

β-Trcp与肿瘤关系的研究

杨春华 刘 英 伍会健*

(大连理工大学生命科学与技术学院, 大连 116024)

摘要 β-Trcp (beta-transducin repeats-containing proteins), 是F-box蛋白家族的成员, 是SCF (Skp1-Cullin1-F-box)型泛素连接酶E3的关键组分。β-Trcp能够通过识别并泛素化降解特异性磷酸化底物, 如IκB、β-catenin、Emi1和Snail等对NF-κB信号通路、Wnt信号通路、细胞周期和细胞侵袭转移等进行调控, 从而影响细胞的生长、分化、凋亡以及肿瘤的发生。

关键词 β-Trcp; 泛素连接酶; NF-κB; β-catenin; 肿瘤发生

泛素-蛋白酶体通路(ubiquitin-proteasome pathway, UPP)是真核生物体中存在的一种蛋白质降解的重要途径, 能选择性地降解细胞内多种具有生物活性的蛋白质, 进而参与调控细胞周期、细胞凋亡、炎症反应等多种生物学过程。在UPP通路中, 涉及到的各类成员有泛素活化酶(ubiquitin-activating enzyme, E1)、泛素结合酶(ubiquitin-conjugating enzyme, E2)以及泛素连接酶(ubiquitin-ligase enzyme, E3)。其中, E3常以蛋白复合物的形式募集E2和特异性的底物, 调控泛素化过程, 在整个泛素化过程中起着最关键的作用。根据E3连接酶结构上的特点可将其分为两类主要的蛋白家族, 占多数的Ring-finger蛋白家族和HECT家族。SCF (Skp1-Cullin1-F-box)型泛素连接酶就是Ring-finger蛋白家族中研究最多且最重要的一类E3连接酶。它主要由结合蛋白Skp1、骨架蛋白Cullin、Ring-finger、Rbx1蛋白以及F-box蛋白组成。前四种蛋白组成稳定的蛋白骨架, 与不同的F-box的N末端相结合, 而F-box的C末端则负责进行特异性的底物识别, 从而将底物泛素化并降解。根据F-box蛋白的C末端结构不同, 又可将其分为三类: FBXL、FBXW和FBXO。其中β-Trcp (β-transducin repeat containing protein)属于FBXW类蛋白。SCF^{β-trcp}能特异性识别并泛素化降解在细胞信号转导、细胞增殖、细胞周期、细胞转移和侵袭等过程中起重要作用的蛋白如IκB、β-catenin、Emi1 (early mitotic inhibitor 1)和Snail等, 从而对细胞的生长、分化、转移、凋亡等起到调控作用。

1 β-trcp蛋白结构和亚型

β-Trcp是一种由Slimb基因编码的、由569个氨基酸组成的60 kDa的调节组件蛋白。作为F-box蛋白家族的成员, β-Trcp在N末端含有42~48个氨基酸的F-box基序, 负责与结合蛋白Skp1相互作用, 进而招募其它的SCF复合物成员, 而在它的C末端含有7个WD40重复序列, 用于识别并招募β-Trcp的特异性底物蛋白, 从而完成SCF^{β-trcp}对底物的泛素化和降解作用。β-Trcp的成员包括果蝇Slimb蛋白、爪蟾β-Trcp、哺乳动物β-Trcp1和β-Trcp2。从爪蟾到人类, β-Trcp都呈现出结构上的高度保守性, 特别是在功能性的F-box基序和WD40重复序列上表现的尤为明显。人类β-Trcp的两种亚型β-Trcp1和β-Trcp2仅在N末端呈现出序列的差异性, 而在F-box基序和WD40重复序列上保持一致。

以往的研究显示, 由于mRNA的选择性剪切, β-Trcp1和β-Trcp2分别拥有2种和3种不同亚型, 并且所有亚型都含有F-box基序和7个WD40重复列。不过最近有研究发现, 由于选择性剪切的多样性, β-Trcp1和β-Trcp2有可能在细胞内拥有更多的亚型, 并且根据所含外显子的不同, 这些亚型还会表现出不同的生物功能和活性^[1]。例如, 含有外显子III的

