

# F-box蛋白家族在肿瘤发生中的作用

杨杨 李淑晶\* 伍会健\*

(大连理工大学生命科学与技术学院, 大连 116024)

**摘要** SCF(Skp1-Cullin1-F-box)复合体是一类泛素E3连接酶, F-box蛋白是构成SCF复合体的亚基之一, 在泛素蛋白酶体途径(ubiquitin-proteasome pathway, UPP)中介导SCF复合体特异性的识别底物。SCF复合体通过降解特定底物在多种细胞进程中发挥关键调节作用, 如细胞增殖、细胞周期进程、转录和细胞凋亡等。F-box蛋白参与的蛋白降解过程的失调会导致肿瘤的发生, 所以可针对F-box蛋白进行癌症药物的设计。该文主要对F-box蛋白家族的结构特征和它们在肿瘤发生中的功能进行了系统阐述, 为其将来作为药物靶点应用于癌症临床治疗提供理论基础。

**关键词** F-box; SCF复合体; 泛素E3连接酶; 肿瘤发生

## The Function of F-box Protein Family in Tumorigenesis

Yang Yangyang, Li Shujing\*, Wu Huijian\*

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

**Abstract** SCF (Skp1-Cullin1-F-box) complex is a kind of E3 ubiquitin ligase. F-box proteins, one of the subunits that constitute the SCF complexes, mediate the substrate recognition specificity of SCF complex in the ubiquitin-proteasome pathway. Many cell processes, such as cell proliferation, cell-cycle progression, transcription and cell apoptosis, can be regulated by SCF complex through the degradation of specific substrates. The dysregulation of the protein degradation mediated by F-box proteins has been recognized to be closely related to tumorigenesis, so we can design the anticancer drugs targeting F-box proteins. In this review, we summarize the structure characteristics of F-box proteins and try to elucidate the role of F-box proteins in tumorigenesis. This review may provide a new theoretical basis on cilinical treatment of cancer and F-box protein-targeted drug design.

**Keywords** F-box; SCF complex; E3 ubiquitin ligase; tumorigenesis

泛素-蛋白酶体途径是哺乳动物细胞中迄今为止研究的最重要的、最具有选择性的蛋白质降解途径, 对于胞内错误折叠蛋白的降解以及关键生理进程具有重要的调节作用。该过程是一个涉及到泛素激活酶(ubiquitin-activating enzyme, E1)、泛素结合酶(ubiquitin-conjugating enzyme, E2)和泛素连接酶(ubiquitin ligase, E3)的三步级联反应(图1)<sup>[1]</sup>。在ATP存在的条件下, E1酶激活一个泛素分子, 然后将泛

素分子转移到E2酶上, 携带泛素分子的E2酶与携带底物的E3酶相互作用, 在E3酶的作用下泛素分子被转移到靶蛋白上, 最后靶蛋白被26S蛋白酶体识别并被降解。大量证据表明, 泛素E3连接酶的失调通常和肿瘤的发生和发展存在紧密的联系。泛素E3连接酶主要分为两大家族: 与E6AP C末端同源的E3连接酶(homologous to E6AP C terminus E3 ligase, HECT E3 ligase)和具有RING-finger结构的E3连接酶(RING

收稿日期: 2015-04-20 接受日期: 2015-06-03

国家自然科学基金(批准号: 31171353、31301159)资助的课题

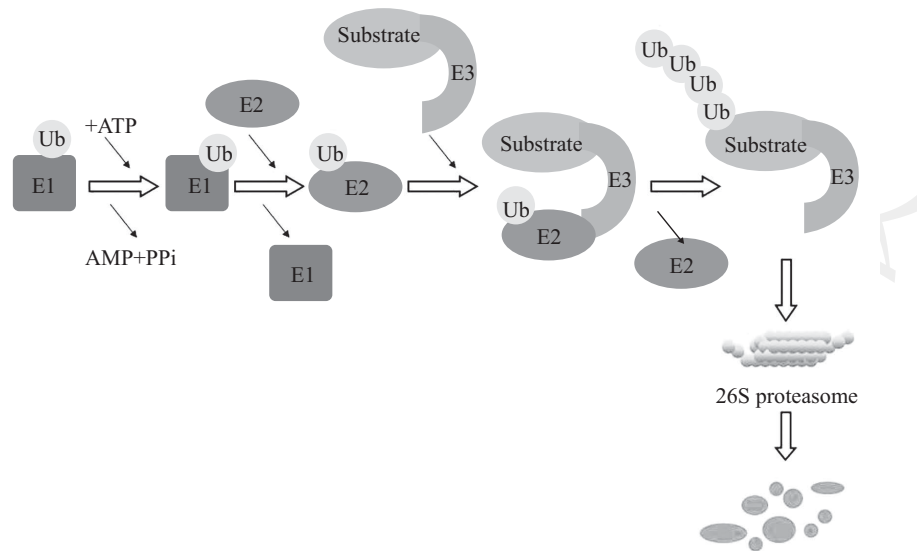
\*通讯作者。Tel: 0411-84706105, E-mail: lsj@dlut.edu.cn; Tel: 0411-84706105, E-mail: wuhj@dlut.edu.cn

