

·综述·

FBW7抑制肿瘤生长的机制及其研究进展

王新安, 徐成党, 吴登龙*

(同济大学附属同济医院 泌尿外科, 上海 200065)

摘要: 肿瘤抑制基因FBW7突变体在多种肿瘤中高表达。FBW7通过靶向降解多种原癌蛋白如Brg1、Cyclin E、C-myc、Notch、c-Jun、Mcl-1和SREBP等调控细胞增殖、凋亡及能量代谢等多种生物学过程中的关键分子而发挥肿瘤抑制作用。本文将从FBW7靶向降解底物抑制肿瘤生长和FBW7突变、FBW7靶向降解底物突变和的FBW7自身紊乱三方面探究FBW7抑癌作用的消失进行综述。

关键词: FBW7; 泛素化; 肿瘤抑制基因

中图分类号: R37

文献标识码: A

文章编号: 1674-7410(2022)02-0039-06

DOI: 10.20020/j.CNKI.1674-7410.2022.02.09

Mechanism underlying FBW7 inhibition of tumor growth and research advances

Wang Xinan, Xu Chengdang, Wu Denglong*

(Department of Urology, Tongji Hospital, School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200065, China;)

Corresponding author: Wu Denglong, E-mail: wudenglong2009@tongji.edu.cn

Abstract: The high expression of the tumor suppressor mutant, FBW7, has been confirmed in a variety of tumors. FBW7 targets key proteins in various biological processes, such as Brg1, cyclin E, C-myc, Notch, c-Jun, Mcl-1, and SREBP, to achieve tumor inhibition. In this article we review the three ways in which the FBW7 tumor suppressor effect is lost: FBW7-targeted degradation of substrates to inhibit tumor growth and FBW7 mutation; FBW7-targeted degradation of substrate mutations; and FBW7-associated disorders.

Keywords: FBW7; Ubiquitination; Tumor suppressor gene

肿瘤抑制基因(F-box/WD repeat-containing protein 7, FBW7)亦称为FBXW7、AGO、CDC4^[1], 1973年由Hartwell首次在酵母中发现并被鉴定为细胞周期相关蛋白的调节剂,并命名为CDC4^[2]。人类FBW7基因定位于染色体4q32位点,为200 kb的碱基序列。

FBW7基因属于SCF类(SKPI-CUL1-F-box, SKP1, CUL1, F-box蛋白)泛素连接酶E3复合物中特异性识别底物的关键因子,在泛素-蛋白酶体系统(UPS)介导的快速蛋白降解途径可以调节不同的细胞进程^[3]。泛素化通过泛素-蛋白酶体系统(UPS)进行的蛋白酶体降解关键真核蛋白水解机制涉及80%以上细胞周期,细胞生长和凋亡。底物的蛋白磷酸化结构域(CPD: Cdc4 phospho-

degron)被FBW7识别并通过泛素激活酶E1、泛素结合蛋白E2和泛素连接酶E3的一系列泛素化作用,然后由26S蛋白酶体对底物进行快速降解,其底物主要包括细胞周期蛋白E(cyclin E)、Myc原癌基因蛋白(c-myc)、神经源性基因位点缺口同源蛋白(notch)等众多癌蛋白,因此FBW7被认为是一种广泛的抑癌基因。FBW7本身表现为单倍型肿瘤抑制基因即一个功能性等位基因的缺失足以促进肿瘤的生长,其已在小鼠模型中得到证明^[4]。

1 FBW7结构及亚型

1.1 FBW7的结构 FBW7由WD40重复结构域, F-Box结构域和包括5个残基尾部和 α 螺旋接头的D结构域组成。

WD40结构域由8叶片 β 螺旋桨结构组成,含有

*通信作者: 吴登龙, E-mail: wudenglong2009@tongji.edu.cn

高度保守精氨酸残基,包括R465、R479和R505,并且可以与特定底物结合^[5],其作用是识别并结合到CPD的保守基序。CPD是大多数FBW7的常见磷酸化基序,当谷氨酸或磷酸化产生阴性电荷,CPD的“p4”位置的丝氨酸或苏氨酸可以被糖原合酶激酶3(glycogen synthase kinase 3, GSK-3)磷酸化,主要用于识别和随后被FBW7降解。

