

·综述·

DOI:10.16605/j.cnki.1007-7847.2020.01.011

# DCAF 家族蛋白研究进展

童柏陆, 刘晓倩, 汪 浏\*

(浙江大学 基础医学院 感染与免疫研究中心, 中国浙江 杭州 310058)

**摘要:** DCAF (DDB1- and CUL4-associated factor) 是一类新发现的含“WDXR”结构域的蛋白质家族, 其可与 CRL4-DDB1 构成 E3 泛素连接酶, 通过对靶蛋白进行泛素化修饰, 实现对细胞生长、分化、凋亡等一系列生命活动的调控。DCAF 蛋白的异常表达通常与肿瘤、发育障碍等疾病密切相关。本文主要根据目前的研究成果对 DCAF 家族蛋白的功能及机制展开论述。

**关键词:** DCAF 家族蛋白; 泛素化; 细胞周期; 肿瘤

中图分类号: Q71

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2020)01-0075-06

## Advances in Functions of DCAF Family Proteins

TONG Bo-lu, LIU Xiao-qian, WANG Lie\*

(Institute of Infection and Immunity, School of Basic Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310058, Zhejiang, China)

**Abstract:** DDB1- and CUL4-associated factors (DCAFs) are newly discovered family proteins which contain the “WDXR” domain. The DCAF proteins can form an E3 ubiquitin ligase with CRL4 and DDB1, and regulate a series of life activities such as cell growth, differentiation and apoptosis by ubiquitinating the target proteins. Abnormal expression of DCAF proteins is usually related to diseases such as tumors and developmental disorders. Herein the functions and the mechanisms of DCAF family proteins are discussed.

**Key words:** DDB1- and CUL4-associated factors (DCAFs); ubiquitination; cell cycle; tumor

(*Life Science Research*, 2020, 24(1): 075~080)

DCAF (DDB1- and CUL4-associated factor) 全称 DNA 损伤结合蛋白 1 和 CUL4 相关因子。2006 年, Jin 等<sup>[1]</sup>在人源胚胎肾细胞系 293T 中首次发现 18 种之前未被鉴定的蛋白质, 这些蛋白质都可被 CRL4-DDB1 (cullin-ring ligase 4-DNA damage-binding protein 1) 复合物识别并构成 E3 泛素连接酶复合物, 因此将其命名为 DCAF 蛋白。随着串联亲和纯化或标准免疫纯化技术的发展, 人们通过对 DDB1 底物受体的系统性搜索, 已累计发现 60 种新的 DCAF 蛋白<sup>[2]</sup>。本文主要就 DCAF 家族蛋白的主要成员 DCAF1~DCAF17 的功能及其作用机制展开论述。

### 1 DCAF 家族蛋白简介

从分子结构上来看, 大多数 DCAF 蛋白拥有 WD40 重复序列, 该序列由 40~60 个氨基酸构成, 并以色氨酸-天冬氨酸二肽终止。WD40 重复序列后面通常连接有单个非保守的氨基酸或保守的精氨酸残基, 因此也称之为“WDXR”基序。DCAF 家族蛋白通过“WDXR”基序与 DDB1 识别并相互作用构成复合物<sup>[3]</sup>。

就功能上而言, DCAF 家族蛋白通常与 CRL4、DDB1 共同构成 E3 泛素连接酶(图 1), 从而对靶蛋白进行泛素化修饰。DCAF 家族蛋白广泛

收稿日期: 2019-04-28; 修回日期: 2019-08-13

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(31870874)

作者简介: 童柏陆(1992—), 男, 浙江宁波人, 硕士研究生, 主要从事分子生物学研究; \*通信作者: 汪浏(1976—), 男, 浙江杭州人, 博士, 浙江大学教授, 主要从事 T 细胞胸腺内发育研究以及固有淋巴细胞研究, E-mail: wanglie@zju.edu.cn。

参与调控细胞的生长、发育、分化、凋亡等各种生命活动,并与肿瘤、发育障碍等一系列疾病的发生、进展密切相关。表1总结了DCAF家族蛋白成员DCAF1~DCAF17的主要功能。

