

DOI: 10.13376/j.cblls/2015080

文章编号: 1004-0374(2015)05-0595-06

WDR蛋白在肿瘤发生发展中的作用机制

热孜宛古丽·阿卜力米提, 宋 丹, 马正海*

(新疆大学生命科学与技术学院, 乌鲁木齐 830046)

摘 要: WDR 蛋白家族 (Trp-asp repeat protein family) 是含有多个保守 WD 基序 (WD motif) 的蛋白质类, 广泛存在于真核生物中。近年, WDR 蛋白的研究已成为细胞生物学和病理学研究的新热点。目前已知多种 WDR 蛋白在肿瘤细胞中异常表达, 并通过调节信号转导、细胞周期、泛素化、转录和 RNA 加工等生物过程促使肿瘤发生。现对 WDR 蛋白在肿瘤发生发展中的作用机制作一综述。

关键词: WDR 蛋白; WD 基序; 肿瘤; 作用机制

中图分类号: Q51; R73 文献标志码: A

The mechanisms of WDR protein in tumor genesis and progression

ABULIMITI Reziwanguli, SONG Dan, MA Zheng-Hai*

(College of Life Science and Technology, Xinjiang University, Urumqi 830046, China)

Abstract: WDR protein family (Trp-Asp repeat protein family) contains multiple conserved WD motifs and is broadly distributed in almost all of eukaryotes. In recent years, the research of WDR proteins has become the hotspots in cell biology and pathology. At present, it has been proven that a number of WDR proteins are irregularly expressed in tumor cells and play important roles in regulating signal transduction, cell cycle, ubiquitination, transcription, RNA processing and other biological processes to promote tumor genesis. In this review, we will summarize the mechanisms of WDR protein in tumor genesis and progression.

Key words: WDR protein; WD motif; tumor; mechanisms

自 1986 年 Fong 等^[1]在 G 蛋白 β 亚基中发现 WD 基序后, Madrona 和 Wilson 等^[2]分析发现, 真核生物 1%~2% 的蛋白质中存在 WD 基序, 但在原核生物中很少有 WD 基序。WDR 蛋白 (WD-repeat protein) 含有 4~16 个高度保守的 WD 基序, 根据 WD 基序数目和 WD 基序外序列的差异, WDR 可以分为 30 多个功能亚家族, 这些亚家族在信号转导、RNA 合成 / 加工、细胞周期调控、细胞凋亡等方面发挥重要作用^[3]。WDR 蛋白在肝癌、肺癌、食管癌、乳腺癌、宫颈癌等多种人类恶性肿瘤中表达异常, 并在肿瘤发生过程中发挥重要作用。

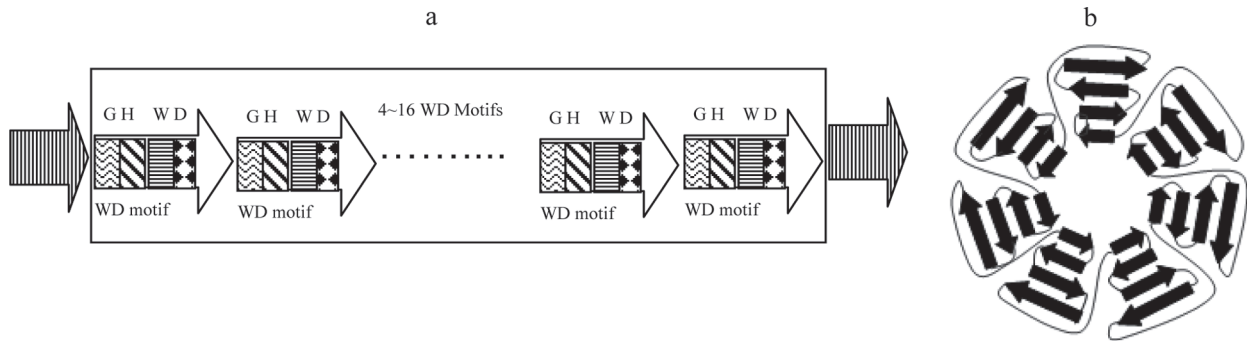
WDR 蛋白含有多个高度保守的 WD 基序, 每个 WD 基序都含有 40~60 个保守的氨基酸, 保守区通常以 GH (Gly-His) 为 N 端、以 WD (Trp-Asp) 为 C 端、Trp-Asp 为 WD 基序的核心序列, 该结构使 WDR 蛋白家族具有高度保守的氨基酸序列和空间

