

# SCF 和 APC/C 的结构及功能

沈林海 陈加平<sup>1</sup> 徐立红\*

(浙江大学医学院生物化学与遗传学系, 杭州 310058)

**摘要** 细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶(cyclin dependent kinases, CDKs)是细胞周期进行的推动力, 泛素-蛋白酶体途径(ubiquitin-proteasome pathway, UPP)通过对细胞周期蛋白(cyclin)和 CDK 抑制物(CDK inhibitors, CKIs)的蛋白质水解作用来实现对 CDKs 活性的调控。SCF(Skp1-Cul1-F-box protein)和 APC/C (anaphase-promoting complex/cyclosome)这两个泛素连接酶复合物参与了很多细胞周期调节因子的泛素化作用。它们参与的蛋白质降解系统的功能失调可能导致细胞增殖紊乱、基因组不稳定和肿瘤的发生。现对这两个泛素连接酶复合物的结构以及它们在细胞周期调控和肿瘤发生机制中的作用进行综述。

**关键词** SCF; APC/C; 细胞周期; 肿瘤

1981年, Ciechanover 等<sup>[1]</sup>新发现 3 种酶, 分别命名为泛素活化酶(ubiquitin-activating enzymes)E1、泛素结合酶(ubiquitin-conjugating enzymes)E2 和泛素连接酶(ubiquitin-ligating enzymes)E3。1983年, 他们还提出了“多步泛素引发假说”<sup>[2]</sup>, 这就是著名的泛素-蛋白酶体途径(ubiquitin-proteasome pathway, UPP), 它是真核细胞中的一种蛋白质降解方式, 由 E1、E2、E3 及 26S 蛋白酶体组成, 3 种酶在细胞中的数量分布呈金字塔样排列, 按顺序催化并完成降解胞内泛素化的蛋白质。泛素酶类的作用主要是将泛素连接到靶蛋白, 其中连接酶 E3 决定泛素化的特异性, 它同时与底物蛋白和活化的 E2 酶复合体结合而最终完整地将泛素传递给底物蛋白。最后泛素化的底物蛋白被 26S 蛋白酶体识别, 并被水解成肽段(图 1)<sup>[3]</sup>。泛素-蛋白酶体途径在细胞周期调控和肿瘤发生机制方面的作用已经成为目前的研究热点。

## 1 泛素连接酶 E3 复合物

### 1.1 连接酶 E3 的功能和分类

在泛素-蛋白酶体降解途径中, 泛素连接酶 E3 最复杂, 且对于特异性识别数量众多的靶蛋白最为重要。不同的连接酶 E3 介导不同的底物蛋白发生泛素化降解, 这个过程需要连接酶 E3 同时具有特异性和多样性, 因此它在细胞中的数量最多, 存在 500~1 000 个不同的连接酶 E3。根据泛素连接酶 E3 的特异性结构域的不同, 可以将其分为 4 个主要家族类型: HECT 结构域(HECT-type)家族、环指结构域(Ring-

finger-type)家族、U-box 结构域(U-box-type)家族和 PHD 指状结构域(PHD-finger-type)家族。环指结构域家族是泛素连接酶 E3 最大的一个家族, 又分为若干亚家族, 其中又以 Cullin-based E3 亚家族最大。SCF(Skp1-Cul1-F-box protein)和 APC/C (anaphase-promoting complex/cyclosome)属于 Cullin-based E3 亚家族, 它们是参与细胞周期调控关键元件蛋白质水解途径的两个主要连接酶 E3, 并与肿瘤发生的关系密切。