## 2 DCAF家族蛋白的主要作用

### 2.1 DCAF1

DCAF1,又名VprBP(Vpr binding protein),其

最早是作为人类免疫缺陷病毒1型(HIV-1)病毒蛋白R(viral protein regulatory, Vpr)的结合蛋白被报道<sup>[4]</sup>。目前,针对DCAF1的研究主要集中在以下3个方面:1)DCAF1在HIV感染中的作用;2)DCAF1对细胞周期的调控机制;3)DCAF1与肿瘤的相关性及其机制。

DCAF1参与HIV体内感染复制。Vpr参与协助HIV-1整前复合物(HIV-1 pre-integration comp-

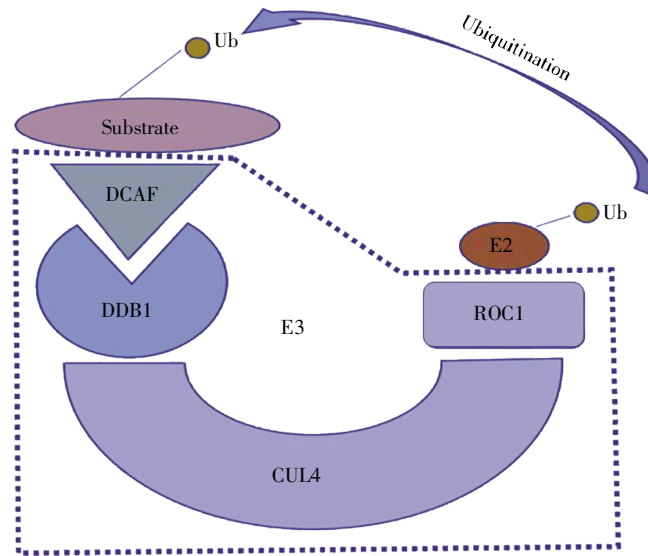


图1 CRL4-DDB1-DCAF E3 泛素连接酶

DCAF家族蛋白可以和DDB1、CUL4、ROC1构成E3泛素连接酶,将泛素分子连接到靶蛋白上,从而对底物进行泛素化修饰。

Fig.1 CRL4-DDB1-DCAF E3 ligase

E3 ligase complex is composed of DDB1, CUL4 and ROC1, which recognizes and ubiquitinates the substrate.

表1 DCAF家族蛋白的主要功能  
Table 1 The main functions of DCAF family proteins

DCAFs	Gene ID	Function
DCAF1/VprBP	9730	Cytoplasmic retention of HIV-1 Vpr; p53 ubiquitination
DCAF2/CDT2	51514	p21 ubiquitination
DCAF3/AMBRA	55626	Regulates BECLIN1-dependent autophagy
DCAF4	26094	Associated with leucocyte telomere length
DCAF5	8816	SOX2 ubiquitination
DCAF6/NRIP/IQWD1	55827	Steroid receptor coactivator
DCAF7/WDR68	10238	Maintains normal levels of DYRK1A
DCAF8	50717	Unknown
DCAF9/WBTC1	23038	SNPs strongly associated with obesity
DCAF10/WDR32	79296	Unknown
DCAF11/WDR23	80344	SLBP ubiquitination
DCAF12/WDR40A	25853	Unknown
DCAF13/WDSOF1	25879	Ribosome maturation
DCAF14/PHIP	55023	10q26 defect syndrome
DCAF15	90379	Indisulam induced RBM39 ubiquitination
DCAF16	54876	Unknown
DCAF17	80067	Gonadal development

lex, PIC)的细胞核转运,对 HIV-1 在其宿主细胞中的复制具有重要的意义<sup>[5]</sup>。研究发现, Vpr 可以通过结合 DCAF1, 调控 CRL4-DDB1-DCAF1 E3 泛素连接酶的活性, 进而对 DNA 修复酶 ExoI、SAMHD1 和 HLTf 进行泛素化降解, 以此来拮抗 ExoI、SAMHD1 和 HLTf 等对 HIV-1 体内复制的抑制功能<sup>[6-7]</sup>。

DCAF1 参与细胞周期的调控。研究发现, DCAF1 的缺陷会引起 G2 期组蛋白突变体 H2A.X 的磷酸化水平显著升高, 造成细胞周期阻滞在 G1、G2 期<sup>[8]</sup>。进一步的研究报道, DCAF1 是通过调控 p53 介导的靶基因转录来影响细胞周期的<sup>[8]</sup>。当细胞处于应激条件下时, p53 会招募组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferase, HAT), 对靶基因启动子区的组蛋白实施乙酰化, 提高靶基因的转录活性。DCAF1 可识别未被乙酰化的组蛋白 H3 尾, 并通过其 C 端的 LisH 结构域与组蛋白 H3 尾结合, 招募组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC), 从而阻碍 p300 介导的 H3 组蛋白乙酰化, 而 H3 的乙酰化被认为是 p53 介导的靶基因活化的关键标志<sup>[9]</sup>。