Received: April 20, 2015 Accepted: June 3, 2015

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31171353, 31301159)

\*Corresponding authors. Tel: +86-411-84706105, E-mail: lsj@dlut.edu.cn; Tel: +86-411-84706105, E-mail: wuhj@dlut.edu.cn

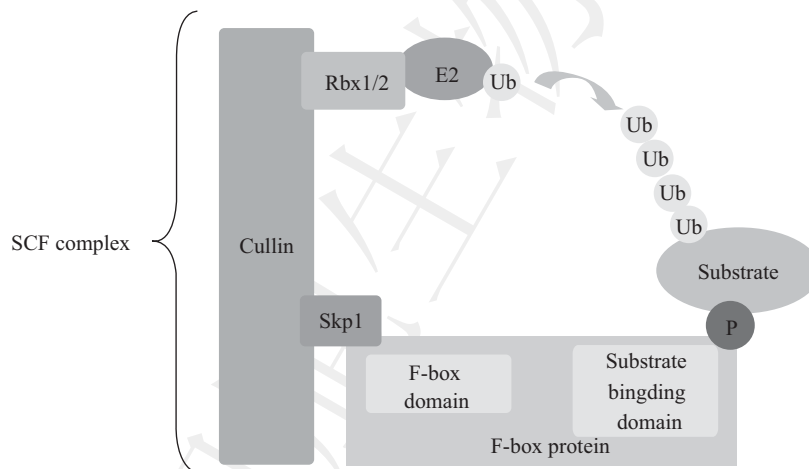
网络出版时间: 2015-07-31 11:11:15 URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20150731.1111.001.html>



Ub: 泛素分子。  
Ub: ubiquitin.

图1 底物蛋白的泛素过程(根据参考文献[1]修改)

Fig.1 A schematic illustration of ubiquitination process of a given protein (modified from reference [1])



P: 磷酸分子; Ub: 泛素分子。  
P: phosphate molecular; Ub: ubiquitin.

图2 SCF复合物的亚基构成

Fig.2 Subunits of SCF complexes

finger E3 ligase), 前者在哺乳动物中有61种, 后者种类多达1 000种。SCF(Skp1-Cullin1-F-box)复合体属于泛素E3连接酶的RING-finger家族, 由4个亚基组成, 包括一个骨架蛋白Cullin1、招募E2酶的RING-finger蛋白Rbx1/2(RING-box protein 1/2)、连接F-box蛋白的衔接蛋白S期激酶相关蛋白1(S phase kinase associated protein 1, SKP1)以及一个F-box蛋白(图2)。F-box蛋白是构成SCF复合体的关键组分, 主要介导底物的识别和招募。

F-box结构域最早发现于1996年<sup>[2]</sup>, 并且该结构域非常保守, 在酵母、线虫、果蝇、人体以及一些

植物和原生动物中均发现具有经典F-box结构域蛋白存在。早期的研究已经证实, F-box在细胞周期调节中发挥不可或缺的作用, 近些年也证实F-box蛋白同肿瘤发生过程息息相关。本文对现在研究比较成熟的F-box蛋白及其在肿瘤发生过程中的作用作一综述。

