

E3泛素连接酶RNF25在肿瘤发生发展中的研究进展

周亮¹, 叶小英²

¹赣南医科大学第一临床医学院, 江西 赣州

²赣南医科大学第一附属医院皮肤科, 江西 赣州

收稿日期: 2026年1月12日; 录用日期: 2026年2月6日; 发布日期: 2026年2月13日

摘要

环指蛋白25 (RING Finger Protein 25, RNF25)是E3泛素连接酶家族中的重要成员, 其功能依赖于特征性的RING结构域。该蛋白能够通过泛素化修饰特定靶蛋白或直接参与信号转导, 在细胞凋亡、增殖与迁移等关键生命活动中发挥核心调控作用。近年来研究发现, RNF25在肾细胞癌、非小细胞肺癌、肝细胞癌等多种恶性肿瘤中表达异常, 并可通过激活NF- κ B、Wnt等重要信号通路或介导底物蛋白降解, 参与肿瘤的发生发展、转移及耐药等恶性进程。本文系统梳理RNF25的分子结构及其生物学功能, 重点总结其在不同类型肿瘤中的表达模式、调控机制与病理作用, 评估其作为肿瘤生物标志物和潜在治疗靶点的临床应用前景, 同时指出现有研究的局限性并展望未来研究方向, 以期为深入解析肿瘤机制及开发新型诊疗策略提供理论依据。

关键词

环指蛋白25 (RNF25), E3泛素连接酶, 恶性肿瘤, 信号通路

Research Progress of E3 Ubiquitin Ligase RNF25 in Tumorigenesis and Development

Liang Zhou¹, Xiaoying Ye²

¹The First Clinical Medical College, Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

²Department of Dermatology, First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

Received: January 12, 2026; accepted: February 6, 2026; published: February 13, 2026

Abstract

RING finger protein 25 (RNF25) is a key member of the E3 ubiquitin ligase family, whose function is

dependent on its characteristic RING domain. This protein can exert core regulatory effects on critical cellular processes, including apoptosis, proliferation, and migration, either by ubiquitinating specific target proteins or directly participating in signal transduction. In recent years, studies have found that RNF25 is abnormally expressed in various malignant tumors such as renal cell carcinoma, non-small cell lung cancer, and hepatocellular carcinoma. It can participate in the malignant progression of tumors, including tumorigenesis, metastasis, and chemoresistance, by activating key signaling pathways like NF- κ B and Wnt or mediating the degradation of substrate proteins. This paper systematically summarizes the molecular structure and biological functions of RNF25, focuses on its expression patterns, regulatory mechanisms, and pathological roles in different types of tumors, and evaluates its clinical application prospects as a tumor biomarker and potential therapeutic target. Meanwhile, this paper points out the limitations of existing research and prospects future research directions, aiming to provide a theoretical basis for in-depth analysis of tumor mechanisms and development of novel diagnostic and therapeutic strategies.

Keywords

RING Finger Protein 25 (RNF25), E3 Ubiquitin Ligase, Malignant Tumor, Signal Pathway

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

1. 引言

蛋白质泛素化是一种广泛存在且高度精细的蛋白质翻译后修饰过程,通过一系列酶促反应(E1 激活酶、E2 结合酶和 E3 连接酶)将泛素分子特异性地附着于底物蛋白,进而调控其稳定性、活性、亚细胞定位及相互作用,在细胞周期、信号转导、DNA 损伤修复以及细胞凋亡等核心生命活动中扮演着不可替代的角色[1]-[5]。其中, E3 泛素连接酶作为该级联反应的最后一步执行者,负责特异性识别底物蛋白,决定了泛素化过程的靶向性与精确性,因此成为细胞信号网络中的关键调控节点[6]-[8]。

