

环指蛋白 183 的生物学功能及其在疾病中的作用

杨睿睿¹ 综述 高诗雨²,汪建初²,宾晓芸³,王长丽³ 审校

(右江民族医学院¹ 生命科学研究院,² 临床医学院,³ 基础医学院,百色 533000)

摘要 环指蛋白 183(RNF183)是一种 E3 泛素连接酶,它可以催化泛素分子与底物蛋白的共价连接。RNF183 在肾脏和睾丸等组织中均有表达,它主要被定位在细胞中的内质网、高尔基体、溶酶体。RNF183 作为内质网膜的组成部分之一,参与了内质网应激响应通路影响细胞及蛋白质泛素化。近年来,关于 RNF183 与结直肠癌、子宫内膜癌和膀胱癌等多种疾病关系的研究逐渐增多。该文对 RNF183 在结直肠癌、炎症性肠病等疾病中的作用以及内质网应激等生物学功能进行了总结,旨在对相关疾病研究提供参考思路。

关键词 泛素化修饰;环指蛋白 183;内质网应激;结直肠癌;炎症性肠病;膀胱癌

中图分类号 R 730.2

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2025)02-0366-06

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.02.026

蛋白泛素化修饰能够调控细胞转录、DNA 修复等生理过程,当其发生异常调控时可能会导致肿瘤发生相关基因的激活或失活。真核生物细胞内大部分蛋白质是先经过泛素共价修饰,而后再由泛素修饰蛋白质底物的特定酶和负责泛素标记底物的蛋白水解酶体组成的泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)降解,通过此过程消除异常蛋白质进而维持细胞稳态^[1]。泛素连接酶功能的环指蛋白(ring finger proteins, RNFs)可以直接影响 UPS 修饰过程的反应效率,其具有选择性识别底物的能力决定了泛素化修饰的多样性。

RNFs 家族是具有标志性指环结构域的一类蛋白,它包含了最大的泛素连接酶家族——具有 E3 泛素连接酶功能的指环蛋白(RING E3 ligases, RING E3s)家族。当 RING E3s 介导的泛素化修饰如果发生调控异常可能会引起如肿瘤和免疫炎症等疾病的发生或发展,但是也有研究^[2]发现 RING E3s 介导的泛素化修饰可以通过降解致癌蛋白进而抑制肿瘤

的进一步发展。RING E3s 家族中的 RNF183 在内质网应激的过程中起到了重要作用,且 RNF183 表达水平变化与炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)^[3]、尤文氏肉瘤(ewing sarcoma, ES)^[4]、膀胱癌(bladder cancer, BC)^[5]等多种疾病进展有关。因此,了解 RNF183 生物学功能及其在疾病中的作用,可以为相关疾病的治疗提供参考方向。

1 RNF183 家族

目前,对于 RING E3s 中 RNF 家族和 TRIM 家族研究逐年增加,其中 RNF183 家族的 RNF186、RNF183、RNF182 和 RNF152 的相关基因具有高度同源性,它们在细胞的内质网、高尔基体、溶酶体、内体和胞浆特定的组织中表达。RNF186 在人体和小鼠的下消化道表达量最高,它可以调节蛋白质的平衡以维持肠道的微生态平衡^[6]。RNF182 主要在神经系统组织中表达,其异常表达与神经元凋亡和神经损伤有关^[7]。RNF152 则可能在斑马鱼的眼睛、中脑和后脑的发育以及 Delta-Notch 信号通路的激活过程中发挥重要作用^[8]。研究^[9]显示 RNF183 可能是渗透调节中最重要的 E3 泛素连接酶。RNF183 家族共同参与了 mTORC1 和 NF-κB 信号通路,它们 N-末端编码的 RING 环指结构域以及 C-末端编码的一个或两个可预测的跨膜结构域具有高度同源性^[10]。研究发现,RNF183^[11]与 RNF182^[12]、RNF152^[13]的表达异常与结直肠癌(colorectal cancer, CRC)疾病进程相关,与此同时子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)和 BC 等疾病进程也与