### 1.2 SCF 和 APC/C 的相似性结构

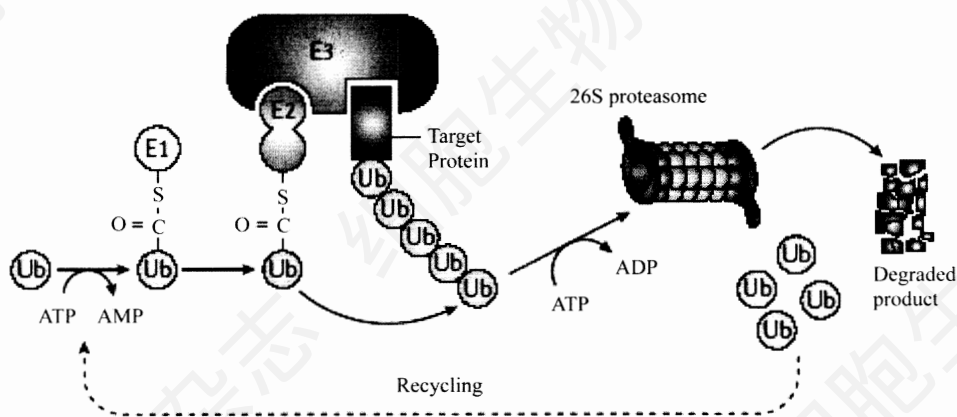
作为 E3 的泛素连接酶复合物 SCF, 由 F-box、Skp1、Cul1、Rbx1 和 Nedd8 等 5 种成分组成。F-box 蛋白与 Skp1 结合, 每个 F-box 蛋白能通过蛋白质-蛋白质相互作用区域和很多特异的底物配对; Skp1 是支架蛋白, 分别与 F-box 和 Cul1 结合; Cul1 的作用是作为分子支架, 它在氨基端与重要接头亚单位 Skp1 相互作用, 同时又在羧基端与特异性结合酶 E2 相互作用; Rbx1 分别与 Cul1 和结合酶 E2 相结合, 稳定 Cul1 与结合酶 E2 的相互作用, 帮助泛素从 E2 转移到底物上; Nedd8 和 Cul1 结合, 有利于 Cul1 功能的发挥<sup>[4]</sup>。大约有 70 个人类 F-box 已经被鉴定, 其中 3 个 F-box——Skp2、FBW7 和  $\beta$ -TRCP 参与细胞周期调控, 并可能在肿瘤的发生机制中发挥了重要的作用。

收稿日期: 2006-12-11 接受日期: 2007-04-24

浙江大学医学院科研启动基金资助

<sup>1</sup>现工作单位: 华中农业大学食品科学技术学院, 武汉 430070

\*通讯作者。Tel/Fax: 0571-88208265, E-mail: xulihong@zju.edu.cn

图1 泛素-蛋白酶体降解途径<sup>[9]</sup>

APC/C 在结构上与 SCF 复合物相类似, 也含有环指蛋白、支架蛋白、衔接蛋白和受体蛋白, 它由恒定元件 APC11 (RBX1-related Ring-finger protein), APC2 (CUL1-related scaffold protein) 和至少 11 个未定义的可变元件组成(图 2)。CDC20 和 CDH1 (HCT1) 是两个与细胞周期有关的可变元件, 它们与 SCF 复合物中的 F-box 作用类似, 与底物特异性有关, 识别的蛋白质含有 D box 或者 KEN box 序列元件<sup>[9]</sup>。CDC20 在有丝分裂后期和晚期激活, CDH1 在有丝分裂晚期激活, 这两个 APC/C 元件各自发挥了它们在细胞周期调控中的作用, 而它们的调节失控也促进了肿瘤的发生和发展。

尽管 SCF 和 APC/C 的结构和生物化学性状相似, 但它们在细胞中的作用却不同。SCF 的活性依赖于底物磷酸化, 主要参与 G<sub>1</sub>-S 过渡期的调控, 启动 DNA 复制; 而 APC/C 主要参与分裂后期姐妹染色体分离以及 M 期的调控。此外, 它们的遗传变异频率也不同, SCF 在肿瘤中发生的突变几率要比 APC/C 高得多。

