]</sup>。一种新型细胞穿膜肽嵌合体共轭物 (cell-penetrating peptide conjugate) 已被开发用于降解 ZDHHC3 来抑制 PD-L1, 显著增强抗肿瘤免疫效果<sup>[74]</sup>。以上研究表明, 靶向 PD-L1 的棕榈酰化是防止肿瘤免疫逃逸的一个有效策略, 其中 PAT 是潜在的关键治疗靶点。

棕榈酰化在获得性免疫中的功能除了在上述的 PD-L1 中有报道外, 最近同样也发现其在 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子 3 (T-cell immunoglobulin and mucin-containing protein-3, TIM-3) 中也有修饰作用。TIM-3 作为一种免疫检查点分子, 表达于多种免疫细胞表面, 如 CD8<sup>+</sup> T 细胞和 NK 细胞。TIM-3 高表达与免疫细胞的功能障碍和耗竭有关, 发挥免疫抑制功能。ZDHHC9 催化 TIM-3 在 Cys296 位点发生棕榈酰化, 该棕榈酰化稳定 TIM-3, 降低其蛋白酶体途径降解, 延长其半衰期, 增强与其配体半乳凝素 9 等的结合, 抑制抗肿瘤免疫功能<sup>[76]</sup>。

## 6 结 语

蛋白质棕榈酰化作为重要的翻译后修饰, 通过调控信号转导、膜定位及蛋白稳定性, 在肿瘤发生、转移及耐药性中发挥双重作用, 为靶向治疗提供了新思路。然而, 当前研究仍面临动态修饰检测技术不足、底物特异性机制不明等问题。此外, 目前棕榈酰化在肿瘤中的功能研究主要集中在乳腺癌、白血病、黑色素瘤、胰腺癌和结直肠癌, 在其他类型肿瘤包括骨肉瘤、卵巢癌、膀胱癌和垂体瘤等中的探索较少。未来, 亟需开发高灵敏度检测工具, 并结合多组学解析功能网络, 进一步优化靶向药物设计策略。同时, 探索棕榈酰化与其他修饰之间的交互作用及临床转化潜力, 将有助于推动肿瘤精准治疗的突破性进展。

