

杨晨波,丛喆,薛婧. FEM1B的结构与功能及在肿瘤和HIV感染中的作用[J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(5): 112-117.
Yang CB, Cong Z, Xue J. Structure and function of FEM1B in cancer and HIV infection [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(5): 112-117.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.05.014

FEM1B的结构与功能及在肿瘤和HIV感染中的作用

杨晨波,丛喆*,薛婧*

(北京协和医学院比较医学中心,中国医学科学院医学实验动物研究所,国家卫生健康委员会人类疾病比较医学重点实验室,新发再发传染病动物模型研究北京市重点实验室,北京 100021)

【摘要】 FEM1B是一种高度保守的基因,其编码的蛋白FEM1B是锚定重复蛋白家族的一员,其空间构象中包含7个串联的模块。FEM1B能够参与调控包括细胞凋亡、蛋白质泛素化修饰、细胞还原应激和DNA复制应激在内的多种生物学功能。研究发现,FEM1B能够促进结直肠癌、人T细胞急性淋巴细胞白血病和弥漫性大B细胞淋巴瘤中肿瘤细胞的凋亡,在非小细胞肺癌中,FEM1B的表达下调能够抑制肿瘤细胞的增殖,侵袭和迁移。此外,FEM1B的结构与HIV调控蛋白Vif具有一定的相关性。FEM1B的上述特征可能使其成为癌症治疗和调控HIV感染的一个新靶点。

【关键词】 FEM1B;细胞凋亡;泛素化;氧化应激;癌症;HIV

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 05-0112-06

Structure and function of FEM1B in cancer and HIV infection

YANG Chenbo, CONG Zhe*, XUE Jing*

(Comparative Medicine Center, Peking Union College (PUMC) & Institute of Laboratory Animal Science, Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS); NHC Key Laboratory of Human Disease Comparative Medicine; Beijing Key Laboratory for Animal Models of Emerging and Remerging Infectious Diseases, Beijing 100021, China)

【Abstract】 FEM1B is a highly conserved gene, and the protein encoded by FEM1B is a member of the anchor-repeat protein family. Its spatial conformation contains 7 modules in series. FEM1B is involved in the regulation of a variety of biological functions, including apoptosis, protein ubiquitination modification, cell reductive stress and DNA replication stress. FEM1B has been shown to promote apoptosis of tumor cells in colorectal cancer, human T-cell acute lymphoblastic leukemia, and diffuse large B-cell lymphoma, while downregulation of FEM1B inhibits proliferation, invasion, and migration of tumor cells in non-small cell lung cancer. In addition, the structure of FEM1B is related to the HIV regulatory protein Vif. These characteristics of FEM1B may make it a new target for cancer treatment and the regulation of HIV infection.

【Keywords】 FEM1B; apoptosis; ubiquitination; reductive stress reaction; cancer; HIV

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Fem1b 是秀丽隐杆线虫性别决定基因 *fem-1* 基因的同源基因之一^[1-2], *fem-1* 编码的线虫蛋白 FEM-1 通过下调转录因子 *tra-1* 的表达参与线虫的性别发育。小鼠 *Fem1b* 和人 *FEM1B* 基因分别在

【基金项目】 国家自然科学基金(82222041,82241068);中央级公益性科研院所基本科研业务费项目(2022-RC310-09)。

【作者简介】 杨晨波(1998—),男,硕士研究生,研究方向:艾滋病动物模型与致病机制研究。E-mail:2844165492@qq.com

【通信作者】 丛喆(1972—),女,副主任技师,研究方向:实验动物病毒学和模型研究。E-mail:congzh@cnilas.org

薛婧(1983—),女,研究员,博士生导师,研究方向:艾滋病动物模型与致病机制研究。E-mail:xuejing@cnilas.org

* 共同通信作者

1998 年和 1999 年被相继报道^[3-4]。随后一系列研究发现^[5-8], FEM1B 蛋白不仅参与了细胞凋亡和蛋白泛素化,还通过对 FNIP1 泛素化调控细胞还原应激反应,此外也通过与 CHK1 相互作用参与细胞复制应激,以及在癌症中具有促凋亡作用,对癌症预后有着积极意义。同时,由于 FEM1B 序列中与 VHL 盒高度相似的氨基酸序列和 HIV 调控蛋白 Vif 中与 SOCS 盒高度相似的氨基酸序列均能够参与蛋白的泛素化修饰,探究 FEM1B 在泛素化中发挥的作用对理解 Vif 蛋白在 HIV 感染中的作用有着积极的指导意义。