2024-10-10 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:82060441);广西自然科学基金(编号:2024GXNSFAA010120);2021 年右江民族医学院“新启航”青年骨干项目(编号:DC2200001896);广西壮族自治区大学生创新创业训练计划项目(编号:S202410599064);右江民族医学院 2018 年度校级科研课题(编号:RZ2100000376)

作者简介:杨睿睿,女,实验师;

王长丽,女,硕士,讲师,通信作者, E-mail: wangchangli1992@126.com

RNF183 的表达相关,即 RNF183 可能成为 CRC 等多种疾病的诊断指标。

2 RNF183 的生物学作用

RNF183 基因位于人类的 9 号染色体,其可以编码 192 个氨基酸,可以赋予泛素连接酶活性。RNF183 在内质网、高尔基体、溶酶体及肾脏和睾丸等组织中均有表达^[14]。RNF183 泛素化修饰作用的底物蛋白包括 BIK、BNIP3L、Bcl-xL、Ikb α 、DR5 和 Na⁺-K⁺-ATPase β 1 亚基^[4,15-16]。目前在包括 IBD^[3]、ES^[4]、BC^[5] 等多种疾病中均发现了 RNF183 异常表达,其生物学功能与部分恶性肿瘤的发生、发展、转移和预后密切相关。

肾脏作为人体重要器官具有排泄代谢产物、调节水平衡、维持电解质平衡等诸多生理功能。在肾脏中随着氯化钠和尿素浓度的升高会驱动水的重吸收,产生高渗条件。包括肾髓质细胞在内的肾细胞可以通过积聚细胞内的有机渗透溶质来降低细胞内的离子强度,从而部分适应高渗条件。Kaneko et al^[17]证实 RNF183 在人和小鼠肾脏中特异性表达,在小鼠肾脏中 RNF183 mRNA 的表达量比结肠中高约 324 倍。高渗条件下 NFAT5 通过与 RNF183 启动子中的同源结合基团结合刺激 RNF183 的转录激

活,使 RNF183 mRNA 在肾髓质中表达特异性升高,保护肾髓质细胞免受高渗透压诱导的细胞凋亡^[18]。

研究^[15]发现,在肾细胞系中 RNF183 和 AKR1B1 的表达水平与高渗应激反应相关,缺乏 AKR1B1 的小鼠浓缩尿液的能力下降。在利尿剂呋塞米改变肾髓质盐浓度的动物实验中,NFAT5 会下调表达进而导致 RNF183 在肾髓质中的表达量下降,并且证实 RNF183 在肾髓质集合管从外髓到内髓的表达量逐渐增加。由于 RNF183 和 AKR1B1 的分布模式相似,所以推测 RNF183 和 AKR1B1 可能在肾脏浓缩尿液时发挥了重要作用^[14]。Na⁺-K⁺-ATPase α 1 和 β 1 亚基在高渗条件下早期阶段的表达量增加,这两个亚基作为 RNF183 的候选底物可能与高渗条件的变化有关。RNF183 与 Na⁺-K⁺-ATPase α 1 和 β 1 亚基相互作用并泛素化 β 1 亚基,RNF183 将两个亚基从质膜转运到溶酶体并诱导其降解,而在无 RNF183 的情况下, α 1 亚基主要定位于质膜。而后利用生物素连接酶的邻近标记技术分析也表明 RNF183 可通过核内体从质膜转运到溶酶体,并能与质膜上的 Na⁺-K⁺-ATPase 相互作用并进行泛素化修饰^[17-19]。根据上述研究^[18-19]模拟的高渗环境下 RNF183 与 Na⁺-K⁺-ATPase α 1 和 β 1 亚基的信号通路示意图见图 1。

