

泛肽、核糖体蛋白及泛肽-核糖体蛋白 S27a 与肿瘤的关系

The Connection Between Tumor and Ubiquitin-ribosomal Protein S27a ,Ubiquitin and Ribosomal Protein

叶嘉良 ,张耀洲*

YE Jia-Liang and ZHANG Yao-Zhou *

浙江理工大学生物化学研究所 杭州 310018

Institute of Biochemistry ,Zhejiang Sci-Tech University ,Hangzhou 310018 ,China

摘 要 泛肽-核糖体蛋白 S27a(Ubiquitin-ribosomal protein S27a ,UBRS27a)是泛肽和核糖体蛋白的融合蛋白 ,N 端为泛肽 ,C 端由含 C2-C2 型锌指结构域的高度保守核糖体蛋白 S27a 构成。在真核细胞中表达时 ,被酶解成泛肽和核糖体蛋白。该多功能核糖体蛋白在各种活性增殖细胞和瘤组织中高度表达 ,在多种类型的肿瘤细胞中 ,该基因的过量表达是一个典型特征。本实验室对该蛋白在家蚕中的作了初步研究 ,也发现 RPS27a 在活性增殖细胞中表达量很高。大多数核糖体蛋白的功能还没有完全探明 ,它们不仅仅在组装成核糖体时起作用 ,往往还有核糖体外的功能。回顾了最近几年有关该融合蛋白以及它与它相关的泛肽途径、核糖体蛋白与肿瘤之间的关系。通过对它们的研究 ,有可能预示肿瘤的发生和发展 ,并为肿瘤临床诊断提供依据 ,为恶性肿瘤的治疗提供靶点。

关键词 泛肽 ,核糖体蛋白 ,泛肽-核糖体蛋白 S27a ,肿瘤 ,治疗靶点

中图分类号 Q512 文献标识码 A 文章编号 1000-3061(2007)06-0982-07

Abstract Ubiquitin-ribosomal protein S27a(UBRPS27a) is a fusion protein of Ubiquitin and ribosomal protein. The N-terminal is ubiquitin and C-termina is ribosomal protein S27a with a high conservative zinc finger domain of the C2-C2 type. When it was expressed in eukaryotes ,The intact fusion protein were rapidly processed to free ubiquitin monomer and ribosomal protein S27a (RPS27a). Ubiquitin degradedated proteins particularly and selectively in cell and RPS27a is indispensable for translation. This multifunctional ribosomal protein is expressed at high levels in a wide variety of actively proliferating cells and tumor tissues and is a representative characteristic of various tumor cells. In our preliminary study of this protein in the silkworm ,RPS27a also be found express highly in actively proliferating cells. The precise functional role of each ribosomal protein is largely unknown and many ribosomal proteins have extraribosomal functions apart from the particle. In this article ,we review the recent research on the connection between tumor and this fusion protein ,Ubiquitin-Proteasome Pathway and ribosomal protein. These research may indicate the origin and development of tumor ,provide the basis for clinical diagnosis of cancer and the novel therapeutic targets for the treatment of malignant tumors.

Key words Ubiquitin , ribosomal protein , Ubiquitin-ribosomal protein S27a , tumor , therapeutic target

Received February 28 2007 ; Accepted March 27 2007 .

This work was supported by the grants from the National High Technology Research and Development Program of China(No. 2005AA206120) ,and the National Basic Research Program of China(No. 2005CB121006).

* Corresponding author. Tel :+ 86-571-86843198 ; Fax :+ 86-571-86843198 ;E-mail :yaozhou@chinagene.com

国家 863 项目(No. 2005AA206120)和国家 973 项目(No. 2005CB121006)资助
中国科学院微生物研究所期刊联合编辑部 <http://journals.im.ac.cn>

1 泛肽系统的生物学意义

1.1 泛肽及泛肽-蛋白酶体途径

泛肽(Ubiquitin ,UB)是一种由 76 个氨基酸残基组成、高度保守的小分子可溶性多肽。UB 广泛存在于各种真核生物中 ,不同真核生物来源的 UB 有类似的结构和功能 ,是细胞内含量最丰富的蛋白质之一。

蛋白质合成和选择性降解是生命过程进行精确时空调控的中心环节之一。生物体内存在着两类蛋白质降解过程 :一种是不需要能量的 ,例如发生在消化道中的降解 ,这一过程只需要蛋白质降解酶参与 ;另一种则需要能量 ,是一种高效率、指向性很强的降解过程。泛肽-蛋白酶体途径(Ubiquitin-Proteasome Pathway ,UPP)是目前已知最重要的、高度选择性的蛋白质降解途径 ,存在于细胞质和细胞核内 ,其作用依赖于 ATP。