## 2 SCF和APC/C在细胞周期调控中的作用

### 2.1 SCF-Skp2 参与 CKIs 的降解

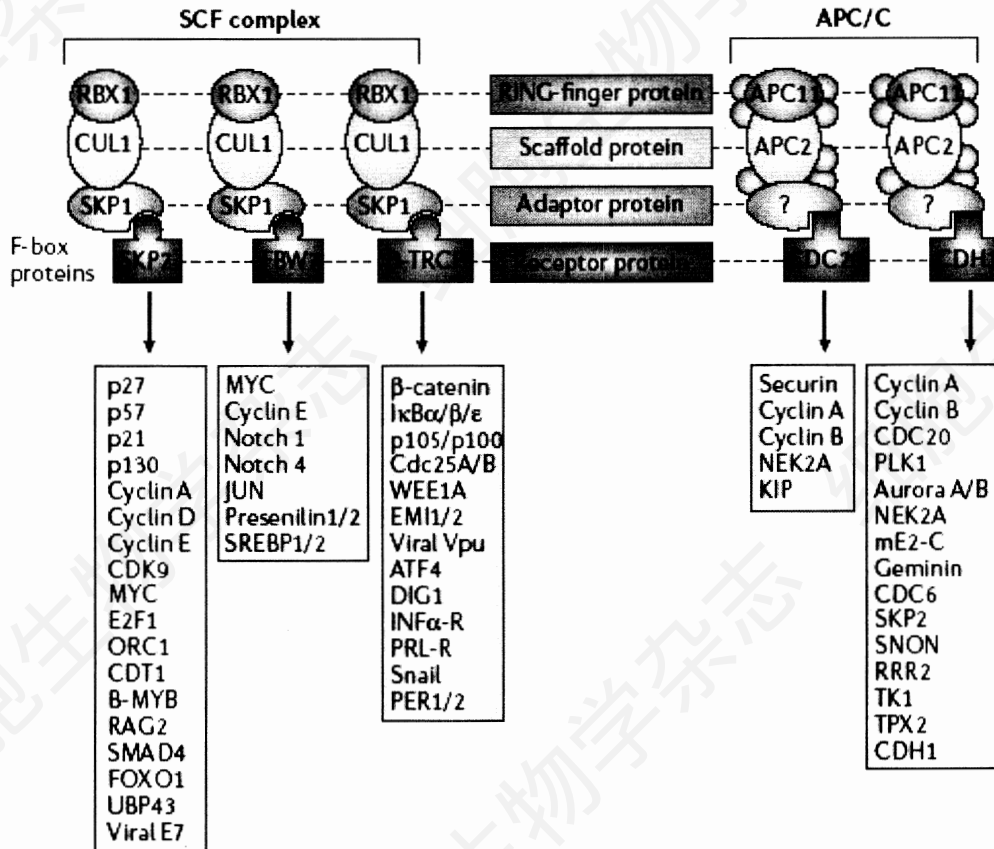
真核细胞的细胞周期过程由一系列细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶(cyclin dependent kinases, CDKs) 控制, 细胞周期蛋白(cyclin)能活化 CDKs, 而 CDK 抑制物(CDK inhibitors, CKIs)使 CDKs 失活。1995 年, Zhang 等<sup>[6]</sup>在恶变细胞中发现细胞周期蛋白 A-CDK2 的一个伴随蛋白 p45, 是之前从未报道的细胞周期蛋白 A-CDK2 相关蛋白, 因其在很多恶变细胞中有高含量, 并在 S 期表达量最高, 故被命名为 S 期激酶相关蛋白 2 (S-phase kinase-associated protein 2, Skp2)。