### 1 F-box蛋白的结构和分类

迄今为止, 人类中已经鉴定出的F-box蛋白达69种, 它们均包含一段由40个氨基酸构成的F-box结构域和一个底物结合结构域。F-box结构域通常

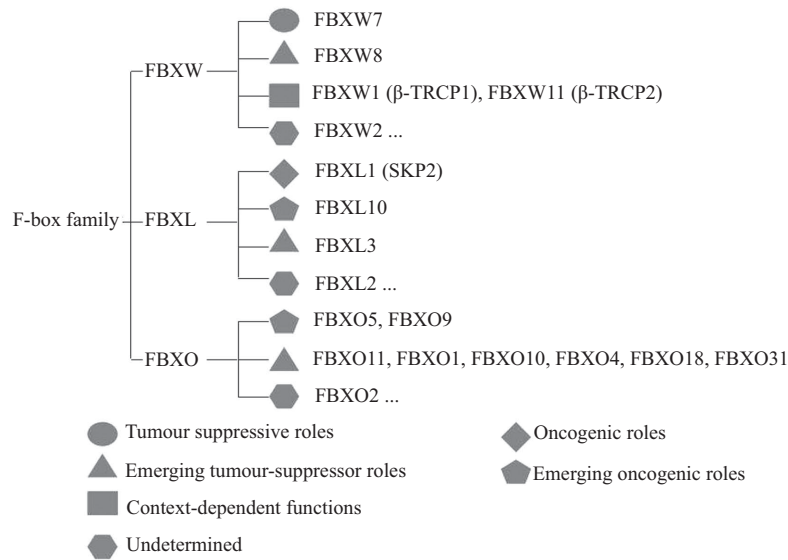


图3 F-box蛋白家族成员

Fig.3 The family members of F-box proteins

位于蛋白N端,与SCF复合体的衔接蛋白SKP1相结合;底物结合结构域通常位于蛋白C端,介导F-box蛋白特异性识别底物分子(图2)。根据F-box蛋白底物结合结构域的不同,可将其分为三个亚家族(图3): (1)FBXW(F-box and WD repeat-containing protein)亚家族,包含WD40底物结合结构域,有10个成员,包括FBXW1[又称 $\beta$ -TRCP1(beta-transducin repeat containing protein 1)]、FBXW7、FBXW11(又称 $\beta$ -TRCP2)等; (2)FBXL(F-box and leucine-rich repeat protein)亚家族,包含富含亮氨酸重复基序(leucine-rich repeats, LRR)的底物结合结构域,有22个成员,包括FBXL1[又称SKP2(S-phase kinase-associated protein 2)]、FBXL3、FBXL21等; (3)FBXO(F-box only protein)亚家族,包含其他基序,比如Kelch repeats或是富含脯氨酸基序,有37个成员,如FBXO1(又称cyclin F)、FBXO5、FBXO42等,它们包含多种还没有被完全表征的结构域。

SCF可以通过F-box蛋白结合许多种类的蛋白底物,使其泛素化并降解,从而调节多种细胞进程。F-box蛋白通过识别底物中特定的降解决定子序列来结合底物,这种相互作用通常需要底物的翻译后修饰,如磷酸化、甲基化、乙酰化或糖基化。如 $\beta$ -TRCP在发挥作用时,识别的降解决定子的保守序列为D-pS-G-X-X-pS(X代表任意氨基酸),其中两个丝氨酸位点需要被磷酸化<sup>[3]</sup>; T细胞受体 $\alpha$ 链的降解决定子发生在糖基化后FBXO6才能与其结合<sup>[4]</sup>。但

F-box蛋白也可识别未经修饰的降解决定子,最近有研究发现,FBXO1可以识别未经翻译后修饰的110 kDa大小的中心体蛋白(centrosomal protein of 110 kDa, CP110)<sup>[5]</sup>和二磷酸核糖核苷还原酶亚基M2(ribonucleoside-diphosphate reductase subunit M2, RRM2)<sup>[6]</sup>,并介导它们的降解。

## 2 F-box蛋白在肿瘤中的作用

### 2.1 肿瘤抑制作用

研究发现,一些F-box蛋白可以作为肿瘤抑制子发挥作用,比如FBXW7是一个研究比较成熟的肿瘤抑制子,随着对F-box蛋白的不断研究,还发现一些可能具有肿瘤抑制作用的F-box蛋白,如FBXW8、FBXO11和FBXO1等(图3)。

**2.1.1 FBXW7发挥肿瘤抑制作用** FBXW7是一个研究的比较成熟的肿瘤抑制子,人*Fbxw7*基因位于4q32染色体上,从不同转录起始位点起始转录可以表达三种FBXW7蛋白亚型:FBXW7 $\alpha$ 、FBXW7 $\beta$ 和FBXW7 $\gamma$ 。FBXW7 $\alpha$ 在人体组织中广泛表达,定位于细胞核;FBXW7 $\beta$ 主要表达于大脑和胸腺,定位于胞质;FBXW7 $\gamma$ 主要存在于心脏和骨骼肌中,定位于核仁。由于FBXW7 $\alpha$ 在体内分布广泛,可以介导大部分的FBXW7的底物的降解反应<sup>[7]</sup>,所以,FBXW7 $\alpha$ 被认为是主要降解FBXW7底物的亚型。

大多数FBXW7的靶蛋白都包含一个磷酸化基序(I/L-I/L/P-T/S-X-X-S/T/E),称为Cdc4磷酸降解决

因子(Cdc4 phospho-degron, CPD)<sup>[8]</sup>。FBXW7的底物大部分是涉及到多种细胞进程的调节子。研究发现,它可以通过促进各种癌蛋白的降解来发挥肿瘤抑制的功能,如cyclin E、Notch、c-Jun和c-Myc、Mcl 1、mTOR等。此外,近些年研究证实,在低氧条件下,低氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )也可以作为FBXW7底物蛋白,被特异性降解。HIF-1 $\alpha$ 是一种重要的转录因子,可以介导细胞的低氧应答,在低氧条件下可以激活多种靶基因表达,促进癌细胞恶化和肿瘤微环境的血管生成。胞内HIF-1 $\alpha$ 的蛋白水平受到其自身翻译后修饰的调节,在正常氧条件下,氧依赖的脯氨酰羟化酶2(oxygen-dependent prolyl hydroxylases 2, PHD2)催化HIF-1 $\alpha$ 蛋白氧依赖性降解(oxygen-dependent degradation, ODD)结构域内的402和564位点脯氨酸发生羟基化反应,促进了HIF-1 $\alpha$ 同泛素E3连接酶VHL(Von Hippel-Lindau disease tumor suppressor)的结合,进而导致其发生泛素化降解。而在低氧条件下,GSK3 $\beta$ (glycogen synthase kinase-3  $\beta$ )催化HIF-1 $\alpha$  ODD结构域内551、555、589位点的丝氨酸发生磷酸化作用,FBXW7特异性识别这些磷酸化位点后,同HIF-1 $\alpha$ 发生相互作用,在低氧条件下发挥泛素E3连接酶活性介导HIF-1 $\alpha$ 的泛素化降解。在人卵巢癌中过表达FBXW7不仅可以降低HIF-1 $\alpha$ 的蛋白水平,也显著抑制了HIF-1 $\alpha$ 介导的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)信号通路的激活,进一步抑制了卵巢癌细胞的增殖和迁移<sup>[9]</sup>。

