

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2023.02.011

· 综述 ·

驱动蛋白 KIF14 与有丝分裂及肿瘤关系的研究进展

Advances in the study of kinesin KIF14 in relation to mitosis and tumor

王秋宇 综述;王雅洁,朱长军 审阅(天津师范大学 生命科学学院,天津 300380)

[摘要] 驱动蛋白 KIF14 是一种马达蛋白,依靠 ATP 水解酶的活性,向微管正极末端运动。在细胞内,KIF14 参与物质运输、纤毛发生和细胞有丝分裂等过程。近年来的研究表明,在细胞质分裂的不同阶段 KIF14 通过与多种蛋白质相互作用来调控有丝分裂的进程。KIF14 的表达异常会导致细胞有丝分裂失常,造成细胞基因组不稳定,而基因组的不稳定是导致肿瘤发生的重要原因。KIF14 与多种肿瘤的发生发展密切相关,并且与肿瘤细胞的迁移、侵袭和对药物的敏感性有关,其已成为肿瘤早期诊断、治疗和预后评估的潜在靶点,因此,开发靶向 KIF14 的抑制剂,将为肿瘤的临床治疗提供新药物。

[关键词] 驱动蛋白 KIF14;有丝分裂;肿瘤发生;肿瘤耐药

[中图分类号] R730.2;R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)02-0167-06

驱动蛋白超家族(kinesin superfamily proteins, KIFs)是细胞内一类以微管为轨道的分子马达蛋白,具有三磷酸腺苷酶活性和运动特性,参与调控细胞内多种细胞器和生物大分子的运输、细胞有丝分裂进程和细胞运动迁移等各种基本细胞生命活动过程^[1]。近年来,已有许多研究表明 KIFs 在多种肿瘤组织中异常表达,成为潜在的临床肿瘤早期诊断、治疗和预后预测的新靶点。KIF14 属于 Kinesin-3 家族^[2],是一种向微管 N 端运动的马达蛋白,在细胞有丝分裂和细胞质分裂过程中发挥重要作用。KIF14 在多种肿瘤包括宫颈癌、乳腺癌、肺癌、肝癌等中存在基因扩增和高表达^[3-6]。KIF14 的表达异常会导致细胞有丝分裂失常、染色体分离异常、细胞基因组不稳定,而基因组的不稳定与肿瘤的发生发展密切相关^[7]。本文将对 KIF14 的分子结构、蛋白定位及其在细胞分裂与肿瘤发展中的调控机制进行综述。

1 KIF14 基因和蛋白分子的结构与功能

1.1 KIF14 基因与蛋白结构

KIF14 基因的结构如图 1 所示,包含四个主要的功能域:位于氨基端的 N 端保守结构域(N-terminal extension, NTE)、高度保守的马达结构域(motor domain, MD)及其相邻的颈部区域(neck linker, NL)、叉头相关结构域(forkhead-associated, FHA),以及位于羧基端的茎尾结构域(stalk and tail domain)。目前研究证实 KIF14 的 NTE 结构域可以与肌动蛋白(F-actin)结合并促进 F-actin 成束^[8-9]。马达结构域包含一个 ATP 结合位点和一个微管结合位点,KIF14 与微管的结合不受 ATP 活化状态的影响,起到保护微管的作用,防止其在低温下解聚^[10],这一特性对于细胞质分裂期中小体微管的稳定具有重要作用^[11]。在

Kinesin-3 家族中,FHA 结构域的主要功能是提供结构支持以及介导与货物分子的相互作用^[12]。KIF14 的茎尾结构域包括 4 个螺旋卷曲结构域(coiled coil, CC)^[13],其中 CC1-FHA 结构有助于 Kinesin-3 成员形成稳定的二聚体结构,而 CC1-FHA 二聚体的解聚则会导致驱动蛋白的运动能力减弱,但 KIF14 的 FHA 结构域是否同样具有类似的功能仍有待研究^[12]。

