

Progress in Mechanism of Muscle Wasting in Cachexia

Yu Zhou*, Xiaoyun Zhu, Jie Wu#

Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing
Email: julia_zhouyu@sina.com, wujielily@163.com

Received: Nov. 26th, 2016; accepted: Dec. 16th, 2016; published: Dec. 20th, 2016

Copyright © 2016 by authors and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Objective: This article summarized the progress in study of muscle wasting in cancer cachexia. It inquired into the mechanism and up-stream signaling cascades of muscle wasting in cancer cachexia from ubiquitin-proteasome and autophagy-lysosomal systems perspective, laying the foundation of study in prophylaxis and treatment of cancer cachexia. **Methods:** Using Medline to search literature about *cancer cachexia* and *muscle wasting* from Jan. 1971 to Jun. 2013, and getting 898 pieces of literature in total. **Inclusion Criteria:** 1) relevant literature in latest decade; 2) related to the signaling cascades and effective factors of muscle wasting. **Exclusion Criteria:** 1) muscle wasting unrelated to cancer cachexia; 2) signaling cascades and effective factors unrelated to UPS or ALS. Literatures meeting inclusion criteria are 87 pieces, and literatures eliminated according to exclusion criteria are 31 pieces. Literatures analyzed eventually are 25 pieces. **Results:** Multiple factors promote the muscle wasting by stimulating the protein-degradation pathways which are UPS and ALS, leading to the onset and development of cancer. **Conclusions:** UPS and ALS are two highly effective protein-degradation pathways correlative to cachexia. If the signaling cascades leading to the hyperactivities of UPS and ALS can be blocked, the occurrence of cachexia will be prevented, and then the quality of life will be improved, the survival period will be prolonged, and it even will bring a glimmer of hope for recovery of cancer patients.

Keywords

Tumor, Cachexia, Muscle Wasting, Ubiquitin-Proteasome System, Autophagy-Lysosomal System

肿瘤恶病质骨骼肌消耗机制的研究进展

周宇*, 朱晓云, 吴洁#

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 周宇, 朱晓云, 吴洁. 肿瘤恶病质骨骼肌消耗机制的研究进展[J]. 世界肿瘤研究, 2016, 6(4): 43-48.
<http://dx.doi.org/10.12677/wjcr.2016.64008>

中国中医科学院广安门医院, 北京
Email: julia_zhouyu@sina.com, #wujielily@163.com

收稿日期: 2016年11月26日; 录用日期: 2016年12月16日; 发布日期: 2016年12月20日

摘要

目的: 从泛素-蛋白酶体系统(UPS)与自噬-溶酶体系统(ALS)探讨肿瘤恶病质骨骼肌消耗的机制及其上游信号通路, 从而为恶病质发生的防治研究提供依据。**方法:** 检索Medline相关文献, 以“肿瘤恶病质、骨骼肌消耗”等为关键词, 检索1971-01~2013-06的相关文献, 共检索到英文文献898条。纳入标准: 1) 近10年相关文献; 2) 与骨骼肌消耗的信号通路及效应因子相关。剔除标准1) 与肿瘤恶病质无关的骨骼肌消耗; 2) 与UPS或ALS无关的信号通路及效应因子。符合纳入标准的英文文献87条, 根据剔除标准剔除英文文献31条, 最后纳入分析25篇文献。**结果:** 在肿瘤恶病质的发生发展过程中, 多种效应因子通过调节UPS与ALS两大系统的作用, 促进了蛋白质的降解, 进而造成骨骼肌的消耗。**结论:** UPS与ALS为参与肿瘤恶病质骨骼肌消耗的两大重要系统, 如果可以阻断造成UPS与ALS两大系统交互作用异常放大的通路, 肿瘤恶病质的发生就能够得以控制, 进而改善肿瘤患者的生存质量、延长其生存期, 甚至为肿瘤患者的康复带来一线希望。