1 FEM1B 及其编码蛋白 FEM1B 的结构

FEM1B 基因位于人第 15 号染色体长臂,包括两个外显子和一个内含子,内含子位于两个外显子中间。研究发现,哺乳动物的 FEM1B 基因保守,提示 FEM1B 基因对于物种生存有重要的意义。小鼠 *Fem1b* 和人 FEM1B 基因开放阅读框区域的核苷酸序列的一致率可达 90%^[5]。起始密码子上游的 295 个核苷酸序列与小鼠的一致率达到了 87%^[6]。FEM1B 内含子两端与剪接体相邻的区域的核苷酸序列同样非常保守,人 FEM1B 该区段的前 15 个核苷酸序列与小鼠完全相同,内含子前 150 个核苷酸序列与小鼠的一致率也高达 74%。

FEM1B 基因编码的 FEM1B 蛋白同样具有极高的保守性,小鼠和人 FEM1B 氨基酸序列的一致率约为 99%。FEM1B 属于锚定重复蛋白家族的一员,小鼠和人 FEM1B N 端前 269 个氨基酸完全一致并构成该蛋白的锚定重复结构区,空间构象由 7 个 α 螺旋— β 转角— α 螺旋的模体串联而成,拓扑结构类似于英文字母的“L”。形成该模体的氨基酸残基非常保守,短 α 螺旋 N 端普遍存在 Thr-Pro-Leu-His 的四肽结构,以形成模体中的第一个密封的螺旋,且该 α 螺旋中苏氨酸的羟基与末尾组氨酸的咪唑环以氢键连接,提高了其二级结构的稳定性。长 α 螺旋中段的 Val (或 Ile)-亲水氨基酸-Leu (或 Val)-Leu-Leu 序列构成了模体中的第二个螺旋^[7]。两个 α 螺旋都以甘氨酸残基结束,甘氨酸中对称的 α 碳原子也极大地提高了两个螺旋连接的灵活度和稳定性。

2 FEM1B 蛋白的功能

2.1 FEM1B 蛋白具有促凋亡的功能

凋亡是一种严格受控的细胞死亡模式,以核固

缩、细胞皱缩和细胞膜起泡和 DNA 片段化为特征。caspase 是半胱氨酸蛋白酶的一族,是细胞凋亡的关键调节分子。启动子 caspases (包括 caspase-2, 8, 9, 10, 11 和 12) 被激活后,能够结合并激活下游促凋亡效应器 caspases (包括 caspase-3, 6 和 7) 信号分子,后者反过来按特定的天冬氨酸残基剪切细胞蛋白质,从而执行细胞凋亡。

早在 1999 年,Chan 等^[4]利用酵母双杂交系统发现 FEM1B 蛋白具有促进细胞凋亡的功能。他们以小鼠死亡受体 FAS 受体的 cDNA 片段 (mFAS-FD5) 融合酵母 GAL4 分子作为“诱饵”,发现人下丘脑 cDNA 文库及小鼠睾丸 cDNA 文库编码的 FEM1B 蛋白与 FAS 受体的相互作用,由此推断出 FEM1B 可以通过结合 FAS 参与细胞的凋亡。随后应用免疫共沉淀实验验证了两者的相互作用。

进一步的研究表明 FEM1B 的促凋亡功能可能与结构中的锚定重复序列有关,该序列的缺失可导致这一功能的丧失^[8]。此外, Bcl-XL 的高表达、caspase-9 及 caspase-8 的突变均能下调 FEM1B 的促凋亡功能。由此, FEM1B 参与的凋亡信号通路可能与上述的凋亡分子相关^[8-9]。