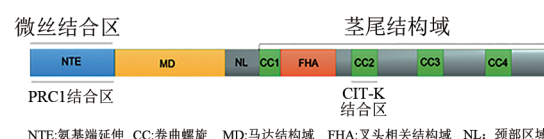


图1 KIF14 分子结构模式图

1.2 KIF14 蛋白的定位

KIF14 在细胞中的定位如图 2 所示。免疫荧光染色显示,在细胞间期,KIF14 定位于细胞质中。当细胞进入有丝分裂时,KIF14 进入细胞核中,但前期细胞内部分 KIF14 仍在细胞质中,主要定位于正在逐渐形成的纺锤体两极和相关微管上。有丝分裂前中期至中期,大部分 KIF14 定位于纺锤体上,并在纺锤体相关微管处可以观察到微弱的 KIF14 染色,但在染色体无明显定位。细胞进入分裂后期后,大量 KIF14 聚集在纺锤体中央区(spindle midzone)和分裂沟(cleavage furrow)。随着有丝分裂进入末期,KIF14 在中小体(midbody)和收缩环位置^[14]。

[基金项目] 国家自然科学基金青年项目(No. 81703013)

[作者简介] 王秋宇(1998—),女,硕士生,主要从事驱动蛋白的分子机制研究。E-mail:1025072562@qq.com

[通信作者] 王雅洁, E-mail:skywangyajie@tju.edu.cn

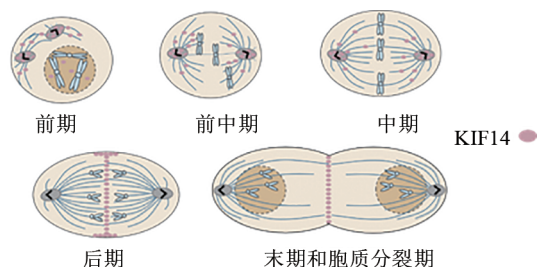


图2 有丝分裂过程中KIF14蛋白的细胞内定位模式图

1.3 KIF14蛋白的功能

作为一种分子马达蛋白,KIF14具有沿着微管运动的同时在细胞内运输货物的功能。KIF14的NTE结构域可以直接与微管结合,这可能有助于KIF14的马达结构域与微管的结合,使KIF14可以在微管上持续运动^[15]。KIF14与细胞的黏附和运动有关。在乳腺癌细胞中敲减KIF14会导致细胞质膜上的RAS相关蛋白1(RAS-associated protein 1, RAP1)的过度活化,整合素信号增强,细胞与基质的局部黏附增强,从而使细胞运动能力降低^[16]。KIF14还参与纤毛的形成过程。在有丝分裂间期的hTERT-RPE1细胞(永生化的视网膜色素上皮细胞)中,KIF14定位于初级纤毛,抑制细胞内KIF14的表达将导致纤毛不能正常形成;在斑马鱼中的研究也发现,体内KIF14蛋白功能的缺陷会导致纤毛病相关表型^[17]。此外,KIF14还与大脑发育有关,KIF14的突变会导致原发性小头畸形^[18]和脑畸形^[19]。而对KIF14的功能研究最多的,是在胞质分裂过程中的重要调控作用。KIF14的缺失会扰乱细胞周期进程,导致细胞不能正常分裂。

2 KIF14在胞质分裂中的作用及调控机制

细胞质分裂是与核分裂(有丝分裂)相关的事件,开始于有丝分裂后期,完成于有丝分裂末期。细胞质分裂开始时,在赤道板的周围细胞表面下陷,形成分裂沟;随着细胞由后期向末期转化,分裂沟逐渐加深,在其下方形成一个环形致密层(即中小体),直至两个子细胞完全分离。KIF14最初被发现在有丝分裂过程中会参与调控姐妹染色体的整列^[20]。后续的研究证明KIF14对于胞质分裂同样发挥着重要作用。抑制细胞内的KIF14会导致胞质分裂失败,多倍体细胞显著增加甚至细胞死亡^[8, 21-22]。在机制上,KIF14可以与多种蛋白相互作用,共同调控细胞的胞质分裂过程(图3)^[23]。

2.1 KIF14与中央纺锤体的形成

在胞质分裂起始阶段,中央纺锤体发出的信号决定了分裂沟的定位。研究^[24]表明,KIF14的NTE结构域能够与胞质分裂蛋白调节因子-1(protein

regulator of cytokinesis-1, PRC1)结合,在细胞有丝分裂后期PRC1与KIF14共定位于中央纺锤体。PRC1参与中央纺锤体的形成,与多种微管相关蛋白在中央纺锤体上的定位有关。KIF14在中央纺锤体的定位依赖于PRC1,抑制PRC1的表达导致KIF14在中央纺锤体的定位消失,细胞分裂失败^[8]。

