

• 综 述 •

GNB2 蛋白的研究进展*

熊黎¹, 阳丽红², 范雨鑫¹, 邓欢¹, 向尹¹综述, 杨阳^{1△}审校
1. 乐山市人民医院检验科, 四川乐山 614000; 2. 川北医学院, 四川南充 637000

摘要: 鸟苷酸结合蛋白亚基 β -2 (GNB2) 是 G 蛋白家族的重要组成部分, 在细胞信号传导过程中 GNB2 在 G 蛋白复合物中起到结构支撑和调控作用, 确保信号的正确传递和放大, 与受体相互作用并调节各种效应器酶和离子通道, 介导多种生理功能。因此 GNB2 在细胞信号传导过程中扮演着关键的角色, 参与调控细胞的增殖、分化和迁移等生物过程。该文综述了 GNB2 的研究进展, 着重探讨其结构、功能、调控机制、疾病相关性以及在肿瘤研究中的重要性。

关键词: 鸟苷酸结合蛋白亚基 β -2; 细胞信号传导; 调控机制
DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2025. 05. 021 **中图法分类号:** R446. 1
文章编号: 1673-4130(2025)05-0616-04 **文献标志码:** A

Research progress of GNB2 protein*

XIONG Li¹, YANG Lihong², FAN Yuxin¹, DENG Huan¹, XIANG Yin¹, YANG Yang^{1△}
1. Department of Clinical Laboratory, Leshan People's Hospital, Leshan, Sichuan 614000, China; 2. North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China

Abstract: Guanylate binding protein subunit β -2 (GNB2) is an important part of G protein family. In the process of cell signal transduction, GNB2 plays a structural support and regulatory role in G protein complex, ensuring the correct transmission and amplification of signals, interacting with receptors and regulating various effector enzymes and ion channels, and mediating a variety of physiological functions. Therefore, GNB2 plays a key role in cell signaling, and participates in the regulation of cell proliferation, differentiation and migration and other biological processes. This article reviews the research progress of GNB2, focusing on its structure, function, regulatory mechanism, disease correlation and importance in tumor research.

Key words: guanylate binding protein subunit β -2; cell signaling transduction; regulation mechanisms

鸟苷酸结合蛋白亚基 β -2 (GNB2) 基因最早是由 BLATT 发现位于人源基因组的 7 号染色体上, 编码的是 G 蛋白的 β 亚基 2 的一个基因, 而 GNB2 是 G 蛋白家族的重要组成分子之一^[1]。G 蛋白是一类位于细胞膜上的蛋白质, 起着信号转导的重要作用; 它与细胞表面的 G 蛋白偶联受体、嘌呤核苷酸结合蛋白耦合受体等细胞表面受体结合后在细胞内信号传递分子之间传递信号并参与调节细胞内多种生理过程^[2]。G 蛋白通常由 3 个不同的亚基 α 、 β 和 γ 组成。G β 亚基在 G 蛋白中起到结构支撑和调节信号传递的作用, 在信号传导中 G β 2 亚基与 G γ 亚基形成稳定的二聚体, 这个二聚体与 G α 亚基结合形成非活化状态的 G 蛋白复合物。当受体激活时, G α 亚基与 GTP 结合并释放 G $\beta\gamma$ 二聚体, 后者可以调节多种效应器蛋白 (如离子通道和酶) 进而调节信号转导^[3]; 其中不同类型的 G β 亚基 (包括 G β 2) 和 G γ 亚基可以组合成多种不

同的 G 蛋白复合物, 这种多样性使细胞能够对各种外界刺激作出精确而特异的反应^[4]。近年来, 研究者们对 GNB2 的研究不断深入, 揭示了其在多种生物学过程和疾病中的重要作用。本文将综述 GNB2 包括其结构、功能、调控机制、疾病相关性以及在肿瘤中的作用等方面的最新进展。

1 GNB2 蛋白的结构与功能

GNB2 基因位于人类 1 号染色体, 是一个编码性基因, 由多个外显子组成。这个基因编码的蛋白是 G 蛋白 β 亚基 2, 它在 G 蛋白复合物中起到关键作用^[5]。G 蛋白复合物在细胞膜上起到桥梁作用, 连接细胞表面的受体与细胞内的信号传导途径, G 蛋白复合物在细胞信号传导中扮演着至关重要的角色。GNB2 蛋白与 G 蛋白复合物的其他组成部分, 如 G α 亚基和 G γ 亚基结合在一起, 形成完整的功能单元。这种复合物能够调节多种信号通路的活性。例如, 当肾上腺素或