UPP 由 UB、泛肽活化酶(Ubiquitin-activating enzyme ,E1)、泛肽结合酶(Ubiquitin-conjugating enzyme ,E2)、泛肽连接酶(Ubiquitin ligase ,E3)、多泛肽延伸因子(multiubiquitin chain elongation factor ,E4)、去泛肽化酶(Deubiquitinating enzymes ,DUBs)、蛋白酶体(Proteasome)及靶蛋白等几部分组成。在 E1、E2 和 E3 三种酶作用下实现泛肽活化、底物识别和靶蛋白绑定 ,这一过程不断重复 ,靶蛋白上就被绑定了一批泛肽分子。被绑定的泛肽分子达到一定数量后 ,附着上泛肽的靶蛋白会被运送到细胞内圆柱形的细胞器-蛋白酶体中被降解^[1]。蛋白酶体是 UPP 系统的一个中心结构 ,由超过 30 种不同的亚基组成^[2]。经过它的处理 ,蛋白质就被切成由 7 至 9 个氨基酸组成的短链 ,这一步骤如图 1 所示。

尽管 UPP 早在 20 世纪 70 年代中期就已被发现和研究 ,但它作为体内的重要细胞调控体系 ,直到最近才被深入研究。由于不断有新的 UB 系统酶家族成员和 UB 新功能被鉴定 ,这个领域的进展十分迅速。

UPP 通过调节功能蛋白质的周转(Turn over)或降解不正常蛋白质 ,来调控多种代谢过程 ,介导多种细胞功能。除了能介导蛋白质降解 ,UB 还有一些“非常规”功能例如 DNA 修复^[3]、转录调控^[4]、跨膜运输^[5]、细胞信号转导^[6,7]、UV 修复^[8]、受体内吞、发炎和免疫反应等。这些功能中很多都依赖泛肽连接酶 E3。

泛肽化不仅仅能导致蛋白降解 ,还能作为蛋白质的一种修饰导致其他功能。UB 的可逆修饰涉及到细胞的多种信号转导途径^[9]。和蛋白质的磷酸化

作用相似 ,蛋白质的泛肽化是个可逆过程 ,UB 也可以被 DUBs 从底物上移除下来。因此 ,区分 E3 与 DUBs 的底物有助于我们了解细胞内的一些复杂生物学功能^[10]。

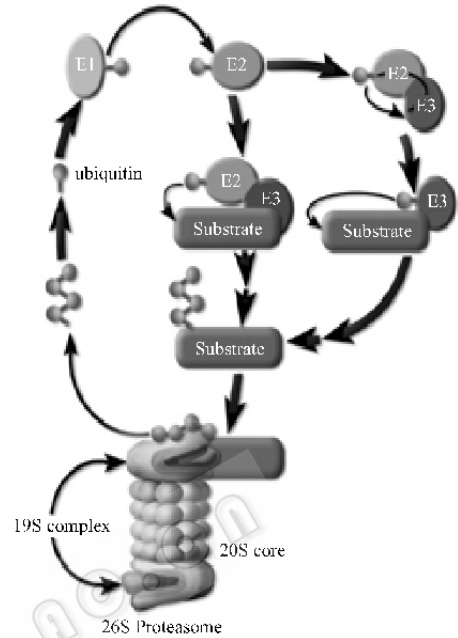


图 1 泛肽-蛋白酶体途径

Fig.1 Ubiquitin-proteasome pathway

This system relies on three enzymes and proteasome :ubiquitin activating (E1) enzymes , ubiquitin-conjugating (E2) enzymes , and substrate recognition proteins (E3) enzymes (Image by MIT OCV . After W. Hilt , Universitat Stuttgart).

1.2 泛肽相关蛋白的生物学意义

泛肽相关蛋白是真核生物中一个重要家族。在目前发现的 100 多个家族成员中 ,大多数成员主要参与泛肽介导的蛋白水解途径 ,如 E1、E2、E3、E4 和 DUBs 等 ,该家族成员的共同特征是具有一个或多个在进化中高度保守的泛肽结合功能域(Ubiquitin binding domains ,UBDs)。UBDs 是能与泛肽非共价结合的结构域 ,在不同物种间高度保守 ,靶蛋白通过 UBDs 与泛肽结合。已经被鉴定的 11 个 UBDs 家族中 ,有六个家族被发现尽管它们的序列相差巨大 ,但它们的三维结构非常相似。UBDs 对细胞的多种功能非常重要 ,泛肽化蛋白与 UBDs 构成了细胞内复杂的信号网络^[11,12]。UBDs 功能域的高度保守及泛肽相关蛋白家族在组织中的广泛表达说明这类基因功能的重要性。在已知的泛肽相关蛋白家族中 ,E3 家族的功能最为引人注目。在人细胞里 ,预计有超过 10 种的 E1 ,超过 100 种的 E2 ,超过 1000 种的 E3。甚至推测 E3 可能和蛋白激酶(Kinases)的总数一样多 ,它调控了各种细胞生命过程。UB 系统调节的多样性主要取决于 E3 的功能 ,它特异性地识别靶蛋