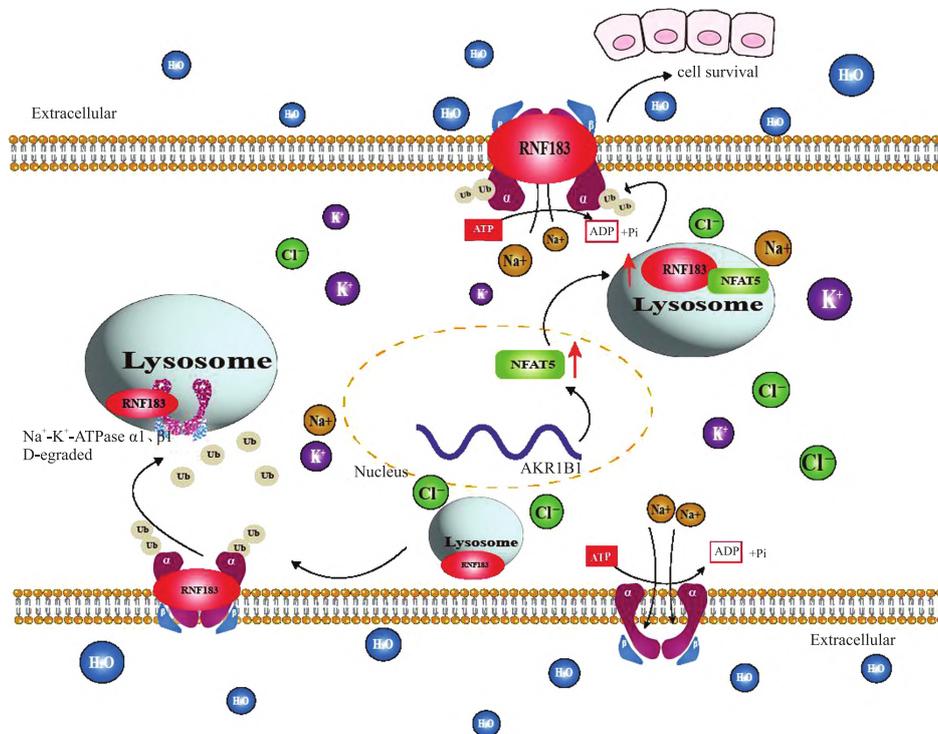


图 1 高渗环境下 RNF183 与 Na⁺-K⁺-ATPase α 1 和 β 1 亚基的信号通路示意图

Fig.1 Schematic diagram of the signaling pathway of RNF183 with Na⁺-K⁺-ATPase α 1 and β 1 subunits under hypertonic environment

3 RNF183 在疾病中的研究进展

3.1 RNF183 与 CRC CRC 是全球致死率排名第二的常见癌症,根据美国癌症协会 2023 年的一份研究报告显示,2023 年在美国约有 15 万人诊断为 CRC,超过 5 万人死于该疾病^[20]。在初期诊断 CRC 时常用的肿瘤标志物有癌胚抗原和糖类抗原 19-9,近年来也有新的肿瘤标志物如 ATP 结合盒亚家族 A 成员 8^[21] 被不断发掘,这对于提高 CRC 早期诊断的准确性提供了科学依据。然而 CRC 患者在治疗过程中通常使用如曲美替尼、吉非替尼、厄洛替尼等靶向药物治疗,部分患者用药一段时间之后就会对曲美替尼出现耐药性。Geng et al^[11] 发现曲美替尼可以诱导慢病毒感染的 HT29 细胞中 RNF183 的表达致使细胞产生抗药性,体外实验中发现 RNF183 的过表达可以降低曲美替尼对白细胞介素-8 的抑制作用,最后在异种移植肿瘤模型实验中也进一步证实了 RNF183 是对曲美替尼产生耐药性的基因。后面研究者进一步分析发现 RNF183 在 CRC 的肿瘤组织中高表达,证明了 RNF183 可以通过 P65 激活 NF-κB 信号通路,刺激趋化因子 IL-8 的转录激活 NF-κB-IL-8 信号通路促进来 CRC 细胞的增殖和转移^[22]。

长期的内质网应激条件下会特异性诱导 RNF183 致使细胞凋亡,内质网应激是指内质网中未折叠蛋白的积累是包括癌症、糖尿病和神经退行性疾病等多种疾病中的一种病理状态,如果不能适应未折叠蛋白的反应缓解细胞压力就会激活细胞凋亡程序。RNF183 在长期的内质网应激条件下作为 E3 泛素连接酶催化泛素分子与底物蛋白质进行共价连接,导致 Bcl-xL 降解细胞开始启动凋亡程序,从而抑制肿瘤生长。研究^[23] 显示,FBXO5 的过表达会增强 RNF183 的泛素化修饰,导致 RNF183 蛋白的半衰期缩短。依据上述研究^[19-21] 模拟的 RNF183 在肠道疾病的信号通路示意图见图 2,其通过促进 RNF183 的泛素化降解来抑制内质网应激诱导的细胞凋亡,从而促进 CRC 进展。