F-Box结构域,通过与Skp1(S-phase-kinase-associated protein 1)结合而参与形成SCF泛素连接酶^[6]。

D结构域是位于F-Box结构域正前方的基序序列,可以形成二聚体但不促进底物识别。D结构域有相当大的相互作用特异性,并且提供了精确控制底物降解的可能性^[7]。有文献表明^[8]Sic 1没有亲和力高的CPD,它们与FBW7结合使用需要FBW7二聚化的帮助,二聚体可以让同一底物分子提高FBW7对较差底物的亲和力。

1.2 FBW7的亚型 FBW7分为FBW7 α 、FBW7 β 、FBW7 γ 3种亚型,这3种蛋白亚型的C端较保守,均含有F-box和WD重复的结构域,但N端结构不同,形成了这三种蛋白亚型表达和功能的特异性。

FBW7 α 被认为可以执行大多数FBW7功能^[9],STROHMAIER^[10]发现Fbw7a是主要形式大多数人类组织,包括在肿瘤组织中,是增殖细胞中最丰富的同工型,主要定位于核质,目前已报到了Myc、细胞周期蛋白E和SREBP的降解主要由FBW7 α 介导^[11]。而FBW7 β 定位于细胞质,FBW7 β 的特定底物抗凋亡蛋白Mcl1^[12]。FBW7 γ 定位于核仁,FBW7 γ 可能对底物识别或泛素化有特殊要求。

2 FBW7的抑癌机制

2.1 FBW7在肿瘤中的突变 人类1 556种癌症中约6%含有FBW7突变^[13]。FBW7突变在多种组织起源的肿瘤中被检测到,包括血液、乳房、胆管、结肠、子宫内膜、胃、肺、骨骼、卵巢、胰腺和前列腺。突变最常见于胆管癌(35%)、T细胞急性淋巴细胞性白血病(T-ALL: 31%)和结肠癌(9%)、子宫内膜(9%)或胃癌(6%)^[14-15],并证明了FBW7的突变发生在体细胞。Lee等^[16]报道了胃癌中FBW7的突变率组织为3.7%至6%,有学者^[17]指出胃癌组织中FBW7mRNA水平低于癌旁组织,侧面说明FBW7突变可能促进肿瘤的发生发展。GUANGWEI W等^[18]也发现在乳腺癌中FBW7表达水平显著低于正常乳腺组织。总而言之,FBW7突变发生在诸多肿瘤之

中,这表明FBW7是一个抑癌基因。有趣的是,有学者发现在TCGA数据库结直肠癌中FBW7突变与远处转移没有重叠,这表明突变可能是有益的^[19],但具体机制未进行进一步研究,笔者认为其FBW7突变在结直肠癌转移中发挥的作用有待于进一步的实验论证和相关临床数据的支持。

2.2 FBW7抑制肿瘤的生长 研究表明FBW7是一个抑癌基因。原因有三:一是FBW7介导C-myc、c-Jun、Notch等调控蛋白的泛素化以此参与细胞分裂和细胞命运;二是靶向破坏FBW7会导致遗传不稳定性的增加;三是发现了FBW7等位基因缺失在小鼠肿瘤发生中与著名抑癌基因p53有协同作用。第一点将重点在文章第三部分进行论述,第二点将在本节第三点进行论述,这里主要探讨第三点即FBW7与P53的协同作用。

FBW7的初始外显子具有p53结合位点,使其成为p53的靶标之一^[20]。细胞肿瘤抗原p53(p53)直接与FBW7的第一个外显子结合并促进FBW7表达^[21]。最近的一项研究表明,FBW7可以在小鼠中发挥抑癌作用。小鼠中FBW7的缺失或精氨酸突变与人类大肠癌中常见的p53缺失协同突变,导致了大肠癌的发生^[22]。然而在不存在p53或其他致癌性病变的情况下,FBW7的缺失或突变会强烈加速肿瘤发生。有研究表明,同时破坏p53和FBW7两个细胞周期检查点基因相对于单独抑制p53或FBW7,导致胃癌患者预后更差^[23]。YOKOBORI等^[17]报道p53改变的FBW7表达决定了胃癌病例的不良预后。综上所述,p53和FBW7协同产生抑癌作用,这可能是由于FBW7激活细胞周期蛋白E和MYC触发p53激活所导致的。