研究发现 Skp2 是 SCF 复合物的一个 F-box, SCF 通过与 Skp2 的结合, 靶向作用于 p27、p21 和 p57 等 CKIs 对其进行降解。p27 是哺乳动物细胞 Kip CKIs 家族成员, 众多研究发现 Skp2 与 p27 的泛素化作用相关, 而且 p27 是通过泛素化途径在 G<sub>1</sub> 期被蛋白酶体降解的<sup>[7]</sup>。p27 分子只有在 Thr187 位点磷酸化的情况下才能被 Skp2 特异性识别并被泛素化降解, 同时 Skp2 识别磷酸化的 p27 也需要辅助因子 Cks1(Cdk-associated protein 1)的参与<sup>[8]</sup>。Hara 等<sup>[9]</sup>发现在 Skp2<sup>-/-</sup> 细胞中, p27 在 S 和 G<sub>2</sub> 期有异常的积聚, 这些异常细胞还伴有明显的表型变化, 如核扩大、多倍体的出现和中心体数目增加。同样, Skp2<sup>-/-</sup> 小鼠胚胎成纤维细胞中 S 期 p21 水平明显比野生型细胞高, p21 的降解率在 Skp2 缺失的细胞中显著降低, 表明 Skp2 参与 S 期 p21 的降解<sup>[10]</sup>。此外, Kamura 等<sup>[11]</sup>发现 p57 在 Skp2<sup>-/-</sup> 细胞中难以消除并异常积聚, 而野生型 Skp2 的过度表达促进 p57 的降解。因此, Skp2 通过对 CKIs 的泛素化及降解而促进细胞周期 G<sub>1</sub>/S 转换及 S 期的发展。

### 2.2 多功能蛋白 β-TRCP 对 M 期起点的调控作用

β-TRCP 是 SCF 复合物的一个多功能 F-box, 能针对很多底物进行降解(图 2), 其中包括一些重要的细胞周期调节因子, 如 EMI1/2、WEE1A、CDC25A/B 等。β-TRCP 在进化上相对保守, 只在果蝇、非洲蟾蜍和哺乳动物上发现有不同的突变类型, 哺乳动物的 β-TRCP 为 β-TRCP1 和 β-TRCP2。DSG(X)<sub>2+n</sub>S 结构模体是 β-TRCP 的共有识别序列, 上面的丝氨酸位点通常被特定激酶磷酸化。

β-TRCP 能参与细胞周期调控, β-TRCP1<sup>-/-</sup> 成纤

图2 SCF 与 APC/C 的相似性结构及各自底物蛋白<sup>[3]</sup>

维细胞出现多倍体、中心体复制过量、细胞进程损伤和生长率降低<sup>[12]</sup>。在细胞周期调控中起重要作用的 $\beta$ -TRCP底物有激酶WEE1A和磷酸酶CDC25A,分别正调和负调CDKs的活性。WEE1A在M期起始就被磷酸化,并通过泛素化降解途径降低蛋白质水平,它的降解是CDK1迅速激活的必需条件,以保证细胞能在分裂前迅速激活CDK1<sup>[13]</sup>。在DNA损伤或DNA复制停止时,CDC25A的Ser82位点被细胞周期检查点激酶CHK1和CHK2磷酸化,磷酸化的CDC25A被 $\beta$ -TRCP识别并泛素化。这又说明 $\beta$ -TRCP在控制细胞进入M期的时间点上有着重要的作用,并参与了DNA损伤后的反应<sup>[14]</sup>。

### 2.3 APC/C<sup>CDC20</sup> 促进姐妹染色体分离

染色体蛋白复合物cohesin的作用是在M后期到来之前将姐妹染色单体紧密结合在一起。Separase蛋白能促使cohesin的解离,而它的活性却受到securin的抑制。所以CDC20通过对securin的水解来促使姐妹染色体分离<sup>[15]</sup>。虽然CDC20在细胞处于G<sub>2</sub>期开始表达,到M期达到高峰,但APC/C<sup>CDC20</sup>复合