结构^[4](图 1-a)。G 蛋白的 β 亚基是最早发现的 WDR 蛋白, 含有一个 β -螺旋结构, 该结构由 7 个片层构成, 每个片层含有 1 个 WD 基序, 并形成 4 个反式折叠结构^[5](图 1-b)。7 个重复的 WD 基序中的第 1 个和最后 1 个 WD 基序参与形成同一个片层, 上述结构增强了 G 蛋白 β 亚基的稳定性。Chothia 等^[6]研究发现, β -螺旋结构是 WDR 蛋白家族的共同结构特征, 完整的 β -螺旋结构至少含 4 个重复的 WD 基序, 每个 WD 基序分别对应一个 β 链, 但并不完全对应每个片层。不同类型的 WDR 蛋白中, WD 基序重复次数也不同, 与 WD 基序共存的其他结构域, 如 F-box、EF 手型结构域、SET

收稿日期: 2014-12-16; 修回日期: 2015-01-04

基金项目: 新疆生物资源基因工程重点实验室开放课题(XJDX0201-2013-01)

*通信作者: E-mail: mzhxju@126.com



a: WDR蛋白的结构模式(▨代表Gly; ▩代表His; ▪代表Trp; ▫代表Asp; ▬代表其他结构域)。b: G蛋白 β 亚基的 β -螺旋结构。

图1 WDR蛋白结构示意图

结构域、锌指结构域、激酶结构域等,使得WDR家族具有高度一致的空间结构,同时也表现出结构多样性^[7]。

1 WDR蛋白在肿瘤中的表达

肿瘤的发生、发展与基因的异常表达密切相关。大量的研究表明,WDR蛋白表达异常与人类多种肿瘤的发生、发展、侵袭、预后等密切相关。Wang等^[8]研究发现WDR66在95%以上的食管癌组织中高表达,并诱导细胞间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),促使波形蛋白(vimentin)、紧密连接蛋白occludin和claudin-4异常表达,并增强了癌细胞的浸润和转移能力。F框/WD-40域蛋白7(F-box and WD repeat domain containing protein, FBW7)在6%的原发性肿瘤中发生突变或缺失^[9],FBW7在胆管癌中突变率为35%^[9],在急性T细胞淋巴白血病中突变率为30%^[10],在胃癌中突变率为6%^[11],21%以上的上皮肿瘤在新辅助化疗后发生FBW7突变^[12]。Ibusuki等^[13]研究发现,FBW7基因在病理分级较高、雌激素受体(estrogen receptor, ER)阴性和孕激素受体(progesteron receptor, PgP)阴性的乳腺癌患者体内的表达明显受到抑制,ki-67的标记指数明显升高,原癌蛋白CyclinE和c-Myc表达上调,细胞增殖和迁移能力增强。Raiagopalan等^[14]研究发现,大肠癌组织中FBW7呈低表达,并造成细胞周期调控蛋白CyclinE上调,最终导致肿瘤恶化。FBW7在子宫内膜癌中的突变率约为16%,子宫内膜癌FBW7的突变常伴有等位基因杂合性的缺失和侵袭性的增加,并与肿瘤的分化程度、临床分期及淋巴结转移相关^[15]。活化的蛋白激酶C受体1(receptor for activated C kinase 1, RACK1)是一种G蛋白 β 亚单位的同族体,是WDR蛋白家