白,引导着泛肽途径^[13,14]。

最近对 E3 家族成员功能的发现非常多,例如:被命名为 ARF-BP1 的 E3,能与肿瘤抑止因子 p53、抗凋亡因子 Mcl-1 两种底物相互作用^[15,16]。p53 和 Mcl-1 在细胞存活与否方面常常扮演着相反的作用,因为能控制决定细胞存活或凋亡的关键因子 p53 和 Mcl-1,所以 ARF-BP1 成了细胞命运的重要决定者,成为一种新的癌症治疗的靶点。

E3 家族的 HectH9 通过特殊位点的泛肽化,激活或抑制转录调节蛋白 Myc 的功能,对其进行调控,HectH9 在多种人肿瘤细胞中过表达,推测对肿瘤细胞增殖必不可少^[17]。E3 家族的 Np95 在肿瘤细胞增殖中扮演角色,在很多化疗中,将 Np95 沉默,发现肿瘤细胞对化疗变得敏感^[18]。Skp2(E3 家族)在肿瘤抑制中也起作用^[19]。最新发现,UB 途径在衰老过程中也起作用,对 E3 的研究也许可以用来控制衰老过程中的一些步骤^[20,21]。Hul5(E3 家族)被鉴定是蛋白酶体的一个组成部分,Hul5 在去泛肽化酶的配合下,能使泛肽链的长度在蛋白酶体上被改变^[22]。E3 还被发现能激活蛋白激酶 C(Protein kinase C,PKC),E3 和 PKC 在信号转导过程中互相作用于对方^[23]。

很多癌基因或抑癌基因的编码产物是泛肽连接酶 E3 的成分,通过调控蛋白翻译的起始,或与一些癌基因、抑癌基因相互作用,上调或下调某些抑癌基因、转录因子和细胞周期因子的表达,从而参与恶性肿瘤的发生和发展。这一发现被认为是细胞周期、细胞恶性转化研究的转折点,泛肽介导的降解途径也因此被认为可以作为肿瘤治疗的靶点^[24-27]。

2 核糖体蛋白的结构与生物学功能

2.1 核糖体蛋白的结构和常规功能

核糖体是细胞内合成蛋白质的分子工厂,对所有生命体来说都是必需并广泛存在的。核糖体几乎存在于一切细胞内,不管是原核细胞还是真核细胞,均含有大量的核糖体。核糖体是细胞最基本的不可缺少的结构,在不同物种的细胞中,核糖体可能来源于一个共同的祖先,在进化上非常保守,核糖体蛋白(Ribosomal protein,RP)之间也普遍存在很高的同源性。

很多核糖体蛋白,尤其是大亚基蛋白,常常有一段折叠成手指形状 of 蛋白结构域,这个结构域插入 rRNA 核心来稳定核糖体的结构。在结构作用之外,RP 还参与蛋白质在核糖体中的合成过程。

2.2 核糖体蛋白的核糖体外功能及其与肿瘤的关系

越来越多的证据表明,许多种 RP 除组成核糖

体、参与蛋白质生物合成之外,还具有其他的功能。如参与复制、转录加工、修复、自体翻译、细胞凋亡调控、以及正常细胞的恶性转化及发育调控等等,对其原因目前尚未完全知晓。人们推测这些蛋白在编入核糖体之前就预存并保留了其核糖体外的功能^[28-30],研究 RP 的核糖体外功能作用有重要的意义。

在许多肿瘤细胞中,发现蛋白质合成率和几种翻译成分的表达常常显著增加,这指示核糖体功能和翻译控制在肿瘤发展中有潜在的重要性^[28,29]。

肿瘤细胞由于有快速生长、增殖和进一步恶性转化的需要,必须拥有高水平合成蛋白质的能力。而核糖体扮演了蛋白合成机器的角色,因此在一些肿瘤细胞中往往可以看见超量表达的 RP 的身影。目前已有许多研究报道,在肿瘤细胞中,一些 RP 参与肿瘤细胞增殖的调控,并与其恶性转化有关^[30,31]。