收稿日期: 2011-01-26 接受日期: 2011-03-23

辽宁省高等学校优秀人才支持计划(No.LR201007)、中央高校基本科研业务费专项资金(No.DUT10ZD113)和高等学校博士学科点专项科研基金(No.20100041110023)资助项目

*通讯作者。Tel/Fax: 0411-84706105, E-mail: wuhj@dlut.edu.cn

β -Trcp1亚型无法与Skp1发生相互作用,使得 β -Trcp1主要分布在核内,并且无法拮抗由Wnt8和 β -catenin过表达导致的爪蟾胚胎轴向重迭发育。

2 SCF $^{\beta$ -trcpE3对底物的识别和泛素化

SCF $^{\beta$ -trcpE3连接酶可以识别一个特殊的“破坏盒基序”,即DSG(X)_{2+n}S基序或者该基序的变体(DSG/DDG/EEG/SSGXXS/E/D基序),并且只有在该基序中的丝氨酸被磷酸化以后,含有该基序的底物才会被 β -Trcp所识别。例如,SCF $^{\beta$ -trcpE3连接酶可以识别I κ B的DSGXXS基序,并介导I κ B的泛素化降解。但是当DSGXXS基序中的丝氨酸突变后,I κ B则无法与 β -Trcp发生相互作用。 β -Trcp的识别底物大体上可分为两种:细胞周期调节子和促凋亡因子,这就暗示了 β -Trcp可能会在调节细胞周期和拮抗细胞凋亡中发挥重要的作用。

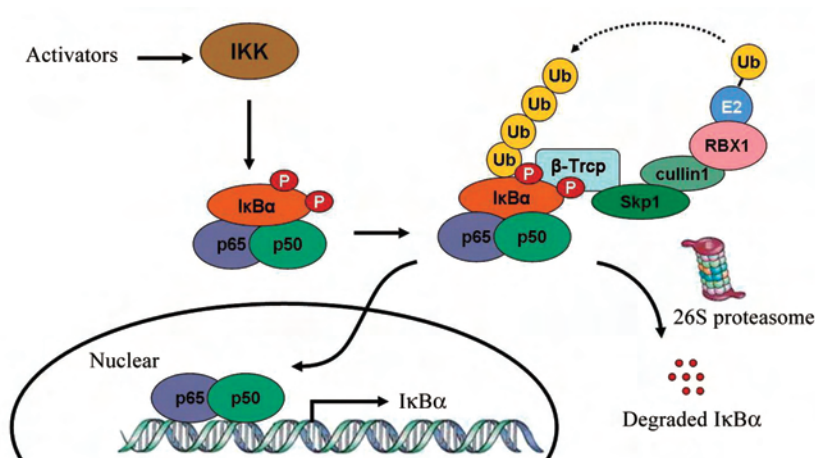
3 β -Trcp对细胞生物功能的调节

3.1 β -Trcp对NF- κ B信号通路的调节

NF- κ B通路是普遍存在于真核细胞中,由IKK(I κ B kinase)、I κ B与NF- κ B等因子组成的一条重要的信号转导通路,并与肿瘤的发生、增殖、抗凋亡、侵袭、血管生成和转移等生命活动密切相关。