族中的一个成员。RACK1蛋白在乳腺癌、非小细胞肺癌、肝癌、鳞状细胞癌等多种肿瘤组织中高表达,并与肿瘤分期和预后密切相关^[16]。肺癌病例中约80%~85%为非小细胞肺癌(NSCLC),RACK1在NSCLC组织中的阳性率为48.8%,RACK1蛋白在肺癌中的表达与临床分期有关,并且随着RACK1表达的升高,肿瘤TNM(tumor node metastasis)分期也增高,且NSCLC癌细胞的浸润转移能力也提高^[17-18]。冠蛋白3(Coronin3)作为WDR蛋白家族的一员,几乎在所有真核细胞内有表达,它的表达与黑色素瘤、人弥漫性胶质瘤、肝癌、乳腺癌、胃癌等多种侵袭性肿瘤密切相关^[19]。Thal等^[20]研究报道,Coronin3蛋白在临床分级高的人类胶质母细胞瘤细胞系中比临床分级低的人类胶质母细胞瘤细胞系中的表达程度高,并且Coronin3的表达上调促使细胞增殖、侵袭、转移能力提高。与正常细胞相比,Coronin3在黑色素瘤细胞中表达增强,且能提高ERK蛋白的磷酸化,促进肿瘤细胞恶化^[21]。上述研究表明,一些WDR蛋白在肿瘤发生、发展过程中异常表达,进一步阐明这些异常表达的WDR蛋白在肿瘤发生过程中所发挥的作用,将为人们研究肿瘤的发生机制提供新的思路。

2 WDR蛋白通过调控信号转导促进肿瘤的发生

肿瘤发生与参与细胞增殖和细胞周期等生物过程的信号通路异常有关,研究表明一些WDR蛋白参与调控信号通路,继而促进肿瘤的发生。据报道,WDR蛋白家族中的G β 、RACK1、RbAp46/48(retinoblastoma-binding protein46/48)、FBW7、WDR26(WD repeat containing protein 26)以及信号途径调控因子hPIP2均可调控信号转导,并在肿瘤发生过程中发挥作用。RACK1含有7个WD基序,

WD 基序可与蛋白激酶 C、Src 蛋白、整合素、磷酸二酯酶、STAT1 (signal transducers and activators of transcription protein)、E 型胰岛素样生长因子受体等活性蛋白结合^[22], 并与 PKC、PDE4D5、酪氨酸激酶等多种细胞内信号分子相互作用, 调节细胞增殖、凋亡及癌细胞的侵袭、转移等过程。Shi 等^[23] 研究证明, RACK1 基因沉默可抑制 hedgehog (Hh) 信号通路的转录调控因子 Gli1 的表达, 阻断 Hh 信号通路可抑制肿瘤细胞在体内的生长和转移。早期研究证明, RACK1 在乳腺癌细胞中表达上调, 利用 siRNA 干扰乳腺癌细胞 RACK1 基因的表达, AKT 磷酸化水平明显降低, 细胞周期蛋白 CyclinD1 和 CyclinD3 表达明显下调, 细胞周期调控因子 p21 表达上调, 并降低了乳腺癌细胞的侵袭转移能力^[24-25]。黑色素瘤中过表达的 RACK1 激活 MEK-ERK 信号通路, 并通过 PKC 磷酸化激活 JNK 信号通路, 以 siRNA 干扰 RACK1 表达可以抑制 JNK 的活化, 最终抑制肿瘤细胞的增殖和迁移, 并降低裸鼠的成瘤率^[26]。在宫颈癌细胞 HeLa 中, WDR 蛋白 FBW7 的表达随着 MAPK 信号通路抑制剂 UO-126 作用时间的延长而升高, 说明宫颈癌细胞中 FBW7 的表达受 MAPK 信号通路的影响, 并在肿瘤发生中发挥作用^[27]。在神经调控蛋白 (neuregulin, NRG-1) 诱导的肿瘤细胞中, siRNA 干扰 WDR 蛋白冠蛋白 -1B (Coronin1B) 的表达, 从而抑制了 ROCK 信号通路中肌球蛋白 MYPT-1 和 MLC 的表达, 降低了癌细胞的转移能力^[28]。总之, WDR 蛋白的异常表达会导致其所涉及的信号通路异常, 从而促进了肿瘤的发生和发展。