对于肿瘤细胞中 RP 基因的表达,人们已经进行了大量的研究工作。发现肿瘤细胞中,很多 RP 的 mRNA 表达水平异常。在胃癌组织中,RPL15 的表达水平比非肿瘤组织增加了 4.7 倍^[32]。结肠癌细胞中 RP 表达选择性增高的有 RPL5、RPL7a、RPL18、RPS3、RPS8、RPS6、RPS12、RPS13、RPS28^[33]、RPS11、RPS17^[34];肝癌中有 RPP1、RPP2、RPS10、RPL35、RPL5、RPL39、RPL9、RPL6、RPS3a、和 RPS17、RPL36a^[35,36]、RPS8、RPL12、RPL23a、RPL27 和 RPL30^[37]。卵巢癌 RPS18、RPL3 和 RPL8^[38]。胰腺癌 RPL38^[39]。宫颈癌中 RPS12^[40]。肺癌中 RPL9^[41]。前列腺癌中 RPL19^[42]。

除此之外,虽然多数发现显示 RP 的表达水平与肿瘤正相关,但也有报道发现 RP 在肿瘤中表达降低、缺失或突变^[43]。在结肠癌中,有 10 个 RP(RPSa、RPS8、RPS12、RPS18、RPS24、RPL13a、RPL18、RPL28、RPL32 和 RPL35a)减少^[44]。在鳞状细胞癌中 RPS19 减少^[44]。此外,还有一些肿瘤中存在多种核糖体蛋白的突变^[45]。

还有研究发现 RPL5、RPL11 和 RPL23 能抑止癌基因 MDM2 的泛肽连接酶 E3 的功能,间接促进了 P53 的功能,抑止了癌的发展^[46]。在 DNA 损伤时,RPL26 过表达提高 p53 蛋白的翻译,导致细胞周期中 G1 期的停滞,促进了细胞凋亡,避免了癌化^[47]。

总之,有很多核糖体蛋白的作用不仅体现为组成核糖体,在核糖体外也起作用。研究结果表明核糖体蛋白可参与肿瘤细胞的增殖、分化调控和耐药性等生物学行为,这方面的研究不仅将有助于深入了解核糖体蛋白在肿瘤发生、发展中的作用和肿瘤的发病机制,还可能发现具有临床意义的肿瘤

特异性诊断标志物和肿瘤治疗新靶点 ,可能对肿瘤的预防和治疗具有重要意义。

3 核糖体蛋白 S27a

3.1 核糖体蛋白 S27a 的结构特点

泛肽-核糖体蛋白 S27a (Ubiquitin-ribosomal

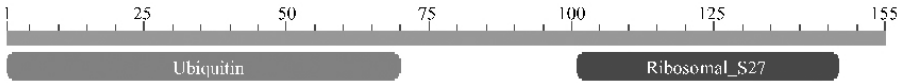


图 2 UbRPS27a 的结构示意图

Fig.2 The structure of UbRPS27a

The N-terminal is ubiquitin and C-termina is ribosomal protein S27a.

在细胞中 ,UB 的常见功能是参与细胞中蛋白质的选择性降解 ,而 RP 的常见功能是组装成核糖体 ,主导细胞中蛋白质的合成。UBRPS27a 把 UB 和 RP 这一对功能上似有矛盾的基因整合在了一起 ,必然有其独特的生物学意义。

RPS27a 属泛肽 CEP 家族^[48] ,其 N 端为一个完整的 76 个氨基酸残基的 UB ,C 端是一个保守的结构域 ,该结构域形成一个锌指结构 ,对 CEP 的分析认为在 UB 的 C 端有一段延伸的 52 个或 76~81 个氨基酸残基的肽段 ,在人、鼠、酵母、盘基网柄菌 (Dictyostelium)中有保守性较高的结构域^[49,50]。已经确定 CEP 大多是 RP 52 个残基的 CEP 是核糖体大亚基的一种蛋白 ,76~81 残基的 CEP 是核糖体小亚基的组成成分之一。CEP 基因家族主要在细胞快速生长时表达^[51]。但除了 RP 之外 ,也曾某些物种中观测到 CEP 是肌动蛋白的例子^[52]。

去泛肽化酶加工移除融合蛋白的 UB 部分后 ,CEP 会整合进入核糖体中。这些 RP 与 UB 共翻译成融合蛋白 ,很少以非融合形式翻译。在酵母细胞中分别表达 UB 融合 CEP 和除去 UB 的 CEP ,发现前者的表达效率远远高于后者^[53]。因此认为 UB 在核糖体生物合成过程中充当一种分子伴侣 ,在 CEP 进入核糖体之前 ,有保护和稳定这些核糖体蛋白的作用^[54]。在核糖体形成时 ,CEP 会暂时性整合进初生核糖体^[48]。