2.3 FBW7抑癌作用的丧失 经过文献综述,笔者将FBW7的失去抑癌作用总结为三点:第一,FBW7本身的突变;第二,FBW7底物的突变;第三,FBW7自身紊乱。

在人类罹患的癌症中,FBW7中最常见的遗传变异类型是错义点突变。在肿瘤中FBW7近四分之三的突变是点突变,而点突变主要出现在等位基因对关键底物结合残基中,其中在T-ALL绝大部分产生了错义突变,导致不能和底物结合,从而促进肿瘤的发生发展。与CPD中央磷苏氨酸接触的3个精氨酸残基是突变热点,43%突变发生在两个突变热点密码子Arg465和Arg479,发生靠近FBW7的同工型特异性NH2末端Arg224突变的概率仅为3%。其余大多数突变是无用的密码子,可导致FBW7翻译

过早终止,从而使得FBW7失去功能。另外一种突变是终止密码子出现在二聚化结构域的下流,导致截短的FBW7蛋白不能结合底物,可能产生的机制是通过二聚化,使得终止密码子遍布整个基因,消除了底物相互作用。在具有杂合突变的癌细胞中,这些突变体有望与野生型FBW7形成二聚体,并可能通过泛素化显著促进野生型原核生物的降解^[24],从而降低了功能性FBW7的水平,进一步促进癌症的发展。

第二,FBW7底物中CPD的突变也会影响FBW7,其底物的突变会使得不能有效和FBW7结合从而降解底物。MYC T58在伯基特淋巴瘤中经常发生突变,表现出更高的稳定性,这些蛋白不能诱导凋亡,除了FBW7不能降解MYC以外,突变的MYC蛋白保留了其刺激增殖的能力,但在促进凋亡方面存在缺陷,这可以在一定程度上解释地底物CPD区域的突变可能会影响FBW7,从而导致肿瘤的发生发展^[25]。令人疑惑的是FBW7的底物大多为原癌基因,其底物的突变也就是原癌基因的突变,理论上可以丧失促进肿瘤发生发展的作用,然而实验证明其突变底物存在缺陷,会优先影响FBW7的功能,导致其不能有效降解底物,进而促进肿瘤的发生发展。

第三,即使没有FBW7的突变或者其底物的突变,FBW7可能仍然会紊乱。FBW7在神经胶质瘤中的表达受到抑制并与患者生存率相关^[26],然而FBW7 β 并没有突变,其背后可能是因为FBW7 β 是p53靶基因,其表达原则上可能会减少p53。最近,有学者在五中癌症的样本中发现FBW7突变影响了细胞代谢,导致癌症发生意想不到的代谢重编程^[27]。另有学者表明其他蛋白质可能会促进FBW7的自我泛素化,从而将自身定位为降解^[28],这些都是导致FBW7紊乱的原因。

3 FBW7的主要底物

FBW7底物通常包含保守的CPD序列(L)-X-pT/pS-P-(P)-X-pS/pT/E/D(X=任何氨基酸),这是所有底物包含的共同特征,可以为读者在研究FBW7底物时提供思路。GSK3可以磷酸化FBW7结合底物中CPD区域的苏氨酸(Thr),而且GSK3可以受到PI3K-AKT通路的抑制。

3.1 BRG1 Brg1 (brahma-related gene1) 是哺乳动物SWI/SNF家族的核心组件,在DNA修复,细胞分化和器官发育等过程中起着至关重要的作

FBW7		I/P/LSPXKS/E	
Consensus			
Cyclin E	60	LLTPPQSGK	68
MYC	56	LPTPLSPS	64
NOTCH1	2512	TLTPPPSDA	2520
SREBP1	454	TLTPPPSDA	462
BRG1	29	GPSGPGSPG	37
3 β HSD1	258	DDTPHQSYD	266