## 【参 考 文 献】

- [1] FORRESTER M T, HESS D T, WILL THOMPSON J, *et al.* Site-specific analysis of protein S-acylation by resin-assisted capture[J]. *J Lipid Res*, 2011, 52(2): 393-398. DOI:10.1194/jlr.D011106.
- [2] WAN J M, ROTH A F, BAILEY A O, *et al.* Palmitoylated proteins: purification and identification[J]. *Nat Protoc*, 2007, 2(7): 1573-1584. DOI:10.1038/nprot.2007.225.
- [3] WANG Y, YANG W. Proteome-scale analysis of protein S-acylation comes of age[J]. *J Proteome Res*, 2021, 20(1): 14-26. DOI:10.1021/acs.jproteome.0c00409.
- [4] BLANC M, DAVID F, ABRAMI L, *et al.* SwissPalm: protein palmitoylation database[J/OL]. *F1000Res*, 2015, 4: 261[2024-12-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26339475/>. DOI: 10.12688/f1000research.6464.1.
- [5] KIM Y C, LEE S E, KIM S K, *et al.* Toll-like receptor mediated inflammation requires FASN-dependent MYD88 palmitoylation[J]. *Nat Chem Biol*, 2019, 15(9): 907-916. DOI: 10.1038/s41589-019-0344-0.
- [6] RESH M D. Palmitoylation of proteins in cancer[J]. *Biochem Soc Trans*, 2017, 45(2): 409-416. DOI:10.1042/BST20160233.
- [7] PEPINSKY R B, ZENG C, WEN D, *et al.* Identification of a palmitic acid-modified form of human Sonic hedgehog[J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(22): 14037-14045. DOI:10.1074/jbc.273.22.14037.
- [8] HOFMANN K. A superfamily of membrane-bound O-acyltransferases with implications for Wnt signaling[J]. *Trends Biochem Sci*, 2000, 25(3): 111-112. DOI:10.1016/s0968-0004(99)01539-x.
- [9] MALGAPO M I P, LINDER M E. Substrate recruitment by zDHHC protein acyltransferases[J/OL]. *Open Biol*, 2021, 11(4): 210026 [2024-12-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33878949/>. DOI: 10.1098/rsob.210026.
- [10] KO P J, DIXON S J. Protein palmitoylation and cancer[J/OL]. *EMBO Rep*, 2018, 19(10): e46666[2024-12-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30232163/>. DOI:10.15252/embr.201846666.
- [11] BAEKKESKOV S, KANAANI J. Palmitoylation cycles and regulation of protein function (Review)[J]. *Mol Membr Biol*, 2009, 26(1): 42-54. DOI:10.1080/09687680802680108.
- [12] MESQUITA F S, ABRAMI L, LINDER M E, *et al.* Mechanisms and functions of protein S-acylation[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 25(6): 488-509. DOI:10.1038/s41580-024-00700-8.
- [13] DE I, SADHUKHAN S. Emerging roles of DHHC-mediated protein S-palmitoylation in physiological and pathophysiological context[J]. *Eur J Cell Biol*, 2018, 97(5): 319-338. DOI: 10.1016/j.ejcb.2018.03.005.
- [14] CAO Y, QIU T, KATHAYAT R S, *et al.* ABHD10 is an S-depalmitoylase affecting redox homeostasis through peroxiredoxin-5[J]. *Nat Chem Biol*, 2019, 15(12): 1232-1240. DOI:10.1038/s41589-019-0399-y.
- [15] TOMATIS V M, TRENCHI A, GOMEZ G A, *et al.* Acyl-protein thioesterase 2 catalyzes the deacylation of peripheral membrane-associated GAP-43[J/OL]. *PLoS One*, 2010, 5(11): e15045[2024-12-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21152083/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0015045.
- [16] CAMP L A, HOFMANN S L. Purification and properties of a palmitoyl-protein thioesterase that cleaves palmitate from H-Ras[J]. *J Biol Chem*, 1993, 268(30): 22566-22574.
- [17] MARTIN B R, WANG C, ADIBEKIAN A, *et al.* Global profiling of dynamic protein palmitoylation[J]. *Nat Methods*, 2011, 9(1): 84-89. DOI:10.1038/nmeth.1769.
- [18] DOWAL L, YANG W, FREEMAN M R, *et al.* Proteomic analysis of palmitoylated platelet proteins[J]. *Blood*, 2011, 118(13): e62-73. DOI:10.1182/blood-2011-05-353078.
- [19] WON S J, MARTIN B R. Temporal profiling establishes a dynamic S-palmitoylation cycle[J]. *ACS Chem Biol*, 2018, 13(6): 1560-1568. DOI:10.1021/acscchembio.8b00157.
- [20] LANYON-HOGG T, FARONATO M, SERWA R A, *et al.* Dynamic protein acylation: new substrates, mechanisms, and drug targets[J]. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42(7): 566-581. DOI:10.1016/j.tibs.2017.04.004.
- [21] PERCHERANCIER Y, PLANCHENAUT T, VALENZUELA-FERNANDEZ A, *et al.* Palmitoylation-dependent control of