尽管彼此并不同源 ,但 CEP 都高度保守且包含半胱氨酸和组氨酸组成的锌指结构 ,CEP80 中有 30% 的氨基酸残基是赖氨酸和精氨酸。抗体验证 CEP80 在真核细胞中定位在核糖体 ,存在于细胞质中。对鼠的 40S 亚基免疫杂交鉴定证明 CEP80 是 RPS27a^[49]。

构建重组表达载体将人的 UBRPS27a 基因在原核和真核细胞中分别表达 ,发现在真核细胞表达时会成为独立的 UB 单体和独立的 CEP ,但在原核中却并非如此 ,不存在前翻译和共翻译的步骤过

protein S27a ,UBRPS27a)是一个融合蛋白 ,其 N 端是 UB ,C 端是 RP ,两端结构域在不同物种中高度保守。N 端的 UB 主要参与细胞内蛋白质选择性降解过程 ,C 端为核糖体蛋白 S27a (Ribosomal protein S27a , RPS27a)。UBRPS27a 结构如图 2 所示。

程^[53]。

3.2 核糖体蛋白 S27a 在肿瘤组织中高度表达

以前认为 RPS27a 和转录因子、DNA 损伤应激蛋白一样 ,是起 DNA 绑定作用的一个核糖体蛋白 ,通过 C2-C2 型的锌指结构域结合在 DNA 上。在一个由转化生长因子 β 诱导的实验中 ,同样的基因也被发现了并被命名为 MPS-1 ,也即 RPS27a。MPS-1 蛋白释放到细胞外液中 ,可以作为一个血浆中的肿瘤标记物。在多种类型的人肿瘤细胞中 ,MPS-1 (RPS27a)蛋白是一个典型特征^[55]。

JM Wong 等^[56]在研究结肠癌时发现 :RPS27a 基因在人结肠癌细胞中过表达 ,是一个早期生长反应基因。Northern blot 分析发现肿瘤组织中 RPS27a 的 mRNA 水平要远高于临近的正常粘膜组织中的水平。对这个基因进行失控转录分析 ,显示它的感应机制的动力学与原癌基因 c-jun 或 c-fos 几乎完全一样。

Katherine L 等^[57]在研究胰腺癌时发现 ,在胰腺癌细胞中 ,有些基因会异常活跃地表达。其中 ,有 40% 的在癌细胞中异常活跃表达的基因在临近胰腺癌细胞的癌前病变组织中也超常表达 ,这其中就包含 RPS27a。癌前病变作为癌发生的中间状态 ,与正常癌组织相比已存在有基因水平的表达异常 ,而一些肿瘤相关基因的表达水平介于正常组织和癌组织之间 ,因此可以从分子水平揭示和区分这一病理改变。癌前病变组织中的一些基因的表达异常警示了癌的临近 ,通过对基因水平的监测有可能预示肿瘤的发生 ,并将这些相关基因作为肿瘤标志物为临床诊断提供依据。

Ganger DR 等^[58]在研究肝癌标志物时 ,通过免疫组化方法检查了 RPS27a 基因在慢性肝炎、肝硬化、肝癌细胞中的表达 ,结果发现 :在慢性肝炎时 ,肝细胞的 RPS27a 染色很浅 ;与之相比 ,肝硬化细胞里 ,发现 RPS27a 染色很深 ,在分化程度很高的肝癌细胞里 ,RPS27a 特别密集。这些结果揭示 RPS27a 可能

涉及到肝硬化和肝癌的形成。他们的其他研究也发现了 RPS27a 在各种活性增殖细胞和肿瘤组织中高度表达。

多项研究结果显示 RPS27a 在癌细胞中较之正常细胞中过度表达。这些数据显示蛋白翻译机制受癌细胞产生和转移的高度影响,且 RPS27a 也许能作为一个很重要的生物标记。

4 研究展望

生物体的生命活动是复杂的,一些简单的蛋白质或许扮演着多种复杂角色,例如 RP、UB 等。

UPP 被发现了 20 多年,但其作为细胞周期调控方面的研究还刚刚开始。该途径与许多包括癌症在内的疾病的发生有密切关系,是调节多种细胞生物学过程的重要机制,对 UPP 与细胞周期关系的研究,将有助于理解细胞异常增殖和肿瘤生长的分子机理,有利于癌症的早期发现、新药研发及相关疾病的治疗。

很多 RP 在组成核糖体的“常规”功能之外,在核糖体外也有着丰富的功能,尤其是它们与肿瘤的密切关系更是引人注目,RP 在癌细胞中的增加是一个独立的现象,不同于细胞分裂时普遍的 RP 合成增加。而 RP 的下调或突变亦见于肿瘤中,更非适应癌细胞生长所致。因此,RP 在肿瘤的发生、发展、转移和肿瘤抑制中可能发挥重要的作用。对它的进一步研究,可能导致发现具有临床意义的肿瘤特异性诊断标志物和肿瘤治疗新靶点。对进行癌症的早期诊治,对阻止由癌前病变向癌的转化均具有重要的意义。