关键词

肿瘤, 恶病质, 骨骼肌消耗, 泛素-蛋白酶体系统, 自噬-溶酶体系统

1. 恶病质是恶性肿瘤的重要致死因素, 直接影响生存期, 其发生的关键是骨骼肌消耗增加

恶病质(cachexia)是各种恶性肿瘤患者的重要并发症, 是造成其死亡的独立危险因素, 是病情严重程度和预后不良的关键指标。晚期胰腺、肺、胃肿瘤患者约 80%存在厌食和体重下降等恶病质的表现, 超过 30%肿瘤患者直接死于由恶病质引起的心肺衰竭[1] [2]。研究显示, 肿瘤患者体重下降 30%, 肌肉蛋白贮备将下降 75%, 每月体重下降超过 2.75%, 是预示生存率降低的独立危险因素[3]。这种消耗状态不仅降低了患者对化疗和放疗的承受能力及治疗效应, 也直接影响生存质量和预后。

尽管蛋白质和热量摄入不足可能在肿瘤恶病质形成中发挥一定作用, 但目前倾向于认为肿瘤的病理生理改变, 如肌肉蛋白合成下降、分解代谢旺盛, 神经内分泌改变、炎症因子等, 都参与肿瘤恶病质的发生发展。

肌肉组织是人体最主要的蛋白质-能量储备库, 在禁食、饥饿、各种疾病消耗状态时, 机体动员蛋白质分解以应对能量需求及合成新的蛋白质, 在这种代谢状态下, 肌肉蛋白合成减少而分解增加, 使机体骨骼肌肌肉量丢失, 导致骨骼肌消耗, 晚期肿瘤患者临床表现为体重下降和瘦体质量丢失、骨骼肌萎缩、低蛋白血症、内脏蛋白消耗、蛋白质合成减少和分解增加、蛋白转化率升高、血浆氨基酸谱异常以及机体呈现负氮平衡等, 都证实骨骼肌蛋白质分解旺盛是肿瘤恶病质的主要代谢特点[4]。

对于预防和逆转肿瘤恶病质的发生发展, 目前临床尚缺乏有效手段。虽然新的防治手段包括: 抑制细胞因子产生的制剂、抑制细胞因子作用于靶器官的药物、作用于细胞因子产生代谢异常的药物, 但是这些药物基于实验的单一靶向研究结果与临床推广用药尚存在很大差距。目前醋酸甲地孕酮(MA)被认为是西医治疗恶病质较为有效和安全的药物, 但总体的生存质量并未同时获得提高, 而且胃肠反应、血管

栓塞及外周水肿等副作用明显增加。

2. 泛素 - 蛋白酶体系统(UPS)和自噬 - 溶酶体系统(ALS)交互作用的异常放大是肿瘤骨骼肌消耗的关键因素

对于肿瘤晚期恶病质患者骨骼肌消耗这一棘手问题, 研究人员正在针对其机制进行大量实验研究, 试图寻找到防治的突破口。据最新研究发现, 无论是生理性或病理性的骨骼肌消耗, 泛素 - 蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)和自噬 - 溶酶体系统(autophagy-lysosomal system, ALS)是骨骼肌肌肉蛋白降解最关键的两大系统[5]。越来越多的证据表明, UPS 和 ALS 在增加蛋白降解方面发挥着交互协同作用, 在萎缩的骨骼肌中, 由于受到上游信号分子的调控, ALS 与 UPS 的作用被异常放大。

2.1. UPS 在肿瘤晚期恶病质骨骼肌消耗中发挥重要作用

骨骼肌消耗是肌肉蛋白质合成下降和/或分解代谢加速的结果, 蛋白质代谢受多种途径调节, 其中 ATP 依赖的 UPS 是机体最重要的蛋白降解系统。UPS 主要包括泛素(Ub)、泛素活化酶(E1)、泛素交联酶(E2)、泛素连接酶(E3)和蛋白酶体 5 个部分, 其中 E3 能够将泛素分子连接到目的蛋白的某个赖氨酸上, 将目的蛋白多泛素化, 形成多泛素链从而被蛋白酶体所识别进而将靶蛋白降解。研究发现, 两个肌肉特异性的 E3 连接酶: 肌萎缩蛋白(Atrogin-1)和肌环指蛋白 1(MuRF1)在肌萎缩时显著激活, 研究者普遍认为, 编码 Atrogin-1 和 MuRF1 的基因可能是控制肌肉蛋白分解的关键基因。已有研究提示在肿瘤恶病质状态时, 与肌肉消耗有关的信号途径都通过 Atrogin-1 和 MuRF1 发挥效应。