脂肪酸的脂肪酸氧化 (fatty acid oxidation, FAO) 对 CRC 肿瘤细胞的生长和生存至关重要,其会影响肿瘤的生长。研究^[24] 发现 RNF183 在 CD133⁺ CD44⁺ 干细胞中高表达,并在脂肪酸代谢途径中富集,RNF183 的表达与参与 FAO 的酶呈正相关并可促进 CRC 干细胞和 FAO 进程,奥利司他 (脂肪酸氧化抑制剂) 可逆转 RNF183 过表达对

CRC 干性的刺激影响,这进一步阐明了 RNF183 影响 CRC 细胞干性的潜在分子机制,并提示靶向 RNF183 抑制 FAO 可能成为治疗 CRC 的有效策略。

3.2 RNF183 与 IBD IBD 主要包括克罗恩病 (crohn's disease, CD)、溃疡性结肠炎,是以胃肠道炎症为特征的慢性炎症性疾病,在药物治疗和手术干预之后易出现并发症^[25]。CD 是一种进展性疾病,患病时肠道损伤易出现肛周脓肿、肛瘘和肛管狭窄,对患者的生活质量带来很大影响。Yu et al^[15] 对 CD 患者的结肠组织进行高通量筛选出 RNF183,进一步分析发现在 IBD 患者和 TNBS 诱导结肠炎小鼠体内,RNF183 可以作为 IκBα 泛素化修饰的中介可以增强 NF-κB 信号通路从而促进肠道炎症发生,并且发现 miR-7 是 RNF183 表达的抑制剂 (图 2)。后续又有研究者进一步验证了另一种 IBD 模型小鼠会诱导 RNF183 的表达,并确定 RNF183 在结肠上皮细胞中特异性表达,其可能在 IBD 的发病机制中起着重要作用^[3]。Li et al^[26] 发现艾灸能使溃疡性结肠炎大鼠结肠组织中 RNF183 下调表达,并且抑制 RNF183 蛋白与 IκBα 的结合,抑制 NF-κB 信号通路从而发挥抗炎作用。

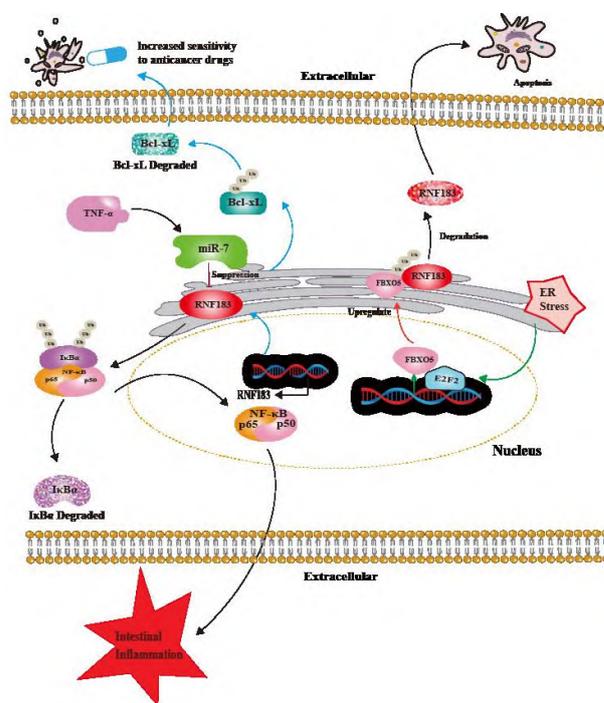


图 2 RNF183 在肠道疾病的信号通路示意图

Fig. 2 Schematic diagram of the signaling pathway of RNF183 in intestinal diseases