NF- κ B家族主要有5个成员: p65/RelA、RelB、p50/p105、c-Rel和p52/p100。各成员之间可以形成不同的同源或异源二聚体,其中最典型的是由p50和p65形成的异源二聚体。在正常情况下,转录因子NF- κ B在胞质中因与抑制物I κ B家族成员如I κ B α 或I κ B β 相结合而处于非活性状态,并且I κ B能够掩盖NF- κ B上的核定位基序NLS(nuclear localization sequence),阻止其进入细胞核。而I κ B由于含有DSGXXS基序,成为SCF $^{\beta$ -trcpE3连接酶的识别底物。在外界刺激,如肿瘤坏死因子TNF- α (tumor necrosis factor- α)作用下,IKK被激活并磷酸化I κ B的DSGXXS基序上的Ser32和Ser36位点。磷酸化的I κ B发生构象改变,并被SCF $^{\beta$ -trcpE3连接酶所识别,进而被泛素化降解^[2]。I κ B的降解使得NF- κ B上的核定位基序暴露出来并因此进入细胞核,与相应基因的NF- κ B应答元件结合,激活下游靶基因的转录(图1)。这些靶基因包括编码各类细胞因子、生长因子、急性期反应蛋白、免疫受体及其它转录因子、细胞粘附分子和凋亡调节相关的编码基因。最新的研究显示,在活性氧应激条件(如H₂O₂的处理下), β -Trcp和磷酸化的I κ B α 之间的相互作用减弱,这使得I κ B α 的泛素化水平降低,并逃脱了被蛋白酶体水解的噩运^[3]。

另外,NF- κ B1和NF- κ B2的前体蛋白p105和p100



上游激活子可致由I κ B激酶复合物(IKK)介导的I κ B α 的磷酸化,磷酸化的I κ B α 可被SCF $^{\beta$ -trcpE3连接酶识别而泛素化,最终被26S蛋白酶体降解。此时释放的NF- κ B(p65-p50)便可进入核内并激活下游与细胞生长和凋亡抑制相关的靶基因。

When stimulated, I κ B α is phosphorylation by an inducible I κ B kinase complex (IKK). Phosphorylated I κ B is recognized and ubiquitinated by SCF $^{\beta$ -trcp E3 ubiquitin ligases, then hydrolyzed by 26S proteasomes at last, which relieves NF- κ B from its inhibition and enables NF- κ B (p65-p50) to translocate to the nucleus. In the nucleus, NF- κ B activates transcription of a large number of target genes, including those involved in cell growth and inhibition of apoptosis.

图1 β -Trcp对NF- κ B信号通路的调节

Fig.1 Role of β -TrCP in NF- κ B signaling pathway

的泛素化降解过程也是由 β -Trecp所介导的。p105和p100在C末端都含有一个锚蛋白重复序列,并作为一种I κ B抑制子发挥功能。当p105和p100被磷酸化以后,就可以被SCF $^{\beta$ -trcpE3连接酶所识别而泛素化,最终降解为NF- κ B二聚体的p50和p52亚基^[4-5]。以上的不同方式都显示出 β -Trecp在NF- κ B通路的激活当中发挥了重要作用。

3.2 β -Trecp对Wnt信号通路的调节

Wnt信号通路途径是由Wnt蛋白及其受体Frizzled蛋白、调节蛋白GSK3 β (glycogen synthase kinase 3 β)、APC (adenomatous poliposis coli)和 β -catenin及转录因子TCF/LEF等组成的一种信号通路,可传递生长刺激信号,与细胞的分化和发育密切相关^[6]。Wnt是一种细胞浆分泌蛋白,它通过与细胞膜上Frizzled蛋白的相互作用,把信号传入细胞内,调控细胞内disheveled蛋白,阻断 β -catenin的降解通路,使 β -catenin在细胞质内大量积累,进入核内,结合到TCF/LEF转录因子上进而激活下游致癌基因如*c-myc*和*cyclin D1*的转录,从而引起基因表达,细胞粘连,发育发面等一系列异常,并与癌症的发生和发展密切相关。由此可以看出, β -catenin是Wnt通路中的关键因子, β -catenin在细胞内的积累控制着Wnt通路的激活与否,只有在大量 β -catenin蛋白的积累下,Wnt信号才有可能进入细胞核内并激活下游靶基因的转录。