2.2 FEM1B 蛋白参与了蛋白的泛素化

泛素化是蛋白翻译后修饰的一种方式,通过酶的级联反应将泛素分子连接到靶蛋白上,引起蛋白质降解,从而调节细胞功能。在 ATP 供能的情况下,泛素活化酶 E1 将泛素分子活化,随后将泛素分子转移到泛素结合酶 E2 上,最后泛素连接酶 E3 将结合在泛素结合酶 E2 上的泛素分子结合到靶蛋白上,引起靶蛋白的泛素化^[10]。人的基因编码超过 600 种 E3 泛素连接酶,根据其结构域的不同, E3 泛素连接酶又被进一步分为三类:含 HECT 结构域的 E3、含 RING 结构域的 E3 以及含 U-box 结构域的 E3 泛素连接酶^[11]。

Cullin-RING 泛素连接酶是泛素连接酶 E3 中 RING 结构域泛素连接酶家族的一员,这类泛素连接酶复合体的结构由 Cullin 泛素连接酶母体,结合在泛素连接酶本体 N 端的 Elongin BC 盒以及交互蛋白 VHL 盒或 SOCS 盒构成。VHL 盒或 SOCS 盒具有与靶蛋白结合的结构域,充当了 Cullin-RING 泛素连接酶和靶蛋白之间的桥梁^[12],通常, Cullin-RING 泛素连接酶 2 (CUL2) 结合 VHL 盒而 Cullin-RING 泛素连接酶 5 (CUL5) 结合 SOCS 盒。FEM1B 蛋白的部分氨基酸序列与 VHL 盒高度一致,因此,

FEM1B 能与 CUL2 泛素连接酶本体和 Elongin BC 盒结合,形成 CUL^{FEM1B} 复合体^[13],并通过特异性地识别靶蛋白 C 末端的降解决定子(Degron),引导泛素连接酶复合体与降解决定子连接^[14-16]。目前已有研究证实,小鼠 Fem1b 可以识别并泛素化降解小鼠蛋白 Gli1 和 Ankrd37^[17-18],而人 SMCR8 蛋白 C 末端的精氨酸降解决定子也能够被人 FEM1B 特异性识别^[19],但 FEM1B 通过对上述蛋白进行泛素化修饰导致了何种生物学功能的变化尚不明确。近期的研究表明 BEX2 是另一种被 CUL^{FEM1B} 复合体泛素化修饰的蛋白^[20],BEX2 的确切功能目前尚有争议,在乳腺癌中 BEX2 参与细胞周期的 c-Jun/JNK 通路^[21-22],而在 U251 星形细胞瘤和 U87 胶质细胞瘤两种细胞系中发现 BEX2 参与了肿瘤的浸润和迁移^[21-22],在结直肠癌中,BEX2 则被报道与肿瘤细胞的增殖有关^[23-25]。该底物的发现提示了针对 CUL^{FEM1B} 复合物的活化以促进 BEX2 蛋白降解可能成为部分癌症治疗的新方向。

2.3 FEM1B 蛋白参与细胞的应激反应

近年来,研究发现 FEM1B 的泛素化调控蛋白降解,进而参与了细胞的应激反应。当活性氧自由基积累过多,细胞将启动氧化应激反应,驱动转录因子 NFR2 的稳定以清除过多的活性氧自由基,维持细胞处于相对还原的状态。在细胞恢复稳态后,氧化应激反应需要及时中止,持续的氧化应激将导致信号转导所需的生理性活性氧自由基缺乏,导致还原应激的发生,引起细胞功能的紊乱。通常情况下,氧化还原应激反应是借助泛素化来完成的^[10-11]。研究发现,FEM1B 可特异性地识别还原应激反应的核心蛋白 FNIP1 末端的 Cys 降解决定子,与 CUL2 形成 CUL^{FEM1B} 复合体参与对 FNIP1 的泛素化降解,过表达的 FEM1B 可以显著增强这一过程,FEM1B 的失活则会导致完全相反的结果^[26-27]。FNIP1 的降解将维持线粒体的稳定,促进线粒体产生的活性氧自由基,同时增加三羧酸循环的中间产物,有利于线粒体参与维持细胞内的氧化还原平衡^[26]。对 CUL^{FEM1B} 的结构和信号通路的研究发现,在还原应激的过程中,CUL^{FEM1B} 通过两个 Zn²⁺ 识别并召集 FNIP1,Zn²⁺ 耗竭或 FEM1B 及 FNIP1 的 Zn²⁺ 结合残基突变均会破坏 CUL^{FEM1B} 对 FNIP1 的识别,该发现解释了 CUL^{FEM1B} 如何在还原应激的过程中特异性识别 FNIP1,此外,蛋白质与 Zn²⁺ 的结合依赖于其结构内的半胱氨酸和组氨酸残基,在 CUL^{FEM1B}-