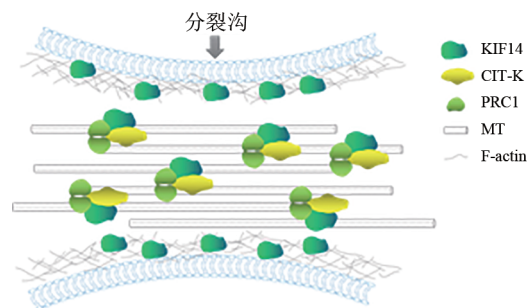


图3 KIF14在胞质分裂过程中的作用机制

2.2 KIF14与分裂沟的形成

在有丝分裂后期,KIF14除了定位于中央纺锤体,还在F-actin富集的分裂沟位置聚集。体外实验也证实了KIF14可以通过N端的NTE结构域与F-actin相互作用,这表明驱动蛋白KIF14不仅可以与微管结合,也可以与微丝结合。在有丝分裂后期,KIF14能够将F-actin和微管这两个细胞骨架系统进行连接,在分裂沟的形成过程中发挥信号传递的功能^[9]。此外,KIF14还可以与黏着斑蛋白supervillin相互作用,共同促进和维持分裂沟的形成^[13]。

2.3 KIF14与中小体的形成

在有丝分裂晚期,KIF14还可以与Citron激酶(CIT-K)发生相互作用,KIF14通过CC2结构域与CIT-K的螺旋卷曲结构域直接结合。两者的相互作用保证了CIT-K和KIF14可以从分裂沟位置及时转移到中小体上,确保两个子细胞可以正常分离^[22]。在细胞中KIF14和CIT-K的定位是相互依赖的,细胞中敲除KIF14和CIT-K将导致中小体不能形成,胞质分裂失败^[8]。KIF14和CIT-K均可以与驱动蛋白1结合蛋白(kinesin-1 binding protein, KIF1BP)结合,共同定位于中小体。在有丝分裂晚期,抑制细胞中KIF1BP的表达后,KIF14仍然能够富集到中小体处,但KIF14的表达量显著降低,而KIF1BP与CIT-K在中小体定位方面可能存在拮抗作用^[25]。

3 KIF14在肿瘤发生发展中的作用及调控机制

驱动蛋白KIF14是细胞有丝分裂过程中的重要调节因子,参与胞质分裂的完成、中小体的形成、染色体分离、有丝分裂纺锤体形成以及囊泡运输的过程^[10, 17-26]。KIF14是细胞中潜在的原癌基因,KIF14

表达异常可能会导致细胞有丝分裂失常,染色体不稳定以及多核细胞的形成,从而参与肿瘤的发生发展。KIF14基因定位于染色体1q32.1位点,在多种肿瘤中均发现了染色体1q31-1q32位点的加倍^[27]。目前研究表明,在胰腺癌、乳腺癌、肝癌、肺癌、结直肠癌、宫颈癌、卵巢癌等肿瘤中均发现KIF14的显著高表达,KIF14被证明可作为这些癌症的诊断标志^[4, 28-32]。敲降KIF14的表达将导致细胞质分裂失败,抑制肿瘤细胞的生长;过表达KIF14将诱导肿瘤细胞的增殖^[16, 21, 33]。

3.1 肿瘤细胞中KIF14基因表达的调控机制

肿瘤细胞中KIF14基因的表达受到多种转录因子的调控。XU等^[34]发现,lncRNA PAXIP1-AS1通过募集转录因子ETS1到KIF14启动子区域,上调KIF14基因的表达。lncRNA PAXIP1-AS1的过表达通过调控ETS1使KIF14在胶质瘤细胞中表达量升高,促进了胶质瘤细胞迁移、侵袭以及血管生成。在子宫颈癌组织中以及宫颈癌细胞中同样发现了ETS1与KIF14 mRNA表达量较高且二者间的表达呈正相关^[35]。KIF14在卵巢癌组织中的过度表达还受到了转录因子SP1和YY1的调控,THERIAULT等^[30]在卵巢癌细胞内敲减SP1和YY1的表达,导致KIF14的mRNA表达水平明显降低。ChIP实验验证在卵巢癌细胞中SP1和YY1可以直接结合到KIF14启动子区域,调控KIF14的表达。此外,转录抑制因子SOX17也可与KIF14的启动子区直接结合,SOX17通过抑制KIF14的转录来抑制肝细胞癌(hepatic cell carcinoma, HCC)细胞的增殖和迁移能力^[36](图4)。这些研究结果表明,KIF14的基因转录受多种转录因子的调控,可能与不同种类的细胞或细胞的不同状态相关。