在临床肿瘤研究中, DCAF1 被视为一个癌基因。研究发现, DCAF1 可抑制由抑癌基因 p53 介导活化的 p21、Noxa 的表达<sup>[8]</sup>, 而 p21、Noxa 参与细胞周期阻滞和早期细胞凋亡。所以, DCAF1 是 p53 抑制肿瘤发展的关键。已有研究发现, DCAF1 还参与原癌基因 YAP 的活化, 在抑癌基因 merlin 缺陷的细胞系中, DCAF1 复合物可促进 Lats1/2 的泛素化, 并有效地抑制 YAP 的磷酸化, 提高 YAP 的活性, 促进 TEAD 依赖的细胞增殖相关基因的活化, 这也促进了肿瘤的发生、进展、转移<sup>[10]</sup>。

## 2.2 DCAF2

DCAF2, 又名 CDT2, 其功能与 DCAF1 类似, 同样参与细胞周期的调控。化学药物、紫外线、辐射等一系列可引起 DNA 损伤的刺激, 会引起细胞内 p21 表达水平的上升。p21 高表达可抑制周期蛋白依赖性激酶 2 (cyclin dependent kinase 2, CDK2), 阻滞细胞周期进入 S 期并进行 DNA 损伤修复。研究表明在低剂量的 UV 照射下, CRL4-DDB1-DCAF2 E3 泛素连接酶会诱导 S 期的 p21 泛素化<sup>[11]</sup>。近期研究发现, C/EBP $\alpha$  可通过影响 DCAF2 的表达水平, 调控 CRL4-DDB1-DCAF2 E3 泛素连接酶介导的 p21 泛素化。在 UVB 诱导 DNA 损伤时, 细胞 C/EBP $\alpha$  表达水平上升, 后者

通过与 E2F1 互作阻碍 E2F1 介导的 DCAF2 的转录, 进而抑制 CRL4-DDB1-DCAF2 E3 泛素连接酶介导的 p21 泛素化<sup>[12]</sup>。

DCAF2 也是一个肿瘤相关蛋白质。研究报道, DCAF2 在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者中的表达水平较高, 且其表达水平与疾病的严重程度以及预后密切相关<sup>[13]</sup>。Pan 等<sup>[13]</sup>在对 242 位肝细胞癌患者的长期随访中发现, 在 p53 基因突变的患者中高表达 DCAF2 往往伴有较大的肿块、较低的肿瘤分化度以及较低的 10 年生存率, 然而在 p53 基因正常的患者中这种趋势则不明显。虽然该研究团队当时只是验证了 DCAF2 与 PTTG1、CDT1 等肿瘤相关基因的联系, 并未给出 DCAF2 高表达的成瘤机制, 但是在一定程度上指出了 DCAF2 与肿瘤发生、进展、预后的相关性。除了肝细胞癌, DCAF2 在乳腺癌<sup>[14]</sup>、胃癌<sup>[15]</sup>患者中也存在异常高表达。这一系列研究表明, DCAF2 在肿瘤的形成、进展中具有重要的作用, 且这种作用是普遍的。遗憾的是, 根据目前的研究结果, 我们只能推断 DCAF2 高表达可能会影响细胞周期调控基因的异常表达, 从而导致细胞的恶性增殖, 具体分子机制仍有待进一步探索。