- degradation, life span, and membrane expression of the CCR5 receptor[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(34): 31936-31944. DOI: 10.1074/jbc.M104013200.
- [22] RUNKLE K B, KHARBANDA A, STYPULKOWSKI E, *et al*. Inhibition of DHHC20-mediated EGFR palmitoylation creates a dependence on EGFR signaling[J]. *Mol Cell*, 2016, 62(3): 385-396. DOI:10.1016/j.molcel.2016.04.003.
- [23] BUSQUETS-HERNÁNDEZ C, TRIOLA G. Palmitoylation as a key regulator of ras localization and function[J/OL]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 659861[2024-12-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33816563/>. DOI:10.3389/fmolb.2021.659861.
- [24] PENG Y, WANG Y Y, ZHOU C, *et al*. PI3K/Akt/mTOR pathway and its role in cancer therapeutics: are we making headway?[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 819128[2024-12-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35402264/>. DOI:10.3389/fonc.2022.819128.
- [25] BLAUSTEIN M, PIEGARI E, MARTÍNEZ CALEJMAN C, *et al*. Akt is S-palmitoylated: a new layer of regulation for Akt[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 626404[2024-12-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33659252/>. DOI:10.3389/fcell.2021.626404.
- [26] DONG G F, ADAK S, SPYROPOULOS G, *et al*. Palmitoylation couples insulin hypersecretion with  $\beta$  cell failure in diabetes[J]. *Cell Metab*, 2023, 35(2): 332-344.e7. DOI:10.1016/j.cmet.2022.12.012.
- [27] JANG D, KWON H, JEONG K, *et al*. Essential role of flotillin-1 palmitoylation in the intracellular localization and signaling function of IGF-1 receptor[J]. *J Cell Sci*, 2015, 128(11): 2179-2190. DOI:10.1242/jcs.169409.
- [28] ASP N, PUST S, SANDVIG K. Flotillin depletion affects ErbB protein levels in different human breast cancer cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1843(9): 1987-1996. DOI:10.1016/j.bbamer.2014.04.013.
- [29] LI Z, YANG Y, GAO Y, *et al*. Elevated expression of flotillin-1 is associated with lymph node metastasis and poor prognosis in early-stage cervical cancer[J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 6(1): 38-50.
- [30] GAO W, XU J, WANG F Q, *et al*. Plasma membrane proteomic analysis of human gastric cancer tissues: revealing flotillin 1 as a marker for gastric cancer[J/OL]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 367[2024-12-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25948494/>. DOI: 10.1186/s12885-015-1343-5.
- [31] KWON H, CHOI M, AHN Y, *et al*. Flotillin-1 palmitoylation turnover by APT-1 and ZDHHC-19 promotes cervical cancer progression by suppressing IGF-1 receptor desensitization and proteostasis[J]. *Cancer Gene Ther*, 2023, 30(2): 302-312. DOI: 10.1038/s41417-022-00546-2.
- [32] ALI A, LEVANTINI E, TEO J T, *et al*. Fatty acid synthase mediates EGFR palmitoylation in EGFR mutated non-small cell lung cancer[J/OL]. *EMBO Mol Med*, 2018, 10(3): e8313[2024-12-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29449326/>. DOI:10.15252/emmm.201708313.
- [33] SUN Y, ZHANG H, MENG J P, *et al*. S-palmitoylation of PCSK9 induces sorafenib resistance in liver cancer by activating the PI3K/AKT pathway[J/OL]. *Cell Rep*, 2022, 40(7): 111194[2024-12-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35977495/>. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111194.
- [34] HUANG J F, LI J, TANG J, *et al*. ZDHHC22-mediated mTOR palmitoylation restrains breast cancer growth and endocrine therapy resistance[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(7): 2833-2850. DOI:10.7150/ijbs.70544.