β -catenin上含有一个DSGXXS基序,这使得其可被SCF $^{\beta$ -trcpE3连接酶识别进而泛素化降解,这种泛素化也和 β -catenin的磷酸化密不可分。 β -catenin在细胞内的磷酸化是由GSK3 β 、CK1 (casein kinase 1)、肿瘤抑制子APC和axin等共同组成的一个多亚单元复合体所介导的。首先,由CK1磷酸化 β -catenin的Thr41和Ser45位点,GSK3 β 随即磷酸化 β -catenin DSGXXS基序上的Ser33和Ser37位点,从而使得 β -catenin被SCF $^{\beta$ -trcpE3连接酶所识别。Axin在整个复合物中起到骨架作用,协助 β -catenin、APC、CK1和GSK3 β 共同形成大的复合物。APC则在复合物中起到保护作用,避免磷酸化的 β -catenin在磷酸酶PP2A (protein phosphatase 2A)的作用下发生脱磷酸化^[7]。

3.3 β -Trecp对细胞周期的调节

β -Trecp对细胞周期的调节主要是通过调控和细胞周期相关的蛋白因子来实现的。SCF $^{\beta$ -trcpE3连接酶的直接底物之一是有丝分裂抑制子Emi1。Emi1

能够在S和G₂期抑制促后期复合物APC/C (anaphase-promoting complex/cyclosome)而调节有丝分裂。在Emi1上存在一个DSGXXS基序。该基序可以被Plk (Polo-like kinase 1)磷酸化,随后被SCF $^{\beta$ -trcpE3连接酶所识别而导致Emi1的泛素化降解^[8]。Evi5和Pin1则可以阻止Emi1和 β -Trecp之间的相互作用,进而抑制Emi1的泛素化和降解^[9-10]。SCF $^{\beta$ -trcpE3连接酶的另一直接底物是Wee1。Wee1能磷酸化并抑制Cdc2的活性,而Wee1的下调则会导致Cdc2的活化进而促进有丝分裂的起始。尽管Wee1并没有一个规范的DSGXXS基序,Wee1A的Ser53和Ser123依然可以分别被Plk1和Cdc2磷酸化而被 β -Trecp识别进而降解^[11]。这显示了在Cdc2和Wee1A之间存在一个反馈环,可以保证当有丝分裂准备开始时,Cdc2可以被迅速激活。SCF $^{\beta$ -trcpE3连接酶的其他直接底物还包括Cdc25A。Cdc25A是一种磷酸酶,可以在DNA损伤应激和复制停滞情况下使CDKs脱磷酸化而激活。Cdc25A含有一个可以被 β -Trecp所识别的DSGXXXXS基序。在DNA损伤应激下,蛋白激酶ATM和ATR可以激活检测点激酶Chk1和Chk2,并导致Cdc25A的过度磷酸化,而被 β -Trecp识别并泛素化降解^[12],除Chk1和Chk2之外,还有其他磷酸激酶可介导Cdc25A的磷酸化和降解,例如GSK-3 β ^[13]、ERK (extracellular signal-regulated kinase)^[14]、MEK11 (NIMA (never in mitosis gene A)-related kinase 11)^[15]和CK1^[16]。已有研究显示,有多种F-box蛋白参与到cyclin D1的蛋白水解中。但最新的研究显示,尽管没有一个规范的DSGXXS基序,cyclin D1仍然能通过自身的EEVDLACT基序被SCF $^{\beta$ -trcpE3连接酶识别和泛素化降解,并且IKK对Thr286位的磷酸化在这个过程中起到了重要作用^[17]。另外考虑到cyclin D1同时也是NF- κ B通路和Wnt通路的下游底物, β -Trecp也有可能通过NF- κ B通路和Wnt通路对cyclin D1间接进行调控。

3.4 β -Trecp对细胞增殖和转移的调节

锌指转录因子Snail可以通过抑制E-cadherin的表达而诱导上皮-间叶细胞转化(epithelial-mesenchymal transitions, EMT)的发生,促进细胞的转移和侵袭。Snail含有一个DSGXXS基序,因而成为 β -Trecp的识别底物。CK1首先磷酸化Snail的Ser104和Ser107位点,随后GSK-3 β 磷酸化Ser96和Ser104位点,snail即可被SCF $^{\beta$ -trcpE3连接酶识别并最终降解^[18]。