图1 FBW7底物示意图

用。Brg1含有一个DNA依赖的具有ATP酶活性的类解旋酶亚基,通过水解三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)提供动力实现染色体重组,使得一些特异性的基因不能表达和抑制。Brg1被证实存在于腺癌,神经管细胞瘤和急性白血病中高表达^[29],并且在基因表达调节、细胞周期调控及肿瘤的发生发展中已被证实具有重要作用。

Brg1被认为是促进癌细胞增殖所必需的,并与预后差Brg1的临床高表达相关的^[30]。有日本学者^[31]揭示FBW7通过泛素化途径降解了Ser31/Ser35磷酸化的Brg1,从而抑制了胃癌的转移,这是因为Brg1会抑制E-钙黏着蛋白的表达,促进胃癌的转移。新的底物发现给药物治疗胃癌的转移提供了新的思路。

3.2 Cyclin E Cyclin E是调控细胞周期的重要分子,通过结合并激活细胞周期依赖蛋白激酶CDK2形成Cyclin E-CDK2复合物后促进细胞周期从G1期进入S期,这是细胞周期正确进入S期所必需^[32]。其功能是促进DNA复制,中心体复制和组蛋白转录^[33]并在S期结束时完全降解,而未能正确调节细胞周期蛋白E的积累会导致S期进入加速^[34],遗传不稳定^[35]和肿瘤发生。

细胞周期蛋白E长期以来一直参与致癌作用,其失调与癌症患者的预后不良和存活率降低相关^[36]。癌症基因组研究表明,细胞周期蛋白E在实体肿瘤中频繁扩增,推测了其作为致癌驱动因子的作用。有学者研究表明导致乳腺癌中观察到的基因组不稳定^[37]。在恶性细胞中,细胞周期蛋白E经常过表达,与乳腺癌患者的生存期降低有关^[38]。抑制FBW7会导致细胞周期蛋白E的积累增加,为细胞周期蛋白E的负调节剂^[39]。在FBW7缺失细胞中细胞周期蛋白E水平的降低可显著降低基因组不稳定性表型^[15],证实了其作为癌症驱动因子。有学者表明FBW7通过细胞周期蛋白E1/CDK2介导的CENP-A磷酸化促进染色体的不稳定性及致癌性^[40]。因此,肿瘤抑制蛋白FBW7基因缺失或突变导致细胞内Cyclin E含量上调可能是肿瘤发生发展的机制之一。

3.3 C-myc C-myc蛋白是一种转录因子,被认为可以结合并调节至少15%的所有基因的表达^[41],主要驱动细胞的生长,增殖和分化。有大量数据表明,C-myc活性的失调发生在许多癌症中^[42],并且显著地促进了疾病进展,转移和治疗抗性。C-myc的表达与非小细胞肺癌组织分化程度、转移及肿瘤大小有关,提示C-myc与肺癌的发生、发展有密切关系^[43]。

FBW7与C-myc蛋白质中的T58位点磷酸化能被FBW7特异性识别,进而介导C-myc泛素化降解,降低C-myc的转录活性^[44]。有研究者^[45]通过去泛素化酶USP28证实FBW7 α 间接与C-myc发生作用并且减弱FBW7 α 的活性间接调控C-myc的稳定性。值得注意的是,FBW7必须发生T58磷酸化才能结合C-myc^[46]。T-58处的C-myc的磷酸化是由糖原合酶激酶 β (GSK3- β)介导的^[44]通过识别磷酸化或带负电的+4残基(C-myc上的S62)来实现GSK3- β 与许多底物的结合并进行后续降解。