- [35] LIN D T S, DAVIS N G, CONIBEAR E. Targeting the Ras palmitoylation/depalmitoylation cycle in cancer[J]. *Biochem Soc Trans*, 2017, 45(4): 913-921. DOI:10.1042/BST20160303.
- [36] CUIFFO B, REN R B. Palmitoylation of oncogenic NRAS is essential for leukemogenesis[J]. *Blood*, 2010, 115(17): 3598-3605. DOI:10.1182/blood-2009-03-213876.
- [37] LIU P, JIAO B, ZHANG R, *et al*. Palmitoylacyltransferase Zdhhc9 inactivation mitigates leukemogenic potential of oncogenic Nras[J]. *Leukemia*, 2016, 30(5): 1225-1228. DOI:10.1038/leu.2015.293.
- [38] DEKKER F J, ROCKS O, VARTAK N, *et al*. Small-molecule inhibition of APT1 affects Ras localization and signaling[J]. *Nat Chem Biol*, 2010, 6(6): 449-456. DOI:10.1038/nchembio.362.
- [39] LIN D T S, CONIBEAR E. ABHD17 proteins are novel protein depalmitoylases that regulate N-Ras palmitate turnover and subcellular localization[J/OL]. *eLife*, 2015, 4: e11306[2024-12-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26701913/>. DOI:10.7554/eLife.11306.
- [40] YIN P, WANG W, ZHANG Z B, *et al*. Wnt signaling in human and mouse breast cancer: Focusing on Wnt ligands, receptors and antagonists[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(11): 3368-3375. DOI:10.1111/cas.13771.
- [41] XIANG Z, WANG Y W, MA X, *et al*. Targeting the NOTCH2/ADAM10/TCF7L2 axis-mediated transcriptional regulation of Wnt pathway suppresses tumor growth and enhances chemosensitivity in colorectal cancer[J/OL]. *Adv Sci*, 2025, 12(3): e2405758[2024-12-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39520379/>. DOI: 10.1002/adv.202405758.
- [42] HARTMANN H, SIDDIQUI G S, BRYANT J, *et al*. Wnt signalosomes: what we know that we do not know[J/OL]. *Bioessays*, 2025, 47(2): e2400110[2024-12-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39520379/>. DOI:10.1002/bies.202400110.
- [43] GU M R, JIANG H L, TAN M Z, *et al*. Palmitoyltransferase DHHC9 and acyl protein thioesterase APT1 modulate renal fibrosis through regulating  $\beta$ -catenin palmitoylation[J/OL]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 6682[2024-12-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37865665/>. DOI:10.1038/s41467-023-42476-z.
- [44] HERR P, BASLER K. Porcupine-mediated lipidation is required for Wnt recognition by Wls[J]. *Dev Biol*, 2012, 361(2): 392-402. DOI: 10.1016/j.ydbio.2011.11.003.
- [45] PETROVA E, SCHOLZ A, PAUL J, *et al*. Acetyl-CoA carboxylase inhibitors attenuate WNT and Hedgehog signaling and suppress pancreatic tumor growth[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(30): 48660-48670. DOI:10.18632/oncotarget.12650.
- [46] KOCHANNEK D M, WELLS D G. CPEB1 regulates the expression of MTDH/AEG-1 and glioblastoma cell migration[J]. *Mol Cancer Res*, 2013, 11(2): 149-160. DOI:10.1158/1541-7786.MCR-12-0498.
- [47] HUANG S J, WU B W, LI D F, *et al*. Knockdown of astrocyte elevated gene-1 inhibits tumor growth and modifies microRNAs expression profiles in human colorectal cancer cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 444(3): 338-345. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.01.046.
- [48] SARKAR D. AEG-1/MTDH/LYRIC in liver cancer[J]. *Adv Cancer Res*, 2013, 120: 193-221. DOI:10.1016/B978-0-12-401676-7.00007-3.
- [49] ZHOU B H, WANG Y, ZHANG L C, *et al*. The palmitoylation of AEG-1 dynamically modulates the progression of hepatocellular