物的活性却一直受抑制,直到纺锤体与着丝点连接完成才能激活。此过程受纺锤体组装检查点(spindle assembly checkpoint)的监控,它能防止同源染色体的提早分离而导致的染色体数目异常和遗传不稳定性。Mad和Bub是这个监控系统的主要控制者,其中能抑制CDC20的功能有Mad2、BubR1和Bub3,它们都来自有丝分裂检查点复合物(mitotic checkpoint complex, MCC)。当着丝点与纺锤体连接完成,MCC从CDC20上分离,从而促使APC/C<sup>CDC20</sup>复合物激活和姐妹染色体分离<sup>[15]</sup>。

### 2.4 APC/C<sup>CDH1</sup> 对G<sub>1</sub>期的调控作用

CDH1的作用底物有细胞周期蛋白A、细胞周期蛋白B、CDC20、PLK1、aurora A/B、NEK2A、mE2-C、geminin、CDC6、Skp2、SNON、RRR2、TK1、TPX2等(图2)。与CDC20不同的是,CDH1水平在整个细胞周期中相对稳定。CDH1在细胞周期的活性由磷酸化和去磷酸化来调控,细胞周期蛋白-CDK能将CDH1磷酸化,阻止它与APC/C亚单位结合,从而抑制APC/C活性;而CDC14则通过对

CDH1去磷酸化来诱导APC/C活性,从而形成有效的APC/C<sup>CDH1</sup>复合物。

细胞通过对DNA复制和防止再复制的精确控制来维持基因组完整性。CDK依赖的磷酸化能发生在复制前复合体(pre-replication complex, pre-RCs)的组成元件上,从而影响pre-RCs在DNA复制起点的形成。G<sub>1</sub>期是CDK活性的唯一低潮期,对pre-RCs装载到DNA复制起点有重要作用,而APC/C<sup>CDH1</sup>复合物的一个重要作用就是确保CDK的低活性状态。APC/C<sup>CDH1</sup>在G<sub>1</sub>期不仅参与细胞周期蛋白的水解,还能识别Skp2并参与它的蛋白质水解,导致p27、p21和p57等CKIs的积累,从而抑制CDK活性。此外,APC/C<sup>CDH1</sup>还促进细胞周期调节因子geminin的降解,geminin是DNA复制因子CDT1的抑制物,参与pre-RCs的形成<sup>[16]</sup>。因此,APC/C<sup>CDH1</sup>复合物在G<sub>1</sub>期促进pre-RCs的形成,而pre-RCs装载的失调会导致异常细胞的生成。

### 3 SCF和APC/C与肿瘤的关系

#### 3.1 SCF-Skp2调节抑癌基因p27的表达水平

p27被认为是抑癌基因,不仅因其有CKI的活性,且在临床研究发现癌症病人的预后不良与p27水平降低有关<sup>[17, 18]</sup>。在很多类型的人类恶性肿瘤中,p27的表达量通常是降低的。然而,与其他抑癌基因比较,如p53和RB基因,p27基因的突变或缺失在人类肿瘤中极少发生,这说明p27的表达失调由转录后机制调控。Zheng等<sup>[19]</sup>和Sui等<sup>[20]</sup>分别在乳腺癌和卵巢癌中发现Skp2的表达量和p27的表达量呈负相关。Yokoi等<sup>[21]</sup>在非小细胞肺癌中发现Skp2基因大量扩增和过度表达,并与淋巴节的转移有相关性。上述证据都表明Skp2通过调节p27表达水平而在肿瘤的恶性进程中表现出癌基因活性。

#### 3.2 抑癌基因FBW7对癌蛋白的降解作用

FBW7是SCF复合物的一个F-box,作用于一些癌蛋白,包括细胞周期蛋白E、MYC、JUN、Notch1和Notch4等(图2)。FBW7是在秀丽隐杆线虫的lin-12(Notch)信号通路中用遗传筛选的方法发现的一个负调控因子<sup>[22]</sup>。