在结直肠癌组织中敲减miR-200c表达,会促进KIF14表达发挥其促细胞增殖作用。WANG等^[37]发现,在结直肠癌组织中miR-200c和KIF14的表达呈负相关。应用miR-200c抑制剂会使细胞中KIF14的表达量升高,双荧光素酶报告基因检测证明miR-200c能够结合KIF14的启动子并抑制其转录活性。在鼻咽癌细胞中,miR-154-5p直接靶向KIF14降低其表达,从而抑制鼻咽癌细胞的迁移和侵袭^[38]。在视网膜细胞瘤中,miR-340会抑制KIF14的表达,过表达KIF14则会逆转miR-340对细胞增殖的抑制作用^[29](图4)。

3.2 KIF14与肿瘤的迁移侵袭

KIF14在多种肿瘤中被报道能够促进肿瘤细胞的迁移和侵袭^[4, 16, 33, 38-41]。AHMED等^[16]的研究表明KIF14可以通过负调控Rap1-Radil信号通路来促进乳腺癌细胞的迁移和侵袭,Radil(Ras association and

DIL domains)是RAS相关蛋白1(RAS-associated protein 1, Rap1)的效应分子,在细胞黏附、运动中发挥重要作用。KIF14可以与Radil结合并将其束缚在微管上,限制了Radil与激活的Rap1结合,进一步抑制Rap1介导的局部的细胞外基质黏附,促进细胞的运动;在乳腺癌细胞中干扰KIF14的表达可抑制乳腺癌细胞的迁移和侵袭。在胃癌患者中,KIF14高表达组相比KIF14低表达组其存活率更低,这表明在KIF14的表达可以作为胃癌诊断的独立标志物;在胃癌细胞中敲降KIF14会抑制细胞的增殖、迁移侵袭以及上皮间质转化;机制上,下调KIF14的表达通过抑制AKT的磷酸化,从而干扰AKT信号通路的活化^[33]。ZHAO等^[39]研究发现KIF14能够与LETM1(leucine zipper-EF-hand-containing transmembrane protein 1)结合,LETM1是位于线粒体内膜上的通道蛋白,具有渗透调节功能,可控制阳离子稳态,在多种恶性肿瘤中过度表达。在食管鳞状细胞癌(ESCC)中干扰LETM1的表达会导致KIF14表达降低,从而抑制ESCC细胞的增殖、侵袭、迁移和血管生成。在鼻咽癌细胞和髓母细胞瘤细胞中,抑制KIF14的表达同样会导致细胞运动迁移能力的减弱^[38, 40]。尽管大多数文献报道KIF14的表达会促进肿瘤细胞的迁移和侵袭,但在HUANG等^[41]报道中,驱动蛋白KIF14高表达的肺腺癌患者无转移生存率更高,在肺腺癌细胞中,过表达KIF14将增加细胞膜表面钙黏蛋白CDH11的表达,从而抑制CL1-5细胞的迁移、侵袭以及黏附。

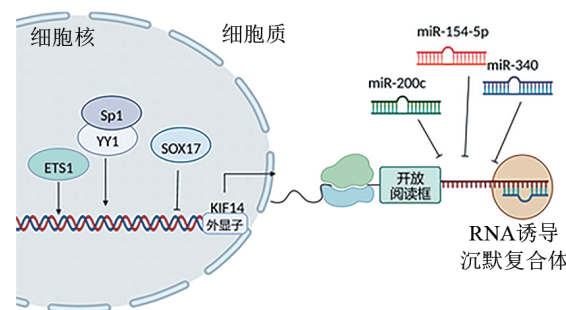


图4 KIF14基因表达的调控机制

3.3 KIF14与肿瘤的耐药

近年来研究发现,KIF14与多种肿瘤的药物敏感性有关。SINGEL等^[42]在三阴性乳腺癌(TNBC)基因组中筛选出KIF14与TNBC的紫杉醇敏感性有关,TNBC是一种雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和表皮生长因子2受体(Her-2)均为阴性的乳腺癌亚型,因此TNBC对于常见的内分泌治疗和靶向治疗不敏感,且预后较差。使用紫杉醇的化疗是治疗TNBC