3.3 RNF183 与 EC EC 是第二大最常见的妇科

恶性肿瘤,常见于绝经期妇女。近年来,EC 的全球发病率一直在稳步上升,且发病年龄有明显的年轻化趋势,30~40 岁女性发病人群所占比重明显上升^[27]。目前,EC 的临床治疗主要是手术治疗,并配合化疗和内分泌治疗等辅助疗法。然而,经治疗后中晚期患者的生存率仍较低,晚期或复发的患者由于对化疗具有耐药性,导致临床治疗结果不佳。早在 2011 年 Colas et al^[28] 经过对 EC 组织、癌旁组织以及子宫穿刺液样本的分析发现,RNF183 在原发性 EC 中的表达与其子宫穿刺收集的液体样本中的表达水平之间存在相关性。在另一项研究中也得出了相似的结论^[29],研究者分析了包括 546 个 EC 样本、35 个健康子宫内膜样本和 581 个 TCGA 组织样本,结果发现与健康子宫内膜相比,原发性 EC 中 RNF183 明显上调表达。这表明 RNF183 在 EC 的发病过程中发挥着重要作用,并且具有成为早期诊断指标的潜力。

3.4 RNF183 与 ES ES 是儿童和青少年中第二常见的高级别骨肉瘤。在进行化疗、放疗或手术治疗后,部分 ES 患者出现转移或复发后总生存率不到 30%。到目前为止,尚无可以延长出现转移或复发 ES 儿童总生存期的系统性治疗方法。因此需要寻找新的治疗靶点或更有效的治疗方法。ES 在遗传学上的特征是染色体平衡易位,其中约 85% 的病例是 FET 基因家族的 EWSR1 与 ETS 转录因子融合成 EWSR1-FLI1。FATE1 是 EWSR1-FLI1 嵌合转录因子,并与肿瘤抑制因子 BNIP3L 相互作用^[30]。Gallegos et al^[4] 发现 FATE1 是 ES 细胞存活和锚定非依赖生长所必需积累的,而 RNF183 可能会介导减少 BNIP3L 的积累来提高 FATE1 的表达进而促进癌细胞的生长。

3.5 RNF183 与 BC BC 是一种的易复发和远处转移的泌尿系统恶性肿瘤,全世界每年有近 17 万例患者死于该疾病。有学者认为高血糖可使 BC 患者的炎症反应和氧化应激过程加剧,进而增加了正常细胞损伤和突变的风险^[31]。有氧糖酵解的新陈代谢是 BC 细胞增殖的主要能量来源,近年多个研究证据^[32-33] 表明, N⁶-甲基腺苷 (N⁶-methyladenosine, m⁶A) 甲基化修饰可以通过多种方式影响肿瘤的糖酵解过程。m⁶A 修饰是发生在腺苷 N⁶ 位的一种甲基化修饰,对泌尿系统肿瘤的发病机制有重要影响。在 BC 组织和细胞中如 GLUT1、GLUT3、HK2、LDHA 和 PKM 等基因的过表达较为常见,其中 GLUT3 通过可以加速葡萄糖摄取以及促进核苷酸合成来加速

肿瘤细胞生长^[34]。Yan et al^[5] 研究发现 YTHDC1 能以 m⁶A 依赖性方式抑制 BC 细胞生长和糖酵解过程, GLUT3 可通过上调 RNF183 的表达来破坏 YTHDC1 的稳定性,形成 YTHDC1/GLUT3/RNF183 反馈通路调节 BC 的疾病进展和葡萄糖代谢,根据此研究在不同血糖条件下 RNF183 在 BC 细胞中的影响绘制的信号通路示意图如图 3 所示。这提示 RNF183 在高血糖条件下 BC 的发病进程中发挥了重要作用并可能为药物的开发提供理想的候选通路。