而特异性的Snail蛋白磷酸酶, SCP (small C-terminal domain phosphatase), 则会使Snail脱磷酸化而免于被 β -Trcp识别并泛素化降解, 从而抑制E-cadherin表达并促进细胞的转移^[19]。另外有研究显示, NF- κ B通路也可以通过诱导CSN2 (COP9 signalosome 2)的表达抑制SCF复合物的活性而阻止Snail的泛素化降解并促进细胞的转移^[20]。

3.5 β -Trcp的其它底物

β -Trcp的识别底物也包括一些转录因子和肿瘤抑制因子。STAT1就是 β -Trcp的底物之一, STAT1磷酸化后被SCF ^{β -trcp}E3连接酶识别并最终降解, 同时伴随促凋亡和肿瘤抑制功能的消失^[21]。p53可以在Mdm2的介导下发生泛素化和降解, 但有研究显示, p53也可以和 β -Trcp发生相互作用并被泛素化而最终降解。p53的Ser362/Ser366可被IKK2磷酸化, 进而被SCF ^{β -trcp}E3连接酶识别和降解, 并且这一过程和Mdm2无关^[22]。而最新的研究也显示Mdm2本身也可做为 β -Trcp的识别底物, Mdm2在CK1的作用下发生多位点的磷酸化从而被SCF ^{β -trcp}E3连接酶识别和降解^[23]。 β -Trcp和Mdm2的自我泛素化一同调控Mdm2在细胞内的积累。PHLPP1也是一种 β -Trcp的特异性识别底物, PHLPP1可被CK1和GSK3 β 磷酸化进而被 β -Trcp识别并泛素化降解^[24]。PHLPP1是一种丝/苏氨酸磷酸酶, 因为能对PI3K/Akt通路进行负调节而被认为是一种肿瘤抑制因子, 并且在高发性的结肠癌中经常发生丢失。转录因子REST/NSRF (RE1-silencing transcription factor), 也被证明是 β -Trcp的识别底物^[25]。REST是一种神经元基因表达抑制子, 在上皮细胞中作为肿瘤抑制蛋白发挥作用而在神经细胞中做为致癌蛋白发挥作用。在乳腺上皮细胞中用RNAi敲除REST的表达会诱发细胞发生恶性转化, 而在神经细胞中, β -Trcp依赖的REST的降解则促进了神经细胞分化, 这也显示了 β -Trcp在神经分化调节中的重要作用。

4 β -Trcp和肿瘤

β -Trcp可通过靶向多种肿瘤抑制因子而诱发肿瘤发生。例如NF- κ B信号通路能够促进肿瘤生成以及提高细胞对抗癌治疗的抗性, I κ B则可做为肿瘤抑制因子阻止NF- κ B进入核内激活下游信号通路。 β -Trcp即可通过SCF ^{β -trcp}复合物识别并降解I κ B, 激活NF- κ B通路, 进而促进细胞的恶性转化。 β -Trcp亦可

因无法靶向特定致癌因子诱发肿瘤发生。如在95例胃癌样品中, 检测出了5种*FBXW11* (编码 β -TrCP2)的错义突变^[26]。另外Wnt通路中, 编码APC、axin和 β -catenin的基因也常发生突变, 这种突变使 β -catenin无法被APC和axin磷酸化进而免于被 β -Trcp识别和降解, 因此在细胞内积累并转入细胞核内, 激活下游促增殖基因如*MYC*和*cyclin D1*的转录。

大量的证据显示出在多种癌症如癌细胞系和原发性肿瘤中, β -Trcp都呈现出异常的高表达。例如, 在多数直肠癌组织中, β -Trcp的mRNA和蛋白水平都有显著提高, 同时伴随着细胞凋亡的降低^[27]; β -Trcp1在肝母细胞瘤中高表达^[28]; β -Trcp2在原发性前列腺癌, 乳腺癌和胃癌组织中高表达^[29]。在雌鼠乳腺上皮细胞过表达外源的 β -Trcp1会诱发小鼠发展出癌症如乳腺癌, 卵巢癌, 子宫癌等, 但是在小鼠的淋巴器官中过表达 β -Trcp1, 对小鼠的显性却没有什麼影响, 显示了 β -Trcp依赖的肿瘤发生是具有组织特异性的^[30]。