2.2. 上游信号通路对 UPS 进行蛋白质降解调控

现已证实, 主要有 3 条信号通路控制着 Atrogin-1 和 MuRF-1 的表达: ①减弱的 IGF-1/PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 其在肌肉蛋白质合成中起着重要作用, 其机制为通过阻遏 Atrogin-1 和 MuRF1 的表达来抑制蛋白的降解; ②活化的转录因子 FoxO 家族, 如 FoxO1 和 FoxO3, 他们控制着 E3 连接酶的活性; ③增强的核因子- κ B(NF- κ B)信号通路, 其活化可增强 UPS 内包括 MuRF1 等多种成分的表达[6] [7], 从而导致 E1 水解途径活化和表达增加[8], 进而引起肌肉降解。

蛋白分解诱导因子(PIF)及某些炎症因子如 IL-1 β 、IL-6、TNF α 调控着以上这些通路。PIF 是一个 24kDa 的硫化糖蛋白, 从恶病质的肿瘤小鼠和患者血液中均可分离出, 没有恶病质的肿瘤患者及其他原因引起消耗状态的患者中没有发现这种因子。PIF 通过 RNA 依赖的蛋白激酶(PKR)和真核起始因子 2(eIF2)的磷酸化加强对肌原纤维中肌球蛋白的降解, PKR 则通过 eIF2 激酶的独立活化机制来活化 NF- κ B。IL-1 β 、IL-6、TNF α 则通过影响肌卫星细胞的再生和分化功能, 延缓损伤后肌肉的修复能力, 其机制主要为通过肌肉生长抑素(Mstn)损害 IGF-1/PI3K/Akt 信号途径, 降低肌源性分化素(MyoD)和肌细胞生成素(myog)的表达[9] [10]。有研究发现, 荷瘤小鼠伴肌肉消耗时其 Mstn 的 mRNA 水平升高 2-3 倍, 而当小鼠过表达可拮抗 Mstn 功能的分子 Folistatin 时, 其体重增加了 327%。另外, TNF- α 还能通过激活 NF- κ B, 使之迅速进入细胞核, 启动转录因子 FoxO, 进而导致 MuRF-1 表达, 并引起肌肉蛋白的降解。

除 IGF-1/PI3K/Akt 信号途径外, Mstn 等 TGF β 配体家族成员在 ActRIIB 介导的信号通路中亦对骨骼肌蛋白降解发挥着重要作用[11]。Mstn、activin A 等可与 ActRIIB 结合, 通过一系列信号途径启动 Atrogin-1 和 MuRF-1 表达, 导致肌肉蛋白分解。Han 和他的研究团队报道 ActRIIB 可能是一个有效治疗骨骼肌消耗的靶点。通过将 ActRIIB 的可溶形式 sActRIIB 作为一种诱饵分子, 可以使 Mstn 及其他 TGF- β 家族的成员失活[12], 对肿瘤恶病质状态小鼠治疗后, 不仅阻止了肌肉分解, 增加了肌肉量, 还能逆转心肌和骨骼肌萎缩, 改善了诸多症状。其机制为 sActRIIB 提高磷酸化 FoxO3 α /总 FoxO3 α 的水平, 进而降低 Atrogin-1

和 MuRF1 表达,同时还与刺激肌卫星细胞增殖有关。因此, Mstn/Actvin-ActRIIB 信号途径可能是肌肉消耗的一条重要通路, ActRIIB 可能是一个治疗肌肉消耗的重要靶点。

2.3. ALS 在肿瘤晚期恶病质骨骼肌消耗中的作用

自噬是一种进化上高度保守的、以降解细胞内大分子物质和受损细胞器等,来维持代谢平衡及细胞环境稳定的分解代谢途径。其过程受与自噬有关的基因(ATG)调节, ATG 基因调控着自噬体的形成。自噬体是由双层膜包裹待降解物质而形成的细胞质泡,自噬体随后与溶酶体融合形成自噬溶酶体,在这里待降解物质被溶酶体的酸性水解酶消化水解并释放回细胞质中,以实现循环利用和某些细胞器的更新。而细胞对这种合成与降解的精细调节,不仅对维持细胞的内环境稳态有重要意义,而且在肿瘤等疾病的发生发展中也占有重要的地位。