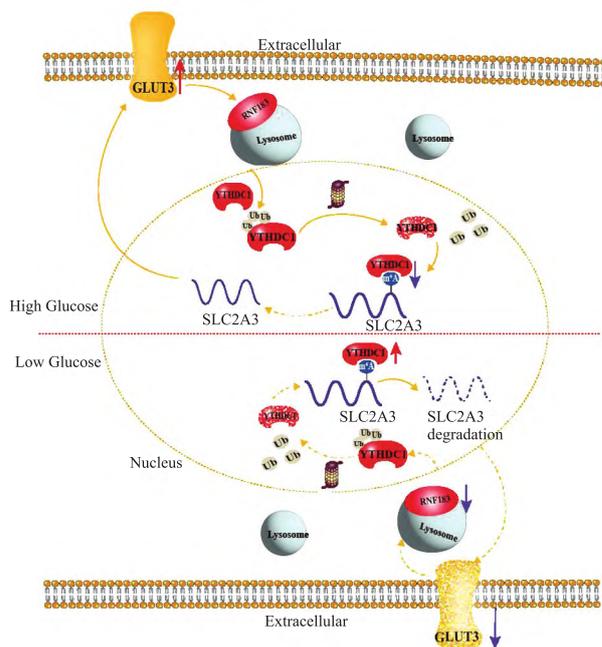


图 3 在不同血糖条件下 RNF183 在 BC 细胞中的信号通路示意图
Fig. 3 Schematic diagram of the signaling pathway of RNF183 in bladder cancer cells under different blood glucose conditions

4 结语

泛素化修饰在 UPS 消除细胞内异常蛋白质维持细胞稳态过程中发挥着重要作用,同时它也参与了细胞周期、凋亡、炎症反应等细胞生理活动的调控。E3 泛素连接酶 RNF183 在肾髓质细胞应对高渗条件时发挥重要作用的同时,其在 CRC、IBD、EC、ES、BC 的疾病进展过程中也起到关键作用。目前仍有许多疾病中 RNF183 作用机制尚不明确,需要进一步探索研究。