5 β -Trcp作为癌症治疗的靶位点

真核生物中的泛素蛋白酶降解系统能通过调控蛋白质的稳定性来调节细胞的生长、增殖以及凋亡等过程, 调控系统失调就会导致细胞周期紊乱和肿瘤发生, 因此作为SCF ^{β -trcp}E3泛素连接酶重要成员之一的 β -Trcp与肿瘤的发生和发展息息相关。 β -Trcp可识别并降解多种肿瘤抑制子而促进肿瘤发生, 拮抗 β -Trcp的活性有利于抑制细胞的生长和恶性转化, 并促进细胞凋亡, 例如在乳腺癌细胞中使用RNAi干扰 β -Trcp的表达或者过表达显性负突变的 β -Trcp, 会抑制细胞的生长和存活^[31]。在前列腺癌细胞中敲除 β -Trcp基因, 会导致细胞生长速度的降低, 并伴随着I κ B α 稳定性的升高^[32], 这都显示了 β -Trcp有可能成为肿瘤靶向性治疗的靶点之一。而由于 β -Trcp底物的特殊性, 如REST在上皮细胞中发挥抑癌作用, 而在神经细胞中显现为致癌功能, 以及 β -Trcp在不同组织中表现出的不同的致癌性, 提示了 β -Trcp诱导的肿瘤发生具有组织特异性, 在定位 β -Trcp为不同肿瘤治疗靶点时需区别对待。在实验室和临床试验中, 蛋白酶体抑制剂(如bortezomib)可在癌症治疗中取得良好效果^[33], 伴随着特异性靶向SCF泛素连接酶的相关药学的发展, 相信如何开发可应用于临床的特异性拮抗 β -Trcp的小分子药剂会成为相关研究

者所关注的热点。

参考文献(References)