* 基金项目: 乐山市重点研究项目 (23SZD019)。

△ 通信作者, E-mail: 644238154@qq.com。

类似药物(如异丙肾上腺素)结合到 β 肾上腺素受体时,激活了 G 蛋白,其中包括 G β 2 亚基。随后,G β 2 亚基与 G α 亚基和 G γ 亚基结合形成复合物,通过调节细胞内第二信使的水平(如 cAMP 或钙离子),从而调控细胞功能。另外,光激活视紫红质后,也会激活包含 G β 2 亚基的 G 蛋白复合物。G β 2 亚基与 G α 亚基和 G γ 亚基结合,导致视网膜细胞内二级信使(如 cGMP)水平变化,进而引发视觉信号传导的复杂级联反应^[6-7]。细胞的增殖、分化和迁移是多种生理和病理过程的基础,包括组织修复、免疫应答及癌症的发生和发展等,因此,GNB2 基因编码的 G 蛋白 β 亚基 2 蛋白在这些过程中的作用尤为重要。对 GNB2 的研究不仅有助于理解细胞信号传导的基础机制,还可能为疾病的预防和治疗提供新的靶点和策略。总的来说,GNB2 蛋白在细胞信号传导和相关生物过程中起着至关重要的作用,值得进一步深入研究。

2 GNB2 蛋白的调控机制

GNB2 的表达受到多种调控机制的影响,这些机制涉及转录因子、微小 RNA(miRNA)和表观遗传学修饰等多个层面^[8-9]。例如,miRNA 参与了对 GNB2 的 mRNA 调控,如 FUS RNA 结合蛋白诱导的 circ-ZNF609 通过调节 miR-142-3p 的表达,影响 GNB2 的 mRNA 表达水平进而影响 GNB2 蛋白的表达水平,对肺癌细胞的增殖和迁移产生影响^[10]。转录因子如环磷腺苷效应元结合蛋白、核因子- κ B 等在调节 GNB2 表达中扮演着重要角色,这些转录因子可以通过直接或间接的方式调节 GNB2 的 mRNA 表达水平,从而影响细胞信号传导途径的活性^[11-13]。除了内在调控因素,外部环境和药物也能够对 GNB2 的表达产生影响。例如 MITTAL 等^[14]利用电脉冲介导的姜黄银纳米颗粒作用于三阴乳腺癌细胞,发现作为磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)-蛋白激酶 B(Akt)信号通路中的 GNB2 的蛋白表达水平发生了明显的变化。这些发现为理解 GNB2 在疾病发生和发展中的作用提供了重要线索,为临床治疗提供了新的思路。深入研究这些调控机制有助于揭示 GNB2 在疾病发生发展中的作用机制,为相关疾病的诊断和治疗提供更为准确和有效的手段。

3 GNB2 与疾病的关联

近年来的研究表明,GNB2 在多种疾病的发生发展中发挥着至关重要的作用^[13-18]。斯特奇-韦伯综合征是一种罕见的非遗传性神经血管疾病,以脑、皮肤和眼部血管异常为特征^[18],研究表明 GNB2 的体细胞突变与斯特奇-韦伯综合征的发生密切相关,这一发现揭示了其在疾病发生机制中的重要性^[16]。具体而言,GNB2 可能通过作用于促分裂原活化的蛋白质激酶(MAPK)信号通路或 Hippo 信号通路的转录共激

活因子 Yes 相关蛋白的合成,介导了斯特奇-韦伯综合征的发生和发展过程^[17]。这一发现为深入探索斯特奇-韦伯综合征的病理机制提供了新的研究方向及治疗靶点。

在神经系统疾病方面,有研究通过外显子测序数据进行计算机模拟分析 GNB2 的错义突变极易引发先天神经发育迟缓^[18-19],暗示了其在神经系统功能失调中的潜在作用。这一发现为理解神经系统疾病的发病机制提供了重要线索,有助于未来开发相关的治疗策略。