## 2.3 DCAF3

DCAF3, 又名 AMBRA, 主要参与调控细胞的自噬和发育。DCAF3 的缺陷或突变会引起小鼠神经胚形成期间细胞的过度增殖, 进而造成中脑、后脑的神经管缺陷、外翻甚至脊柱裂<sup>[16]</sup>。同时, 该研究发现, DCAF3 与 BECLIN1、Vps34 自噬相关因子互作构成稳定复合物, DCAF3 蛋白水平下调会影响 BECLIN1 与 Vps34 互作的稳定性, 导致 BECLIN1 介导的细胞自噬水平显著降低<sup>[16]</sup>。DCAF3 促进细胞自噬的功能可以被线粒体上的 Bcl-2 拮抗。抗凋亡因子 Bcl-2 可通过 NAF-1 对 BECLIN1/Vps34 诱导的细胞自噬进行负调控。正常情况下, DCAF3 会优先与线粒体上的 Bcl-2 相结合, 但当细胞自噬启动时, 这种互作会被破坏, DCAF3 大量与 BECLIN1 结合, 促进 BCEN1/Vps34 诱导的细胞自噬<sup>[17]</sup>。此外, 相关研究报道, 正常状态下 DCAF3 与动力蛋白轻链 1 (dynein light chains 1) 结合, 当诱导自噬后, 自噬信号 ULK1 使 DCAF3 磷酸化, 从而使其与动力蛋白轻链 1 解离, 并在内质网富集, 随后 DCAF3 通过与 BECLIN1、Vps34 构成稳定复合物诱导自噬体的形成, 所以 DCAF3 是连接自噬信号和自噬体形成的关键因

子<sup>[18]</sup>。另有研究表明,自噬的诱导需要 BECLIN1 的 K63 泛素化,而该泛素化过程依赖 CRL4-DDB1-DCAF3 E3 泛素连接酶的参与<sup>[19]</sup>。

在肿瘤形成早期,癌基因的正常表达和抑癌基因的突变往往会抑制异常细胞凋亡程序的启动,导致肿瘤进展。DCAF3 作为调控细胞自噬的关键因子,与肿瘤的进展有着密切的联系。DCAF3 可通过促进 c-Myc 的去磷酸化和降解来抑制肿瘤的进展<sup>[20]</sup>。此外,DCAF3 还可通过调控 ATG12 的表达来改善乳腺癌细胞对表阿霉素的敏感性,提高治愈率<sup>[21]</sup>。总的来讲,根据目前研究报告,DCAF3 作为抑癌因子可通过对癌基因的修饰、降解或者提高癌细胞的自噬凋亡水平来抑制癌症的发生与进展。

#### 2.4 DCAF4

目前,关于 DCAF4 的研究报道相对较少。DCAF4 被认为与肿瘤形成相关,GWAS 分析提示,DCAF4 的 rs2535913 单核苷酸突变常常与散发性黑色素瘤等疾病相关联<sup>[22]</sup>。此外,有研究报告,DC-AF4 在 rs12587742 的单核苷酸点突变与肺鳞状细胞癌密切相关<sup>[23]</sup>。但是,DCAF4 在肿瘤发生或进展中的具体作用及其分子机制仍未明确,有待进一步研究。

#### 2.5 DCAF5

DCAF5 可与 CRL4-DDB1 构成 E3 泛素连接酶,从而对靶蛋白进行泛素化降解调控。SOX2 (sex determining region Y-related HMG-box 2)是调控胚胎干细胞自我更新和分化的关键蛋白质,CRL4-DDB1-DCAF5 E3 泛素连接酶在 L3MBTL3 (lethal 3 malignant brain tumor-like protein 3)的招募下,可与 Lys-42 甲基化的 SOX2 结合,从而促进 SOX2 的泛素化降解<sup>[24]</sup>。此外, DNMT1 (DNA methyltransferase 1)、E2F1 (E2F transcription factor 1)的泛素化降解也依赖 DCAF5。L3MBTL3 在识别单甲基化的 DNMT1、E2F1 后,会招募 CRL4-DDB1-DCAF5 E3 泛素连接酶,从而对它们进行泛素化降解,抑制由 DNMT1、E2F1 介导的非组蛋白的甲基化引发的蛋白质降解,以此调控许多甲基化非组蛋白的稳定性<sup>[25]</sup>。

#### 2.6 DCAF6

DCAF6, 又称 NRIP、IQWD1, 最早是作为转录辅助因子被发现的<sup>[26]</sup>, 可与 DDB2 竞争性地结合雄激素受体, 从而提高雄激素受体的稳定性, 防止其被蛋白酶体降解, 进而促进前列腺癌的发生

和进展<sup>[27]</sup>。同时,DCAF6 还是人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV) E2 的互作蛋白质, 可使 E2 去磷酸化, 从而抑制 E2 的多聚泛素化和降解, 维持 E2 稳定性, 进而提高 HPV 的表达水平<sup>[28]</sup>。