FNIP1 的还原应激识别系统中,FEM1B 的一个半胱氨酸残基(C186)和两个组氨酸残基(H185、H218)及 FNIP1 的三个半胱氨酸残基(C580、C582、C585)和一个组氨酸残基(H587)共同参与了与锌离子的结合^[27],氯乙酰氨合成小分子配体 EN106 分子能与 FEM1B 的半胱氨酸残基 C186 靶向结合,干扰 FEM1B 与 FNIP1 的结合,导致 FNIP1 在线粒体池的表达趋向稳定,进而引发活性氧自由基的耗竭^[28]。

2.4 FEM1B 蛋白参与复制应激

DNA 的复制依赖于充足的脱氧核糖核苷酸供应以及 DNA 修复机制和细胞周期检查点分子的参与,上述任一因素的缺失或障碍都将导致 DNA 复制的减缓或停滞,使得细胞进入复制应激状态。诸多研究表明,癌基因能够干扰细胞周期诱导细胞进入复制应激^[29-31]。生理状态下,真核生物的 DNA 复制从起始阶段就被严格控制。共济失调毛细血管扩张突变激酶(ataxia telangiectasia mutated, ATM)和共济失调毛细血管 Rad3 相关激酶(ataxia telangiectasia and Rad3-related, ATR)是 DNA 复制的上游监视机制,ATM 和 ATR 在细胞内发生的 DNA 双链断裂和复制叉停滞时被激活,ATR 激活后将磷酸化下游靶点 CHK1 激酶以应对 DNA 复制损伤,ATR-CHK1 信号通路将暂缓细胞周期,同时促进复制叉的稳定和重启,此外,该信号通路还能激活停滞复制叉附件的起始复制点位,使受到影响的区域重新进行 DNA 复制,因此,该通路对确保 DNA 复制和复制叉延伸至关重要^[30]。2009 年,Sun 等^[31]通过酵母双杂交系统发现了 FEM1B 和 CHK1 的相互作用,随后,该团队发现 HCT-116 细胞内 FEM1B 的表达沉默导致细胞在复制应激时 CHK1 激酶的活性和磷酸化程度均显著下降,此外,通过敲除 293 T 细胞内的 FEM1B 基因,ATR 的表达也出现了下降,这项研究较明确地揭示了 FEM1B 在细胞复制应激中的作用。

3 FEM1B 蛋白在癌症和 HIV 中的作用

3.1 FEM1B 参与结直肠癌细胞凋亡同时也是肠道肿瘤的早期标志物

FEM1B 在结直肠癌中主要发挥其促凋亡作用。在小鼠的结直肠癌模型中发现,FEM1B 通常会伴随 c-myc 原癌基因的表达而上调。人结直肠癌的组织样本和结直肠癌细胞系中,同样也发现了 FEM1B 的表达上调,而过表达 FEM1B 会导致结直肠癌细胞

系的凋亡率显著增加,这一发现具有积极的意义。因为由于抑癌基因的丧失或 β 连环蛋白功能的缺陷,导致结直肠癌细胞通常抵抗凋亡刺激,而 *FEM1B* 对其有效的促凋亡作用可能使得 *FEM1B* 成为结直肠癌治疗的一个新靶点^[32]。