在心血管疾病方面,家族性窦房结和房室传导功能障碍是一种罕见的疾病,由于暂时或永久的心率降低,导致阵发性头晕、疲劳和晕厥^[20];有研究团队揭示了 GNB2 基因与家族性窦房结和房室传导功能障碍密切相关,他们发现 GNB2 编码的迷走神经刺激下 G 蛋白偶联受体释放的异源三聚体复合物中的 β 2 亚基(G β 2)在疾病发展中起关键作用,当突变型的 G β 2 与 G γ 2 共表达时,会增强 G 蛋白激活的 K⁺ 通道,而与心脏离子通道(如 HCN4、HCN2 和 Cav1.2)共表达则产生相反效果^[21]。通过分子动力学模拟,研究显示突变型 G β 2 降低了与心脏 GIRK 通道的结合特性,导致通道持续激活,可能导致肌细胞膜电位超极化,减弱自发活动,最终促使疾病发生^[21]。近期有研究团队探索了利用 CRISPR/Cas9 等技术对 GNB2 突变引起的窦房结功能障碍进行干预治疗,取得了初步研究进展,进一步突显了 GNB2 在靶向治疗中的潜力^[22]。另外,研究人员还发现了 GNB2 与动脉粥样硬化之间的相关性,并提出了其可能作为新的生物标志物的观点;这一发现具有重要的临床意义,有助于早期诊断和预防动脉粥样硬化等心血管疾病的发生^[23]。此外 ZHENG 等^[24]发现 GNB2 是治疗肥胖的潜在靶基因,而肥胖与动脉粥样硬化密切相关,肥胖会导致脂质代谢紊乱、慢性炎症状态和胰岛素抵抗,加速动脉粥样硬化的发展。动脉粥样硬化是心血管疾病的主要原因之一,增加了心脏病和中风等严重疾病的风险^[25]。

综上所述,GNB2 在多种疾病中的关键作用不容忽视。未来的研究应该进一步探索 GNB2 在这些疾病中的具体作用机制,以及其在临床诊断和治疗中的潜在应用价值。这些努力将为提高疾病的早期诊断率、改善治疗效果和预后评估提供重要的科学依据和技术支持。

4 GNB2 在肿瘤的研究现状

近年来,越来越多的研究表明 GNB2 在肿瘤的发生发展中起着重要作用^[26-27]。在多种肿瘤中,GNB2 的表达水平异常,与肿瘤的发生、进展和预后密切相关,有研究基于在线数据库分析发现在 23 种癌症中 GNB2 的 mRNA 表达水平显著上调,GNB2 的 mR-

NA 表达升高与肝细胞癌 (LIHC) 和直肠腺癌 (READ) 的总生存期缩短密切相关,有可能作为 LIHC 和 READ 的诊断和预后标志物^[26-27]。

GNB2 参与调控多种重要信号通路,如 PI3K/Akt、MAPK 和 Wnt/ β -catenin 等通路,影响肿瘤细胞的增殖、转移和耐药。肿瘤耐药性使得许多患者在初期治疗后出现复发,这一现象严重限制了长期疗效和生存率^[28-29]。由于肿瘤细胞不断适应和抵抗现有药物,缺乏有效的治疗靶点,因此制订有效的治疗方案变得更加复杂和困难^[30]。有研究发现 GNB2 的突变赋予了一系列人类肿瘤的转化和耐药表型,并且可能靶向 G 蛋白信号的抑制剂耐药性;而 SHI 等^[31]进一步通过实验数据表明,miR-142-3p 靶向 GNB2 的表达进而调节 Akt-mTOR 通路,抑制自噬,提高了耐药乳腺癌的紫杉醇敏感性。这些研究都表明 GNB2 在肿瘤耐药性的发生发展中起着重要作用,提示 GNB2 可能作为肿瘤耐药研究的重要靶点。此外,GNB2 还参与调控肿瘤微环境,如调节肿瘤相关的免疫反应和血管生成^[32]。总的来说,GNB2 在肿瘤发生和发展中起着重要作用,其作用机制复杂多样,涉及多个信号通路和细胞功能。深入研究 GNB2 在肿瘤中的作用机制,有望为肿瘤的治疗和预后评估提供新的靶点和策略^[33]。

其中肿瘤耐药性是肿瘤治疗中的一项严峻挑战,它限制了许多治疗手段的有效性,使得肿瘤难以被有效控制 and 治愈。因此,深入研究 GNB2 在肿瘤耐药性中的具体作用机制显得尤为重要。GNB2 作为一个重要的调控因子,在肿瘤细胞内可能通过多种途径参与耐药性的形成和维持,其可能通过影响细胞信号传导通路的活性,调节细胞凋亡和存活的平衡,以及调控肿瘤细胞的增殖和转移能力等方面发挥作用。对 GNB2 在肿瘤耐药性中的深入理解,有助于揭示肿瘤细胞对治疗药物的抵抗机制,为制订更有效的治疗策略提供理论依据,从而提升肿瘤治疗的成功率和患者的生存质量。然而,尚需进一步的研究来揭示 GNB2 在不同类型肿瘤中的作用机制及其潜在的临床应用。