此外,在多种人癌症中均可检测到FBXW7的突变体,人类癌症中将近6%都有FBXW7突变,最常见的错义突变发生在R465、R479和R505位点上<sup>[10]</sup>,在T细胞急性淋巴白血病(T-ALL)(30%)和胆管细胞癌(35%)中的突变频率比较高。并且,在其他癌症,如子宫内膜癌、胃癌、膀胱、结直肠癌和前列腺癌中也检测到*Fbxw7*的突变和缺失。这些证据都表明了FBXW7的肿瘤抑制功能。

**2.1.2 其他可能具有肿瘤抑制作用的F-box蛋白** 这里介绍了三种研究发现可能具有肿瘤抑制作用的F-box蛋白,FBXW8、FBXO11和FBXO1。研究发现,FBXW8可发挥肿瘤抑制子的功能,它可以对一些癌蛋白进行调节,如可以通过促进cyclin D1的降解<sup>[11]</sup>抑制肿瘤细胞的增殖,然而,在小鼠胚胎成纤维细胞中,cyclin D1的降解不依赖FBXW8<sup>[12]</sup>,说明

这种作用具有细胞依赖性;最近发现,胰岛素受体底物(insulin receptor substrate 1, IRS1)蛋白水平也受到FBXW8的调节,它是胰岛素和类胰岛素生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)受体信号通路中的关键组分,其自身蛋白水平除了受转录和翻译水平的影响外,也受到自身蛋白稳定性的影响。研究表明,mTORC2(mammalian target of rapamycin complex 2)可以通过调节FBXW8的稳定性和亚细胞定位从而促进IRS1的泛素化降解。具体的机制为,在胰岛素刺激条件下,mTORC2介导FBXW8 Ser86的磷酸化,增加了FBXW8自身的稳定性,并且这种磷酸化作用同时介导了FBXW8转移到胞质。mTORC1介导IRS1 S302、S632、S635位点的磷酸化,FBXW8特异性识别被磷酸化的IRS1,促进了IRS1泛素化降解。这种磷酸化作用是激活FBXW8泛素E3连接酶活性所必需的,因此,当mTORC2功能丧失或被抑制时,FBXW8无法发挥对IRS1的降解作用。mTORC2协同FBXW8发挥对IRS1的负反馈调节,从而抑制了胞内IGF信号通路的过度激活,增加了正常细胞对胰岛素的耐受,对维持细胞的正常代谢、抑制癌变具有重要的调节作用<sup>[13]</sup>。但是在不同的细胞环境中,FBXW8的功能发挥需要复杂的调节机制,对FBXW8在肿瘤抑制中作用的分子机制还有待进一步研究。

FBXO11是FBXO亚家族的一个成员,一些研究发现,它可能具有肿瘤抑制作用。它可以促使癌蛋白BCL-6(B-cell lymphoma 6 protein)发生泛素化,从而促进BCL-6的降解。在弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)中,常伴随BCL-6高表达,目前研究证实,造成BCL-6高表达的原因主要涉及其自身启动子过表达以及转录起始位点的移位,而其他涉及BCL-6高表达的具体分子机制一直没有确定。Duan等<sup>[14]</sup>研究证实,在DLBCL细胞中,BCL-6可被FBXO11特异性识别而后被降解。在DLBCL中,*Fbxo11*基因通常是缺失或突变的,当过表达FBXO11时,FBXO11促进了BCL-6的降解从而抑制了细胞生长并促进了细胞凋亡。

FBXO1位于中心体和细胞核,它除了包含F-box结构域外还包含cyclin结构域,与cyclin A的氨基酸序列具有很大的相似性。它在细胞周期中出现周期性变化:在S期积累,G<sub>2</sub>期达到峰值,在细胞周期进入分裂期时消失<sup>[15]</sup>,然而它不像其他细胞周

期蛋白, FBXO1的降解不依赖于泛素蛋白酶体途径, 它的降解机制目前还不清楚。缺失*Fbxo1*的小鼠胚胎成纤维细胞的细胞周期的倍增时间减少, 延迟了细胞从静止状态再次进入细胞周期的时间, 这些都表明, FBXO1在细胞周期中的重要作用<sup>[16]</sup>。现在发现的FBXO1作为泛素E3连接酶发挥功能的识别底物有三个: CP110、NuSAP1(nucleolar and spindle-associated protein 1)和RRM2(ribonucleotide reductase family member 2), FBXO1可以通过降解CP110从而抑制中心体的复制来控制基因组的稳定性<sup>[5]</sup>; RRM2调节了dNTP的平衡, 对DNA的复制和修复很重要, FBXO1通过降解被CDK磷酸化的RRM2来维持dNTP的稳态<sup>[6]</sup>; NuSAP1是一个细胞周期调节的微管结合蛋白, 在染色体聚集和分离及有丝分裂纺锤体的组织中发挥作用, FBXO1可以通过降解NuSAP1使基于微管的化疗细胞敏感化, 从而有助于肿瘤的治疗<sup>[17]</sup>。最近发现, FBXO1在肝癌中表达很低, 与较差的预后有关, 表明FBXO1在肝癌中的下调可以作为一个预后标记<sup>[18]</sup>。