ALS 系统和 UPS 系统对蛋白降解所占的作用比例因作用靶点及降解环境的不同而有所区别[5]。在机体正常环境下, UPS 起主导作用,但是在萎缩的骨骼肌中, ALS 与 UPS 的作用均被放大,其中 ALS 降解蛋白质的作用可上升到 40% [5]。最新研究表明,肿瘤晚期恶病质小鼠骨骼肌中 ALS 被激活,且用胰岛素只能部分抑制经 TNF- α 处理的 C2C12 肌管细胞的自噬效应[13]。

2.4. ALS 相关的信号分子

自噬过程的调控机制非常复杂,已知与 ALS 相关的信号分子包括:

① AMPK: AMPK 是细胞体内的一个感受能量的激酶,在自噬过程中发挥重要作用[14]。AMPK 能够感受 ATP 的变化,诱导自噬的发生,从而进行细胞内物质的降解,以重新产生能量[15]。而除 AMPK 外,活化的 NF- κ B 也可以通过增强 ALS 的活动引起肌肉蛋白的降解[16],而相应的,活化的 AMPK 也同 NF- κ B 一样,可通过增强 E3 连接酶 Atrogin-1 和 MuRF1 的表达引起肌肉萎缩[17]。

② Beclin 1: Beclin 1 基因是自噬相关基因 ATG6 的哺乳动物同源基因,自噬发生的初期阶段依赖于 Beclin 1 参与形成的化合物。

③ TOR: TOR 激酶是氨基酸、ATP 和激素的感受器,对细胞生长具有重要调节作用,是自噬的主要抑制通路。当细胞生长因子存在及营养丰富时,其通过磷酸化自噬相关基因 ATG13,使后者与 ATG1 亲和力下降,抑制了自噬的发生;而在细胞营养缺乏时,ATG13 去磷酸化,与 ATG1 结合进而激活自噬。

④ PI3K: PI3K 是参与调节细胞生长、分化、凋亡及迁移的酶家族。不同类型的 PI3K 在自噬中的作用不同,有的可以抑制自噬,有的则是自噬发生所必需的脂类,缺乏则自噬不能发生。

⑤ LC3: LC3 是一种直接参与细胞自噬过程的蛋白质,LC3 前体形成后,首先加工成胞浆可溶性形式 LC3-I,随后被修饰成膜结合形式 LC3-II。LC3-II 定位于前自噬体和自噬体,使之成为自噬体的标志分子。一旦自噬体与溶酶体融合,自噬体内的 LC3-II 即被溶酶体中的水解酶降解。LC3-II 含量的多少与自噬泡数量的多少成正比。当哺乳动物细胞发生自噬时,细胞内 LC3 的含量及 LC3-I 向 LC3-II 的转化均明显增加。因此,通过检测细胞内 LC3-II 的含量变化,就可以判断细胞状态,判断其自噬是被诱导还是被抑制。实验发现,将 C2C12 肌管细胞培养在结肠癌细胞 C26 条件的培养液 24 h 和 36 h 后,LC3-I 大量转化为 LC3-II,并且在接种了 C26 细胞荷瘤小鼠的骨骼肌中也发现 LC3-I 大量转化为 LC3-II,均表明 ALS 在肿瘤恶病质骨骼肌消耗中的重要作用。

⑥ ROS: ROS 是 NF- κ B 信号级联中有效的活化剂[18]。实验证实,经结肠癌细胞 C26 条件培养基处理后的成肌细胞及肌管细胞中存在 ROS 增长,表明了线粒体的不稳定性。而功能失调的线粒体正是 ALS 活跃的另一标志,ALS 选择性地移除受损线粒体的过程叫做线粒体自噬[19], mtDNA: nuDNA 的比率下降是线粒体自噬的重要标志,实验发现,在结肠癌小鼠骨骼肌中这一比率大幅下降。

2.5. TRAF6 是 UPS 和 ALS 交互作用的重要连接点

虽然现已明确 UPS 和 ALS 在增加蛋白质降解中发挥着交互作用,但在骨骼肌消耗效应中,具体调控 UPS 和 ALS 两个系统的上游信号调控机制仍在研究过程中[20]。现已知肿瘤坏死因子相关因子6(TRAF6)是调控 UPS 和 ALS 交互作用异常放大的重要上游信号分子。