的常规治疗方法,但TNBC细胞对紫杉醇易产生耐药性,使疗效变差。SINGEL等认为紫杉醇作为微管靶向药物起到稳定微管的作用,而KIF14可与微管结合,推测紫杉醇和KIF14可能在抑制细胞有丝分裂过程中起到协同作用,促进细胞死亡;该课题组进一步发现,抑制KIF14的表达会导致AKT1磷酸化水平及其活性的降低,进而增强乳腺癌细胞对紫杉醇药物的敏感性。因此,推测KIF14可能通过AKT1的活化来调控TNBC对紫杉醇的耐药^[43]。

WANG等^[3]发现,与癌旁组织相比,宫颈癌组织中的KIF14表达量显著增加,并且与紫杉醇敏感的样本相比,耐药样本的组织中KIF14表达水平更高;应用Kaplan-Meier分析发现,KIF14表达水平较高的患者对于紫杉醇的治疗更不敏感。进一步研究发现KIF14与肿瘤分期、淋巴结转移程度均呈正相关,因此KIF14可作为低生存率的预测因子和宫颈癌对紫杉醇治疗化疗耐药的预后生物标志物。此外,KIF14被报道也与HCC的索拉非尼耐药有关,索拉非尼是临床上治疗HCC的一线化疗药物,但在晚期HCC中会产生耐药性。ZHU等^[44]利用生物信息学方法筛选出了KIF14是HCC对于索拉非尼产生耐药性的一个关键基因,进一步研究发现在HCC细胞中干扰KIF14的表达降低AKT的活性,通过AKT-ETS1-KIF14通路反馈调节转录因子ETS1的表达,从而逆转HCC对索拉非尼的耐药性。

4 KIF14在临床诊断与治疗中的应用前景

临床肿瘤样本数据分析表明,KIF14在多种肿瘤组织中呈高表达,可以作为这些肿瘤潜在的临床诊断标志物。例如在胰腺癌中,与癌旁组织相比,KIF14在肿瘤组织中表达量明显升高,并且KIF14的高表达与胰腺癌患者的预后不良密切相关^[45]。在肺腺癌中,KIF14在癌组织中的mRNA表达水平高于癌旁组织,且KIF14的高表达与肺腺癌患者预后不良高度相关^[5]。SINGEL等^[43]报道一种靶向KIF14的小分子抑制剂,在乳腺癌细胞中应用该抑制剂会增加细胞对多西他赛的药物敏感性,使得两种药物产生协同效应。KIF14在体外和异种移植中也会促进多种肿瘤的发生发展;尽管在转基因小鼠中,并未发现KIF14参与肿瘤的调控,但KIF14转基因小鼠的致死性淋巴瘤的发生率较高,这说明KIF14的过度表达可能会促进肿瘤的发展,但并不会直接导致肿瘤的发生^[46]。基于KIF14被报道在多种癌症中均异常表达,与肿瘤的发生发展及患者的预后密切相关,有望成为癌症早期诊断的新型生物标记、临床诊断治疗以及监测疾病预后的新靶点。目前关于KIF14在肿瘤

发生发展中的机制报道仍然较少,其在肿瘤临床治疗中的应用仍有待于进一步研究。

[参考文献]