除上述几种F-box蛋白具有肿瘤抑制作用外, 还有一些F-box蛋白也可能具有肿瘤抑制作用, 如FBXL3、FBXO4、FBXO10、FBXO18及FBXO31等, 但对它们的研究还不深入, 仍需进一步研究继续发现它们在肿瘤发生中的作用。

## 2.2 促癌作用

人F-box蛋白家族成员庞大, 与上面介绍的具有肿瘤抑制作用的F-box蛋白不同, 还有一些F-box蛋白具有促癌作用, 如研究较多的癌蛋白FBXL1和可能具有促癌作用的FBXL10、FBXO5等(图3)。

**2.2.1 FBXL1发挥促癌作用** FBXL1(又称SKP2)是FBXL亚家族的一个成员, 包含四个明显的结构域: 一个位于N末端的降解结构域(destruction domain, D-box), 维持SKP2的蛋白稳定性; 一个核定位信号(nuclear localization signal, NLS); 一个F-box结构域; 一个C端LRR序列, 负责识别底物。

研究发现, SKP2可以调节许多细胞周期调节子的泛素化降解, 有证据表明, *SKP2*<sup>-/-</sup>小鼠的p27蛋白水平上升<sup>[19]</sup>, 并且在许多人肿瘤和胚胎干细胞中, SKP2的表达量与p27的表达呈负相关, 说明SKP2可以发挥泛素E3连接酶的功能促进肿瘤抑制子p27的降解, p27在被SKP2识别时需要187位苏氨酸的磷酸化, 此外, p27的泛素化还需要CK亚基1(cyclin-

dependent kinase subunit 1, CDKS1), 它通过与SKP2结合从而增加了p27与SKP2的亲合力, 当CKS1缺失时, SKP2与p27不能结合<sup>[20-21]</sup>。除p27外, SKP2的底物还有p21、p57、TOB1、包含Ras相关结构域的蛋白1(ras association domain family 1, RASSF1)、成视网膜细胞瘤样蛋白2(retinoblastoma-like 2, RBL2)和FOXO1等, p21、p27和p57可以抑制细胞周期进程, RBL2可以阻止细胞分裂, FOXO1是一个促进细胞凋亡的转录因子, SKP2可以对它们进行调节, 表明它在许多细胞进程中都发挥重要的作用, 从而对肿瘤的发生进行调节, 在此过程中, FOXO1需要被Akt激酶磷酸化后它才能与FOXO1结合<sup>[22-23]</sup>。

越来越多研究表明, SKP2在人癌症中具有致癌作用, 在肿瘤抑制蛋白p19<sup>Arf</sup>或Pten缺乏时, *Skp2*基因敲除小鼠肿瘤发生的概率明显降低<sup>[24]</sup>; 在小鼠前列腺中过表达SKP2后导致前列腺增生、发育不良和前列腺癌的发生。大规模生物信息学检测表明, SKP2的蛋白水平在多种癌症中呈现高表达状态, 包括淋巴瘤、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、黑色素瘤和鼻咽癌。SKP2的表达水平与人肝癌肿瘤的大小相关; 过表达SKP2的乳腺癌、胃癌和黑色素瘤病人有不良的预后, 表明SKP2在人多种癌症中可作为生物指标的潜能。

**2.2.2 其他可能具有促癌作用的F-box蛋白** FBXO42[又称JFK(just one F-box and Kelch domain-containing protein)]在N-端包含一个F-box结构域, 该结构域下游有一个Kelch结构域(Kelch-domain), JFK可以形成SCF复合物发挥作用。该蛋白在心脏和骨骼肌中表达最多, 在胎盘、肝脏、胰腺中也有表达, 在脑、肺和肾中表达最低, 分子量约77 kDa。近年来, 有研究发现, JFK可能会作为促癌蛋白在肿瘤发生中发挥作用<sup>[25]</sup>。Sun等<sup>[25]</sup>发现, p53被CSN相关激酶[CSN(COP9 signalsome)-associated kinase]磷酸化后可被SCF<sup>JFK</sup>识别, 其中Kelch结构域是JFK和p53相互作用所必需的, SCF<sup>JFK</sup>促进了p53的泛素化和蛋白酶体途径降解。随后, 研究又发现, *JFK*是p53下游的一个靶基因, 说明JFK和p53之间存在一个反馈调节<sup>[26]</sup>。此外, 也有研究报道, SCF<sup>JFK</sup>也可以介导生长抑制子4(inhibitor of growth 4, ING4)泛素化并降解, ING4可以作为肿瘤抑制子在细胞周期调控、细胞凋亡、衰老、DNA修复、血管生成和细胞迁移中发挥作用, 它既可以作为激活子激活I $\kappa$ B, 也可以作为泛素E3连