作为一种多功能 RP,与非癌组织相比,RPS27a 在多种活性增殖细胞和肿瘤组织中表达量显著增加,在细胞快速生长时过表达。因此,和许多其他与肿瘤关系密切的 RP 一样,RPS27a 也许可以作为恶性转化细胞或将要癌变组织的一个标记物。

在我们实验室的研究中,在家蚕中发现了 UBRPS27a 基因,命名为 BmUBRPS27a。通过荧光定量 PCR 对 BmUBRPS27a 在家蚕各组织和不同时期表达差异的分析,发现 BmUBRPS27a 在丝腺和蛹中表达量最高,在卵、幼虫、及五龄蚕的肠、脂肪体中表达量最少。

已经有很多报道显示 RPS27a 在活性增殖细胞中表达量很高,蚕蛹处于幼虫和蛾的中间阶段,细胞活动非常活跃,五龄蚕的丝腺正处于高度活跃状态;而细胞活动相对稳定的卵、幼虫中,还有五龄蚕的肠、脂肪体中,BmUBRPS27a 的表达量很少。UBRPS27a 作为 RPS27a 的前体,该实验也进一步证

明了 RPS27a 与细胞的增殖、活动、转化的相关性。

REFERENCES (参考文献)

- [1] Aparna Mani, Edward P. Gelmann. The ubiquitin-proteasome pathway and its role in cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2005, **23**(21):4776-4789.
- [2] Pickart CM, Cohen RE. Proteasomes and their kin: proteases in the machine age. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004 **5**:177-187.
- [3] Huang TT, Dandrea AD. Regulation of DNA repair by ubiquitylation. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006 **7**:323-334.
- [4] Sigismund SP, Di Fiore PP. Signaling through monoubiquitination. *Curr Top Microbiol Immunol* 2004 **286**:149-155.
- [5] Aguilar RC, Wendland B. Ubiquitin: not just for proteasomes anymore. *Curr Opin Cell Biol* 2003 **15**:184-190.
- [6] Haglund K, Dikic I. Ubiquitylation and cell signaling. *EMBO J*, 2005 **24**:3353-3359.
- [7] Datto M, Wang XF. Ubiquitin-mediated degradation: a mechanism for fine-tuning TGF- β signaling. *Cell* 2005 **121**(1):2-4.
- [8] Kaoru Sugawara, Yuki Okuda, Masafumi Saijo, et al. UV-induced ubiquitylation of XPC protein mediated by UV-DDB-ubiquitin ligase complex. *Cell* 2005 **121**(3):387-400.
- [9] Ivan Dikic, Nicola Crosetto, Silvia Calatroni, et al. Targeting ubiquitin in cancers. *European Journal of Cancer* 2006 **42**(18):3095-3102.
- [10] Ikeda F, Dikic I. CYLD in ubiquitin signaling and tumor pathogenesis. *Cell* 2006 **125**(4):643-645.
- [11] Lorenza Penengo, Marina Mapelli, Andrea G, et al. Crystal structure of the ubiquitin binding domains of rabex-5 reveals two modes of interaction with ubiquitin. *Cell* 2006 **124**(6):1183-1195.
- [12] Hicke L, Schubert HL, Hill CP. Ubiquitin-binding domains. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005 **6**:610-621.
- [13] Staub O, Rotin R. Role of ubiquitylation in cellular membrane transport. *Physiol Rev* 2006 **86**:669-707.
- [14] Monte S Willis, Cam Patterson. Into the heart: the emerging role of the ubiquitin-proteasome system. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2006 **41**(4):567-579.
- [15] Zhong Q, Gao W, Du F, et al. Mule/ARF-BP1, a BH3-only E3 ubiquitin ligase, catalyzes the polyubiquitination of Mcl-1 and regulates apoptosis. *Cell* 2005 **121**(7):1085-1095.
- [16] Chen D, Kon N, Li M, et al. ARF-BP1/Mule is a critical mediator of the ARF tumor suppressor. *Cell* 2005 **121**(7):1071-1083.
- [17] Sovana Adhikary, Federica Marinoni, Andreas Hock, et al. The ubiquitin ligase HectH9 regulates transcriptional activation by Myc and is essential for tumor cell proliferation. *Cell* 2005 **123**(3):409-421.
- [18] Yonchu Jenkins, Vadim Markovtsov, Wayne Lang, et al. Critical role of the ubiquitin ligase activity of Np95, a nuclear RING finger protein in tumor cell growth. *Proc Amer Assoc Cancer Res* 2005, **46**:302-315.
- [19] Huang HJ, Regan KM, Wang F, et al. Skp2 inhibits FOXO1 in tumor suppression through ubiquitin-mediated degradation. *PNAS*, 2005 **102**(5):1649-1654.
- [20] François Brégère, B, Yoram Milner, Bertrand Frigueta. The ubiquitin-proteasome system at the crossroads of stress-response and ageing pathways: a handle for skin care? *Aging Research Reviews*, 2006 **5**(1):60-90.