FBW7对一些癌蛋白的降解有重要作用,因此它被认为是一个抑癌基因。在卵巢癌、乳腺癌、淋巴瘤、结直肠癌中,都曾发现有FBW7基因的突变。细胞周期蛋白E的失调被认为是FBW7降低而导致肿瘤发生的一个主要因素,很多恶性肿瘤中细胞周期蛋

白E表达的增高造成了染色体的易变性<sup>[23]</sup>。然而另一些研究却不支持这个观点,在FBW7突变的肿瘤细胞中细胞周期蛋白E表达不都呈升高趋势<sup>[24]</sup>;在FBW7<sup>-/-</sup>小鼠胚胎中细胞周期蛋白E的表达也并没有发生变化<sup>[25]</sup>。FBW7的另一个重要底物是MYC,它的失调可能对肿瘤发生有重要作用。很多恶性肿瘤中MYC表达水平升高,并影响编码蛋白的稳定性。

不仅是细胞周期蛋白E和MYC的过度表达能使肿瘤发生,FBW7的其他底物也存在这种可能性。很多恶性肿瘤中能检测到野生型Notch、Notch配体和其下游目标的调节失控。Notch1被认为是癌基因Ras、CDC20和CDH1的下游效应器,Weijzen等<sup>[26]</sup>发现Notch1的激活能维持人类Ras转染细胞的新生瘤表型。此外,原癌基因Notch4频繁与小鼠乳腺癌病毒进行整合;JUN癌蛋白作为转录因子API的主要组成部分,在很多类型人类肿瘤细胞中激活。FBW7基因的突变可能导致这些底物分子和其下游分子的失调,从而引起积聚并导致肿瘤发生。

#### 3.3 β-TRCP对肿瘤信号通路的影响

β-TRCP能对β连环蛋白和I-κB泛素化并将其降解,Nakayama等<sup>[12]</sup>发现β-TRCP<sup>-/-</sup>小鼠清除β连环蛋白和I-κB的能力有所降低。因此,β-TRCP异常表达将造成极其复杂的后果:它既激活刺激细胞增殖的Wnt通路,又激活抗细胞凋亡的NF-κB通路。β-TRCP也会发生遗传变异,β-TRCP2第7个WD-40重复区域发生的核苷酸置换已经在胃癌细胞系中被鉴定<sup>[27]</sup>。Gerstein等<sup>[28]</sup>在22例人类前列腺癌样本中检测到2例发生β-TRCP1的变异。以上证据表明了β-TRCP作用的失活导致Wnt信号通路激活和肿瘤的发生。矛盾的是,β-TRCP在一些肿瘤中却高表达,并伴随有胞质和核内β-TRCP1的积聚。Koch等<sup>[29]</sup>发现β-TRCP在肝癌中高表达;结直肠癌中β-TRCP1 mRNA和蛋白水平与正常组织比较也是增高的<sup>[30]</sup>。然而,β-TRCP过度表达引起的NF-κB通路激活可能对肿瘤发生更为重要。胰腺癌细胞系中NF-κB的激活伴随有β-TRCP1水平的升高,而用RNA干扰方法对β-TRCP1的抑制则减弱了NF-κB的活性和药物抗性<sup>[31]</sup>。Kudo等<sup>[32]</sup>在β-TRCP转基因小鼠乳腺上皮组织中发现导管增生和上皮细胞增殖,并与β-TRCP1活性升高有关,最终导致肿瘤细胞的生成。这些发现证明了不论是β-TRCP1的上调或下调造成的β-TRCP1表达紊乱,都能导致肿瘤的发生。