3 WDR蛋白通过调控肿瘤发生相关基因的表达促进肿瘤的发生

肿瘤发生是致癌基因与抑癌基因的异常表达所导致。研究表明, 一些 WDR 蛋白可通过调控癌基因和抑癌基因表达促进肿瘤的发生。视网膜母细胞瘤相关蛋白 46 是 WDR 蛋白家族成员, 具有肿瘤抑制作用, 其分子结构中有 4 个 WD 基序, 可与视网膜母细胞瘤易感基因 (retinoblastoma, Rb) 结合发挥作用^[29]。多项研究结果证明, RbAp46 参与共抑制因子的构成, 可稳定共抑制复合物与组蛋白之间的结合, 从而使染色质形成并维持紧密状态, 促进细胞分化、衰老和凋亡。将 RbAp46 基因转入人类胚胎肾细胞株, 发现 RbAp46 基因的表达受 WT1 (Wilms' tumor) 转录因子调控, WT1 基因作为肿瘤

抑制基因, 可抑制肿瘤细胞的生长、分化及凋亡, RbAp46 通过调控 WT1 基因的表达, 抑制肿瘤的发生^[30]。WDR 蛋白 RbAp48 在人乳头瘤病毒 16 型 (human papilloma virus 16, HPV16) 转染的宫颈黏膜上皮细胞中负调控抑癌基因 p53 的表达, 激活细胞凋亡相关因子 Caspase-3 和 Caspase-8, 上调致癌基因 HPV16-E6/E7、CyclinD1 (CCND1)、c-Myc 的表达, 从而调控细胞增殖、衰老以及凋亡, 最终促使肿瘤的发生^[31]。WDR 蛋白 FBW7 通过降解许多癌蛋白而抑制肿瘤的发生, 若这一降解通路失调, 就会导致原癌基因产物累积, 进而导致肿瘤的发生。在原发性人类肝癌组织中 FBW7 基因受抑癌基因 p53 表达的影响, p53 的高表达导致 FBW7 表达下调, 因而提高原癌基因 c-Myc、CyclinE 的表达, 调控细胞周期 G₁ 到 S 期的转变, 促进肿瘤的发展^[32]。Yokobori 等^[33] 发现在胃癌组织中 FBW7 与抑癌基因 p53 相互作用, 提高 c-Myc 的表达, 调控细胞周期, 最终促进肿瘤的恶化。随着对 WDR 蛋白与相关癌基因或抑癌基因相互作用的深入研究, 人们阐明了 WDR 蛋白在一些肿瘤发生、发展中的作用机制, 这也为肿瘤的诊断和治疗提供了理论依据。