研究进一步发现,*FEM1B* 在结直肠癌中参与的凋亡还与蛋白酶体有关。蛋白酶体抑制剂可以使得结直肠癌细胞系 SW620、DLD-1 和 HCT116 细胞内 *FEM1B* 的表达显著上升,同时伴随细胞凋亡率的增加,而 *FEM1B* 的表达沉默也下调了蛋白酶体抑制剂诱导的细胞凋亡^[32]。因此,蛋白酶体抑制剂和 *FEM1B* 靶点活化制剂的联用可能成为一种有效的结直肠癌的治疗方法。

FEM1B 和蛋白激酶 C 受体 1 (receptor for activated C kinase1, RACK1) 的相互作用在结直肠癌和多种恶性肿瘤中也被发现^[33]。RACK1 蛋白可以和 *FEM1B* N 末端的氨基酸结合,引起 *FEM1B* 蛋白的降解,RACK1 蛋白的下调将促进 *FEM1B* 介导的细胞凋亡。这使得 RACK1 有可能成为另一个潜在的结直肠癌治疗靶点。

另外,有一些研究发现,编码 *FEM1B* 的基因在结肠腺瘤样息肉基因 (adenomatous polyposis coli, Apc) 丧失及 Wnt 信号通路激活后上调表达,利用 Apc^{Min/+} 小鼠自发性结直肠癌前病变模型的研究表明,Apc^{Min/+} 的粪便样本中能检测到 *FEM1B* 抗原片段,但在野生型小鼠的粪便样本中则没有 *FEM1B* 的抗原片段^[34],提示 *FEM1B* 可能是肠道肿瘤相关的一种早期标志物^[33-34]。

3.2 *FEM1B* 与促凋亡基因 *PHTF1* 共同参与人 T 细胞急性淋巴细胞白血病和弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中肿瘤细胞的凋亡过程

在人 T 细胞急性淋巴细胞白血病 (T-ALL) 的临床样本中也发现 *FEM1B* 基因的表达上调,*FEM1B* 与另一种促凋亡基因 *PHTF1* 共同参与了凋亡过程^[35-36]。*PHTF1* 是一种转录因子,参与多种基因调控。*PHTF1* 和 *FEM1B* 一样,在 T-ALL 患者样本中也上调表达。通过在 Molt-4 细胞系中上调及下调 *PHTF1* 基因发现,*FEM1B* 的表达与 *PHTF1* 呈正相关,在 *FEM1B* 上调后,*Apaf-1* 的表达量也相应上调。该基因编码的蛋白分子被认为是内源性细胞凋亡的中心成分,在由骨髓增生异常综合征引起铁负荷过高的患者中发现,*Apaf-1* 的高表达显著地增加了红细胞的死亡。*Apaf-1* 可通过增强细胞的 DNA 损

伤来导致细胞凋亡,因此在 T-ALL 中,*FEM1B* 可能通过 *PHTF1*—*FEM1B*—*Apaf-1* 来完成对肿瘤细胞的凋亡调控。在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的石蜡切片样本的基因矩阵测序分析中,也发现了表达上调的 *FEM1B* 基因,尚不完全明确 *FEM1B* 基因在该疾病中是否也通过 *PHTF1*—*FEM1B*—*Apaf-1* 途径来调控细胞凋亡,但研究发现,上调的 *FEM1B* 基因可能与弥漫性大 B 细胞淋巴瘤良好的预后有一定的关系^[37]。

3.3 *FEM1B* 的表达下调参与抑制非小细胞肺癌

此外,*FEM1B* 的表达下调能够抑制在非小细胞肺癌中肿瘤细胞的增殖。据报道,miR-29b 是一种具有调控功能的内源性非编码 RNA,与前列腺癌,结直肠癌和乳腺癌的发生发展具有密切的关系^[38],在近年来的研究中发现,miR-29b 与肺癌也密切相关,Zhang 等^[38] 在研究中发现 *FEM1B* 基因是 miR-29b 调控的靶基因,通过下调 *FEM1B* 基因的表达,miR-29b 显著抑制了两种非小细胞肺癌 (NSCLC) 细胞系 A549 和 NCI-H-1792 的增殖和代谢,CCK8、细胞划痕和肿瘤侵袭实验表明,*FEM1B* 的基因表达下调和 miR-29b 过表达具有相似的功能,均可以抑制 NSCLC 细胞的增殖、侵袭和迁移,而在恢复 *FEM1B* 基因的表达后,miR-29b 对细胞的抑制作用得到了部分逆转,该研究表明,miR-29b 通过抑制 *FEM1B* 的表达抑制了 NSCLC 细胞的生长和增殖。