#### 2.7 DCAF7

DCAF7 的研究相对较少, 目前发现 DCAF7 主要参与调控细胞的增殖和分化。双特异性酪氨酸磷酸化调节激酶 1A (dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase 1A, DYRK1A)是调节细胞增殖和分化之间的平衡的一个重要激酶, 研究发现 DCAF7 与 DYRK1A 互作, 参与维持其稳定性<sup>[29]</sup>。同时, 该研究进一步排除了 DCAF7 对 DYRK1A 在 mRNA 转录水平以及蛋白质降解方面的影响, 但对其具体调控机制并没有给出合理的解释。后续研究发现, 亨廷顿相关蛋白 1 (Hap1) 可以与 DYRK1A 竞争性结合 DCAF7, 并抑制 DCAF7 的核转运, 在 Hap1 敲除的小鼠中 DYRK1A 的表达水平明显增加, 这进一步说明 DCAF7 对 DYRK1A 存在稳定性调控<sup>[30]</sup>。至于 DCAF7 参与 DYRK1A 稳定性调控的分子机制, 目前尚不清楚。

#### 2.8 DCAF9

DCAF9, 又名 WDT1。群体遗传学研究发现, DCAF9 的单核苷酸突变与肥胖存在显著相关性, 因此该研究认为 DCAF9 的突变体可以作为一种肥胖标志物<sup>[31]</sup>。相关研究认为, DCAF9 的表达可导致那些与脂肪生成(*Fasn*、*Dgat1* 和 *Dgat2*)、脂解(*Agtl*)和长链脂肪  $\beta$ -氧化相关的基因的表达适度降低。进一步研究发现, DCAF9 通过与 CRL4-DDB1 构成 E3 泛素连接酶, 对组蛋白 H2A 在 K119 进行单泛素化, 从而抑制这些基因的表达, 发挥其抑制脂肪生成的功能<sup>[32]</sup>。

#### 2.9 DCAF11

DCAF11 与 CRL4-DDB1 复合物构成 E3 泛素连接酶, 通过在 S 期末对茎环结构结合蛋白 (Stem-loop binding protein, SLBP)进行泛素化降解来抑制组蛋白合成, 从而保障细胞周期的正常进行。SLBP 在 Thr61/Ala 上的点突变会影响 DCAF11 的识别, 阻碍 SLBP 的降解, 导致突变体细胞大量死亡<sup>[33]</sup>。DCAF11 还参与 p21 的单泛素化降解, 从而调控细胞周期<sup>[32]</sup>。

#### 2.10 DCAF13

目前关于 DCAF13 的研究主要集中在功能定位上。DCAF13 是 RNA 结合蛋白<sup>[34]</sup>, 其表达下降会导致 40S 核糖体亚基前体的成熟障碍<sup>[35]</sup>。最近

研究发现,小鼠卵母细胞中 *DCAF13* 的条件性敲除,会引起卵母细胞发育停滞。*DCAF13* 参与卵母细胞的 18S rRNA 加工及成熟过程,其缺失导致卵母细胞的核糖体组装紊乱,引起蛋白质合成减少,最终导致卵母细胞发育停滞<sup>[36]</sup>。

### 2.11 DCAF14

*DCAF14* 又名 WDR11。目前, *DCAF14* 的研究方向主要集中于 *DCAF14* 与肿瘤及发育障碍等疾病的相关性。*DCAF14* 基因位于染色体 10q25~26。10q25~26 位置上基因的缺失所造成的疾病被称为 10q26 缺失综合征,患者表现出颅面畸形、智力障碍、心脏结构缺损、生长迟缓等一系列生长发育障碍。研究提示, *DCAF14* 基因无义突变是导致 10q26 缺失综合征的重要原因<sup>[37]</sup>。同时, 10q25~26 和 19q13.3~13.4 的等位基因缺失是神经胶质瘤中最常见的遗传改变, Chernova 等<sup>[38]</sup>在肿瘤细胞系上证实这种遗传改变往往伴随 *DCAF14* 基因的缺失,提示 *DCAF14* 可能是一个重要的肿瘤抑制基因,但其抑制肿瘤形成的机制仍有待探索。