4 WDR蛋白通过泛素化途径促进肿瘤的发生

泛素化系统通过调节细胞周期进程、细胞增殖与分化, 以及信号转导等多种细胞生理过程, 诱导肿瘤的发生。一些 WDR 蛋白作为泛素-蛋白酶体系统 (ubiquitin-proteasome system, UPS) 的重要成分, 可靶向性地识别和降解底物蛋白, 并参与调控肿瘤细胞的增殖和凋亡等过程。FBW7 是 SCF (SKP1/CUL1/F-box) 型泛素连接酶 E3 的靶蛋白识别组分, 常参与底物的泛素化途径。FBW7 有 3 个与蛋白质相互作用的结构域, 即 F-box、WD 基序和 D 结构域。FBW7 是通过 C 末端的 8 个 WD 基序识别并结合底物, 可介导泛素-蛋白酶体系统降解多种原癌蛋白, 如 CyclinE、c-Myc、c-Jun、Notch、髓样细胞白血病蛋白 -1 (myeloid cell leukemia-1, MCL1) 等^[34]。在乳腺癌细胞中, FBW7 通过泛素化途径降解转录因子 KLF5 (Kruppel-like factor 5), 用 shRNA 敲除 FBW7 可提高 KLF5 基因的表达, 促进肿瘤细胞的恶化^[35]。早期研究证明, FBW7 通过泛素-蛋白酶体系统降解 B 细胞淋巴瘤/白血病 -2 (B-cell lymphoma/leukemia-2, BCL2) 基因产物, 在急性 T 淋巴细胞白血病患者中 FBW7 表达缺失, 提高了 BCL2 家族基因 MCL1 的表达, 并抑制了细胞

凋亡^[36]。结肠癌细胞系 SW620、HT29、HCT116 中 FBW7 与雷帕霉素不敏感性伴随物 (rapamycin-insensitive companion of mTOR, Rictor) 形成复合体, 通过泛素化蛋白酶体系统降解 c-Myc 和 CyclinE, 抑制肿瘤细胞的增殖, 从而控制肿瘤的发生与发展^[37]。近期研究发现, 去泛素化酶 (deubiquitinase, DUB) 结合因子 UAF1 (USP1-associated factor 1) N 末端含有 8 个 WD 基序, 其 WD 基序与泛素特异性蛋白酶 (ubiquitin specific proteases, USPs) 结合形成稳定的 USP1/UAF1 复合体, 并调节 USP 亚家族复合物的酶活性, 且对 USP1 蛋白活性及稳定性起着重要的作用^[38]。Murai 等^[39] 通过敲除鸡淋巴瘤 DT40 细胞 USP1 或 UAF1 基因, 发现 FANCD2 和 PCNA 表达水平平均上调。USP1 和 UAF1 是同源重组修复 (homologous recombination, HR) 通路中的基因, 单独或者双敲除 USP1/UAF1 基因, 都会导致相应底物泛素化水平的提高, 说明 USP1/UAF1 复合物可通过促进同源重组调节 DNA 损伤修复。在结肠癌细胞 SW480 和 SW620 中, 通过免疫共沉淀技术发现 RACK1 可与 Fem1b 结合并促进 Fem1b 蛋白泛素化降解, 并与抗凋亡基因 Fas、肿瘤坏死因子受体 (tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1) 和凋亡酶激活因子 (apoptotic protease activating factor-1, Apaf-1) 相互作用, 抑制肿瘤细胞的凋亡^[40-41]。上述 WDR 蛋白介导的泛素化途径在肿瘤发生发展中作用的研究, 为证明一些肿瘤发生机制以及探索肿瘤诊断和治疗方法提供了新的线索。

5 WDR蛋白促进肿瘤细胞侵袭转移能力

肿瘤细胞的侵袭转移是由一系列复杂的细胞生物学事件构成, 具有多基因性和多方式性等特点, 一些 WDR 蛋白被证明可促进肿瘤细胞的侵袭和转移。WDR 蛋白 Coronin3 含有 5 个 WD 基序, 在细胞中主要定位于相关肌动蛋白的非磷酸化处和细胞浆, 在细胞增殖、迁移、伪足的形成、内吞和分泌等方面起作用。Coronin3 在人弥漫性脑胶质瘤中的表达与肿瘤的恶性程度密切相关, shRNA 干扰人弥漫性脑胶质瘤细胞 U373 和 A172 中 Coronin3 表达, 可相应减少基质金属蛋白酶分泌, 抑制细胞增殖、迁移和侵袭性伪足的形成^[42]。人肝癌细胞系 HCCLM9 的转移能力比 MHCC97L 细胞系的转移能力高, 且 Coronin3 在 HCCLM9 细胞系中上调, 提示 Coronin3 与肿瘤细胞的转移能力有密切关系^[43]。临床分期和淋巴结转移能力高的胃癌细胞系

