

DOI:10. 3872/j. issn. 1007-385X. 2017. 04. 018

· 综 述 ·

## Cullin7 泛素连接酶在恶性肿瘤发生、发展中的作用

### The role of Cullin7 ubiquitin ligase in carcinogenesis and progression of malignant tumor

李玉苗<sup>1,2</sup>, 付杰军<sup>1,2</sup> (1. 广西医科大学转化医学研究中心; 2. 长寿与老年相关疾病省部共建教育部重点实验室, 南宁 530021)

**[摘要]** Cullin7 (Cul7) 作为核心支架蛋白与 ROC1、Skp1 和 Fbxw8 一起构成 SCF (Skp1-Cullin-F-box) E3 泛素连接酶复合物。Cul7 是对人和小鼠生长发育具有重要调控作用的基因。Cul7 对细胞转化、p53 活性调节、细胞衰老以及细胞凋亡的调控作用, 说明其具有癌基因的特征。Cul7 在乳腺癌、肺癌、肝癌、胰腺癌、卵巢癌等多种恶性肿瘤中高表达, 通过参与细胞转化和抑制细胞凋亡等机制促进肿瘤的发生发展。本文就最近几年 Cul7 在恶性肿瘤发生发展中的作用及机制的研究进行综述。

**[关键词]** Cullin7; 肿瘤; 泛素连接酶; P53; 细胞凋亡

**[中图分类号]** R730. 2; R730. 43

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2017)04-0417-05

泛素介导的蛋白质降解途径异常与肿瘤的发生密切相关。蛋白酶体抑制剂硼替佐米 (bortezomib) 已经用于治疗多发性骨髓瘤和淋巴瘤<sup>[1]</sup>。E3 泛素连接酶对靶蛋白的特异性识别起关键作用。Cullin-RING E3 连接酶介导许多参与细胞周期、DNA 修复、信号转导和细胞凋亡等细胞重要生物过程蛋白的降解。Cullin 蛋白是 Cullin-Ring E3 连接酶复合物的核心支架蛋白, 许多研究表明, Cullin 蛋白和肿瘤发生发展密切相关<sup>[2]</sup>。目前已经发现 8 种人类 Cullin 蛋白, 即 Cul1、Cul2、Cul3、Cul4A、Cul4B、Cul5、Cul7 泛和 Cul9 (PARC)<sup>[3-5]</sup>。其中, Cullin7 (Cul7) 是 Cul 蛋白家族中发现研究较晚的一员<sup>[6]</sup>, 人 Cul7 基因突变会导致 3-M 矮小综合征。而最近几年越来越多的研究发现 Cul7 在多种肿瘤组织中高表达, 并与病人不良预后和恶性发展密切相关。

### 1 Cul7 的结构和功能

Cul7 (以前称 KIAA0076) 由 1698 个氨基酸组成, 其编码基因位于人类 6 号染色体短臂 (6p21.1)。Cul7 基因高度保守, 在人的全身组织中几乎都有表达, 在人的肌肉, 胎盘和胎儿的肾里检测到高表达。除了 Cul 蛋白家族都有的 CH 结构域以外, Cul7 还包含有 CPH、DOC 以及 BH3 等特殊结构域。Cul7 通过 CH 结构域可与 ROC1 和 Skp1-Fbxw8 复合物一起构成 SCF 类的 E3 泛素连接酶复合物<sup>[7]</sup>。Cul7 不能与 Skp1 直接结合, 而只能与 Skp1-Fbxw8 复合物结合。Fbxw8 是目前发现唯一能与 Cul7 结合的 F-盒蛋白。Cul7 可以通过 Skp1-Fbxw8 与 Cul1 结合形成异二聚体复合物, 可能具有促进 Cul1 泛素