### 2.12 DCAF15

目前关于 *DCAF15* 的研究比较少。现有文献报道, *DCAF15* 可与 CRL4-DDB1 复合物构成 E3 泛素连接酶,并参与抗癌药物 indisulam 介导的对 RBM39 的泛素化降解,从而靶向破坏前体 mRNA 的剪接,抑制癌细胞发生发展<sup>[39]</sup>。

### 2.13 DCAF17

*DCAF17* 参与维持正常的精卵细胞的生长发育。研究发现,在 *DCAF17* 敲除的小鼠模型中,其精卵细胞数目明显减少并伴随功能缺陷,无法正常繁殖出子代<sup>[40]</sup>。进一步的研究证实, *DCAF17* 的缺陷会引起生殖细胞凋亡增加,但 *DCAF17* 不参与配子形成减数分裂这一过程的调控<sup>[41]</sup>。总的来讲, *DCAF17* 调控生殖细胞生长发育的分子机制仍不明确,有待进一步探究。

## 3 结语

自 2006 年发现 DCAF 家族蛋白到现在,针对 DCAF 家族蛋白的研究已经取得了很大的进展。就目前研究结果而言, DCAF 家族蛋白是机体维持正常生长发育所需的重要蛋白质,其功能涉及细胞的增殖、分化、凋亡等一系列调控;同时, DCAF 蛋白通过与 CRL4-DDB1 复合物构成 E3 泛素连接酶,对 p21、p53 进行泛素化修饰,参与细胞周期的调控。例如: *DCAF1*、*DCAF2*、*DCAF6*、

*DCAF13* 的缺陷会引起细胞增殖能力下降,相反 *DCAF3*、*DCAF6* 的缺失则会引起细胞的大量异常增殖。此外, DCAF 家族蛋白的过表达或缺失与临床上很多肿瘤、发育障碍等疾病的发生、进展密切相关。总的来讲, DCAF 家族蛋白的研究,可以加深我们对细胞周期调控分子机制的认识,为今后肿瘤的临床治疗提供新方向。当然,关于 DCAF 家族蛋白的研究仍有很多问题需要完善。首先,截至目前,仍有许多 DCAF 家族蛋白的功能及其分子机制未被发现;其次,目前关于 DCAF 家族蛋白的研究大多集中在其对机体生长发育的影响(比如对细胞周期的调控),而关于其在代谢、免疫等其他方面的研究相对较少,既然 DCAF 蛋白与肿瘤和 HIV 感染等一些疾病存在密切的相关性,那它在机体免疫过程中是否发挥重要的角色?或许也值得进一步探索。

## 参考文献(References):

- [1] JIN J, ARIAS E E, CHEN J, *et al.* A family of diverse Cul4-Ddb1-interacting proteins includes Cdt2, which is required for S phase destruction of the replication factor Cdt1[J]. *Molecular Cell*, 2006, 23(5): 709-721.
- [2] LEE J, ZHOU P. DCAFs, the missing link of the CUL4-DDB1 ubiquitin ligase[J]. *Molecular Cell*, 2007, 26(6): 775-780.
- [3] MCCALL C M, MILIANI DE MARVAL P L, CHASTAIN P D, II, *et al.* Human immunodeficiency virus type 1 Vpr-binding protein VprBP, a WD40 protein associated with the DDB1-CUL4 E3 ubiquitin ligase, is essential for DNA replication and embryonic development[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2008, 28(18): 5621-5633.
- [4] ZHANG S, FENG Y, NARAYAN O, *et al.* Cytoplasmic retention of HIV-1 regulatory protein Vpr by protein-protein interaction with a novel human cytoplasmic protein VprBP[J]. *Gene*, 2001, 263(1-2): 131-140.
- [5] ZHAO L J, MUKHERJEE S, NARAYAN O. Biochemical mechanism of HIV-1 Vpr function. Specific interaction with a cellular protein[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1994, 269(22): 15577-15582.
- [6] HRECKA K, GIERSZEWSKA M, SRIVASTAVA S, *et al.* Lentiviral Vpr usurps Cul4-DDB1[VprBP] E3 ubiquitin ligase to modulate cell cycle[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2007, 104(28): 11778-11783.
- [7] YAN J, SHUN M C, HAO C, *et al.* HIV-1 Vpr reprograms CLR4<sup>DCAF1</sup> E3 ubiquitin ligase to antagonize exonuclease 1-mediated restriction of HIV-1 infection[J]. *mBio*, 2018, 9(5): e01732-18.
- [8] KIM K, HEO K, CHOI J, *et al.* Vpr-binding protein antagonizes p53-mediated transcription via direct interaction with H3 tail[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2012, 32(4): 783-796.