MKN28-M 中 Coronin3 的表达显著高于临床分期和淋巴结转移能力低的细胞系 SGC7901、AGS、KATOIII 和 MKN45, siRNA 干扰 MKN28-NM 细胞 Coronin3 的表达, 下调了基质金属蛋白酶 MMP-9 和组织蛋白酶 cathepsin K 表达, 抑制了细胞侵袭和转移能力^[44]。多项研究结果表明, Coronin3 对肿瘤的调节作用依赖于其与纤维状肌动蛋白 (fibros actin, F-actin) 相关因子的相互作用。血管生成素相关蛋白 1 (angiopoietin-related protein 1, Arp1) 是与 Coronin3 相互作用的 F-actin 相关因子, 胃癌中 Coronin3 的高表达下调 Arp1 的表达, 并抑制细胞迁移和侵袭能力^[45]。Wang 等^[46] 在三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 细胞系 MDA-MB-231 和 SUM159 中通过干扰 Coronin3 的表达, 抑制了细胞的转移能力, 促进了细胞凋亡。Coronin3 表达水平越高, 肿瘤的恶性程度越强, 临床病期越晚。因此, WDR 蛋白的表达可作为肿瘤检测的标志物。

综上所述, WDR 蛋白家族具有高度保守的 WD 基序和广泛的功能, 主要通过重复的 WD 基序发挥作用, 参与信号转导、泛素化、细胞周期调控、蛋白质运输、染色体修饰、转录和 RNA 加工等过程。对 WDR 蛋白生物学功能的深入研究, 将有助于认识肿瘤发生、发展的作用机制, 并为肿瘤的诊断、治疗和预后提供新的思路。

[参 考 文 献]

- [1] Fong HK, Hurley JB, Hopkins RS, et al. Repetitive segmental structure of the transducin- β subunit: homology with the CDC4 gene and identification of related mRNAs. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1986, 83(7): 2162-6
- [2] Madrona AY, Wilson DK. The structure of Ski8p, a protein regulating mRNA degradation: implications for WD protein structure. *Protein Sci*, 2004, 13(6): 1557-65
- [3] Yu L, Gaitatzes C, Neer E, et al. Thirty-plus functional families from a single motif. *Protein Sci*, 2000, 9(12): 2470-6
- [4] Wu XH, Zhang H, Wu YD, et al. Is Asp-His-Ser/Thr-Trp tetrad hydrogen-bond network important to WD40-repeat proteins: a statistical and theoretical study? *Proteins*, 2010, 78(5): 1186-94
- [5] Sondek J, Bohm A, Lambright DG, et al. Crystal structure of a G protein β - γ dimer at 2.1 Å resolution. *Nature*, 1996, 379 (6563): 369-74
- [6] Chothia C, Hubbard T, Brenner S, et al. Protein folds in the all- β and all- α classes. *Annu Rev Biophys Biomol Struct*, 1997, 26: 597-627
- [7] Smith TF. Diversity of WD-repeat proteins. *Subcell Biochem*, 2008(48): 20-30
- [8] Wang Q, Ma C, Kemmner W, et al. WDR66 is a novel