- 1 Seo E, Kim H, Kim R, Yun S, Kim M, Han JK, *et al.* Multiple isoforms of beta-TrCP display differential activities in the regulation of Wnt signaling. *Cell Signal* 2009; 21(1): 43-51.
- 2 杨春华, 洪永德, 伍会健. SUMO对NF- κ B信号通路的调控作用. *生理科学进展* 2009; 40(2): 154-7.
- 3 Banerjee S, Zmijewski JW, Lorne E, Liu G, Sha Y, Abraham E. Modulation of SCF beta-TrCP-dependent I kappaB alpha ubiquitination by hydrogen peroxide. *J Biol Chem* 2010; 285(4): 2665-75.
- 4 Cohen S, Achbert-Weiner H, Ciechanover A. Dual effects of I kappaB kinase beta-mediated phosphorylation on p105 fate: SCF(beta-TrCP)-dependent degradation and SCF(beta-TrCP)-independent processing. *Mol Cell Biol* 2004; 24(1): 475-86.
- 5 Liang C, Zhang M, Sun SC. beta-TrCP binding and processing of NF-kappaB2/p100 involve its phosphorylation at serines 866 and 870. *Cell Signal* 2006; 18(8): 1309-17.
- 6 过倩萍, 邢欣荣, 伍会健. 蛋白质修饰对Wnt信号通路的调控. *中国生物化学与分子生物学报* 2009; 25(2): 110-5.
- 7 Su Y, Fu C, Ishikawa S, Stella A, Kojima M, Shitoh K, *et al.* APC is essential for targeting phosphorylated beta-catenin to the SCFbeta-TrCP ubiquitin ligase. *Mol Cell* 2008; 32(5): 652-61.
- 8 Hansen DV, Loktev AV, Ban KH, Jackson PK. Plk1 regulates activation of the anaphase promoting complex by phosphorylating and triggering SCFbetaTrCP-dependent destruction of the APC inhibitor Emi1. *Mol Biol Cell* 2004; 15(12): 5623-34.
- 9 Eldridge AG, Loktev AV, Hansen DV, Verschuren EW, Reimann JD, Jackson PK. The *evi5* oncogene regulates cyclin accumulation by stabilizing the anaphase-promoting complex inhibitor emi1. *Cell* 2006; 124(2): 367-80.
- 10 Bernis C, Vigneron S, Burgess A, Labbe JC, Fesquet D, Castro A, *et al.* Pin1 stabilizes Emi1 during G2 phase by preventing its association with SCF(beta-trcp). *EMBO Rep* 2007; 8(1): 91-8.
- 11 Watanabe N, Arai H, Nishihara Y, Taniguchi M, Watanabe N, Hunter T, *et al.* M-phase kinases induce phospho-dependent ubiquitination of somatic Wee1 by SCFbeta-TrCP. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(13): 4419-24.
- 12 Busino L, Donzelli M, Chiesa M, Guardavaccaro D, Ganoth D, Dorrello NV, *et al.* Degradation of Cdc25A by beta-TrCP during S phase and in response to DNA damage. *Nature* 2003; 426(6962): 87-91.
- 13 Kang T, Wei Y, Honaker Y, Yamaguchi H, Appella E, Hung MC, *et al.* GSK-3 beta targets Cdc25A for ubiquitin-mediated proteolysis, and GSK-3 beta inactivation correlates with Cdc25A overproduction in human cancers. *Cancer Cell* 2008; 13(1): 36-47.
- 14 Isoda M, Kanemori Y, Nakajo N, Uchida S, Yamashita K, Ueno H, *et al.* The extracellular signal-regulated kinase-mitogen-activated protein kinase pathway phosphorylates and targets Cdc25A for SCF beta-TrCP-dependent degradation for cell cycle arrest. *Mol Biol Cell* 2009; 20(8): 2186-95.
- 15 Sorensen CS, Melixetian M, Klein DK, Helin K. NEK11: Linking CHK1 and CDC25A in DNA damage checkpoint signaling. *Cell Cycle* 2010; 9(3): 450-5.
- 16 Honaker Y, Piwnicka-Worms H. Casein kinase 1 functions as both penultimate and ultimate kinase in regulating Cdc25A destruction. *Oncogene* 2010; 29(23): 3324-34.
- 17 Wei S, Yang HC, Chuang HC, Yang J, Kulp SK, Lu PJ, *et al.* A novel mechanism by which thiazolidinediones facilitate the proteasomal degradation of cyclin D1 in cancer cells. *J Biol Chem* 2008; 283(39): 26759-70.
- 18 Xu Y, Lee SH, Kim HS, Kim NH, Piao S, Park SH, *et al.* Role of CK1 in GSK3 beta-mediated phosphorylation and degradation of snail. *Oncogene* 2010; 29(21): 3124-33.
- 19 Wu Y, Evers BM, Zhou BP. Small C-terminal domain phosphatase enhances snail activity through dephosphorylation. *J Biol Chem* 2009; 284(1): 640-8.
- 20 Wu Y, Deng J, Rychahou PG, Qiu S, Evers BM, Zhou BP. Stabilization of snail by NF-kappaB is required for inflammation-induced cell migration and invasion. *Cancer Cell* 2009; 15(5): 416-28.
- 21 Soond SM, Townsend PA, Barry SP, Knight RA, Latchman DS, Stephanou A. ERK and the F-box protein betaTRCP target STAT1 for degradation. *J Biol Chem* 2008; 283(23): 16077-83.
- 22 Xia Y, Padre RC, De Mendoza TH, Bottero V, Tergaonkar VB, Verma IM. Phosphorylation of p53 by I kappaB kinase 2 promotes its degradation by beta-TrCP. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(8): 2629-34.
- 23 Inuzuka H, Tseng A, Gao D, Zhai B, Zhang Q, Shaik S, *et al.* Phosphorylation by casein kinase I promotes the turnover of the Mdm2 oncoprotein via the SCF(beta-TRCP) ubiquitin ligase. *Cancer Cell* 2010; 18(2): 147-59.
- 24 Li X, Liu J, Gao T. beta-TrCP-mediated ubiquitination and degradation of PHLPP1 are negatively regulated by Akt. *Mol Cell Biol* 2009; 29(23): 6192-205.
- 25 Westbrook TF, Hu G, Ang XL, Mulligan P, Pavlova NN, Liang A, *et al.* SCFbeta-TRCP controls oncogenic transformation and neural differentiation through REST degradation. *Nature* 2008; 452(7185): 370-4.
- 26 Kim CJ, Song JH, Cho YG, Kim YS, Kim SY, Nam SW, *et al.* Somatic mutations of the beta-TrCP gene in gastric cancer. *Applis* 2007; 115(2): 127-33.
- 27 Ougolkov A, Zhang B, Yamashita K, Bilim V, Mai M, Fuchs SY, *et al.* Associations among beta-TrCP, an E3 ubiquitin ligase receptor, beta-catenin, and NF-kappaB in colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(15): 1161-70.
- 28 Koch A, Waha A, Hartmann W, Hrychyk A, Schuller U, Waha A, *et al.* Elevated expression of Wnt antagonists is a common event in hepatoblastomas. *Clin Cancer Res* 2005; 11(12): 4295-304.