肿瘤坏死因子受体相关因子(TRAF)是一种重要的接头分子,在多种信号通路中发挥重要的作用[21],包括 NF- κ B 和 PI3Ks 信号通路[22] [23]。TRAF6 是 TRAF 家族中比较特殊的一个成员[24]。作为一种重要的泛素连接酶(E3),TRAF6 参与推动赖氨酸 63 多聚泛素链的合成以达到降解蛋白质的目的[25]。而越来越多的证据也表明 TRAF6 可直接作用于自噬。TRAF6 的缺失可以保护肌纤维间和肌纤维膜下线粒体的正常分布,并阻止自噬泡和自噬体的形成[5]。已有实验证实,TRAF6 基因敲除小鼠可通过抑制蛋白酶体和溶酶体两条通路中的信号分子抑制骨骼肌消耗的发生。此外,TRAF6 在 Beclin 1 信号通路中亦发挥重要作用。Beclin 1 有两个 TRAF6 结合位点和泛素结合域,其泛素结合域可以优先与赖氨酸 63 泛素链结合,而其与 TRAF6 的结合则可以促进 Beclin 1 的赖氨酸 63 泛素化,后者在诱导自噬的过程中发挥重要作用。

3. 结语

UPS 与 ALS 为参与肿瘤恶病质骨骼肌消耗的两大重要系统,目前尚不清楚调控两大系统的上游级联反应是各自独立的还是共同作用的。但可以肯定的是,如果可以阻断造成 UPS 与 ALS 两大系统交互作用异常放大的通路,肿瘤恶病质的发生就能够得以控制,进而改善肿瘤患者的生存质量、延长其生存期,甚至为肿瘤患者的康复带来一线希望。

基金项目

国家自然科学基金资助项目(30973840),中国中医科学院自主选题研究项目(ZZ070809),北京市自然科学基金项目(7142141)。

参考文献 (References)

- [1] Tisdale, M.J. (2009) Mechanisms of Cancer Cachexia. *Physiological Reviews*, **89**, 381-410. <https://doi.org/10.1152/physrev.00016.2008>
- [2] Fearon, K.C. (2008) Cancer Cachexia: Developing Multimodal Therapy for a Multidimensional Problem. *European Journal of Cancer*, **44**, 1124-1132. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.02.033>
- [3] Nourissat, A., Vasson, M.P., Merrouche, Y., et al. (2008) Relationship between Nutritional Status and Quality of Life in Patients with Cancer. *European Journal of Cancer*, **44**, 1238-1242. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.04.006>
- [4] Tisdale, M.J. (2009) Mechanisms of Cancer Cachexia. *Physiological Reviews*, **89**, 381-410. <https://doi.org/10.1152/physrev.00016.2008>
- [5] Pradyut, K. and Ashok, K. (2011) TRAF6 Coordinates the Activation of Autophagy and Ubiquitin-Proteasome Systems in Atrophying Skeletal Muscle. *Autophagy*, **7**, 555-556. <https://doi.org/10.4161/auto.7.5.15102>
- [6] Acharyya, S. and Guttridge, D.C. (2007) Cancer Cachexia Signaling Pathways Continue to Emerge Yet Much Still Points to the Proteasome. *Clinical Cancer Research*, **13**, 1356-1361. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-2307>
- [7] Bakkar, N. and Guttridge, D.C. (2010) NF- κ B Signaling: A Tale of Two Pathways in Skeletal Myogenesis. *Physiological Reviews*, **90**, 495-511. <https://doi.org/10.1152/physrev.00040.2009>
- [8] Eley, H.L. and Tisdale, M.J. (2007) Skeletal Muscle Atrophy, a Link between Depression of Protein Synthesis and Increase in Degradation. *Journal of Biological Chemistry*, **282**, 7087-7097. <https://doi.org/10.1074/jbc.M610378200>
- [9] Zhang, L.P., Wang, X.N., Wang, H.L., et al. (2010) Satellite Cell Dysfunction and Impaired IGF-1 Signaling Cause CKD-Induced Muscle Atrophy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **21**, 419-427. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009060571>
- [10] Wang, H.L., Liu, D.J., Cao, P.R., et al. (2010) Atrogin-1 Affects Muscle Protein Synthesis and Degradation When

Energy Metabolism Is Impaired by the Antidiabetes Drug Berberine. *DIABETES*, **59**, 1870-1880.