化修饰底物蛋白的作用<sup>[8]</sup>。目前发现能与 Cul7 直接结合的蛋白有 p53<sup>[9]</sup>、SV40 大 T 抗原<sup>[10]</sup>、Cul9 (PARC)<sup>[11]</sup>、OBSL1 (Obscurin-like protein 1) 和卷曲螺旋结构蛋白 8 (Coiled-coil domain containing 8, CCDC8)<sup>[12]</sup>。依赖 Cul7-Skp1-Fbxw8 泛素连接酶复合物降解的底物蛋白包括细胞周期蛋白 CyclinD1<sup>[13]</sup>、胰岛素受体底物-1 (Insulin receptor substrate 1, IRS-1)<sup>[14]</sup>、造血干细胞激酶 1 (Hematopoietic progenitor kinase 1, HPK1)<sup>[15]</sup>、高尔基体外周膜蛋白 p65 (GRASP65)<sup>[16]</sup> 和类人猿特异性基因 (TBC1D3) 蛋白<sup>[17]</sup> 等。自从 2002 年发现 Cul7 具有泛素连接酶活性以来, 人们陆续发现 Cul7 在细胞转化、细胞周期、细胞衰老和细胞凋亡的调控中发挥着重要作用<sup>[8]</sup>。基因敲除小鼠模型和人类遗传疾病模型的研究表明 Cul7 对人和小鼠的胚胎和胎盘发育具有重要作用<sup>[18,19]</sup>。Arai 等<sup>[18]</sup> 发现基因敲除的杂合子 Cul7 +/- 小鼠可育, 直到 6 个月和野生型小鼠比较没有显著性的表型差, 但基因敲除的纯合子 Cul7-/- 小鼠胎盘发育缺陷, 胎儿在妊娠后期发育迟缓, 出生时发生肺不张呼吸衰竭致死。基因敲除 Fbxw8 的小鼠具有与基因敲除 Cul7 小鼠相同的表

**[基金项目]** 国家自然科学基金 (No. 81201669, 81560483); 广西自然科学基金 (2014GXNSFCA118009)。Project supported by The National Natural Science Foundation of China (No. 81201669, 81560483), and the Natural Science Foundation of Guangxi (No. 2014GXNSFCA118009)

**[作者简介]** 李玉苗 (1990 -), 女, 河北石家庄人, 硕士研究生, 主要从事肿瘤生物学研究, E-mail: 1034072946@qq.com

**[通信作者]** 付杰军 (1978 -), 男, 博士, 副研究员, 硕士生导师。主要从事肿瘤生物学研究, E-mail: fujiejun@126.com

型。人类 Cul7 基因可以发生多个位点突变, 导致以出生前后发育迟缓为特征的常染色体隐性遗传的 3-M 矮小综合征或雅库特矮小综合征<sup>[19]</sup>。探索 Cul7 对生长发育以及肿瘤发生发展的调控作用, 将有助于解释胚胎发育和胎盘发育相关的疾病的发病机理。

## 2 Cul7 与肿瘤的关系

研究<sup>[20,21]</sup>证实 Cul 蛋白家族与肿瘤的发生、发展密切相关, 但它们并不是传统意义上的促癌基因或抑癌基因, 它们主要通过影响相关底物蛋白稳定性来调控细胞内复杂的信号通路, 进而促进肿瘤形成或者抑制肿瘤生长。

通过 *in silico* 分析微阵列数据发现 Cul7 mRNA 在非小细胞肺癌高表达, 并且 Cul7 的高表达与病人预后差呈正相关<sup>[22]</sup>。免疫组化的方法检测了 Cul7 在 39 例肺癌及其相邻正常组织的表达, 发现 Cul7 仅在正常组织的一小部分上皮细胞的胞质有较弱的表达; 而在肺癌组织中大部分细胞为 Cul7 表达阳性, 并且表达比相对应的正常组织细胞强。Cul7 在肺癌细胞的胞质、胞核都有表达, 但在细胞核显示更强的表达信号<sup>[23]</sup>。原发性肝细胞癌 (Hepatocellular Carcinoma, HCC) 是常见恶性肿瘤, 引起 HCC 的危险因素很多, 我国乙型肝炎病毒感染是引起 HCC 的主要原因。大量流行病学研究发现代谢综合征如非酒精性脂肪肝病引起的肝纤维化或肝硬化与 HCC 发生相关, 成为发达国家引起 HCC 的常见的病因。