- 29 Saitoh T, Katoh M. Expression profiles of betaTRCP1 and beta-TRCP2, and mutation analysis of betaTRCP2 in gastric cancer. *Int J Oncol* 2001; 18(5): 959-64.
- 30 Kudo Y, Guardavaccaro D, Santamaria PG, Koyama-Nasu R, Latres E, Bronson R, *et al.* Role of F-box protein betaTrcp1 in mammary gland development and tumorigenesis. *Mol Cell Biol* 2004; 24(18): 8184-94.
- 31 Tang W, Li Y, Yu D, Thomas-Tikhonenko A, Spiegelman VS, Fuchs SY. Targeting beta-transducin repeat-containing protein E3 ubiquitin ligase augments the effects of antitumor drugs on breast cancer cells. *Cancer Res* 2005; 65(5): 1904-8.
- 32 Gluschnaider U, Hidas G, Cojocaru G, Yutkin V, Ben-Neriah Y, Pikarsky E. beta-TrCP inhibition reduces prostate cancer cell growth via upregulation of the aryl hydrocarbon receptor. *PLoS One* 2010; 5(2): e9060.
- 33 Orłowski RZ, Kuhn DJ. Proteasome inhibitors in cancer therapy: Lessons from the first decade. *Clin Cancer Res* 2008; 14(6): 1649-57.

Relationships between β -Trcp and Tumors

Yang Chunhua, Liu Ying, Wu Huijian*

(School of Life Science and Technology, Dalian University of Technology, Dalian 116024, China)

Abstract β -Trcp (beta-transducin repeats-containing proteins) belongs to the big family of F-box protein, and is the key component of SCF E3 ubiquitin ligases. β -Trcp can regulate the NF- κ B signaling pathway, Wnt signaling pathway, cell cycle, cell migration and invasion through recognizing and ubiquitinating specifically phosphorylated substrates including I κ B, β -catenin, Emi1 and Snail etc, and affect cell growth, differentiation, apoptosis and tumorigenesis.

Key words β -Trcp; ubiquitin ligase; NF- κ B; β -catenin; tumorigenesis

Received: January 26, 2011 Accepted: March 23, 2011

This work was supported by the Program for Liaoning Excellent Talents in University (No.LR201007), the Fundamental Research Funds for the Central University (No.DUT10ZD113) and the Specialized Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education (No.20100041110023)

*Corresponding author. Tel/Fax: 86-411-84706105, E-mail: wuhj@dlut.edu.cn