<https://doi.org/10.2337/db10-0207>

- [11] Lokireddy, S., Wijesoma, I.W., Bonala, S., *et al.* (2012) Myostatin Is a Novel Tumoral Factor That Induces Cancer Cachexia. *Biochemical Journal*, **446**, 23-36. <https://doi.org/10.1042/BJ20112024>
- [12] Zhou, X., Wang, J.L., Lu, J., *et al.* (2010) Reversal of Cancer Cachexia and Muscle Wasting by ActRIIB Antagonism Leads to Prolonged Survival. *Cell*, **142**, 531-543. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.07.011>
- [13] Penna, F., Costamagna, D., Pin, F., *et al.* (2013) Autophagic Degradation Contributes to Muscle Wasting in Cancer Cachexia. *The American Journal of Pathology*, **182**, 1367-1378. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.12.023>
- [14] Alfred, J.M. and Patrice, C. (2007) AMP-Activated Protein Kinase and Autophagy. *Autophagy*, **3**, 238-240. <https://doi.org/10.4161/auto.3710>
- [15] He, C. and Klionsky, D.J. (2009) Regulation Mechanisms and Signaling Pathways of Autophagy. *Annual Review of Genetics*, **43**, 67-93. <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-102808-114910>
- [16] Criollo, A., Senovilla, L., Authier, H., *et al.* (2010) IKK Connects Autophagy to Major Stress Pathways. *Autophagy*, **6**, 189-191. <https://doi.org/10.4161/auto.6.1.10818>
- [17] Romanello, V., Guadagnin, E., Gomes, L., *et al.* (2010) Mitochondrial Fission and Remodelling Contributes to Muscle Atrophy. *The EMBO Journal*, **29**, 1774-1785.
- [18] Sriram, S., Subramanian, S., Sathiakumar, D., *et al.* (2011) Modulation of Reactive Oxygen Species in Skeletal Muscle by Myostatin Is Mediated through NF- κ B. *Aging Cell*, **10**, 931-948. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2011.00734.x>
- [19] Youle, R.J. and Narendra, D.P. (2011) Review Mechanisms of Mitophagy. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **12**, 9-14. <https://doi.org/10.1038/nrm3028>
- [20] Paul, P.K., Gupta, S.K., Bhatnagar, S., *et al.* (2010) Targeted Ablation of TRAF6 Inhibits Skeletal Muscle Wasting in Mice. *The Journal of Cell Biology*, **191**, 1395-1411. <https://doi.org/10.1083/jcb.201006098>
- [21] Engel, D., Sdijken, T., Poggi, M., *et al.* (2009) The Immunobiology of CD154-CD40-TRAF Interactions in Atherosclerosis. *Seminars in Immunology*, **21**, 308-312. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2009.06.004>
- [22] Yamashita, M., Fatyol, K., Jin, C., *et al.* (2008) TRAF6 Mediates Smad-Independent Activation of JNK and p38 by TGF- β . *Molecular Cell*, **31**, 918-924. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2008.09.002>
- [23] Yang, W.L., Wang, J., Chan, C.H., *et al.* (2009) The E3 Ligase TRAF6 Regulates Akt Ubiquitination and Activation. *Science*, **325**, 1134-1138. <https://doi.org/10.1126/science.1175065>
- [24] Chung, J.Y., Lu, M., Yin, Q., Lin, S.-C. and Wu, H. (2007) Molecular Basis for the Unique Specificity of TRAF6. In: Wu, H., Ed., *TNF Receptor Associated Factors (TRAFs), Advances in Experimental Medicine and Biology Vol. 597*, Springer, New York, 122-130. https://doi.org/10.1007/978-0-387-70630-6_10
- [25] Mukhopadhyay, D. and Riezman, H. (2007) Proteasome-Independent Functions of Ubiquitin in Endocytosis and Signaling. *Science*, **315**, 201-205. <https://doi.org/10.1126/science.1127085>

期刊投稿者将享受如下服务:

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: wjcr@hanspub.org