3.4 Mcl-1 髓样细胞白血病1(MCL1)是一种抗凋亡蛋白,属于Bcl-2家族,该家族对线粒体的凋亡途径具有负调控作用,与家族其他成员不同的是Mcl-1非常不稳定,半衰期短^[47],且经常在各种人类肿瘤中过度表达或扩增^[48]。

Mcl-1蛋白包含脯氨酸/谷氨酸/丝氨酸/苏氨酸(PEST)区域,该区域可被磷酸化。有研究FBW7可通过糖原合酶激酶 β (GSK3 β)靶向磷酸化的Mcl-1^[49-51],WANG等^[52]证实S159和T163磷酸腺嘌呤是主要的GSK3介导的磷酸化位点,S121作为次要的GSK3介导的磷酸化,现场阻断Mcl-1磷酸化可抑制Mcl-1降解和凋亡,因此抑制肿瘤细胞的生长。也有文献^[53]报道曲美替尼增强结直肠癌细胞中的Mcl-1和FBW7相互作用,从而达到降解作用。

3.5 SREBP 固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element binding protein, SREBP)通过调节脂质合成所需的一系列酶的表达在脂质代谢中发挥关键作用。SREBP的失调将癌细胞的新生脂肪形成激活至高水平,驱动恶性肿瘤生长。有研究^[54]表明SREBP对于维持蛋白质和脂质生物合成之间的平衡至关重要,进而会参与癌症的进展。CORYLIN等^[55]通过促进SREBPs泛素化和蛋白酶体降解来抑制从头脂质合成。

SREBP转录因子家族的磷酸化依赖性降解受FBW7调控。FBW7通过T426和S430的磷酸化与

SREBP1a相互作用,并通过泛素-蛋白酶体途径促进其降解^[56]。有丝分裂激酶Cdk1和Plk1依次磷酸化多个位点,包括靠近CPD基序的残基SREBP1继而破坏了SREBP1与FBW7的相互作用,并减弱了细胞分裂过程中依赖FBW7的SREBP1降解,SREBP1的失活导致有丝分裂缺陷,表明FBW7介导的SREBP1降解可调节细胞分裂。由于细胞生长和增殖需要脂质生物合成,因此通过FBW7功能丧失而使SREBP1活性失调,进而促进肿瘤的发生。

4 展望

诸多研究证实,FBW7作为一种抑癌基因在肿瘤的发生、发展中有重要作用,不同的底物加深了我们对FBW7调控的多种致癌途径的了解。FBW7的缺失或突变使得在底物结合中受损,肿瘤细胞得到进一步增殖,因此通过FBW7结合底物可能提供抑制肿瘤生长的合理方法,另外一种切实可行的方法是直接抑制FBW7致癌靶标的活性。

在前列腺癌中,发现FBW7的表达水平与疾病状态和复发相关,使其成为确定蛋白酶体靶标治疗效的重要生物标志物。FBW7导致极光激酶A的上调,从而调控癌细胞的增殖。在前列腺小细胞神经内分泌癌中,p53突变引起miR-25的过度表达并抑制FBW7^[57]。有报道称酪氨酸激酶抑制剂TKI会增加Mcl-1的降解,并与Bcl-XL/Bcl-2抑制剂一起驱动前列腺癌细胞的凋亡,给笔者研究前列腺癌提供了新的观点。研究者课题组发现FBW7靶向降解ERG,抑制了前列腺癌的发生发展。

尽管针对FBW7的研究报道逐年增加,但对FBW7及其底物的认识还存在许多空白亟待填补,如在实体瘤中FBW7除了以往证实的底物外还存在哪些新的靶分子,以此来更全面地了解FBW7在肿瘤中的作用及其调控。更好地了解FBW7的结构和功能及其在癌症进展中的作用应有助于开发针对FBW7或其底物的新抗癌疗法。

参考文献:

- [1] NAKAYAMA K I, NAKAYAMA K. Ubiquitin ligases: cell-cycle control and cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2006, 6(5): 369-381.
- [2] HARTWELL L H, CULOTTI J, PRINGLE J R, et al. Genetic control of the cell division cycle in yeast [J]. Science, 1974, 183(4120): 46-51.
- [3] KRAMER H B, NICHOLSON B, KESSLER B M, et al. Detection of ubiquitin-proteasome enzymatic activities