环指蛋白 25 (RING Finger Protein 25, RNF25)是 E3 泛素连接酶家族的重要成员,其 N 端包含一个特征性的 RING 结构域,赋予其催化泛素链形成的活性[9]-[13]。研究表明, RNF25 通过介导特定底物蛋白的泛素化修饰,参与调控核因子 κ B (NF- κ B)等关键信号通路的活性,从而在维持细胞稳态中发挥基础性作用[14]。然而,当其表达或功能发生紊乱时, RNF25 的异常调控则与多种人类疾病的发病密切相关。

近年来,越来越多的证据揭示, RNF25 在多种恶性肿瘤组织中呈现异常高表达或低表达,其表达水平与患者临床病理特征及预后显著相关[15]-[19]。功能上, RNF25 被证实可通过激活 NF- κ B、Wnt/ β -Catenin 等促癌信号通路,或通过降解抑癌蛋白等方式,深刻影响肿瘤细胞的增殖、凋亡抵抗、上皮-间质转化 (EMT)及远处转移能力,甚至参与化疗耐药性的形成[15]-[19]。尽管这些研究逐步揭示了 RNF25 的促癌或抑癌潜能,但关于其在不同类型肿瘤中具体的作用机制、调控网络及其临床转化价值的认识仍处于初级阶段,且缺乏系统的归纳与展望。

基于此,本文旨在对 RNF25 在肿瘤发生发展中的研究进展进行系统性综述。首先概述 RNF25 的分子结构与生物学功能,继而重点阐述其在各类恶性肿瘤中的表达谱、上下游调控机制及在肿瘤进展中的具体功能,最后深入探讨其作为新型肿瘤生物标志物和分子靶点的临床应用前景,并剖析当前研究的局限性与未来值得探索的方向,以期为全面理解 RNF25 的肿瘤生物学功能及开发基于 RNF25 的肿瘤精准治疗策略提供坚实的理论依据。

2. RNF25 结构与分子功能

RNF25, 亦称 AO7, 是人类基因组中一个编码 337 个氨基酸的基因, 定位于染色体 1q21.3 区域[10][20]。其分子核心是一个 RING-H2 型结构域, 该结构域通过特定的半胱氨酸和组氨酸残基配位两个锌离子, 形成稳定的“交叉支架”空间结构[9]。RNF25 包含多个核心功能域, 他们分工明确: RING 结构域是核心催化域, 负责结合 E2 泛素结合酶并催化泛素转移; U5BR 结构域是一个次级 E2 结合位点, 与 RING 结构域通过连接子相连, 共同形成一个独特的钳状结构, 能高亲和力地结合 E2 (如 UbcH5B) [13]。脯氨酸富集结构域作为蛋白质相互作用的平台, 能结合 p65、Nkd1/Axin 等多种信号分子; RWD 结构域与 Linker 结构域辅助蛋白质定位和相互作用[21]。

RNF25 的功能广泛, 参与维持细胞内稳态, 其失调与多种疾病尤其是肿瘤密切相关。RNF25 常与核糖体结合, 监测翻译过程。它能泛素化核糖体蛋白(如 RPS27A、eS31), 并与另一 E3 连接酶 RNF14 协同, 降解在核糖体上停滞的翻译因子(如 eRF1), 从而清除翻译障碍[9]。它还参与清除由损伤(如紫外线)引起的 RNA-蛋白质交联物, 维持翻译机器的洁净[22]。功能筛选研究显示, 它在细胞应对特定基因毒性压力(如甲基甲烷磺酸盐诱导的 DNA 损伤)中扮演着相对专一的角色[23]。