Cul7 参与了代谢综合征相关的 HCC 的发生。通过基因组杂交实验比较分析了 20 例代谢综合征相关的 HCC 患者, 发现肝癌患者染色体异常扩增的位点在 6 号染色体的 6p21. 1, 而 Cul7 是位于染色体 6p21. 1 的基因; HCC 组织在 6p21. 1 的扩增中与正常组织比较, Cul7 mRNA 水平显著增加, 而与其结构相似的 PARC 没有显著变化。免疫组化染色发现 Cul7 在 20 例 HCC 组织中有 11 例在肿瘤细胞核里高表达<sup>[24]</sup>。免疫印迹和免疫组化方法检测 34 例肝癌组织及其对应邻近正常组织, 发现 Cul7 在肝癌组织高表达。并且比较了 15 例转移和 19 例未转移的肝癌组织中 Cul7 的表达, 发现 Cul7 主要在细胞核里表达, 且在转移的肝癌组织 Cul7 的表达较强, Cul7 高表达与肝癌患者预后差正相关<sup>[25]</sup>。免疫印迹和免疫组化方法检测了 Cul7 在 39 例乳腺癌组织的表达, 发现 Cul7 主要表达在乳腺癌细胞核里, 与正常对照组织比较, Cul7 在乳腺癌组织呈现较强阳性信号的表达<sup>[26]</sup>。观察 120 例卵巢上皮癌 Cul7 mRNA 和蛋白的表达结果显示, 与对照组织相比, Cul7 在卵巢上皮癌高表达, 并且 Cul7 高表达与卵巢上皮癌临床分期、淋巴结转移以及不良预后密切相关<sup>[27]</sup>。造血干细胞激酶 1 (HPK1) 在正常胰腺管中表达, 但在超过 95% 的胰腺癌病人中表达缺失。研究发现在胰腺癌中 HPK1 蛋白主要通过泛素-蛋白酶体通路特异性快速降解, 而目前发现 HPK1 依赖泛素化降解的 E3 连接酶是 Cul7-Fbxw8 泛素连接酶复合物<sup>[28]</sup>。

表 1 Cul7 与恶性肿瘤发生发展相关

Tab. 1 Cul7 is associated with malignant tumors

肿瘤	Cul7 表达	调控机制
乳腺癌	免疫印迹和免疫组化显示正常组织 26 例没有 Cul7 表达或弱表达, 39 例乳腺癌组织 Cul7 表达在乳腺癌细胞核里	Cul7 通过下调 p53 促进癌细胞的增殖和侵袭能力 <sup>[26]</sup>
肺癌	免疫组化显示正常肺粘膜和小部分上皮细胞的胞质中 Cul7 不表达或弱表达, 肿瘤组织中 Cul7 在胞质胞核中都有表达, 但胞核强于胞质	Cul7 通过上调 N-Cadherin 和 Vimentin, 下调 E-Cadherin 和 $\alpha$ -Cadherin 促进细胞发生 EMT 转化进而增强细胞的迁移侵袭能力 <sup>[22-23]</sup>
肝细胞癌	定量 PCR 检测 34 对肝细胞癌与毗邻正常组织的比对结果显示, 91% 的肝细胞癌组织中 Cul7 的表达明显高于毗邻正常组织	Cul7 可能通过靶向降解 CyclinD1 促进细胞增殖, 减少细胞凋亡 <sup>[25]</sup>
肝细胞癌代谢综合征	免疫组化显示 20 例肝细胞代谢综合征病人的标本中有 11 例存在 Cul7 核内高表达	Cul7 的下调能够抑制癌细胞的迁移和侵袭能力 <sup>[13]</sup>
上皮性卵巢癌	定量 PCR 检测 10 例病人卵巢癌组织与正常卵巢上皮组织的比对结果显示, Cul7 在肿瘤组织中高表达, 并且阳性表达率是正常组织的 2. 1-8. 4 倍 Cul7 通过下调 p53 的表达来促进癌细胞的增殖和侵袭能力 <sup>[27]</sup>	