- in cells: application of activity-based probes to inhibitor development [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1823(11): 2029–2037.
- [4] MAO J H, PEREZ-LOSADA J, WU D, et al. Fbxw7/Cdc4 is a p53-dependent, haploinsufficient tumour suppressor gene [J]. *Nature*, 2004, 432(7018): 775–779.
- [5] HAO B, OEHLMANN S, SOWA M E, et al. Structure of a Fbw7-Skp1-cyclin E complex: multisite-phosphorylated substrate recognition by SCF ubiquitin ligases [J]. *Mol Cell*, 2007, 26(1): 131–143.
- [6] BAI C, SEN P, HOFMANN K, et al. SKP1 connects cell cycle regulators to the ubiquitin proteolysis machinery through a novel motif, the F-box [J]. *Cell*, 1996, 86(2): 263–274.
- [7] DAVIS R J, WELCKER M, CLURMAN B E. Tumor suppression by the Fbw7 ubiquitin ligase: mechanisms and opportunities [J]. *Cancer Cell*, 2014, 26(4): 455–464.
- [8] ORLICKY S, TANG X, WILLEMS A, et al. Structural basis for phosphodependent substrate selection and orientation by the SCF^{Cdc4} ubiquitin ligase [J]. *Cell*, 2003, 112(2): 243–256.
- [9] GRIM J E, GUSTAFSON M P, HIRATA R K, et al. Isoform- and cell cycle-dependent substrate degradation by the Fbw7 ubiquitin ligase [J]. *J Cell Biol*, 2008, 181(6): 913–920.
- [10] STROHMAIER H, SPRUCK CH, KAISER P, et al. Human F-box protein hCdc4 targets cyclin E for proteolysis and is mutated in a breast cancer cell line [J]. *Nature*, 2001, 413(6853): 316–322.
- [11] LI M, OUYANG L, ZHENG Z, et al. E3 ubiquitin ligase FBW7 α inhibits cholangiocarcinoma cell proliferation by downregulating c-Myc and cyclin E [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(3): 1627–1636.
- [12] EKHOLOM-REED S, GOLDBERG MS, SCHLOSSM-ACHER M G, et al. Parkin-dependent degradation of the F-box protein Fbw7 β promotes neuronal survival in response to oxidative stress by stabilizing Mcl-1 [J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(18): 3627–3643.
- [13] TAN Y, SANGFELT O, SPRUCK C. The Fbxw7/hCdc4 tumor suppressor in human cancer [J]. *Cancer Lett*, 2008, 271(1): 1–12.
- [14] SPRUCK C H, STROHMAIER H, SANGFELT O, et al. hCDC4 gene mutations in endometrial cancer [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(16): 4535–4539.
- [15] RAJAGOPALAN H, JALLEPALLI PV, RAGO C, et al. Inactivation of hCDC4 can cause chromosomal instability [J]. *Nature*, 2004, 428(6978): 77–81.
- [16] LEE J W, SOUNG Y H, KIM H J, et al. Mutational analysis of the hCDC4 gene in gastric carcinomas [J]. *Eur J Cancer*, 2006, 42(14): 2369–2373.