- [1] LU Y, SONG T, XUE X, *et al.* Kinesin superfamily proteins: roles in osteosarcoma[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2021, 26(8): 370-378. DOI: 10.52586/4950.
- [2] LAWRENCE C J, CHRISTIE K R, *et al.* A standardized kinesin nomenclature[J]. *J Cell Biol*, 2004, 167(1): 19-22. DOI: 10.1083/jcb.200408113.
- [3] WANG W J, SHI Y H, LI J, *et al.* Up-regulation of KIF14 is a predictor of poor survival and a novel prognostic biomarker of chemoresistance to paclitaxel treatment in cervical cancer[J/OL]. *Biosci Rep*, 2016, 36(2): e00315[2022-10-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27128470/>. DOI: 10.1042/BSR20150314.
- [4] LI T F, ZENG H J, SHAN Z, *et al.* Overexpression of kinesin superfamily members as prognostic biomarkers of breast cancer [J/OL]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 123[2022-10-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32322170/>. DOI: 10.1186/s12935-020-01191-1.
- [5] WANG H, TANG F T, TANG P, *et al.* Noncoding RNAs-mediated overexpression of KIF14 is associated with tumor immune infiltration and unfavorable prognosis in lung adenocarcinoma[J]. *Aging*, 2022, 14(19): 8013-8031. DOI: 10.18632/aging.204332.
- [6] CHENG C X, WU X X, SHEN Y, *et al.* KIF14 and KIF23 promote cell proliferation and chemoresistance in HCC cells, and predict worse prognosis of patients with HCC[J/OL]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 13241-13257[2022-10-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33380832/>. DOI: 10.2147/CMAR.S285367.
- [7] BIERMANN J, NEMES S, PARRIS T Z, *et al.* A 17-marker panel for global genomic instability in breast cancer[J]. *Genomics*, 2020, 112(2): 1151-1161. DOI: 10.1016/j.ygeno.2019.06.029.
- [8] GRUNBERG U, NEEF R, LI X L, *et al.* KIF14 and citron kinase act together to promote efficient cytokinesis[J]. *J Cell Biol*, 2006, 172(3): 363-372. DOI: 10.1083/jcb.200511061.
- [9] SAMWER M, DEHNE H J, SPIRA F, *et al.* The nuclear F-actin interactome of *Xenopus* oocytes reveals an actin-bundling kinesin that is essential for meiotic cytokinesis[J]. *EMBO J*, 2013, 32(13): 1886-1902. DOI: 10.1038/emboj.2013.108.
- [10] BENOIT M P M H, ASENJO A B, PAYDAR M, *et al.* Structural basis of mechano-chemical coupling by the mitotic kinesin KIF14 [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3637[2022-10-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34131133/>. DOI: 10.1038/s41467-021-23581-3.
- [11] ARORA K, TALJE L, ASENJO A B, *et al.* KIF14 binds tightly to microtubules and adopts a rigor-like conformation[J]. *J Mol Biol*, 2014, 426(17): 2997-3015. DOI: 10.1016/j.jmb.2014.05.030.
- [12] SIDDIQUI N, STRAUBE A. The kinesin-3 family[M]//*The Kinesin Superfamily Handbook*. First edition. | Boca Raton: CRC Press, 2020.: CRC Press, 2020: 41-54. DOI: 10.1201/9780429491559-4.
- [13] SMITH T C, FANG Z Y, LUNA E J. Novel interactors and a role for supervillin in early cytokinesis[J]. *Cytoskeleton (Hoboken)*, 2010, 67(6): 346-364. DOI: 10.1002/cm.20449.
- [14] CARLETON M, MAO M, BIERY M, *et al.* RNA interference-mediated silencing of mitotic kinesin KIF14 disrupts cell cycle progression and induces cytokinesis failure[J]. *Mol Cell Biol*, 2006,