5 结论与展望

GNB2 作为细胞信号传导途径的重要组成部分,在细胞功能和疾病发生发展中扮演着关键角色。尽管 GNB2 在一些研究领域已经取得了一定进展,但仍然存在许多未解之谜值得深入探索。未来的研究可以着重于揭示 GNB2 在细胞信号传导中的精细调控机制,以及其在疾病治疗中的潜在应用。通过深入理解 GNB2 的生物学功能,可以为相关疾病的治疗提供新的靶点和方法。这包括进一步研究转录因子、miRNA 和表观遗传学修饰等因素如何影响 GNB2 的表达及其功能,以及环境因素和药物对其调控的作用机

制。此外,还有必要探索 GNB2 蛋白与其他信号通路之间的相互作用,以及其在不同疾病中的特异性作用。这些研究的开展将为临床提供更深入的认识,为未来的个性化治疗和药物开发提供更为有效的依据和方向。综上所述,GNB2 的研究仍具有广阔的发展前景,有望为解决相关疾病带来新的突破和机遇。

参考文献

[1] BLATT C,EVERSOLE-CIRE P,COHN V H, et al. Chromosomal localization of genes encoding guanine nucleotide-binding protein subunits in mouse and human [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1988, 85 (20) : 7642-7646.

[2] SHAO D, HE S, YE Z, et al. Identification of potential molecular targets associated with proliferative diabetic retinopathy[J]. BMC Ophthalmol, 2020, 20(1) : 143.

[3] 石英香. miR-142-3p 靶向 GNB2-AKT-mTOR 途径抑制自噬改善乳腺癌紫杉醇耐药的研究[D]. 蚌埠:蚌埠医学院, 2022.

[4] LIU Q, HAN R, WU K, et al. G-protein $\beta\gamma$ subunits determine grain size through interaction with MADS-domain transcription factors in rice[J]. Nat Commun, 2018, 9(1) : 852.

[5] FUKUDA T, HIRAIDE T, YAMOTO K, et al. Exome reports A de novo GNB2 variant associated with global developmental delay, intellectual disability, and dysmorphic features[J]. Eur J Med Genet, 2020, 63(4) : 103804.

[6] CAI Z H, YU C N, LI S D, et al. A novel classification of glioma subgroup, which is highly correlated with the clinical characteristics and tumor tissue characteristics, based on the expression levels of G β and G γ genes[J]. Front Oncol, 2021, 11 : 685823.

[7] XU J, CAO S, HÜBNER H, et al. Structural insights into ligand recognition, activation, and signaling of the α 2A adrenergic receptor[J]. Sci Adv, 2022, 8(9) : eabj5347.

[8] WU K Y, KULBAY M, TOAMEH D, et al. Retinitis pigmentosa: novel therapeutic targets and drug development [J]. Pharmaceutics, 2023, 15(2) : 685.

[9] VAN DEN BOS E, AMBROSY B, HORSTHEMAKE M, et al. Knockout mouse models reveal the contributions of G protein subunits to complement C5a receptor-mediated chemotaxis[J]. J Biol Chem, 2020, 295(22) : 7726-7742.

[10] WANG X F, JUNG H J, MILHOLLAND B, et al. The regulation of insulin/IGF-1 signaling by miR-142-3p associated with human longevity[J]. bioRxiv, 2023, 5(19) : 541542.

[11] KU Y C, LAI M H, LO C C, et al. DDX3 participates in translational control of inflammation induced by infections and injuries[J]. Mol Cell Biol, 2018, 39(1) : e00285-18.

[12] LIU S, YANG N, JIANG X, et al. FUS-induced circular

RNA ZNF609 promotes tumorigenesis and progression via sponging miR-142-3p in lung cancer[J]. J Cell Physiol, 2021, 236(1):79-92.

[13] ZHAO S Q, GAO Y, ZHANG Y, et al. cAMP/PKA/CREB signaling pathway-mediated effects of melatonin receptor genes on clock gene expression in Bactrian camel ovarian granulosa cells[J]. Domest Anim Endocrinol, 2021, 76:106609.

[14] MITTAL L, CAMARILLO I G, VARADARAJAN G S, et al. High-throughput, label-free quantitative proteomic studies of the anticancer effects of electrical pulses with turmeric silver nanoparticles; an in vitro model study[J]. Sci Rep, 2020, 10(1):7258.

[15] LIU Y C, QU H Q, CHANG X, et al. Expansion of schizophrenia gene network knowledge using machine learning selected signals from dorsolateral prefrontal cortex and amygdala RNA-seq data[J]. Front Psychiatry, 2022, 13:797329.