### 3 Cul7 促进肿瘤发生发展的分子机制

#### 3.1 Cul7 参与细胞转化

猿猴病毒 40 大 T 抗原(simian virus 40 large T antigen, SV40 LT)是 DNA 多瘤病毒科的家族成员,它能诱导 DNA 损伤破坏基因组完整性,促使细胞致癌性转化和永生化。SV40 大 T 抗原的细胞可以结合并抑制一些抑癌蛋白如 p53 和成视网膜细胞瘤蛋白(retinoblastoma protein, pRb),导致细胞周期紊乱,使细胞不受控制地进行分裂。研究表明,SV40 大 T 抗原 N-端 69-83 的氨基酸残基是与 Cul7 相结合的区域,可与 Cul7 结合使其生长抑制特性失活,诱导细胞转化。若 SV40 大 T 抗原的 N-端 69-83 的氨基酸残基突变,虽然 SV40 大 T 抗原仍可以结合 p53 和 pRb,但在 Cul7 存在的情况下,N-端 69-83 突变的 SV40 大 T 抗原不能使小鼠胚胎成纤维细胞(MEFs)增殖,而野生型的 SV40 大 T 抗原仍具有促进细胞转化作用<sup>[10]</sup>。

#### 3.2 Cul7 抑制细胞凋亡促进细胞生长

Cul7 可能是一个抗凋亡基因,它通过 p53 依赖和非 p53 依赖的方式抑制细胞凋亡,促进肿瘤细胞的增殖。细胞内 p53 水平及活性受到转录、翻译和翻译后水平及亚细胞定位等多方面的调控。通过核磁共振谱技术(NMR)研究发现 p53 可以直接和 Cul7 的 CPH 保守结构域靶向结合,从而抑制了 p53 的转录活性,但当 Cul7 的 CPH 结构域发生突变无法与 p53 结合时,p53 活性恢复。目前,尚无实验直接证明 Cul7 E3 泛素连接酶能够多聚泛素化降解 p53。Cul7 仅能引起 p53 的单或双泛素化,Cul7 可能通过与 p53 结合形成多聚体抑制它的转录活性及细胞内定位,而另一 E3 连接酶鼠双微粒体蛋白 2(mouse double minute 2, MDM2)能促使 p53 多聚泛素化后降解<sup>[9]</sup>。目前,Cul7 对 p53 蛋白水平的调控在不同细胞存在较大争议<sup>[8]</sup>。通过 RNAi 抑制细胞 Cul7 表达或 Cul7 基因敲除小鼠 MEFs 细胞中,均检测不到 p53 蛋白的累积。但在成神经细胞瘤 SHEP 细胞中抑制 Cul7 的表达,p53 蛋白上调。最近的研究报道在乳腺癌、肺癌细胞 RNAi 抑制 Cul7 表达,也检测到 p53 蛋白水平增加,但这些研究并未证明是由于 Cul7 直接多聚泛素化 p53 诱导其降解,具体原因尚不清楚。当 Cul7 过表达时,它可以通过 p53 依赖的方式抑制 C-Myc 以及 N-Myc 诱导的成神经细胞瘤 SHEP 细胞凋亡。依托泊甙诱导细胞 DNA 损伤后,Cul7 mRNA 水平表达增加并通过 p53 依赖的方式抑制依托泊甙诱导的细胞凋亡<sup>[9,22,29]</sup>。但在

Cul7 的早期研究中,过表达 Cul7 促进 NIH3T3 细胞凋亡,这一作用受 BH3 结构域完整性的调节。在骨肉瘤细胞 U2OS 转入突变的 Cul7(1152 stop)能抵抗 MG-132 和依托泊甙诱导的细胞凋亡<sup>[30]</sup>。

在乳腺癌细胞 HCC1937 中过表达 CUL7 或在 BT474 中敲低 Cul7,细胞增殖、迁移和侵袭能力增强或受到抑制,并且发现 HCC1937 细胞过表达 Cul7 时 p53 以及下游的 p21、p27 表达降低<sup>[26]</sup>。CUL7 也可以促进肺癌细胞的增殖、迁移和侵袭,而且当肺癌细胞中下调 CUL7 时,p53 以及下游的 p27、p21 表达增高<sup>[23]</sup>。CyclinD1 是细胞周期 G1 期到 S 期的一个重要周期蛋白,受翻译后调节。Fbxw8 能够介导 MAPK 激酶作用的 CyclinD1 泛素化,前提是 CyclinD1 残基 T286 磷酸化。在多种不同细胞中都证实,T286 转换为丙氨酸或 RNAi 抑制 Fbxw8、Cull1 或 Cul7 均能稳定 CyclinD1 从而阻滞细胞周期进程。在肝癌细胞 HepG2 和 SKHep-1 中发现 Cul7 靶向降解 CyclinD1。Cul7 泛素化降解 CyclinD1 可能在肝脏代谢综合征相关的肝癌发生过程发挥重要作用<sup>[24]</sup>。关于 Cul7 是抗凋亡基因还是促凋亡基因需要在不同的细胞类型中进一步解析。现在一般认为 Cul7 可以抑制细胞凋亡、促进细胞增殖,在肿瘤发生发展过程中具有重要作用。