- carcinoma[J]. *Theranostics*, 2022, 12(16): 6898-6914. DOI:10.7150/thno.78377.
- [50] LV K S, REN J G, HAN X, *et al.* Depalmitoylation rewires FLT3-ITD signaling and exacerbates leukemia progression[J]. *Blood*, 2021, 138(22): 2244-2255. DOI:10.1182/blood.2021011582.
- [51] CHEN S Y, ZHU B, YIN C Q, *et al.* Palmitoylation-dependent activation of MC1R prevents melanomagenesis[J]. *Nature*, 2017, 549(7672): 399-403. DOI:10.1038/nature23887.
- [52] JEONG D W, PARK J W, KIM K S, *et al.* Palmitoylation-driven PHF2 ubiquitination remodels lipid metabolism through the SREBP1c axis in hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 6370[2024-12-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37828054/>. DOI:10.1038/s41467-023-42170-0.
- [53] BU L, ZHANG Z K, CHEN J W, *et al.* High-fat diet promotes liver tumorigenesis *via* palmitoylation and activation of AKT[J]. *Gut*, 2024, 73(7): 1156-1168. DOI:10.1136/gutjnl-2023-330826.
- [54] JOOST H G, THORENS B. The extended GLUT-family of sugar/polyol transport facilitators: nomenclature, sequence characteristics, and potential function of its novel members (review)[J]. *Mol Membr Biol*, 2001, 18(4): 247-256. DOI:10.1080/09687680110090456.
- [55] ANCEY P B, CONTAT C, MEYLAN E. Glucose transporters in cancer - from tumor cells to the tumor microenvironment[J]. *FEBS J*, 2018, 285(16): 2926-2943. DOI:10.1111/febs.14577.
- [56] ZHANG Z X, LI X, YANG F, *et al.* DHHC9-mediated GLUT1 S-palmitoylation promotes glioblastoma glycolysis and tumorigenesis [J/OL]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5872[2024-12-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34620861/>. DOI:10.1038/s41467-021-26180-4.
- [57] ZHANG N, LIU J P, GUO R, *et al.* Palmitoylation licenses RIPK1 kinase activity and cytotoxicity in the TNF pathway[J]. *Mol Cell*, 2024, 84(22): 4419-4435.e10. DOI:10.1016/j.molcel.2024.10.002.
- [58] TANG J, PENG W Y, FENG Y X, *et al.* Cancer cells escape p53's tumor suppression through ablation of ZDHHC1-mediated p53 palmitoylation[J]. *Oncogene*, 2021, 40(35): 5416-5426. DOI:10.1038/s41388-021-01949-5.
- [59] HUANG Y, XU W, ZHOU R B. NLRP3 inflammasome activation and cell death[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(9): 2114-2127. DOI:10.1038/s41423-021-00740-6.
- [60] DU G, HEALY L B, DAVID L, *et al.* ROS-dependent S-palmitoylation activates cleaved and intact gasdermin D[J]. *Nature*, 2024, 630(8016): 437-446. DOI:10.1038/s41586-024-07373-5.
- [61] BALASUBRAMANIAN A, HSU A Y, GHIMIRE L, *et al.* The palmitoylation of gasdermin D directs its membrane translocation and pore formation during pyroptosis[J/OL]. *Sci Immunol*, 2024, 9(94): eadn1452[2024-12-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38530158/>. DOI:10.1126/sciimmunol.adn1452.
- [62] HU L, CHEN M, CHEN X R, *et al.* Chemotherapy-induced pyroptosis is mediated by BAK/BAX-caspase-3-GSDME pathway and inhibited by 2-bromopalmitate[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(4): 281[2024-12-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32332857/>. DOI:10.1038/s41419-020-2476-2.
- [63] LIN J T, LYU Z J, FENG H L, *et al.* CircPDIA3/miR-449a/XBP1 feedback loop curbs pyroptosis by inhibiting palmitoylation of the GSDME-C domain to induce chemoresistance of colorectal cancer [J/OL]. *Drug Resist Updat*, 2024, 76: 101097[2024-12-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38861804/>. DOI:10.1016/j.drug.2024.101097.
- [64] WANG Z J, WANG Y, SHEN N, *et al.* AMPK $\alpha$ 1-mediated ZDHHC8 phosphorylation promotes the palmitoylation of SLC7A11 to facilitate ferroptosis resistance in glioblastoma[J/OL]. *Cancer Lett*, 2024, 584: 216619[2024-12-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38211651/>. DOI:10.1016/j.canlet.2024.216619.
- [65] ZHANG G H, JIANG P S, TANG W, *et al.* CPT1A induction following epigenetic perturbation promotes MAVS palmitoylation and activation to potentiate antitumor immunity[J]. *Mol Cell*, 2023, 83(23): 4370-4385.e9. DOI:10.1016/j.molcel.2023.10.043.
- [66] FAN Y Z, GAO Y, NIE L, *et al.* Targeting LYPLAL1-mediated cGAS depalmitoylation enhances the response to anti-tumor immunotherapy[J]. *Mol Cell*, 2023, 83(19): 3520-3532. e7. DOI:10.1016/j.molcel.2023.09.007.
- [67] KRUPINA K, GOGINASHVILI A, CLEVELAND D W. Causes and consequences of micronuclei[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2021, 70: 91-99. DOI:10.1016/jceb.2021.01.004.
- [68] XIA T L, KONNO H, BARBER G N. Recurrent loss of STING signaling in melanoma correlates with susceptibility to viral oncolysis[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(22): 6747-6759. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-16-1404.
- [69] SONG S S, PENG P K, TANG Z Q, *et al.* Decreased expression of STING predicts poor prognosis in patients with gastric cancer [J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7: 39858[2024-12-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28176788/>. DOI:10.1038/srep39858.
- [70] MUKAI K, KONNO H, AKIBA T, *et al.* Activation of STING requires palmitoylation at the Golgi[J/OL]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11932[2024-12-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27324217/>. DOI:10.1038/ncomms11932.
- [71] TOMIĆ G, SHERIDAN C, REFERMAT A Y, *et al.* Palmitoyl transferase ZDHHC20 promotes pancreatic cancer metastasis[J/OL]. *Cell Rep*, 2024, 43(5): 114224[2024-12-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38733589/>. DOI:10.1016/j.celrep.2024.114224.
- [72] 朱波. 肿瘤免疫治疗耐药机制与克服策略[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2023, 30(3): 187-195. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2023.03.001.
- [73] YANG Y, HSU J M, SUN L L, *et al.* Palmitoylation stabilizes PD-L1 to promote breast tumor growth[J]. *Cell Res*, 2019, 29(1): 83-86. DOI:10.1038/s41422-018-0124-5.
- [74] YAO H, LAN J, LI C S, *et al.* Inhibiting PD-L1 palmitoylation enhances T-cell immune responses against tumours[J]. *Nat Biomed Eng*, 2019, 3(4): 306-317. DOI:10.1038/s41551-019-0375-6.
- [75] LIN Z Q, HUANG K K, GUO H, *et al.* Targeting ZDHHC9 potentiates anti-programmed death-ligand 1 immunotherapy of pancreatic cancer by modifying the tumor microenvironment[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 161: 114567[2024-12-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36963362/>. DOI:10.1016/j.biopha.2023.114567.
- [76] ZHANG Z Y, REN C Y, XIAO R, *et al.* Palmitoylation of TIM-3 promotes immune exhaustion and restrains antitumor immunity[J/OL]. *Sci Immunol*, 2024, 9(101): eadp7302[2024-12-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39546589/>. DOI:10.1126/sciimmunol.adp7302.

[收稿日期] 2024-12-15

[修回日期] 2025-04-06

[本文编辑] 党瑞山