参考文献

- [1] Ciechanover A. The unravelling of the ubiquitin system[J]. Nat

- Rev Mol Cell Biol, 2015, 16(5): 322–4. doi:10.1038/nrm3982.
- [2] Schwartz A L, Ciechanover A. Targeting proteins for destruction by the ubiquitin system; implications for human pathobiology[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2009, 49: 73–96. doi:10.1146/annurev.pharmtox.051208.165340.
- [3] Wu Y, Kimura Y, Okamoto T, et al. Inflammatory bowel disease-associated ubiquitin ligase RNF183 promotes lysosomal degradation of DR5 and TRAIL-induced caspase activation[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 20301. doi:10.1038/s41598-019-56748-6.
- [4] Gallegos Z R, Taus P, Gibbs Z A, et al. EWSR1-FLI1 activation of the cancer/testis antigen FATE1 promotes ewing sarcoma survival[J]. *Mol Cell Biol*, 2019, 39(14): e00138–19. doi:10.1128/mcb.00138-19.
- [5] Yan B, Li X, Peng M, et al. The YTHDC1/GLUT3/RNF183 axis forms a positive feedback loop that modulates glucose metabolism and bladder cancer progression[J]. *Exp Mol Med*, 2023, 55(6): 1145–58. doi:10.1038/s12276-023-00997-z.
- [6] Kaneko M, Iwase I, Yamasaki Y, et al. Genome-wide identification and gene expression profiling of ubiquitin ligases for endoplasmic reticulum protein degradation[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 30955. doi:10.1038/srep30955.
- [7] Liu Q Y, Lei J X, Sikorska M, et al. A novel brain-enriched E3 ubiquitin ligase RNF182 is up regulated in the brains of Alzheimer's patients and targets ATP6V0C for degradation[J]. *Mol Neurodegener*, 2008, 3: 4. doi:10.1186/1750-1326-3-4.
- [8] Kumar A, Huh T L, Choe J, et al. RNF152 is essential for NeuroD expression and delta-Notch signaling in the zebrafish embryos[J]. *Mol Cells*, 2017, 40(12): 945–53. doi:10.14348/molcells.2017.0216.
- [9] Kaneko M, Iwase I, Yamasaki Y, et al. Genome-wide identification and gene expression profiling of ubiquitin ligases for endoplasmic reticulum protein degradation[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 30955. doi:10.1038/srep30955.
- [10] Okamoto T, Imaizumi K, Kaneko M. The role of tissue-specific ubiquitin ligases, RNF183, RNF186, RNF182 and RNF152, in disease and biological function[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 3921. doi:10.3390/ijms21113921.
- [11] Geng R, Tan X, Zuo Z, et al. Synthetic lethal short hairpin RNA screening reveals that ring finger protein 183 confers resistance to trametinib in colorectal cancer cells[J]. *Chin J Cancer*, 2017, 36(1): 63. doi:10.1186/s40880-017-0228-1.
- [12] Brim H, Abu-Asab M S, Nouriaie M, et al. An integrative CGH, MSI and candidate genes methylation analysis of colorectal tumors[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e82185. doi:10.1371/journal.pone.0082185.
- [13] Cui X, Shen W, Wang G, et al. Ring finger protein 152 inhibits colorectal cancer cell growth and is a novel prognostic biomarker[J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(11): 3701–12.
- [14] Maeoka Y, Okamoto T, Wu Y, et al. Renal medullary tonicity regulates RNF183 expression in the collecting ducts via NFAT5[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 514(2): 436–42. doi:10.1016/j.bbrc.2019.04.168.
- [15] Yu Q, Zhang S, Chao K, et al. E3 ubiquitin ligase RNF183 is a novel regulator in inflammatory bowel disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2016, 10(6): 713–25. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw023.
- [16] Wu Y, Kimura Y, Okamoto T, et al. Inflammatory bowel disease-associated ubiquitin ligase RNF183 promotes lysosomal degradation of DR5 and TRAIL-induced caspase activation[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 20301. doi:10.1038/s41598-019-56748-6.
- [17] Kaneko M, Iwase I, Yamasaki Y, et al. Genome-wide identification and gene expression profiling of ubiquitin ligases for endoplasmic reticulum protein degradation[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 30955. doi:10.1038/srep30955.
- [18] Maeoka Y, Wu Y, Okamoto T, et al. NFAT5 up-regulates expression of the kidney-specific ubiquitin ligase gene RNF183 under hypertonic conditions in inner-medullary collecting duct cells[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(1): 101–15. doi:10.1074/jbc.ra118.002896.
- [19] Okamoto T, Wu Y, Matsuhisa K, et al. Hypertonicity-responsive ubiquitin ligase RNF183 promotes Na⁺, K-ATPase lysosomal degradation through ubiquitination of its β 1 subunit[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 521(4): 1030–5. doi:10.1016/j.bbrc.2019.11.001.
- [20] Siegel R L, Wagle N S, Cercck A, et al. Colorectal cancer statistics, 2023[J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(3): 233–54. doi:10.3322/caac.21772.
- [21] 台维龙, 黄天赋, 曹宇生, 等. ABCA8 在结直肠癌中的生物信息学分析及验证[J]. *右江民族医学院学报*, 2023, 45(4): 594–601. doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2023.04.008.
- [21] Tai W L, Huang T F, Cao Y S, et al. Bioinformatics analysis and validation of ABCA8 in colorectal cancer[J]. *J Youjiang Med Univ Natl*, 2023, 45(4): 594–601. doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2023.04.008.
- [22] Geng R, Tan X, Wu J, et al. RNF183 promotes proliferation and metastasis of colorectal cancer cells via activation of NF- κ B-IL-8 axis[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(8): e2994. doi:10.1038/cddis.2017.400.
- [23] Ji J, Jing A, Ding Y, et al. FBXO5-mediated RNF183 degradation prevents endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and promotes colon cancer progression[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(1): 33. doi:10.1038/s41419-024-06421-2.
- [24] Song Y, Li X, Wu H, et al. RNF183 promotes colon cancer cell stemness through fatty acid oxidation[J]. *Nutr Cancer*, 2024, 76(2): 215–25. doi:10.1080/01635581.2023.2286700.
- [25] Buie M J, Quan J, Windsor J W, et al. Global hospitalization trends for Crohn's disease and ulcerative colitis in the 21st century: a systematic review with temporal analyses[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023, 21(9): 2211–21. doi:10.1016/j.cgh.2022.06.030.
- [26] Li X Y, Yang Y T, Zhao Y, et al. Moxibustion inhibits the expression of colonic NLRP3 through miR7/RNF183/NF- κ B signaling pathway in UC rats[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 6519063. doi:10.1155/2021/6519063.