- [21] Johannes Grillari ,Hermann Katingera ,Regina Voglauer. Aging and the ubiquitinome : traditional and non-traditional functions of ubiquitin in aging cells and issues. *Experimental Gerontology* 2006 , **41**(11) :1067 – 1079.
- [22] Bernat Crosas ,John Hanna ,Donald S Kirkpatrick. Ubiquitin chains are remodeled at the proteasome by opposing ubiquitin ligase and deubiquitinating activities. *Cell* 2006 ,**127**(7) :1401 – 1413.
- [23] Munehiro Nakamura ,Fuminori Tokunaga ,Shin-ichi Saka , *et al.* Mutual regulation of conventional protein kinase C and a ubiquitin ligase complex. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2006 **51**(2) :340 – 347.
- [24] Allan M Weissman. Ubiquitin-mediated pathways in cancer. *Am Assoc Cancer Res Educ Book* 2006 **1** :155 – 156.
- [25] Ceshi Chen ,Arun K Seth ,Andrew E Aplin. Genetic and expression aberrations of E3 ubiquitin ligases in human breast cancer. *Molecular Cancer Research* 2006 **4** :695 – 707.
- [26] Robert M Gemmill ,Anne Brauweiler ,Jason P Lee , *et al.* TRC8 (RNF139) the (3 :8) hereditary RCC gene is a polytopic RING protein whose E3 ubiquitin ligase activity is necessary for tumor suppression. *Proc Amer Assoc Cancer Res* 2006 **47** :258 – 262.
- [27] Lufen Chang ,Hideaki Kamatas ,Giovanni Solinas , *et al.* The E3 ubiquitin ligase itch couples JNK activation to TNF α -induced cell death by inducing c-FLIPL turnover. *Cell* ,2006 ,**124**(3) :601 – 613.
- [28] Clemens MJ. Targets and mechanisms for the regulation of translation in malignant transformation. *Oncogene* 2004 **23** :3180 – 3188.
- [29] Stoneley M ,Willis AE. Aberrant regulation of translation initiation in tumorigenesis. *Curr Mol Med* 2003 **3** :597 – 603.
- [30] Wang Q ,Yang C ,Zhou J , *et al.* Cloning and characterization of fulllength human ribosomal protein L15 cDNA which was overexpressed in esophageal cancer. *Gene* 2001 **263**(1 – 2) :205 – 209.
- [31] Zimmer SG ,DeBenedetti A ,Graff JR , *et al.* Translational control of malignancy :the mRNA cap-binding protein ,eIF-4E ,as a central regulator of tumor formation , growth , invasion and metastasis. *Anticancer Res* 2000 **20**(3A) :1343 – 1351.
- [32] Wang H ,Zhao LN ,Li KZ , *et al.* Overexpression of ribosomal protein L15 is associated with cell proliferation in gastric cancer. *BMC Cancer* 2006 **6** :91.
- [33] Wang Y ,Cheong D ,Chan S , *et al.* Ribosomal protein L7a gene is up-regulated but not fused to the tyrosine kinase receptor as chimeric trk oncogene in human colorectal carcinoma. *Int J Oncol* 2000 **16** (4) :757 – 762.
- [34] Hide K ,Daita N ,Eiko H , *et al.* Differential expression of ribosomal proteins in human normal and neoplastic colorectum. *J Histochem Cytochem* 2003 **51**(5) :567 – 573.
- [35] Shuda M ,Kondoh N ,Tanaka K , *et al.* Enhanced expression of translation factor mRNAs in hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2000 **20**(4) :2489 – 2494.
- [36] Kim JH ,You KR ,Kim IH , *et al.* Over-expression of the ribosomal protein L36a gene is associated with cellular proliferation in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2004 **39** :129 – 138.
- [37] Kondoh N ,Shuda M ,Tanaka K , *et al.* Enhanced e-S8 ,L12 ,L23 a , L27 ,and L30 ribosomal protein mRNAs in human hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2001 **21**(4A) :2429 – 2433.
- [38] Luo LY ,Herrera I ,Soosaipillai A , *et al.* Identification of heat shock protein 90 and other proteins as tumour antigens by serological screening of an ovarian carcinoma expression library. *Br J Cancer* , 2002 **87**(3) :339 – 343.
- [39] Sahin F ,Qiu W ,Wilentz RE , *et al.* RPL38 ,FOSL1 ,and UPP1 are predominantly expressed in the pancreatic ductal epithelium. *Pancreas* 2005 **30**(2) :158 – 167.