[16] LU Y, YANG Q H, HU W, et al. Identification of the key genes involved in the effect of folic acid on endothelial progenitor cell transcriptome of patients with type 1 diabetes[J]. Comput Math Methods Med, 2020, 2020:4542689.

[17] LIU K, FU J, GUO K, et al. The ENG/VEGF α pathway is likely affected by a nonsense variant of endoglin (ENG)/CD105, causing hereditary hemorrhagic telangiectasia type 1 (HHT1) in a Chinese family[J]. Genes (Basel), 2024, 15(3):304.

[18] YEOM S, COMI A M. Updates on Sturge-Weber syndrome[J]. Stroke, 2022, 53(12):3769-3779.

[19] FJARR, MARCINIAK K, SUNDNES O, et al. A novel somatic mutation in GNB2 provides new insights to the pathogenesis of Sturge-Weber syndrome[J]. Hum Mol Genet, 2021, 30(21):1919-1931.

[20] TAN N B, PAGNAMENTA A T, FERLA M P, et al. Recurrent de novo missense variants in GNB2 can cause syndromic intellectual disability[J]. J Med Genet, 2022, 59(5):511-516.

[21] LANSDON L A, FLEMING E A, VISO F D, et al. Second patient with GNB2-related neurodevelopmental disease; further evidence for a gene-disease association[J]. Eur J Med Genet, 2021, 64(7):104243.

[22] DE ZIO R, PIRTRAFESA G, MILANO S, et al. Role of nuclear lamin A/C in the regulation of Nav1.5 channel and microtubules; lesson from the pathogenic lamin A/C variant Q517X[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10:918760.

[23] KAYSER A, DITTMANN S, HAMIDI J, et al. Generation of a patient-specific hiPS cell line with heterozygous GNB2 mutation (UKMi003-A) causative for human sinus node dysfunction and a corresponding CRISPR/Cas9-corrected isogenic control (UKMi004-A)[J]. Stem Cell Res, 2024, 78:103446.

[24] ZHENG Y, QI B, GAOW, et al. Macrophages-related genes biomarkers in the deterioration of atherosclerosis[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9:890321.

[25] NIEWIADOMSKAJ, KUMIEGA E, PLOCIENNIK M, et al. Effects of Punica granatum L. peel extract supplementation on body weight, cardiac function, and haematological and biochemical parameters in an animal model of metabolic syndrome[J]. J Vet Res, 2023, 67(2):219-232.

[26] WANG R, XU J, TANG Y, et al. Transcriptome-wide analysis reveals the coregulation of RNA-binding proteins and alternative splicing genes in the development of atherosclerosis[J]. Sci Rep, 2023, 13(1):1764.

[27] CHEN J, SUN W, MO N, et al. Identification of key genes involved in the pathogenesis of cutaneous melanoma using bioinformatics analysis[J]. J Int Med Res, 2020, 48(1):300060519895867.

[28] ZHANG L, SAHAR A M, LI C, et al. A detailed multi-omics analysis of GNB2 gene in human cancers[J]. Braz J Biol, 2022, 84:e260169.

[29] HAN Q, SHI J, LIU J, et al. Decoding the research landscape of drug resistance and therapeutic approaches in head and neck cancer: a bibliometric analysis from 2000 to 2023[J]. Front Pharmacol, 2024, 15:1375110.

[30] LIANG M, CHEN M, SINGH S. Identification of a visualized web-based nomogram for overall survival prediction in patients with limited stage small cell lung cancer[J]. Sci Rep, 2023, 13(1):14947.

[31] SHI Y X, WANG J, TAO S, et al. miR-142-3p improves paclitaxel sensitivity in resistant breast cancer by inhibiting autophagy through the GNB2-AKT-mTOR pathway[J]. Cell Signal, 2023, 103:110566.

[32] XIE J Y, WANG W J, WANG N, et al. A novel immune-related gene signature correlated with serum IL33 expression in acute myeloid leukemia prognosis[J]. Am J Transl Res, 2023, 15(6):4332-4344.

[33] XIAO Y, XU G, CLOYD J M, et al. Predicting novel drug candidates for pancreatic neuroendocrine tumors via gene signature comparison and connectivity mapping[J]. J Gastrointest Surg, 2022, 26(8):1670-1678.

[34] LEE Y, LIM H S. Skp2 inhibitors; novel anticancer strategies[J]. Curr Med Chem, 2016, 23(22):2363-2379.