- 26(10): 3853-3863. DOI: 10.1128/MCB.26.10.3853-3863.2006.
- [15] ZHERNOV I, DIEZ S, BRAUN M, *et al.* Intrinsically disordered domain of kinesin-3 Kif14 enables unique functional diversity[J/OL]. *Curr Biol*, 2020, 30(17): 3342-3351.e5[2022-10-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32649913/>. DOI: 10.1016/j.cub.2020.06.039.
- [16] AHMED S M, THÉRIAULT B L, UPPALAPATI M, *et al.* KIF14 negatively regulates Rap1a-Radil signaling during breast cancer progression[J]. *J Cell Biol*, 2012, 199(6): 951-967. DOI: 10.1083/jcb.201206051.
- [17] PEJSKOVA P, REILLY M L, BINO L, *et al.* KIF14 controls ciliogenesis via regulation of Aurora A and is important for Hedgehog signaling[J/OL]. *J Cell Biol*, 2020, 219(6): e201904107 [2022-10-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32348467/>. DOI: 10.1083/jcb.201904107.
- [18] REILLY M L, STOKMAN M F, MAGRY V, *et al.* Loss-of-function mutations in KIF14 cause severe microcephaly and kidney development defects in humans and zebrafish[J]. *Hum Mol Genet*, 2019, 28(5): 778-795. DOI: 10.1093/hmg/ddy381.
- [19] FUJIKURA K, SETSU T, TANIGAKI K, *et al.* KIF14 mutation causes severe brain malformation and hypomyelination[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e53490[2022-10-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23308235/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0053490.
- [20] ZHU C J, ZHAO J, BIBIKOVA M, *et al.* Functional analysis of human microtubule-based motor proteins, the kinesins and dyneins, in mitosis/cytokinesis using RNA interference[J]. *Mol Biol Cell*, 2005, 16(7): 3187-3199. DOI: 10.1091/mbc.e05-02-0167.
- [21] XU H D, CHO E C, SHIN S H, *et al.* Silencing of KIF14 interferes with cell cycle progression and cytokinesis by blocking the p27 (Kip1) ubiquitination pathway in hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Exp Mol Med*, 2014, 46(5): e97[2022-10-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24854087/>. DOI: 10.1038/emmm.2014.23.
- [22] WATANABE S, DE ZAN T, ISHIZAKI T, *et al.* Citron kinase mediates transition from constriction to abscission through its coiled-coil domain[J]. *J Cell Sci*, 2013, 126(Pt 8): 1773-1784. DOI: 10.1242/jcs.116608.
- [23] HANICINEC V, BRYNYCHOVA V, ROSENDORF J, *et al.* Gene expression of cytokinesis regulators PRC1, KIF14 and CIT has no prognostic role in colorectal and pancreatic cancer[J/OL]. *Oncol Lett*, 2021, 22(2): 598[2022-10-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34188700/>. DOI: 10.3892/ol.2021.12859.
- [24] LI J, DALLMAYER M, KIRCHNER T, *et al.* PRC1: linking cytokinesis, chromosomal instability, and cancer evolution[J]. *Trends Cancer*, 2018, 4(1): 59-73. DOI: 10.1016/j.trecan.2017.11.002.
- [25] PALLAVICINI G, GAI M, IEGIANI G, *et al.* Goldberg-Shprintzen syndrome protein KIF1BP is a CITK interactor implicated in cytokinesis[J/OL]. *J Cell Sci*, 2021, 134(11): jcs250902[2022-10-10]. DOI: 10.1242/jcs.250902.
- [26] CHEW Y M, CROSS R A. Molecular motors: KIF14's disordered dogle[J/OL]. *Curr Biol*, 2020, 30(17): R988-R991[2022-10-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32898497/>. DOI: 10.1016/j.cub.2020.06.095.
- [27] BENÍTEZ J, OSORIO A, BARROSO A, *et al.* A region of allelic imbalance in 1q31-32 in primary breast cancer coincides with a recombination hot spot[J]. *Cancer Res*, 1997, 57(19): 4217-4220. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9331079/>.
- [28] GERASHCHENKO T S, ZOLOTARYOVA S Y, KISELEV A M, *et al.* The activity of KIF14, micap, and EZR in a new type of the invasive component, torpedo-like structures, predetermines the metastatic potential of breast cancer[J/OL]. *Cancers*, 2020, 12(7): 1909[2022-10-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32679794/>. DOI: 10.3390/cancers12071909.
- [29] XU H K, WANG X D, WANG D G, *et al.* miR-340 exerts suppressive effect on retinoblastoma progression by targeting KIF14[J]. *Curr Eye Res*, 2021, 46(2): 232-238. DOI: 10.1080/02713683.2020.1795202.
- [30] THÉRIAULT B L, BASAVARAJAPPA H D, LIM H, *et al.* Transcriptional and epigenetic regulation of KIF14 overexpression in ovarian cancer[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e91540[2022-10-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24626475/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0091540.
- [31] LING B, LIAO X J, HUANG Y H, *et al.* Identification of prognostic markers of lung cancer through bioinformatics analysis and *in vitro* experiments[J]. *Int J Oncol*, 2020, 56(1): 193-205. DOI: 10.3892/ijo.2019.4926.
- [32] NESKA-DEŁUGOSZ I, BUCHHOLZ K, DURŚLEWICZ J, *et al.* Prognostic impact and functional annotations of KIF11 and KIF14 expression in patients with colorectal cancer[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18): 9732[2022-10-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34575892/>. DOI: 10.3390/ijms22189732.
- [33] YANG Z Y, LI C, YAN C, *et al.* KIF14 promotes tumor progression and metastasis and is an independent predictor of poor prognosis in human gastric cancer[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(1): 181-192. DOI: 10.1016/j.bbdis.2018.10.039.
- [34] XU H Y, ZHAO G F, ZHANG Y, *et al.* Long non-coding RNA PAXIP1-AS1 facilitates cell invasion and angiogenesis of glioma by recruiting transcription factor ETS1 to upregulate KIF14 expression[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 486[2022-10-10]. <https://jccr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13046-019-1474-7>. DOI: 10.1186/s13046-019-1474-7.
- [35] LIU J Y, LI D Q, ZHANG X, *et al.* Histone demethylase KDM3A promotes cervical cancer malignancy through the ETS1/KIF14/hedgehog axis[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 11957-11973 [2022-10-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33239895/>. DOI: 10.2147/OTT.S276559.
- [36] YANG T, LI X N, LI L, *et al.* Sox17 inhibits hepatocellular carcinoma progression by downregulation of KIF14 expression[J]. *Tumor Biol*, 2014, 35(11): 11199-11207. DOI: 10.1007/s13277-014-2398-7.
- [37] WANG Z Z, YANG J, JIANG B H, *et al.* KIF14 promotes cell proliferation via activation of Akt and is directly targeted by miR-200c in colorectal cancer[J]. *Int J Oncol*, 2018, 53(5): 1939-1952. DOI: 10.3892/ijo.2018.4546.
- [38] CHEN J, MA C X, ZHANG Y F, *et al.* miR-154-5p suppresses cell invasion and migration through inhibiting KIF14 in nasopharyngeal carcinoma[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 2235-2246[2022-10-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32214824/>. DOI: 10.2147/OTT.S242939.
- [39] ZHAO Q, CHEN S, CHEN L. LETM1 (leucine zipper-EF-hand-containing transmembrane protein 1) silence reduces the proliferation, invasion, migration and angiogenesis in esophageal squamous cell carcinoma via KIF14 (kinesin family member 14)[J]. *Bioengineered*,