3.4 *FEM1B* 蛋白与 HIV Vif 蛋白

在 HIV 感染中,*FEM1B* 蛋白的作用尚不明确。但现有研究发现,HIV 调节基因 *vif* 编码的 Vif 蛋白,Vif 蛋白是 HIV 的辅助蛋白,其部分氨基酸序列与 SOCS 盒高度一致^[39]。同 VHL 盒一样,SOCS 盒也是 Cullin-RING 泛素连接酶复合体的构成部分之一。该蛋白可以特异性识别 JAK 蛋白水解并介导 Cullin-RING 泛素连接酶 5 (CUL5) 对其泛素化降解,从而影响 JAK-STAT 信号通路,以抑制细胞因子的分泌。另据报道,Vif 蛋白通过与 CUL5 的结合引起抗逆转录病毒因子 APOBEC3G 和 APOBEC3F 的泛素化降解^[40],其中 APOBEC3G 可以通过诱导 HIV 基因组超突变降低 HIV 的传染性^[41],*FEM1B* 的部分氨基酸序列与 VHL 盒高度一致,与 Cullin-RING 泛素连接酶 2 (CUL2) 形成复合体结构并介导靶蛋白的降解。从结构和功能上说,VHL 盒和 SOCS 盒具有相似的结构且都是泛素连接酶复合体的交互蛋白^[42],因此通过明确 *FEM1B* 的泛素化作用方式

将帮助我们进一步研究 Vif 在 HIV 感染中的作用。

4 结语

人 *FEM1B* 基因是一类高度保守的基因, 编码的 *FEM1B* 蛋白广泛分布于人体各组织, 提示其可能具有的多功能性。在结直肠癌、人 T 细胞急性淋巴细胞白血病和弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的研究中已经发现 *FEM1B* 能够调控癌细胞凋亡; 在非小细胞肺癌中, *FEM1B* 基因的表达下调能够抑制癌细胞的增殖和迁移; *FEM1B* 与 HIV 辅助蛋白 Vif 的相关性, 提示 *FEM1B* 有成为肿瘤和 HIV 感染治疗新靶点的可能性。 *FEM1B* 主要参与细胞凋亡和蛋白质泛素化两种重要的生物调节过程。 *FEM1B* 蛋白已被证实通过与死亡受体 Fas 结合参与细胞凋亡, 同时凋亡分子 Bcl-XL、caspase-9 及 caspase-8 均可能与 *FEM1B* 的促凋亡共能相关。在蛋白泛素化的过程中, *FEM1B* 通过与 CUL2 结合形成 CUL^{FEM1B} 复合体参与不同靶蛋白的泛素化, 包括 Gli1、Ankrd37、SMCR8 和 BEX2 等在内的蛋白都是 *FEM1B* 的靶蛋白。在疾病过程中 *FEM1B* 能够发挥何种潜在作用以及如何影响疾病进程, 都有待深入研究。而 *FEM1B* 通过泛素化参与调节细胞还原应激反应的发现。

参考文献:

- [1] Doniach T, Hodgkin J. A sex-determining gene, fem-1, required for both male and hermaphrodite development in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Dev Biol*, 1984, 106(1): 223-235.
- [2] Hodgkin J. Sex determination and dosage compensation in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Annu Rev Genet*, 1987, 21: 133-154.
- [3] Ventura-Holman T, Seldin MF, Li W, et al. The murine fem1 gene family: homologs of the *Caenorhabditis elegans* sex-determination protein FEM-1 [J]. *Genomics*, 1998, 54(2): 221-230.
- [4] Chan SL, Tan KO, Zhang L, et al. F1A α , a death receptor-binding protein homologous to the *Caenorhabditis elegans* sex-determining protein, FEM-1, is a caspase substrate that mediates apoptosis [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(45): 32461-32468.
- [5] Henning NJ, Manford AG, Spradlin JN, et al. Discovery of a Covalent *FEM1B* Recruiter for Targeted Protein Degradation Applications [J]. *Am Chem Soc*, 2022, 144(2): 701-708.
- [6] Ventura-Holman T, Maher JF. Sequence, organization, and expression of the human *FEM1B* gene [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 267(1): 317-320.
- [7] Li J, Mahajan A, Tsai MD. Ankyrin repeat: a unique motif mediating protein-protein interactions [J]. *Biochemistry*, 2006, 45(51): 15168-15178.
- [8] Chan SL, Tan KO, Zhang L, et al. F1A α , a death receptor-binding protein homologous to the *Caenorhabditis elegans* sex-determining protein, FEM-1, is a caspase substrate that mediates apoptosis [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(45): 32461-32468.
- [9] Chan SL, Yee KS, Tan KM, et al. The *Caenorhabditis elegans* sex determination protein FEM-1 is a CED-3 substrate that associates with CED-4 and mediates apoptosis in mammalian cells [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(24): 17925-17928.
- [10] Cockram PE, Kist M, Prakash S, et al. Ubiquitination in the regulation of inflammatory cell death and cancer [J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(2): 591-605.
- [11] Hatakeyama S, Nakayama KI. U-box proteins as a new family of ubiquitin ligases [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 302(4): 635-645.
- [12] Kamura T, Maenaka K, Kotshiba S, et al. VHL-box and SOCS-box domains determine binding specificity for Cul2-Rbx1 and Cul5-Rbx2 modules of ubiquitin ligases [J]. *Genes Dev*, 2004, 18(24): 3055-3065.
- [13] Kamura T, Sato S, Haque D, et al. The Elongin BC complex interacts with the conserved SOCS-box motif present in members of the SOCS, ras, WD-40 repeat, and ankyrin repeat families [J]. *Genes Dev*, 1998, 12(24): 3872-3881.
- [14] Cai W, Yang H. The structure and regulation of Cullin 2 based E3 ubiquitin ligases and their biological functions [J]. *Cell Div*, 2016, 11: 7.
- [15] Mahrouf N, Redwine WB, Florens L, et al. Characterization of Cullin-box sequences that direct recruitment of Cul2-Rbx1 and Cul5-Rbx2 modules to Elongin BC-based ubiquitin ligases [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(12): 8005-8013.
- [16] Yan X, Wang X, Li Y, et al. Molecular basis for ubiquitin ligase CRL2^{FEM1C}-mediated recognition of C-degron [J]. *Nat Chem Biol*, 2021, 17(3): 263-271.
- [17] Gilder AS, Chen YB, Jackson RJ 3rd, et al. Fem1b promotes ubiquitylation and suppresses transcriptional activity of Gli1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 440(3): 431-436.
- [18] Shi YQ, Liao SY, Zhuang XJ, et al. Mouse Fem1b interacts with and induces ubiquitin-mediated degradation of Ankrd37 [J]. *Gene*, 2011, 485(2): 153-159.
- [19] Zhao S, Ru W, Chen X, et al. Structural insights into SMCR8 C-degron recognition by FEM1B [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 557: 236-239.
- [20] Tamai K, Nakamura-Shima M, Shibuya-Takahashi R, et al. BEX2 suppresses mitochondrial activity and is required for dormant cancer stem cell maintenance in intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 21592.
- [21] Naderi A, Liu J, Hughes-Davies L. BEX2 has a functional interplay with c-Jun/JNK and p65/RelA in breast cancer [J]. *Mol Cancer*, 2010, 9: 111.
- [22] Naderi A, Liu J, Bennett IC. BEX2 regulates mitochondrial apoptosis and G1 cell cycle in breast cancer [J]. *Int J Cancer*, 2010, 126(7): 1596-1610.