#### 3.3 Cul7 参与细胞衰老过程

胰岛素受体底物-1(IRS-1)通过与胰岛素受体及胰岛素样生长因子-1(IGF-1)受体结合而介导的信号转导,与糖代谢及生长发育密切相关。Xu 等发现 IRS-1 依赖 Cul7 泛素连接酶降解。受体活化后,IRS-1 多个酪氨酸残基磷酸化,然后被 SH2(Src homology 2)接头蛋白招募进而激活下游 Akt(通过 PI3K)和 RAS/MEK/ERK(通过 Grb2/SOS)通路。Fbxw8 和 Cul7 失活或缺失都能导致 IRS-1 蛋白的累积。Cul7 E3 连接酶通过 mTOR 依赖的方式介导 IRS-1 蛋白降解,提示 Cul7 是 mTOR/IRS-1 负反馈调节中的重要调节因子,稳定调节 PI3K 活性和大量持续激活的 mTOR/S6K 活性。在 Cul7<sup>-/-</sup>小鼠胎儿成纤维细胞(MEFs)中发现了 IRS-1 蛋白累积和 IRS-1 下游通路 Akt 及 MEK/ERK 持续激活的现象。然而,尽管激活了这些分裂原的信号通路,Cul7<sup>-/-</sup>小鼠的成纤维细胞生长缓慢,停滞在 G1 期的细胞数增加,并且 Cul7<sup>-/-</sup>小鼠的成纤维细胞表现为肿瘤抑制因子 P16 上调、pRb 低磷酸化活性状态和 β-半乳糖苷酶水平增高等细胞衰老的特征<sup>[13]</sup>。最近也有研究发现 SV40 大 T 抗原能够与 Cul7 C-端的 1391-1698 氨基酸残基相结合,破坏 Cul7 对 IRS-1

的泛素化降解功能,致使 IRS-1 下游信号通路活性增强<sup>[30]</sup>。

### 3.4 Cul7 与细胞基因组稳定性

DNA 损伤修复是维持基因组稳定性的关键,而维持基因组稳定性因子的缺失,可造成基因组稳定性受损、基因突变、致癌基因或其他肿瘤抑制基因突变积累,进而诱发癌症的发生。Cul7、OBSL1、CCDC8 以及 Fbxw8 构成 3M 复合体基因。研究发现 Cul7、OBSL1 和 CCDC8 基因的突变是导致 3M 综合征和其他生长阻滞综合征的主要原因,同时发现 OBSL1 从转录水平调节 Cul7 的表达,而 CCDC8 主要影响 Cul7 的中心体定位功能,当敲低 Cul7 或 OBSL1 时不会影响微管中心体定位功能,主要导致微管动力学异常,细胞对微管损伤敏感;而且敲低 Cul7 或 OBSL1 能够显著增强肺癌细胞(NCI-H1155)对非毒性剂量(10nM)紫杉醇的敏感性,使细胞发生前中期阻滞有丝分裂紊乱。Cul9 是 3M 复合体基因通路的下游分子,而 Cul9 是肿瘤抑制基因,在结构上与 Cul7 高度同源,均可与 p53 直接结合。当敲低 Cul9 时可以逆转敲低 Cul7 和 OBSL1 导致的微管动力学异常和有丝分裂紊乱<sup>[12]</sup>。Survivin 基因是至今发现最强的凋亡抑制基因,研究者发现 Cul9 能够泛素化降解 Survivin 蛋白,而 Cul7 能够抑制 Cul9 对 Survivin 蛋白的泛素化降解,敲低 Cul7 使 Survivin 蛋白水平降低,过表达 Survivin 又能逆转敲低 Cul7 导致的微管动力学和有丝分裂功能异常<sup>[11]</sup>。从这些结果中可以看出 3M 复合体-Cul9-Survivin 通路在保持微管和基因组完整性以及肿瘤的发生发展中具有重要作用,而在肿瘤发生中的具体机制还有待于进一步的研究。