#### 3.4 APC/C<sup>CDH1</sup>功能异常促进肿瘤的发展

APC/C<sup>CDH1</sup>复合物能在G<sub>1</sub>期对有丝分裂非CDK依赖性激酶实行下调,如 aurora A、PLK1 和 NEK2A。Aurora A 在 G<sub>2</sub> 期和 M 期积聚,参与中心体复制和纺锤体装配。研究发现, aurora A 在食道癌<sup>[33]</sup>、膀胱癌<sup>[34]</sup>和胰腺癌<sup>[35]</sup>等多种人类肿瘤中表达升高。PLK1 是 PLKs 激酶家族最具有特征性的成员之一,它同样在多种肿瘤中高表达,并成为预后不良的标志。NEK2 是人类细胞中心体的核心元件,有两个剪接变体 NEK2A 和 NEK2B, NEK2 在有丝分裂起始通过对其他连接元件的磷酸化来实现中心体的分离。NEK2 在众多恶性肿瘤中的异常表达也证明了 APC/C<sup>CDH1</sup> 复合物功能失调影响非 CDK 依赖性激酶的含量,并促使肿瘤的发展。

### 3.5 APC/C<sup>CDC20</sup> 能影响遗传稳定性

CDC20 的主要靶蛋白是 securin,它在人类乳腺癌和结直肠癌中过度表达<sup>[36,37]</sup>; Hagting 等<sup>[38]</sup>发现 APC/C<sup>CDC20</sup> 复合物对 securin 水解的阻滞作用导致了培养细胞的基因组不稳定性。另一方面,缺乏 securin 的细胞由于分裂后期异常而丢失同源染色体,进而影响了染色体的遗传稳定性<sup>[39]</sup>。所以 securin 的过度表达或缺乏都可能导致姐妹染色体分离出错和染色体缺失,如果依赖 CDC20 的蛋白质水解作用失调,那就可能导致细胞染色体异常,甚至肿瘤的发生。

## 4 小结

大量研究表明, SCF 和 APC/C 连接酶复合物在细胞周期进程中发挥了重要的作用,而它们的失调会导致细胞周期调节紊乱和肿瘤的发生。然而,对 SCF 和 APC/C 的调节机制的研究尚在发展之中,还有很多问题有待于解决。如它们在细胞周期进程中激活的时段和作用的时期各不相同,但又能有有条不紊地发挥各自功能。而且,一些证据发现 SCF 和 APC/C 是密切联系并相互影响的,它们之间存在相互调控的回路<sup>[40,41]</sup>,但目前这些回路的调控方式还不清晰。虽然这两个连接酶复合物的结构和组成成分已经不再神秘,但对于为什么存在如此大量的底物蛋白以及底物蛋白如何被识别还知之甚少。SCF 和 APC/C 参与的泛素-蛋白酶体途径在细胞周期进程中调节 DNA 复制的分子机制,以及细胞周期调控有关的肿瘤致病

机制也将成为今后的研究热点。此外,蛋白酶体抑制剂和特异性泛素酶类抑制剂能作为新兴的抗肿瘤药物,而此类药物的开发也需要进一步探索这两个泛素连接酶在细胞周期调控中的分子机制。