- [27] Matsuo K, Mandelbaum R S, Matsuzaki S, et al. Ovarian conservation for young women with early-stage, low-grade endometrial cancer; a 2-step schema [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2021, 224(6): 574–84. doi:10.1016/j.ajog.2020.12.1213.
- [28] Colas E, Perez C, Cabrera S, et al. Molecular markers of endometrial carcinoma detected in uterine aspirates [J]. *Int J Cancer*, 2011, 129(10): 2435–44. doi:10.1002/ijc.25901.
- [29] Geng R, Zheng Y, Zhao L, et al. RNF183 is a prognostic biomarker and correlates with tumor purity, immune infiltrates in uterine corpus endometrial carcinoma [J]. *Front Genet*, 2020, 11: 595733. doi:10.3389/fgene.2020.595733.
- [30] Fei P, Wang W, Kim S H, et al. BNIP3L is induced by p53 under hypoxia, and its knockdown promotes tumor growth [J]. *Cancer Cell*, 2004, 6(6): 597–609. doi:10.1016/j.ccr.2004.10.012.
- [31] Lee Y H, Yeh C H. Laminar shear stress inhibits high glucose-induced migration and invasion in human bladder cancer cells [J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2018, 54: 120–8. doi:10.1007/s11626-017-0217-3.
- [32] Bornaque F, Delannoy C P, Courty E, et al. Glucose regulates m⁶A methylation of RNA in pancreatic islets [J]. *Cells*, 2022, 11(2): 291. doi:10.3390/cells11020291.
- [33] Wang Y, Sun J, Lin Z, et al. m⁶A mRNA methylation controls functional maturation in neonatal murine β -cells [J]. *Diabetes*, 2020, 69(8): 1708–22. doi:10.2337/db19-0906.
- [34] Dai W, Xu Y, Mo S, et al. GLUT3 induced by AMPK/CREB1 axis is key for withstanding energy stress and augments the efficacy of current colorectal cancer therapies [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 177. doi:10.1038/s41392-020-00220-9.

Biological functions of cyclin 183 and its effects in disease

Yang Ruirui¹, Gao Shiyu², Wang Jianchu², Bin Xiaoyun³, Wang Changli³

(¹Institute of Life Sciences, ²College of Clinical Medicine,

³College of Basic Medical Sciences, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000)

Abstract Ring finger protein 183 (RNF183) is an E3 ubiquitin ligase that catalyzes the covalent attachment of ubiquitin molecules to substrate proteins. RNF183 is expressed in tissues such as kidney and testis, and it is mainly localized to the endoplasmic reticulum, Golgi apparatus, and lysosomes in cells. As one of the components of the endoplasmic reticulum membrane, it participates in the endoplasmic reticulum stress-responsive pathway that affects cellular and protein ubiquitination. In recent years, the study of E3 ubiquitin ligase member-RNF183 with various diseases such as colorectal cancer, endometrial cancer and bladder cancer has gradually increased. In this review, the role of RNF183 in colorectal cancer, inflammatory bowel disease and other diseases, as well as biological functions such as endoplasmic reticulum stress are summarized, aiming to provide reference ideas for the study of related diseases.

Key words ubiquitination; RNF183; endoplasmic reticulum stress; colorectal cancer; inflammatory bowel disease; bladder cancer

Fund programs National Natural Science Foundation of China (No. 82060441); Natural Science Foundation of Guangxi Province (No. 2024GXNSFAA010120); The "New Voyage" Youth Core Teacher Project of Youjiang Medical University for Nationalities (No. DC2200001896); Guangxi Zhuang Autonomous Region Level College Students Innovation and Entrepreneurship Training Program (No. S202410599064); Scientific Research Projects of Youjiang Medical University for Nationalities (No. RZ2100000376)

Corresponding author Wang Changli, E-mail: wangchangli1992@126.com