### 3.5 Cul7 促进肿瘤转移

转移是恶性肿瘤最重要的特征之一,是影响肿瘤患者治疗效果和导致死亡的重要原因。许多研究发现 Cul7 的表达与肿瘤转移密切相关。通过划痕实验、侵袭实验发现干扰 Cul7 表达能抑制绒毛膜癌、卵巢癌、肝癌、乳腺癌等细胞的侵袭、迁移,而 Cul7 过表达则能促进肿瘤细胞的侵袭、迁移。Cul7 能引起绒毛膜癌细胞 JEG3 上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)。Cul7 过表达使转录因子 ZEB1 和 Slug 表达上调,抑制 E-cadherin 的表达,细胞的迁移侵袭能力增强<sup>[32]</sup>。最近,在肝癌细胞中发现 Cul7 通过引起 EMT 促进肿瘤细胞的侵袭、迁移。Cul7 在肝癌浸润型细胞(HCCLM3、SUN886 和 SNU423)表达比非浸润型细胞(HepG2、Huh7)强。在 SUN886 干扰 Cul7 的表达,上皮标志性分子 E-cadherin、 $\beta$ -catenin

表达增加,而间质标志性分子 N-cadherin、Vimentin 表达降低。而在 HepG2 过表达 Cul7 则结果相反<sup>[25]</sup>。有研究认为在乳腺癌细胞 Cul7 通过下调 P53 蛋白水平促进细胞的侵袭。在 BT474 乳腺癌细胞中干扰 Cul7 抑制了细胞的侵袭和迁移,而同时干扰 Cul7 和 p53 则可以逆转干扰 Cul7 对肿瘤细胞侵袭和迁移的抑制<sup>[26]</sup>。以上研究结果表明 Cul7 促进肿瘤的侵袭转移,但依赖 Cul7 泛素化降解的新底物蛋白的发现还有待于进一步的研究。

## 4 展望

综上所述,Cul7 在肺癌<sup>[22-23]</sup>、肝癌<sup>[25]</sup>、乳腺癌<sup>[26]</sup>、卵巢癌<sup>[27]</sup>等多种恶性肿瘤中高表达,参与肿瘤的发生发展,并与临床分期以及预后密切相关。Cul7 能与 SV40 大 T 抗原直接结合参与细胞转化;与 P53 结合抑制 P53 的活性而促进细胞生长;通过 mTOR 依赖的方式介导 IRS-1 蛋白降解参与细胞衰老;与 OBSL1、CCDC8 和 Cul9 结合在维持微管和基因组稳定性发挥重要作用。但 Cul7 在肿瘤发生发展的分子调控机制还不清楚。Cul7 在正常组织广泛表达,且主要表达在胞质。而免疫组化的结果显示 Cul7 主要在肿瘤细胞核里表达,进入细胞核里的 Cul7 有何生物学作用还不清楚。Cul7 是否能够泛素化降解 p53 也存在争议。此外,人们还发现敲低 Cul7 可以增加紫杉醇类药物的敏感性,促进肿瘤侵袭转移,但具体机制还需要进一步研究。因此深入研究 Cul7 的作用机制及其在肿瘤治疗中的作用,将为肿瘤的诊断和分子靶向治疗开拓新的思路。

## [参考文献]

- [1] NIKESITCH N, TAO C, LAI K, et al. Predicting the response of multiple myeloma to the proteasome inhibitor Bortezomib by evaluation of the unfolded protein response[J]. *Blood Cancer J*, 2016, 6:e432-. DOI:10.1038/bcj.2016.40.
- [2] LEE J, ZHOU P. Cullins and cancer[J]. *Genes Cancer*. 2010, 1(7): 690-699. DOI:10.1177/194760190382899.
- [3] ZHENG N, ZHOU Q, WANG Z, et al. Recent advances in SCF ubiquitin ligase complex: clinical implications[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1866(1): 12-22. DOI:10.1016/j.bbcan.2016.05.001.
- [4] KITAGAWA K, KITAGAWA M. The SCF-type E3 ubiquitin ligases as cancer targets[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2016, 16(2): 119-129.
- [5] SARIKAS A, HARTMANN T, PAN Z Q. The cullin protein family[J]. *Genome Biol*, 2011, 12(4):220. DOI:10.1186/gb-2011-12-4-220.
- [6] ZHANG N X, LIU Q, NIE J Y, et al. Research progress of Cul7 gene and the correlation between Cul7 and breast cancer[J].