接酶, 靶向NF- $\kappa$ B的亚基RelA(p65)使其泛素化并降解从而下调NF- $\kappa$ B信号通路, 研究发现, SCF<sup>JFK</sup>可以使ING4在K65A、K112A和K114A三个位点发生泛素化, 促进了ING4的降解, 从而增强NF- $\kappa$ B信号通路, 促进了乳腺癌的血管生成和转移<sup>[27]</sup>, 癌细胞系与正常细胞相比呈现出高表达水平的JFK。这些发现都表明, JFK可能会作为促癌蛋白在肿瘤发生中发挥作用。

FBXO5作为APC/C(anaphase-promoting complex, APC)的一个内源抑制子发挥作用。在病理上, 认为FBXO5在人癌症中具有促癌作用, 比如, 在p53阴性的细胞中, 过表达FBXO5后导致细胞增殖速度加快、细胞染色体组异常和基因组的不稳定, 说明FBXO5可以不依赖p53而促进肿瘤的发生<sup>[28]</sup>。另外, FBXO5的表达水平同肿瘤的恶性程度以及死亡率有关, 其在恶性肿瘤中表达水平很高, 例如, 在高致死性的卵巢癌组织中可明显检测到FBXO5高蛋白水平。从生化角度看, FBXO5可以通过稳定具有促癌活性的APC/C的泛素化底物控制细胞周期的进程, 比如cyclin A、cyclin B或分离酶抑制蛋白(securin); BCR-ABL融合癌蛋白提高了FBXO5的稳定性, 在慢性粒细胞白血病细胞中促进了细胞增殖。这些证据证明, FBXO5可以促进肿瘤的发生。

此外, 还有研究发现, FBXO9也可能具有促癌的功能, 还需进一步研究来确定它们的功能。

### 2.3 FBXW1和FBXW11在癌症中发挥的功能具有细胞依赖性

FBXW1和FBXW11是人体中 $\beta$ -TRCP的两种同系物, 由两个不同的基因编码, 结构上只在N-端存在显著的序列差异。它们通过识别底物中磷酸化的保守序列(DpSGxxpS)与底物发生相互作用, 可以根据特定的肿瘤类型和胞内环境的不同发挥相反的作用。现在鉴定出的 $\beta$ -TRCP1/2的底物不仅包括肿瘤抑制子, 如I $\kappa$ B、FOXO3、p53, 也包括癌蛋白, 如 $\beta$ -catenin, 所以 $\beta$ -TRCP1/2即可作为肿瘤抑制子发挥作用, 同时在特定的组织环境中还可以具有促癌作用。现在鉴定出的 $\beta$ -TRCP1/2底物还包括细胞周期调节子Emi1、Cdc25A、Wee1A、cyclin D1和BTG, 涉及细胞迁移的转录因子Snail, 以及一些细胞凋亡蛋白Mcl-1、BimEL、PDCD4和Pro-caspase-3等。

已有研究发现, 在过表达 $\beta$ -TRCP1/2时可以促进肿瘤的形成。Kudo等<sup>[29]</sup>发现, 人 $\beta$ -TRCP1在小

鼠乳腺上皮细胞中的表达促进了细胞的增殖, 而且38%的小鼠患上乳腺癌、卵巢癌和子宫癌; 在小鼠表皮细胞中,  $\beta$ -TRCP2的选择诱导表达促进了皮肤的炎症反应, 表明了 $\beta$ -TRCP2具有潜在的促癌作用。除此之外, 在一些肿瘤样本中也检测到 $\beta$ -TRCP1/2的过表达, 如在结肠癌组织中检测到 $\beta$ -TRCP1在mRNA和蛋白水平高表达, 同时在胰腺癌和胚胎细胞瘤组织中也检测到 $\beta$ -TRCP1的高表达; 在多种人肿瘤组织中检测到高水平的 $\beta$ -TRCP2, 如前列腺癌、乳腺癌和胃癌。这些发现说明,  $\beta$ -TRCP1/2的过表达在人癌症中是一个常见的趋势。这些证据表明,  $\beta$ -TRCP1/2具有促癌作用。

然而, 在一些肿瘤中也发现了 $\beta$ -TRCP1/2的突变, Saitoh等<sup>[30]</sup>在胃癌中发现了 $\beta$ -TRCP的WD-40结构域的突变(F462S), 这个突变提高了 $\beta$ -catenin的稳定性从而通过超活化的Wnt信号通路促进了肿瘤的发生; 接着在胃癌中还发现了五个 $\beta$ -TRCP基因的错义突变(A99V、H342Y、H425Y、C206Y和G260E), 存在这些突变的组织中, 都检测到 $\beta$ -catenin的高表达, 这些证据说明了 $\beta$ -TRCP1/2的肿瘤抑制作用。