- marker for risk stratification and involved in epithelial-mesenchymal transition of esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*, 2013, 13(137): 1471-81
- [9] Enkhbold C, Utsunomiya T, Morine Y, et al. Loss of FBXW7 expression is associated with poor prognosis in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatol Res*, 2014, 44(14): E346-52
- [10] Fogelstrand L, Staffas A, Wasslavik CP, et al. Prognostic implications of mutations in NOTCH1 and FBXW7 in childhood T-ALL treated according to the NOPHO ALL-1992 and ALL-2000 protocols. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61(3): 424-30
- [11] Tan Y, Sangfelt O, Spruck C, et al. The Fbxw7/hCdc4 tumor suppressor in human cancer. *Cancer Lett*, 2008, 271(1): 1-12
- [12] Williams RD, Al-Saadi R, Chgtai T, et al. Subtype-specific FBXW7 mutation and MYCN copy number gain in wilms tumor. *Clin Cancer*, 2010, 16(7): 2036-45
- [13] Ibusuki M, Yamamoto Y, Shinriki S, et al. Reduced expression of ubiquitin ligase FBXW7 mRNA is associated with poor prognosis in breast cancer patients. *Cancer Sci*, 2011, 102 (2): 439-45
- [14] Rajagopalan H, Jallepalli PV, Rago C, et al. Inactivation of hCDC4 can cause chromosomal instability. *Nature*, 2004, 428(6978): 77-81
- [15] Tu K, Zheng X, Zan X, et al. Evaluation of Fbxw7 expression and its correlation with the expression of c-Myc, cyclin E and p53 in human hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*, 2012, 42(9): 904-10
- [16] Li JJ, Xie D. RACK1, a versatile hub in cancer. *Oncogene*, 2015, 34(15): 1890-8
- [17] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69-90
- [18] 杨静, 王宏坤, 阴琰. 活化的蛋白激酶C受体1在非小细胞肺癌中的表达及意义. *中国药物与临床*, 2014, 14(2): 154-6
- [19] Iizaka M1, Han HJ, Akashi H, et al. Isolation and chromosomal assignment of a novel human gene, CORO1C, homologous to coronin-like actin-binding proteins. *Cytogenet Cell Genet*, 2000, 88(3-4): 221-4
- [20] Thal D, Xavier CP, Rosentreter A, et al. Expression of coronin-3 (coronin-1C) in diffuse gliomas is related to malignancy. *J Pathol*, 2008, 214(4): 415-24
- [21] Shields JM, Thomas NE, Cregger M, et al. Lack of extracellular signal-regulated kinase mitogen-activated protein kinase signaling shows a new type of melanoma. *Cancer Res*, 2007, 67(4): 1502-12
- [22] McCahill A, Warwicker J, Bolger GB, et al. The RACK1 Scaffold protein: a dynamic cognin cell response mechanisms. *Mol Pharmacol*, 2002, 62(6): 1261-73
- [23] Shi S, Deng YZ, Zhao JS, et al. RACK1 Promotes non-small-cell lung cancer tumorigenicity through activating sonichedgehog signaling pathway. *J Biol Chem*, 2012, 287(11): 7845-58
- [24] Cao XX, Xu JD, Liu XL, et al. RACK1: a superior independent predictor for poor clinical outcome in breast cancer. *Int Cancer*, 2010, 127(5): 1171-9
- [25] Lacombe J, Mange A, Bougnoux AC, et al. A multiparametric serum marker panel as a complementary test to mammography for the diagnosis of node-negative early-stage breast cancer and DCIS in young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014, 23(9): 1834 - 42
- [26] Egidy G, Jule S, Bosse E, Bernex F, et al. Transcription analysis in the MeLiM swine model identifies RACK1 as a potential marker of malignancy for human melanocytic proliferation. *Mol Cancer*, 2008, 7(34): 1-12
- [27] Sun D, Shen Y, Wang SH, et al. Effects of UO-126 on proliferation and fbw7 expression of HeLa cells. *Chn J Cell Mol Immunol*, 2010, 26(2): 138-40
- [28] Rana MK, Worthylake RA. MLCNovel mechanism for negatively regulating Rho-Kinase (ROCK) signaling through coronin1B protein in neuregulin 1(NRG-1)-induced tumor cell motility. *J Biol Chem*. 2012, 287(26): 21836-45
- [29] Huang S, Lee WH, Lee EY, et al. A cell protein that competes with SV40 T antigen for binding to the retinoblastoma gene product. *Nature*, 1991, 350(6314): 160-2
- [30] Wang ZY, Guan LS, Rauchman M, et al. Induction of Rb-associated protein (RbAp46) by Wilms' tumor suppressor WT1 mediates growth inhibition. *J Biol Chem*, 1998, 273(42): 27047-50
- [31] Kong L, Yu XP, Bai XH, et al. RbAp48 is a critical mediator controlling the transforming activity of human papillomavirus type 16 in cervical cancer. *J Biol Chem*, 2007, 282(36): 26381-91
- [32] Tu K, Zheng X, Zan X, et al. Evaluation of Fbxw7 expression and its correlation with the expression of c-Myc, cyclin E and p53 in human hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*, 2012, 42(9): 904-10
- [33] Yokobori T, Mimori K, Iwatsuki M, et al. p53-Altered FBXW7 expression determines poor prognosis in gastric cancer cases. *Cancer Res*, 2009, 69(9): 3788-94
- [34] Akhoondi S, Sun D, von der Lehr N, et al. FBXW7/hCDC4 is a general tumor suppressor in human cancer. *Cancer Res*, 2008, 68(4): 9006-12
- [35] Zhao D, Zheng HQ, Zhou Z, et al. The Fbw7 tumor suppressor targets KLF5 for ubiquitin-mediated degradation and suppresses breast cell proliferation. *Cancer Res*, 2010, 70(11): 4728-38
- [36] Inuzuke H, Shaik S, Onoyama I, et al. SCFFBW7 regulates cellular apoptosis by targeting MCL1 for ubiquitylation and destruction. *Nature*, 2011, 471(7336): 104-9
- [37] Guo Z, Zhou Y, Evers BM, et al. Rictor regulates FBXW7-dependent c-Myc and cyclin E degradation in colorectal cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 418(2): 426-32
- [38] Villamil MA, Liang Q, Chen J, et al. Serine phosphorylation is critical for the activation of ubiquitin-specific protease 1 and its interaction with WD40-repeat protein UAF1. *Biochemistry*, 2012, 51(45): 9112-23
- [39] Murai J, Yang K, Dejsuphong D, et al. The USP1/UAF1 complex promotes double-strand break repair through