- Guide China Med, 2016, 14(3): 34-35. DOI: 10. 15912/j.cnki. gocm. 2016. 03. 024.
- [ 7 ] DIAS D C, DOLIOS G, WANG R, et al. CUL7: A DOC domain-containing cullin selectively binds Skp1? Fbx29 to form an SCF-like complex[ J ]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002, 99(26): 16601-6. DOI:10. 1073/pnas. 252646399.
- [ 8 ] SARIKAS A, XU X, FIELD L J, et al. The cullin7 E3 ubiquitin ligase: a novel player in growth control[ J ]. Cell Cycle, 2008, 7(20):3154-61. DOI:10. 4161/cc. 7. 20. 6922.
- [ 9 ] ANDREWS P, HE Y J, XIONG Y. Cytoplasmic localized ubiquitin ligase cullin 7 binds to p53 and promotes cell growth by antagonizing p53 function[ J ]. Oncogene, 2006, 25(33): 4534-4548. DOI:10. 1038/sj. onc. 1209490.
- [ 10 ] KASPER J S, KUWABARA H, ARAI T, et al. Simian virus 40 large T antigen's association with the CUL7 SCF complex contributes to cellular transformation[ J ]. J Virol, 2005, 79(18): 11685-11692. DOI:10. 1128/JVI. 79. 18. 11685-11692. 2005.
- [ 11 ] LI Z, PEI X H, YAN J, et al. CUL9 mediates the functions of the 3M complex and ubiquitylates survivin to maintain genome integrity [ J ]. Mol Cell, 2014, 54(5): 805-819. DOI:10. 1016/j. molcel. 2014. 03. 046.
- [ 12 ] YAN J, YAN F, LI Z, et al. The 3M complex maintains microtubule and genome integrity[ J ]. Mol Cell, 2014, 54(5): 791-804. DOI:10. 1016/j. molcel. 2014. 03. 047.
- [ 13 ] PARADIS V, ALBUQUERQUE M, MEBARKI M, et al. Cullin7: a new gene involved in liver carcinogenesis related to metabolic syndrome[ J ]. Gut, 2013, 62(6): 911-919. DOI: 10. 1136/gutjnl-2012-302091.
- [ 14 ] XU X, SARIKAS A, DIAS-SANTAGATA D C, et al. The CUL7 E3 ubiquitin ligase targets insulin receptor substrate 1 for ubiquitin-dependent degradation[ J ]. Mol Cell, 2008, 30(4): 403-414.
- [ 15 ] WANG H, CHEN Y, LIN P, et al. The CUL7F-box and WD repeat domain containing 8 ( CUL7Fbxw8 ) ubiquitin ligase promotes degradation of hematopoietic progenitor kinase 1 [ J ]. J Biol Chem, 2014, 289(7): 4009-4017. DOI: 10. 1074/jbc. M113. 520106.
- [ 16 ] LITTERMAN N, IKEUCHI Y, GALLARDO G, et al. An OBSL1-Cul7Fbxw8 ubiquitin ligase signaling mechanism regulates Golgi morphology and dendrite patterning[ J ]. PLoS Biol, 2011, 9(5): 1-21. DOI:10. 1371/journal. pbio. 1001060.
- [ 17 ] KONG C, SAMOVSKI D, SRIKANTH P, et al. Ubiquitination and degradation of the hominoid-specific oncoprotein TBC1D3 is mediated by CUL7E3 ligase[ J ]. PLoS One, 2012, 7(9): e46485-. DOI:10. 1371/journal. pone. 0046485.
- [ 18 ] ARAI T, KASPER J S, SKAAR J R, et al. Targeted disruption of p185Cul7 gene results in abnormal vascular morphogenesis[ J ]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(17):9855-60. DOI:10. 1073/pnas. 1733908100.
- [ 19 ] HASEGAWA K, TANAKA H, HIGUCHI Y, et al. Changes in facial appearance from neonate to adult in 3-M syndrome patient with novel CUL7 gene mutations[ J ]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2016, 29(2):241-6. DOI:10. 1515/jpem-2015-0272.