- [17] YOKOBORI T, MIMORIKI, IWATSUKIM, et al. p53-Activated FBXW7 expression determines poor prognosis in gastric cancer cases [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(9): 3788–3794.
- [18] GUANGWEI W, YUNSHAN W, PENGJU Z, et al. Evaluating the prognostic significance of FBXW7 expression level in human breast cancer by a meta-analysis of transcriptional profiles [J]. *Journal of cancer science & therapy*, 2012, 4(9): 299–305.
- [19] CANCER GENOME ATLAS NETWORK. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer [J]. *Nature*, 2012, 487(7407): 330–337.
- [20] KIMURA T, GOTOH M, NAKAMURA Y, et al. hCDC4b, a regulator of cyclin E, as a direct transcriptional target of p53 [J]. *Cancer Sci*, 2003, 94(5): 431–436.
- [21] CAO J, GE M H, LING Z Q. Fbxw7 Tumor Suppressor: A Vital Regulator Contributes to Human Tumorigenesis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(7): e2496.
- [22] DAVIS H, LEWIS A, BEHRENS A, et al. Investigation of the atypical FBXW7 mutation spectrum in human tumours by conditional expression of a heterozygous propeptide tip missense allele in the mouse intestines [J]. *Gut*, 2014, 63(5): 792–799.
- [23] CALCAGNO D Q, FREITAS V M, LEAL M F, et al. MYC, FBXW7 and TP53 copy number variation and expression in gastric cancer [J]. *BMC Gastroenterol*, 2013, 13: 141.
- [24] WELCKER M, LARIMORE E A, SWANGER J, et al. Fbw7 dimerization determines the specificity and robustness of substrate degradation [J]. *Genes Dev*, 2013, 27(23): 2531–2536.
- [25] HEMANN M T, BRIC A, TERUYA-FELDSTEIN J, et al. Evasion of the p53 tumour surveillance network by tumour-derived MYC mutants [J]. *Nature*, 2005, 436(7052): 807–811.
- [26] HAGEDORN M, DELUGIN M, ABRALDES I, et al. FBXW7/hCDC4 controls glioma cell proliferation in vitro and is a prognostic marker for survival in glioblastoma patients [J]. *Cell Div*, 2007, 2: 9.
- [27] DAVIS R J, GONEN M, MARGINEANTU D H, et al. Pan-cancer transcriptional signatures predictive of oncogenic mutations reveal that Fbw7 regulates cancer cell oxidative metabolism [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(21): 5462–5467.
- [28] EKHOLOM-REED S, GOLDBERG M S, SCHLOSSM-ACHER M G, et al. Parkin-dependent degradation of the F-box protein Fbw7 β promotes neuronal survival in response to oxidative stress by stabilizing Mcl-1 [J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(18): 3627–3643.
- [29] OIKE T, OGIWARA H, TOMINAGA Y, et al. A synthetic lethality-based strategy to treat cancers harboring a genetic deficiency in the chromatin remodeling factor BRG1 [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(17): 5508–5518.