- [23] Zhou X, Meng Q, Xu X, et al. Bex2 regulates cell proliferation and apoptosis in malignant glioma cells via the c-Jun NH₂-terminal kinase pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 427(3): 574–580.
- [24] Zhou X, Xu X, Meng Q, et al. Bex2 is critical for migration and invasion in malignant glioma cells [J]. *J Mol Neurosci*, 2013, 50(1): 78–87.
- [25] Hu Y, Xiao Q, Chen H, et al. BEX2 promotes tumor proliferation in colorectal cancer [J]. *Int J Biol Sci*, 2017, 13(3): 286–294.
- [26] Manford AG, Rodríguez-Pérez F, Shih KY, et al. A cellular mechanism to detect and alleviate reductive stress [J]. *Cell*, 2020, 183(1): 46–61.
- [27] Manford AG, Mena EL, Shih KY, et al. Structural basis and regulation of the reductive stress response [J]. *Cell*, 2021, 184(21): 5375–5390. e16.
- [28] Henning NJ, Manford AG, Spradlin JN, et al. Discovery of a covalent FEM1B recruiter for targeted protein degradation applications [J]. *J Am Chem Soc*, 2022, 144(2): 701–708.
- [29] Zeman MK, Cimprich KA. Causes and consequences of replication stress [J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(1): 2–9.
- [30] Gaillard H, García-Muse T, Aguilera A. Replication stress and cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(5): 276–289.
- [31] Sun TP, Shieh SY. Human FEM1B is required for Rad9 recruitment and CHK₁ activation in response to replication stress [J]. *Oncogene*, 2009, 28(18): 1971–1981.
- [32] Subauste MC, Sansom OJ, Porecha N, et al. Fem1b, a proapoptotic protein, mediates proteasome inhibitor-induced apoptosis of human colon cancer cells [J]. *Mol Carcinog*, 2010, 49(2): 105–113.
- [33] Subauste MC, Ventura-Holman T, Du L, et al. RACK1 down-regulates levels of the pro-apoptotic protein Fem1b in apoptosis-resistant colon cancer cells [J]. *Cancer Biol Ther*, 2009, 8(23): 2295–2303.
- [34] Subauste MC, Ventura-Holman T, Lu D, et al. Fem1b antigen in the stool of ApcMin mice as a biomarker of early Wnt signaling activation in intestinal neoplasia [J]. *Cancer Epidemiol*, 2011, 35(1): 97–100.
- [35] Lei J, Li Q, Gao Y, et al. Increased PKC α activity by Rack1 overexpression is responsible for chemotherapy resistance in T-cell acute lymphoblastic leukemia-derived cell line [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 33717.
- [36] Huang X, Geng S, Weng J, et al. Analysis of the expression of PHTF₁ and related genes in acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cancer Cell Int*, 2015, 15: 93.
- [37] Kim SJ, Sohn I, Do IG, et al. Gene expression profiles for the prediction of progression-free survival in diffuse large B cell lymphoma; results of a DASL assay [J]. *Ann Hematol*, 2014, 93(3): 437–447.
- [38] Zhang H, Wang R, Deng Q. miR-29b regulates lung cancer progression by downregulating FEM1B and inhibiting the FOXO1/AKT pathway [J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 2022: 3110330.
- [39] Yu Y, Xiao Z, Ehrlich ES, et al. Selective assembly of HIV-1 Vif-Cul5-ElonginB-ElonginC E3 ubiquitin ligase complex through a novel SOCS box and upstream cysteines [J]. *Genes Dev*, 2004, 18(23): 2867–2872.
- [40] Salter JD, Morales GA, Smith HC. Structural insights for HIV-1 therapeutic strategies targeting Vif [J]. *Trends Biochem Sci*, 2014, 39(9): 373–380.
- [41] Wissing S, Galloway NLK, Greene WC. HIV-1 Vif versus the APOBEC3 cytidine deaminases: an intracellular duel between pathogen and host restriction factors [J]. *Mol Aspects Med*, 2010, 31(5): 383–397.
- [42] Kile BT, Schulman BA, Alexander WS, et al. The SOCS box: a tale of destruction and degradation [J]. *Trends Biochem Sci*, 2002, 27(5): 235–241.

[收稿日期]2022-11-22