- [ 20 ] KITAGAWA K, KITAGAWA M. The SCF-type E3 Ubiquitin Ligases as cancer targets[ J ]. Curr Cancer Drug Targets, 2016, 16(2):119-29. 与 4 条文献重复
- [ 21 ] CHEN P, YAO G D. The role of cullin proteins in gastric cancer [ J ]. Tumour Biol, 2016, 37(1): 29-37. DOI: 10. 1007/s13277-015-4154-z.
- [ 22 ] KIM S S, SHAGO M, KAUSTOV L, et al. CUL7 is a novel anti-apoptotic oncogene[ J ]. Cancer Res, 2007, 67(20): 9616-9622. DOI:10. 1158 /0008-5472. CAN - 07 - 0644.
- [ 23 ] MEN X, WANG L, YU W, et al. Cullin7 is required for lung cancer cell proliferation and is overexpressed in lung cancer[ J ]. Oncol Res, 2015, 22(2): 123-128. DOI: 10. 3727/096504014X14198596979742.
- [ 24 ] PARADIS V, ALBUQUERQUE M, MEBARKI M, et al. Cullin7: a new gene involved in liver carcinogenesis related to metabolic syndrome[ J ]. Gut, 2013, 62(6): 911-919. DOI: 10. 1136/gutjnl-2012-302091.
- [ 25 ] ZHANG D, YANG G, LI X, et al. Inhibition of liver carcinoma cell invasion and metastasis by knockdown of cullin7 in vitro and in vivo[ J ]. Oncol Res, 2016, 23(4): 171-181. DOI:10. 3727/096504016X14519995067562.
- [ 26 ] GUO H, WU F, WANG Y, et al. Overexpressed ubiquitin ligase Cullin7 in breast cancer promotes cell proliferation and invasion via down-regulating p53[ J ]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 450(4): 1370-1376. DOI:10. 1016/j. bbr. 2014. 06. 134.
- [ 27 ] XI J, ZENG S T, GUO L, et al. High expression of cullin7 correlates with unfavorable prognosis in epithelial ovarian cancer patients[ J ]. Cancer Invest, 2016, 34(3): 130-136. DOI: 10. 3109/07357907. 2015. 1114123.
- [ 28 ] WANG H, CHEN Y, LIN P, et al. The CUL7F-box and WD repeat domain containing 8 ( CUL7Fbxw8 ) ubiquitin ligase promotes degradation of hematopoietic progenitor kinase 1 [ J ]. J Biol Chem, 2014, 289(7): 4009-4017. DOI: 10. 1074/jbc. M113. 520106.
- [ 29 ] JUNG P, VERDOODT B, BAILEY A, et al. Induction of cullin 7 by DNA damage attenuates p53 function[ J ]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(27): 11388-11393. DOI: 10. 1073/pnas. 0609467104.
- [ 30 ] DOWELL J D, TSAI S C, DIAS-SANTAGATA D C, et al. Expression of a mutant p193 CUL7 molecule confers resistance to MG132- and etoposide-induced apoptosis independent of p53 or Parc binding[ J ]. Biochim Biophys Acta, 2007, 1773(3):358-366. DOI:10. 1016/j. bbamcr. 2006. 11. 020.
- [ 31 ] HARTMANN T, XU X, KRONAST M, et al. Inhibition of Cullin-RING E3 ubiquitin ligase 7 by simian virus 40 large T antigen[ J ]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(9): 3371-3376. DOI:10. 1073/pnas. 1401556111.
- [ 32 ] FU J, LV X, LIN H, et al. Ubiquitin ligase cullin 7 induces epithelial-mesenchymal transition in human choriocarcinoma cells [ J ]. J Biol Chem, 2010, 285(14):10870-10879. DOI: 10. 1074/jbc. M109. 004200.

[ 收稿日期 ] 2017 - 01 - 02

[ 修回日期 ] 2017 - 03 - 25

[ 本文编辑 ] 韩丹