RNF25 参与多种信号通路, 首先是 NF- κ B 通路, 在 2003 年有研究首次揭示了 RING 指蛋白 AO7(即 RNF25)通过 NF- κ B 的 p65 亚基相互作用, 正向调控其转录活性的机制, RNF25 通过结合 p65, 激活 NF- κ B 信号, 促进细胞存活[14]。其次是 Wnt/ β -catenin 通路, 通过结合 Nkd1/Axin 等分子, 正向调控 Wnt 信号, 影响胚胎发育和细胞分化; 在 MAPK/ERK 通路中, RNF25 参与慢性药物处理下的 ERK 信号重新激活。RNF25 还参与 DNA 损伤应答与复制叉保护, 这是 RNF25 一个独立于泛素化活性的关键功能, 它通过 RNF25-REV7-Pol ζ 通路, 被招募到新生 DNA 上, 直接保护复制叉免受核酸酶的降解, 确保 DNA 复制的顺利进行和基因组稳定性, 这一功能使其成为潜在的化疗增敏靶点[21]。RNF25 也可独立于经典信号通路, 它还能通过直接与运输蛋白(Naked2)互动, 干扰细胞的蛋白质降解系统, 从而确保自身被精准投递[24]。

3. RNF25 在不同恶性肿瘤中的作用及机制

全球 10 种主要癌症存在地域分布差异, 且根据预测, 到 2050 年全球新增癌症病例将高达 3500 万例, 对人类生命健康构成重大威胁[25]。泛素化通过动态调节与细胞生长、增殖和存活有关的蛋白质, 对多种细胞过程至关重要, 在泛素化系统成分中, E3 泛素连接酶和去泛素化酶在调节肿瘤转移方面的作用最为突出[26]。RNF25 在多种人类癌症中表达升高, 与肿瘤分期和患者预后不良相关。它在肿瘤中扮演着复杂且看似矛盾的角色。在结直肠癌、肺癌等肿瘤中, RNF25 通过降解关键的抑癌蛋白或激活促生存信号通路, 驱动肿瘤细胞的增殖、存活、侵袭转移和治疗耐药。在某些特定背景下, 它也可能通过降解致癌蛋白发挥抑癌功能。这种双重性凸显了其功能的上下依赖性, 即其最终效应取决于肿瘤类型、细胞环境和相互作用的底物。

3.1. RNF25 与肾细胞癌

3.1.1. 在肾细胞癌中的表达水平及与临床预后的关系

在肾细胞癌中, RNF25 高表达促进肾细胞癌耐药和恶性进展[15]。RNF25 与肾细胞癌对 ABT-199、阿昔替尼等靶向药物的耐药密切相关, 其表达水平可作为患者治疗反应及预后的分子标志物。RNF25 高表达是肾细胞癌治疗抵抗的关键, 其在 ABT-199 耐药细胞系中表达升高, 敲低可恢复敏感性, 过表达则导致肾癌细胞对阿昔替尼等 TKIs 耐药, 体内实验也证实这一结论。值得注意的是, NF- κ B 抑制剂 BAY11-7082 已被证实可通过直接结合 RNF25 的 RING 结构域, 阻断其与 E2 泛素结合酶的相互作用, 进而逆转

上述耐药表型, 为抑制剂开发提供了直接的临床转化线索。RNF25 介导的耐药具有广谱性, 不仅影响靶向治疗药物, 还会增强正常肾细胞对吉西他滨等化疗药物的耐药性。

3.1.2. 影响肾细胞癌增殖、凋亡、转移的具体分子机制

RNF25 的核心作用机制是[15]: 先与靶蛋白 TRIP4 结合, 再依赖自身 E3 泛素连接酶活性催化 TRIP4 在 Lys135 位点发生非降解性泛素化修饰, 该修饰破坏 TRIP4 与 p65 的相互作用, 使 p65 释放并激活 NF- κ B 信号通路, 进而上调 cIAP2、Bcl-2 等抗凋亡因子表达, 最终增强肿瘤细胞抗凋亡能力和靶向治疗耐药性, 影响肿瘤细胞存活与增殖。部分患者治疗后出现 NF- κ B 通路代偿性激活(如 A20 失活突变), 导致肿瘤复发且更具侵袭性[27]。