## 参考文献(References)

- [1] Ciechanover A *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 1981, **78**: 761
- [2] Hershko A *et al.* *J Biol Chem*, 1983, **258**: 8206
- [3] Nakayama KI *et al.* *Nat Rev Cancer*, 2006, **6**: 369
- [4] Zhang N *et al.* *Nature*, 2002, **416**: 703
- [5] Burton JL *et al.* *Genes Dev*, 2001, **15**: 2381
- [6] Zhang H *et al.* *Cell*, 1995, **82**: 915
- [7] Carrano AC *et al.* *Nat Cell Biol*, 1999, **1**: 193
- [8] Ganoth D *et al.* *Nat Cell Biol*, 2001, **3**: 321
- [9] Hara T *et al.* *J Biol Chem*, 2001, **276**: 48937
- [10] Bornstein G *et al.* *J Biol Chem*, 2003, **278**: 25752
- [11] Kamura T *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100**: 10231
- [12] Nakayama K *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100**: 8752
- [13] Watanabe N *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**: 4419
- [14] Busino L *et al.* *Nature*, 2003, **426**: 87
- [15] Jallepalli PV *et al.* *Cell*, 2001, **105**: 445
- [16] Tanaka E *et al.* *Clin Cancer Res*, 2005, **11**: 1827
- [17] Galizia G *et al.* *J Surg Oncol*, 2006, **93**: 241
- [18] Traub F *et al.* *Breast Cancer Res Treat*, 2006, **99**: 185
- [19] Zheng WQ *et al.* *Steroids*, 2005, **70**: 770
- [20] Sui L *et al.* *Oncol Rep*, 2006, **15**: 765
- [21] Yokoi S *et al.* *Am J Pathol*, 2004, **165**: 175
- [22] Hubbard EJ *et al.* *Genes Dev*, 1997, **11**: 3182
- [23] Rajagopalan H *et al.* *Nature*, 2004, **428**: 77
- [24] Mao JH *et al.* *Nature*, 2004, **432**: 775
- [25] Tsunematsu R *et al.* *J Biol Chem*, 2004, **279**: 9417
- [26] Weijzen S *et al.* *Nat Med*, 2002, **8**: 979
- [27] Saitoh T *et al.* *Int J Oncol*, 2001, **18**: 959
- [28] Gerstein AV *et al.* *Genes Chromosomes Cancer*, 2002, **34**: 9
- [29] Koch A *et al.* *Clin Cancer Res*, 2005, **11**: 4295
- [30] Ougolkov A *et al.* *J Natl Cancer Inst*, 2004, **96**: 1161
- [31] Muerkoster S *et al.* *Cancer Res*, 2005, **65**: 1316
- [32] Kudo Y *et al.* *Mol Cell Biol*, 2004, **24**: 8184
- [33] Tanaka E *et al.* *Clin Cancer Res*, 2005, **11**: 1827
- [34] Tseng YS *et al.* *Cancer Lett*, 2006, **241**: 93
- [35] Li D *et al.* *Clin Cancer Res*, 2003, **9**: 991
- [36] Ogbagabriel S *et al.* *Mod Pathol*, 2005, **18**: 985
- [37] Hlubek F *et al.* *Br J Cancer*, 2006, **94**: 1672
- [38] Hagting A *et al.* *J Cell Biol*, 2002, **157**: 1125
- [39] Jallepalli PV *et al.* *Cell*, 2001, **105**: 445
- [40] Margottin-Goguet F *et al.* *Dev Cell*, 2003, **4**: 813
- [41] Bashir T *et al.* *Nature*, 2004, **428**: 190

## The Structure and Function of SCF and APC/C

Lin-Hai Shen, Jia-Ping Chen<sup>1</sup>, Li-Hong Xu\*

(Department of Biochemistry and Genetics, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

**Abstract** The cyclin-dependent kinases (CDKs) is a driving force of the cell cycle, and the activities of CDKs are controlled by the ubiquitin-proteasome pathway (UPP) through proteolysis of key regulators such as cyclins and CDK inhibitors. Two ubiquitin ligases, the Skp1-Cul1-F-box protein (SCF) complex and the anaphase-promoting complex/cyclosome (APC/C), are responsible for the specific ubiquitylation of many regulators in cell cycle. Deregulation of the proteolytic system might result in uncontrolled proliferation, genomic instability and cancer. In this review, the structures of these two ubiquitin ligases and their functions in mechanisms of cell cycle control and cancer were summarized.

**Key words** SCF; APC/C; cell cycle; cancer

Received: December 11, 2006 Accepted: April 24, 2007

This work was supported by the Scientific Research Foundation, School of Medicine, Zhejiang University

<sup>1</sup>College of Food Science and Technology, Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070, China

\*Corresponding author. Tel/Fax: 86-571-88208265, E-mail: xulihong@zju.edu.cn