- [30] JUBIERRE L, SORIANO A, PLANELLIS-FERRER L, et al. BRG1/SMARCA4 is essential for neuroblastoma cell viability through modulation of cell death and survival pathways [J]. *Oncogene*, 2016, 35(39): 5179–5190.
- [31] HUANG L Y, ZHAO J, CHEN H, et al. SCF(FBW7)-mediated degradation of Brg1 suppresses gastric cancer metastasis [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3569.
- [32] BERTOLI C, SKOTHEIM J M, DE BRUIN R A. Control of cell cycle transcription during G1 and S phases [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013, 14(8): 518–528.
- [33] HWANG H C, CLURMAN B E. Cyclin E in normal and neoplastic cell cycles [J]. *Oncogene*, 2005, 24(17): 2776–2786.
- [34] OHTSUBO M, ROBERTS J M. Cyclin-dependent regulation of G1 in mammalian fibroblasts [J]. *Science*, 1993, 259(5103): 1908–1912.
- [35] SPRUCK C H, WON K A, REED S I. Deregulated cyclin E induces chromosome instability [J]. *Nature*, 1999, 401(6750): 297–300.
- [36] SCHRAML P, BUCHER C, BISSIG H, et al. Cyclin E overexpression and amplification in human tumours [J]. *J Pathol*, 2003, 200(3): 375–382.
- [37] TEIXEIRA L K, WANG X, LI Y, et al. Cyclin E deregulation promotes loss of specific genomic regions [J]. *Curr Biol*, 2015, 25(10): 1327–1333.
- [38] KEYOMARSI K, TUCKER S L, BUCHHOLZ T A, et al. Cyclin E and survival in patients with breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(20): 1566–1575.
- [39] KOEPP D M, SCHAEFER L K, YE X, et al. Phosphorylation-dependent ubiquitination of cyclin E by the SCFFbw7 ubiquitin ligase [J]. *Science*, 2001, 294(5540): 173–177.
- [40] TAKADA M, ZHANG W, SUZUKI A, et al. FBW7 loss promotes chromosomal instability and tumorigenesis via cyclin E1/CDK2-Mediated phosphorylation of CENP-A [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(18): 4881–4893.
- [41] PALOMERO T, ODOM DT, O'NEIL J, et al. Transcriptional regulatory networks downstream of TAL1/SCL in T-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2006, 108(3): 986–992.
- [42] ALLEN-PETERSEN B L, SEARS R C. Mission Possible: Advances in MYC Therapeutic Targeting in Cancer [J]. *BioDrugs*, 2019, 33(5): 539–553.
- [43] 高海燕, 钟立厚, 胡克. Skp2蛋白在非小细胞肺癌中的表达及其与c-myc蛋白表达的关系[J]. *中国肺癌杂志*, 2004, (6): 493–496.
- [44] WELCKER M, ORIAN A, JIN J, et al. The Fbw7 tumor suppressor regulates glycogen synthase kinase 3 phosphorylation-dependent c-Myc protein degradation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(24): 9085–9090.
- [45] POPOV N, HEROLD S, LLAMAZARES M, et al. Fbw7 and Usp28 regulate myc protein stability in response to DNA damage [J]. *Cell Cycle*, 2007, 6(19):2327–2331.
- [46] YADA M, HATAKEYAMA S, KAMURA T, et al. Phosphorylation-dependent degradation of c-Myc is mediated by the F-box protein Fbw7 [J]. *Embo j*, 2004, 23(10): 2116–2125.
- [47] MOJSA B, LASSOT I, DESAGHER S. Mcl-1 ubiquitination: unique regulation of an essential survival protein [J]. *Cells*, 2014, 3(2): 418–437.
- [48] THOMAS L W, LAM C, EDWARDS S W. Mcl-1: the molecular regulation of protein function [J]. *FEBS Lett*, 2010, 584(14): 2981–2989.
- [49] WERTZ I E, KUSAM S, LAM C, et al. Sensitivity to antitubulin chemotherapeutics is regulated by MCL1 and FBW7 [J]. *Nature*, 2011, 471(7336): 110–114.
- [50] TONG J, WANG P, TAN S, et al. Mcl-1 degradation is required for targeted therapeutics to eradicate colon cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(9): 2512–2521.
- [51] TONG J, TAN S, NIKOLOVSKA-COLESKA Z, et al. FBW7-Dependent Mcl-1 Degradation Mediates the Anti-cancer Effect of Hsp90 Inhibitors [J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(9): 1979–1988.
- [52] WANG Z, INUZUKA H, ZHONG J, et al. Tumor suppressor functions of FBW7 in cancer development and progression [J]. *FEBS Lett*, 2012, 586(10): 1409–1418.
- [53] LIN L, DING D, XIAO X, et al. Trametinib potentiates TRAIL-induced apoptosis via FBW7-dependent Mcl-1 degradation in colorectal cancer cells [J]. *Mol Med*, 2020, 24(12): 6822–6832.
- [54] ZHU J, CUI G, CHEN M, et al. Expression of R132H mutational IDH1 in human U87 glioblastoma cells affects the SREBP1a pathway and induces cellular proliferation [J]. *J Mol Neurosci*, 2013, 50(1): 165–171.
- [55] ZHENG Z G, ZHANG X, LIU X X, et al. Inhibition of HSP90beta improves lipid disorders by promoting mature SREBPs degradation via the ubiquitin-proteasome system [J]. *Theranostics*, 2019, 9(20): 5769–5783.
- [56] SUNDQVIST A, BENGOCHEA-ALONSO M T, YE X, et al. Control of lipid metabolism by phosphorylation-dependent degradation of the SREBP family of transcription factors by SCF (Fbw7) [J]. *Cell Metab*, 2005, 1(6): 379–391.
- [57] SAILO B L, BANIK K, GIRISA S, et al. FBXW7 in cancer: What has been unraveled thus far? [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(2):246.