3.2. RNF25 与非小细胞肺癌

在 EGFR 突变型非小细胞肺癌的耐药细胞系(如 H1650)和患者来源耐药细胞中, RNF25 的 mRNA 和蛋白水平均显著高于敏感细胞[17]。强制表达 RNF25 使敏感细胞产生耐药性, 而敲低 RNF25 则恢复其药物敏感性, 其高表达提示可能存在对 EGFR-TKI 的耐药性。在吉非替尼治疗压力下, RNF25 被激活并增强 NF- κ B 信号, 进而转录上调细胞因子 IL-6 的表达; 分泌至细胞外的 IL-6 通过其受体激活下游的 MAPK 通路, 从而以不依赖于 EGFR 的方式重新激活 ERK 信号, 最终为癌细胞提供了关键的生存信号, 导致 EGFR 突变型非小细胞肺癌对吉非替尼等靶向药物产生耐药, 这一机制明确了 RNF25 作为耐药驱动因子的核心地位, 而其 RING 结构域作为泛素连接酶活性的关键位点, 已成为抑制剂开发的核心靶点。基于 RING 结构域的小分子抑制剂可直接阻断 RNF25 的酶活性, 抑制 NF- κ B-IL-6-ERK 通路的异常激活, 与 EGFR-TKI 联用有望协同逆转耐药, 这使 RNF25 不仅成为一个预测 TKI 耐药潜力的生物标志物, 更成为一个有前景的治疗靶点; 针对 RNF25 或其下游通路开发联合疗法, 有望为克服临床耐药难题提供新策略。

3.3. RNF25 与肝细胞癌

3.3.1. 在肝细胞癌中的表达异常及其诊断价值

RNF25 被视为一个预后相关的 RNF 基因, 其在肝细胞癌中表达上调, 与肿瘤分级相关, 且在预后模型中具有较高权重[28]。RNF25 在肝细胞癌中存在特异性异常高表达, 通过对临床样本、数据库及动物模型的分析发现: RNF25 在肝癌组织, 尤其是转移灶中表达显著上调, 且其高表达与肿瘤晚期分级和患者的不良预后密切相关; 重要的是, RNF25 的表达水平与抑癌蛋白 E-Cadherin 呈显著负相关, 这一特性在肝细胞癌中具有特异性; 这些发现确立了 RNF25 作为一个极具潜力的、用于肝细胞癌预后评估和转移风险预测的新型分子标志物, 为未来的临床诊断和靶向治疗提供了重要依据[16]。

3.3.2. 介导抑癌蛋白降解、EMT 等在肝癌转移与耐药中的作用

氧化应激对癌症演进的影响呈现出显著的矛盾性双重效应: 一方面可启动并促进肿瘤发生, 推动癌细胞的转化与增殖, 为肿瘤进展提供支持; 另一方面又能通过多种机制诱导细胞死亡, 发挥抑制肿瘤的作用[29]。实验证实, N-乙酰半胱氨酸与吉非替尼联用能协同抑制癌细胞的增殖、迁移与侵袭, 并促进其凋亡, 这一发现不仅证实了氧化应激调节在克服耐药性方面的治疗潜力, 也揭示了靶向肿瘤代谢适应性作为一种可行的抗癌策略[30]。在氧化应激环境下, E3 泛素连接酶 RNF25 被蛋白激酶 A 磷酸化激活后, 能够特异性介导抑癌蛋白 E-Cadherin 的泛素化降解; E-Cadherin 的缺失直接触发了上皮-间质转化进程, 从而显著增强肝癌细胞的迁移、侵袭与远端转移能力。此外, 该通路通过释放的 β -Catenin 激活 Wnt 信号, 可能进一步增强了癌细胞的抗氧化应激能力和干细胞特性, 这不仅为肿瘤转移后的定植提供了条件, 也为其在治疗压力下产生耐药性提供了潜在的分子基础[16]。