现在的研究还不能确定 $\beta$ -TRCP1/2到底是癌蛋白还是肿瘤抑制子, 多数状况下, 它们可能作为癌蛋白发挥作用, 但在特定的细胞环境或组织中也可能具有肿瘤抑制的作用, 因此 $\beta$ -TRCP1/2在肿瘤中的作用有待进一步研究。

## 3 F-box蛋白作为治疗靶点

针对F-box蛋白的促癌或肿瘤抑制的作用, 可将其作为治疗靶点应用于癌症的预防和治疗中。比如, 癌蛋白SKP2, 现在已经通过高通量筛选技术开发出了一些小分子抑制剂来抑制SKP2的泛素E3连接酶活性, 这些小分子可发挥诱导细胞凋亡和阻滞细胞周期的作用<sup>[31]</sup>; 最近, 通过计算机技术识别出一种小分子抑制子“skpins”, 阻止了SKP2介导的p27的降解, 从而导致p27的积累, 使肿瘤细胞的细胞周期停止在G<sub>1</sub>或G<sub>2</sub>/M期<sup>[32]</sup>。此外有研究发现, 癌细胞在缺失FBXW7后, 对紫杉醇和ABT-737的抵抗能力增强了<sup>[33]</sup>, 所以根据上调FBXW7可以逆转肿瘤细胞耐药的特性, 可针对诱导FBXW7活性的研究进行癌症药物的设计。因此, 以理论研究为基础, 针对F-box家族蛋白的靶向抗癌药物设计, 有望成为解决肿瘤临床治疗的一大突破。