- [40] Cheng Q , Lau WM , Tay SK , *et al.* Identification and characterization of genes involved in the carcinogenesis of human squamous cell cervical carcinoma. *Int J Cancer* 2002 **98**(3) :419 – 426.
- [41] Zodwa Dlamini ,Lebogang Mphahlele. Molecular evaluation of ribosomal protein L9 gene(RPL9) in lung cancer. *Proc Amer Assoc Cancer Res* 2006 **47** :316 – 325.
- [42] Christopher S. Foster ,ribosomal protein L19 is a prognostic marker for human prostate cancer. *Clinical Cancer Research* 2006 **12** :2061 – 2065.
- [43] Zhou ZD ,Bao L ,Liu DG , *et al.* Low content of protein S29 in ribosomes of human lung cancer cell line a549 :detected by two-dimensional electrophoresis. *Protein Pept Lett* ,2003 ,**10**(1) :91 – 97.
- [44] Sengpiel V ,Rost T ,Gorogh T , *et al.* S19-mRNA expression in squamous cell carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Anticancer Res* 2004 **24**(4) :2161 – 2167.
- [45] Adam A ,Kirsten CS ,Kevin L , *et al.* Many ribosomal protein genes are cancer genes in Zebra fish. *PLOS Biology* 2004 **2**(5) :690 – 698.
- [46] Lindstrom MS ,Jin A ,Deisenroth C , *et al.* Cancer-associated mutations in MDM2 zinc finger domain disrupt ribosomal protein interaction and attenuate MDM2-induced p53 degradation. *Mol Cell Biol* 2006 ,
- [47] Masatoshi Takagi ,Michael J , Absalon ,Kevin G , *et al.* Regulation of p53 translation and induction after DNA damage by ribosomal protein L26 and nucleolin. *Cell* ,**123**(1) :49 – 63.
- [48] Finley D ,Bartel B ,Varshavsky A. The tails of ubiquitin precursors are ribosomal proteins whose fusion to ubiquitin facilitates ribosome biogenesis. *Nature* **338**(6214) :394 – 401.
- [49] Redman KL ,Rechsteiner M. Identification of the long ubiquitin extension as ribosomal protein S27a. *Nature* ,1989 **338**(6214) :438 – 440.
- [50] Louie DF ,Resing KA ,Lewis TS ,Ahn NG. Mass spectrometric analysis of 40S ribosomal proteins from Rat-1 fibroblasts. *Journal of Biological Chemistry* ,1996 **271** :28189 – 28198.
- [51] Courtney SE ,Rider CC ,Stead AD. Changes in protein ubiquitination and the expression of ubiquitin-encoding transcripts in daylily petals during floral development and senescence. *Physiol Plant* ,1994 **91** : 196 – 204.
- [52] John M Archibald ,Evelyn M Teh ,Patrick J Keeling. Novel ubiquitin fusion proteins :ribosomal protein P1 and actin. *Journal of Molecular Biology* 2003 **328**(4) :771 – 778.
- [53] Butt Tauseef R ,Khan M Ishaq ,Marsh Jonathan , *et al.* Ubiquitin-metallothionein fusion protein expression in yeast. A genetic approach for analysis of ubiquitin functions. *Journal of Biological Chemistry* ,1988 **263**(31) :16364 – 16371.
- [54] Hochstrasser M. Ubiquitin-dependent protein degradation. *Annu*

- [55] Ekaterina Revenkova , Jean Masson. Involvement of *Arabidopsis thaliana* ribosomal protein S27 in mRNA degradation triggered by genotoxic stress. *The EMBO Journal* ,1999 ,**18** :490 – 499.
- [56] Wong JM ,Mafune K ,Yow H ,*et al* . Ubiquitin-ribosomal protein S27a gene overexpressed in human colorectal carcinoma is an early growth response gene. *Cancer Research* **53** (8) :1916 – 1920.
- [57] Katherine L Pogue-Geile ,Lori A Kelly. Similar pancreatic cancer gene expression changes are detected in pre-neoplastic , normal adjacent and pancreatic cancer tissues and in the blood of pancreatic cancer patients. *Cellular and Molecular Biology* ,2002 ,**352** (12) : 245 – 256.
- [58] Ganger DR ,Hamilton PD ,Klos DJ ,*et al* . Differential expression of metalloproteinase/ S27 ribosomal protein in hepatic regeneration and neoplasia. *Cancer Detect Prev* ,2001 ,**25** (3) :231 – 236.