- [9] ESPINOSA J M, EMERSON B M. Transcriptional regulation by p53 through intrinsic DNA/chromatin binding and site-directed cofactor recruitment[J]. *Molecular Cell*, 2001, 8(1): 57–69.
- [10] LI W, COOPER J, ZHOU L, *et al.* Merlin/NF2 loss-driven tumorigenesis linked to CRL4(DCAF1)-mediated inhibition of the hippo pathway kinases Lats 1 and 2 in the nucleus[J]. *Cancer Cell*, 2014, 26(1): 48–60.
- [11] ABBAS T, SIVAPRASAD U, TERAJ K, *et al.* PCNA-dependent regulation of p21 ubiquitylation and degradation via the CRL4<sup>Gat</sup> ubiquitin ligase complex[J]. *Genes & Development*, 2008, 22(18): 2496–2506.
- [12] HALL J R, BEREMAN M S, NEPOMUCENO A I, *et al.* C/EBP $\alpha$  regulates CRL4(Cdt2)-mediated degradation of p21 in response to UVB-induced DNA damage to control the G1/S checkpoint[J]. *Cell Cycle*, 2014, 13(22): 3602–3610.
- [13] PAN H W, CHOU H Y, LIU S H, *et al.* Role of L2DTL, cell cycle-regulated nuclear and centrosome protein, in aggressive hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Cycle*, 2006, 5(22): 2676–2687.
- [14] UEKI T, NISHIDATE T, PARK J H, *et al.* Involvement of elevated expression of multiple cell-cycle regulator, DTL/RAMP (denticleless/RA-regulated nuclear matrix associated protein), in the growth of breast cancer cells[J]. *Oncogene*, 2008, 27(43): 5672–5683.
- [15] LI J, NG E K, NG Y P, *et al.* Identification of retinoic acid-regulated nuclear matrix-associated protein as a novel regulator of gastric cancer[J]. *British Journal of Cancer*, 2009, 101(4): 691–698.
- [16] FIMIA G M, STOYKOVA A, ROMAGNOLI A, *et al.* Ambra1 regulates autophagy and development of the nervous system[J]. *Nature*, 2007, 447(7148): 1121–1125.
- [17] STRAPPAZZON F, VIETRI-RUDAN M, CAMPELLO S, *et al.* Mitochondrial BCL-2 inhibits AMBRA1-induced autophagy[J]. *The EMBO Journal*, 2011, 30(7): 1195–1208.
- [18] DI BARTOLOMEO S, CORAZZARI M, NAZIO F, *et al.* The dynamic interaction of AMBRA1 with the dynein motor complex regulates mammalian autophagy[J]. *Journal of Cell Biology*, 2010, 191(1): 155–168.
- [19] XIA P, WANG S, DU Y, *et al.* WASH inhibits autophagy through suppression of Beclin 1 ubiquitination[J]. *The EMBO Journal*, 2013, 32(20): 2685–2696.
- [20] CIANFANELLI V, FUOCO C, LORENTE M, *et al.* AMBRA1 links autophagy to cell proliferation and tumorigenesis by promoting c-Myc dephosphorylation and degradation[J]. *Nature Cell Biology*, 2015, 17(1): 20–30.
- [21] SUN W L, WANG L, LUO J, *et al.* Ambra1 modulates the sensitivity of breast cancer cells to epirubicin by regulating autophagy via ATG12[J]. *Cancer Science*, 2018, 109(10): 3129–3138.
- [22] MANGINO M, CHRISTIANSEN L, STONE R, *et al.* DCAF4, a novel gene associated with leucocyte telomere length[J]. *Journal of Medical Genetics*, 2015, 52(3): 157–162.
- [23] LIU H, LIU Z, WANG Y, *et al.* Functional variants in DCAF4 associated with lung cancer risk in European populations[J]. *Carcinogenesis*, 2017, 38(5): 541–551.
- [24] ZHANG C, LENG F, SAXENA L, *et al.* Proteolysis of methylated SOX2 protein is regulated by L3MBTL3 and CRL4(DCAF5) ubiquitin ligase[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2019, 294(2): 476–489.
- [25] LENG F, YU J, ZHANG C, *et al.* Methylated DNMT1 and E2F1 are targeted for proteolysis by L3MBTL3 and CRL4(DCAF5) ubiquitin ligase[J]. *Nature Communications*, 2018, 9: 1641.