## 参考文献 (References)

- 1 Nakayama K, Inakayama K. Ubiquitin ligases: Cell-cycle control and cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6(5): 369-81.
- 2 Bai C, Sen P, Hofmann K, Ma L, Goebel M, Harper J W, *et al.* SKP1 connects cell cycle regulators to the ubiquitin proteolysis machinery through a novel motif, the F-box. *Cell* 1996; 86(2): 263-74.
- 3 Frescas D, Pagano M. Deregulated proteolysis by the F-box proteins SKP2 and  $\beta$ -TrCP: Tipping the scales of cancer. *Nat Rev Cancer* 2008; 8(6): 438-49.
- 4 Yoshida Y, Tokunaga F, Chiba T, Iwai K, Tanaka K, Tai T. Fbs2 is a new member of the E3 ubiquitin ligase family that recognizes sugar chains. *J Biol Chem* 2003; 278(44): 43877-84.
- 5 D'Angiolella V, Donato V, Vijayakumar S, Saraf A, Florens L, Washburn MP, *et al.* SCFCyclin F controls centrosome homeostasis and mitotic fidelity through CP110 degradation. *Nature* 2010; 466(7302): 138-42.
- 6 D'Angiolella V, Donato V, Forrester FM, Jeong YT, Pellacani C, Kudo Y, *et al.* Cyclin F-mediated degradation of ribonucleotide reductase M2 controls genome integrity and DNA repair. *Cell* 2012; 149(5): 1023-34.
- 7 Grim JE, Knoblaugh SE, Guthrie KA, Hagar A, Swanger J, Hespelt J, *et al.* Fbw7 and p53 cooperatively suppress advanced and chromosomally unstable intestinal cancer. *Mol Cell Biol* 2012; 32(11): 2160-7.
- 8 Welcker M, Clurman BE. FBW7 ubiquitin ligase: A tumour suppressor at the crossroads of cell division, growth and differentiation. *Nat Rev Cancer* 2008; 8(2): 83-93.
- 9 Cassavaugh JM, Hale SA, Wellman TL, Howe AK, Wong CL, Lounsbury KM. Negative regulation of HIF-1 $\alpha$  by an FBW7-mediated degradation pathway during hypoxia. *J Cell Biochem* 2011; 112(12): 3882-90.
- 10 Crusio KM, King B, Reavie LB, Aifantis I. The ubiquitous nature of cancer: the role of the SCFFbw7 complex in development and transformation. *Oncogene* 2010; 29(35): 4865-73.
- 11 Okabe H, Lee SH, Phuchareon J, Albertson DG, McCormick F, Tetsu O. A critical role for FBXW8 and MAPK in cyclin D1 degradation and cancer cell proliferation. *PLoS One* 2006; 1(1): e128.
- 12 Kanie T, Onoyama I, Matsumoto A, Yamada M, Nakatsumi H, Tateishi Y, *et al.* Genetic reevaluation of the role of F-box proteins in cyclin D1 degradation. *Mol Cell Biol* 2011; 32(3): 590-605.
- 13 Kim SJ, DeStefano MA, Oh W J, Wu C, Vega-Cotto NM, Finlan M, *et al.* mTOR complex 2 regulates proper turnover of insulin receptor substrate-1 via the ubiquitin ligase subunit Fbw8. *Mol Cell* 2012; 48(6): 875-87.
- 14 Duan S, Cermak L, Pagan JK, Rossi M, Martinengo C, di Celle PF, *et al.* FBXO11 targets BCL6 for degradation and is inactivated in diffuse large B-cell lymphomas. *Nature* 2012; 481(7379): 90-3.
- 15 Fung TK, Siu WY, Yam CH, Lau A, Poon RY. Cyclin F is degraded during G<sub>2</sub>-M by mechanisms fundamentally different from other cyclins. *J Biol Chem* 2002; 277(38): 35140-9.
- 16 Tetzlaff MT, Bai C, Finegold M, Wilson J, Harper JW, Mahon K A, *et al.* Cyclin F disruption compromises placental development and affects normal cell cycle execution. *Mol Cell Biol* 2004; 24(6): 2487-98.
- 17 Emanuele MJ, Elia AE, Xu Q, Thoma CR, Izhar L, Leng Y, *et al.* Global identification of modular cullin-RING ligase substrates. *Cell* 2011; 147(2): 459-74.
- 18 Fu J, Qiu H, Cai M, Pan Y, Cao Y, Liu L, *et al.* Low cyclin F expression in hepatocellular carcinoma associates with poor differentiation and unfavorable prognosis. *Cancer Sci* 2013; 104(4): 508-15.
- 19 Suzuki S, Fukasawa H, Misaki T, Togawa A, Ohashi N, Kitagawa K, *et al.* The amelioration of renal damage in Skp2-deficient mice canceled by p27 Kip1 deficiency in Skp2<sup>-/-</sup> p27<sup>-/-</sup> mice. *PLoS One* 2012; 7(4): e36249.
- 20 Spruck C, Strohmaier H, Watson M, Smith A P, Ryan A, Krek W, *et al.* A CDK-independent function of mammalian Cks1: Targeting of SCFSkp2 to the CDK inhibitor p27Kip1. *Mol Cell* 2001; 7(3): 639-50.
- 21 Ganoth D, Bornstein G, Ko TK, Larsen B, Tyers M, Pagano M, *et al.* The cell-cycle regulatory protein Cks1 is required for SCFSkp2-mediated ubiquitinylation of p27. *Nat Cell Biol* 2001; 3(3): 321-4.
- 22 Huang H, Regan KM, Wang F, Wang D, Smith DI, van Deursen JM, *et al.* Skp2 inhibits FOXO1 in tumor suppression through ubiquitin-mediated degradation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(5): 1649-54.
- 23 Wang H, Cui J, Bauzon F, Zhu L. A comparison between Skp2 and FOXO1 for their cytoplasmic localization by Akt1. *Cell Cycle* 2010; 9(5): 1021-2.
- 24 Lin HK, Chen Z, Wang G, Nardella C, Lee SW, Chan CH, *et al.* Skp2 targeting suppresses tumorigenesis by Arf-p53-independent cellular senescence. *Nature* 2010; 464(7287): 374-9.
- 25 Sun L, Shi L, Li W, Yu W, Liang J, Zhang H, *et al.* JFK, a Kelch domain-containing F-box protein, links the SCF complex to p53 regulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(25): 10195-200.
- 26 Sun L, Shi L, Wang F, Huangyang P, Si W, Yang J, *et al.* Substrate phosphorylation and feedback regulation in JFK-promoted p53 destabilization. *J Biol Chem* 2011; 286(6): 4226-35.
- 27 Yan R, He L, Li Z, Han X, Liang J, Si W, *et al.* SCF JFK is a bona fide E3 ligase for ING4 and a potent promoter of the angiogenesis and metastasis of breast cancer. *Genes Dev* 2015; 29(6): 672-85.
- 28 Lehman NL, Verschuren EW, Hsu JY, Cherry AM, Jackson PK. Overexpression of the anaphase promoting complex/cyclosome inhibitor Emi1 leads to tetraploidy and genomic instability of p53-deficient cells. *Cell Cycle* 2006; 5(14): 1569-73.
- 29 Bhatia N, Demmer TA, Sharma AK, Elcheva I, Spiegelman VS. Role of  $\beta$ -TRCP ubiquitin ligase receptor in UVB mediated responses in skin. *Arch Biochem Biophys* 2011; 508(2): 178-84.
- 30 Kim CJ, Song JH, Cho YG, Kim YS, Kim SY, Nam SW, *et al.* Somatic mutations of the  $\beta$ -TrCP gene in gastric cancer. *Apmis* 2007; 115(2): 127-33.
- 31 Chen Q, Xie W, Kuhn D J, Voorhees P M, Lopez-Girona A, Mendy D, *et al.* Targeting the p27 E3 ligase SCFSkp2 results in p27- and Skp2-mediated cell-cycle arrest and activation of autophagy. *Blood* 2008; 111(9): 4690-9.
- 32 Wu L, Grigoryan AV, Li Y, Hao B, Pagano M, Cardozo TJ. Specific small molecule inhibitors of Skp2-mediated p27 degradation. *Chem Biol* 2012; 19(12): 1515-24.
- 33 Inuzuka H, Shaik S, Onoyama I, Gao D, Tseng A, Maser R S, *et al.* SCFFBW7 regulates cellular apoptosis by targeting MCL1 for ubiquitylation and destruction. *Nature* 2011; 471(7336): 104-9.