- 2021, 12(1): 7656-7665. DOI: 10.1080/21655979.2021.1982275.
- [40] LI K K W, QI Y, XIA T, *et al.* The kinesin KIF14 is overexpressed in medulloblastoma and downregulation of KIF14 suppressed tumor proliferation and induced apoptosis[J]. *Lab Invest*, 2017, 97(8): 946-961. DOI: 10.1038/labinvest.2017.48.
- [41] HUNG P F, HONG T M, HSU Y C, *et al.* The motor protein KIF14 inhibits tumor growth and cancer metastasis in lung adenocarcinoma [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e61664[2022-10-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23626713/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0061664.
- [42] SINGEL S M, CORNELIUS C, BATTEN K, *et al.* A targeted RNAi screen of the breast cancer genome identifies KIF14 and TLN1 as genes that modulate docetaxel chemosensitivity in triple-negative breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(8): 2061-2070. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0082.
- [43] SINGEL S M, CORNELIUS C, ZAGANJOR E, *et al.* KIF14 promotes AKT phosphorylation and contributes to chemoresistance in triple-negative breast cancer[J/OL]. *Neoplasia*, 2014, 16(3): 247-256, 256. e2[2022-10-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24784001/>. DOI: 10.1016/j.neo.2014.03.008.
- [44] ZHU Q K, REN H Y, LI X D, *et al.* Silencing KIF14 reverses acquired resistance to sorafenib in hepatocellular carcinoma[J]. *Aging*, 2020, 12(22): 22975-23003. DOI: 10.18632/aging.104028.
- [45] KLIMASZEWSKA-WIŚNIEWSKA A, NESKA-DŁUGOSZ I, BUCHHOLZ K, *et al.* Prognostic significance of KIF11 and KIF14 expression in pancreatic adenocarcinoma[J/OL]. *Cancers*, 2021, 13(12): 3017[2022-10-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34208606/>. DOI: 10.3390/cancers13123017.
- [46] SISHTLA K, PITT N, SHADMAND M, *et al.* Observations on spontaneous tumor formation in mice overexpressing mitotic kinesin Kif14[J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 16152[2022-10-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30385851/>. DOI: 10.1038/s41598-018-34603-4.
- [收稿日期] 2022-12-09 [修回日期] 2023-01-15
[本文编辑] 向正华