- homologous recombination. *Mol Cell Biol*, 2011, 31(12): 2462-9
- [40] Sonoda Y, Matsumoto Y, Funakoshi M, et al. Anti-apoptotic role of focal adhesion kinase (FAK). *J Biol Chem*, 2000, 275(21): 16309-15
- [41] Subauste MC, Ventura-Holman T, Du L, et al. RACK1 downregulates levels of the pro-apoptotic protein Fem1b in apoptosis-resistant colon cancer cells. *Cancer Biol Ther*, 2009, 8(23): 2297-305
- [42] Thal D, Xavier CP, Rosentreter A, et al. Expression of coronin-3 (coronin-1C) in diffuse gliomas is related to malignancy. *Pathology*, 2008, 214(4): 415-24
- [43] Wu L, Peng CW, Hou JX, et al. Coronin-1C is a novel biomarker for hepatocellular carcinoma invasive progression identified by proteomics analysis and clinical validation. *Exp Clin Cancer Res*, 2010, 29(17): 1-9
- [44] Ren G, Tian Q, An Y, et al. Coronin3 promotes gastric cancer metastasis via the up-regulation of MMP-9 and cathepsin K. *Mol Cancer*, 2012, 11(1): 67
- [45] Sun Y, Shang Y, Ren G, et al. Coronin3 regulates gastric cancer invasion and metastasis by interacting with Arp2. *Cancer Biol Ther*, 2014, 15(9): 1163-73
- [46] Wang J, Tsouko E, Jonsson P, et al. miR-206 inhibits cell migration through direct targeting of the actin-binding protein Coronin 1C in triple-negative breast cancer. *Mol Oncol*, 2014, 8(8): 1690-702