- [26] TSAI T C, LEE Y L, HSIAO W C, *et al.* NRIP, a novel nuclear receptor interaction protein, enhances the transcriptional activity of nuclear receptors[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2005, 280(20): 20000–20009.
- [27] CHEN H H, FAN P, CHANG S W, *et al.* NRIP/DCAF6 stabilizes the androgen receptor protein by displacing DDB2 from the CUL4A–DDB1 E3 ligase complex in prostate cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(13): 21501–21515.
- [28] CHANG S W, TSAO Y P, LIN C Y, *et al.* NRIP, a novel calmodulin binding protein, activates calcineurin to dephosphorylate human papillomavirus E2 protein[J]. *Journal of Virology*, 2011, 85(13): 6750–6763.
- [29] YOUSEFELAHYEH M, XU J, ALVARADO E, *et al.* DCAF7/WDR68 is required for normal levels of DYRK1A and DYRK1B[J]. *PLoS One*, 2018, 13(11): e0207779.
- [30] XIANG J, YANG S, XIN N, *et al.* DYRK1A regulates Hap1–Dcaf7/WDR68 binding with implication for delayed growth in Down syndrome[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2017, 114(7): E1224–E1233.
- [31] LAI C Q, PARNELL L D, ARNETT D K, *et al.* WDT1, the ortholog of *Drosophila* adipose gene, associates with human obesity, modulated by MUFA intake[J]. *Obesity*, 2009, 17(3): 593–600.
- [32] GROH B S, YAN F, SMITH M D, *et al.* The antiobesity factor WDT1 suppresses adipogenesis via the CRL4<sup>WDT1</sup> E3 ligase[J]. *EMBO Reports*, 2016, 17(5): 638–647.
- [33] DJAKBAROVA U, MARZLUFF W F, KOSEOGLU M M. DDB1 and CUL4 associated factor 11 (DCAF11) mediates degradation of Stem-loop binding protein at the end of S phase[J]. *Cell Cycle*, 2016, 15(15): 1986–1996.
- [34] BALTZ A G, MUNSCHAUER M, SCHWANHAUSSER B, *et al.* The mRNA-bound proteome and its global occupancy profile on protein-coding transcripts[J]. *Molecular Cell*, 2012, 46(5): 674–690.
- [35] WILD T, HORVATH P, WYLER E, *et al.* A protein inventory of human ribosome biogenesis reveals an essential function of exportin 5 in 60S subunit export[J]. *PLoS Biology*, 2010, 8(10): e1000522.
- [36] ZHANG J, ZHANG Y L, ZHAO L W, *et al.* Mammalian nuclear protein DCAF13 is essential for ovarian follicle maintenance and oocyte growth by mediating rRNA processing[J]. *Cell Death and Differentiation*, 2019, 26(7): 1251–1266.
- [37] SUTANI A, SHIMA H, HIJIKATA A, *et al.* WDR11 is another causative gene for coloboma, cardiac anomaly and growth retardation in 10q26 deletion syndrome[J]. *European Journal of Medical Genetics*, 2020, 63(1): 103626.
- [38] CHERNOVA O B, HUNYADI A, MALAJ E, *et al.* A novel member of the WD-repeat gene family, WDR11, maps to the 10q26 region and is disrupted by a chromosome translocation in human glioblastoma cells[J]. *Oncogene*, 2001, 20(38): 5378–5392.
- [39] HAN T, GORALSKI M, GASKILL N, *et al.* Anticancer sulfonamides target splicing by inducing RBM39 degradation via recruitment to DCAF15[J]. *Science*, 2017, 356(6336): eaal3755.
- [40] GURBUZ F, S DESAI S, DIAO F, *et al.* Novel inactivating mutations of the DCAF17 gene in American and Turkish families cause male infertility and female subfertility in the mouse model[J]. *Clinical Genetics*, 2018, 93(4): 853–859.
- [41] ALI A, MISTRY B V, AHMED H A, *et al.* Deletion of DDB1- and CUL4- associated factor-17 (*Dcaf17*) gene causes spermatogenesis defects and male infertility in mice[J]. *Scientific Reports*, 2018, 8: 9202.