3.4. RNF25 与结直肠癌

在结直肠癌中, RNF25 作为 E3 泛素连接酶通过多重机制调控肿瘤进展, 尤其在肝转移(CRLM)中发挥关键介导作用, 而 CRLM 作为结直肠癌最常见的远处转移类型, 在 30%~50% 的患者病程中会发生, 同步与异时性转移发生率分别为 15%~25% 和 18%~25% [31], 其预后极差(80%~90% 的转移灶无法根治切除, 未治疗患者中位生存期仅 6.9 个月, 综合治疗后 5 年生存率约 10%), 亟需探索新分子靶点[32]-[34]。

在结直肠癌中, RNF25 通过介导不同底物的泛素化降解, 在促进肝转移进程中扮演了核心角色。其核心机制主要有两条平行且互补的路径: RNF25 在环状 RNA circSATB1 的支架作用下, 与 mTOR 信号通路的内源性抑制剂 FKBP8 形成复合物, 并特异性催化 FKBP8 发生 K48 连接型泛素化修饰, 导致其通过泛素-蛋白酶体途径被降解。FKBP8 的降解解除了对 mTOR 信号通路的抑制, 从而激活 mTOR [35], 极大地增强了结直肠癌细胞的转移能力, 推动肝转移的发生与发展。另一方面, RNF25 还与甲基转移酶 CARM1 协同, 介导了关键促铁死亡代谢酶 ACSL4 的泛素化降解。ACSL4 是合成易发生脂质过氧化的多不饱和脂肪酸脂质所必需的, 其降解会显著降低细胞对铁死亡的敏感性[16]。这使得结直肠癌细胞(尤其是难以清除的癌干细胞)能够抵抗氧化应激诱导的铁死亡, 从而在血液循环中存活并成功定植于远处肝脏。

RNF25 通过降解 FKBP8、激活 mTOR 通路来主动驱动转移进程, 同时通过降解 ACSL4 抑制铁死亡来被动保护肿瘤细胞免受机体防御机制的清除。这两大机制共同使 RNF25 成为结直肠癌肝转移的关键介导者, 针对 RNF25 及其复合物的干预策略有望为遏制这一高致命性过程提供新的精准治疗靶点。RNF25 的核心调控模式为介导不同底物泛素化, 这一模式在其他肿瘤中也有体现, 如肝癌中介导 E-钙黏蛋白泛素化降解促进转移, 进一步印证其在肿瘤进展中的关键作用。

3.5. RNF25 在其他肿瘤中的研究

除上述肿瘤外, RNF25 在多种恶性肿瘤中均存在表达异常。TCGA 数据集分析显示, RNF25 在乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌等多种肿瘤中表达上调, 且其表达异常与肿瘤的恶性表型相关。E3 泛素连接酶在乳腺癌转移中扮演关键角色, 它通过精准调控关键蛋白的降解, 同时具备促进转移和抑制转移的双重功能, 主导着转移的全过程[36]。在乳腺癌中, RNF25 在发生淋巴结转移的 1 级 Luminal A 肿瘤中特异性高表达, 这表明低级别肿瘤可能通过 CPB1 上调、NF- κ B 通路激活及细胞骨架改变实现转移, 这与高级别肿瘤的常见侵袭路径不同[37]。在肾间质肿瘤细胞中敲低 RNF25 可使其上皮特征增强, 提示其在肿瘤细胞 EMT 过程中的普遍调控作用, 这些研究提示 RNF25 可能在多种肿瘤中扮演促癌角色, 具有广泛的临床研究价值。RNF25 在脑肿瘤(特别是胶质母细胞瘤)中的表达水平是异常的, 与关键蛋白 Lipocalin 2 相关联, 并且在最致命的脑瘤中与病人生存期密切相关, 有助于预测患者的预后[37]。以往研究表明, 泛素化/去泛素化在胰腺癌中发挥着重要作用[38] [39]。在肿瘤组织与正常胰腺组织的比较中, RNF25 属于上调表达的基因, 尽管 RNF25 在肿瘤中表达上调, 但胰腺癌患者中该基因的高表达却与更好的预后相关, 这表明它可能在胰腺癌的发展中扮演着复杂的、“表里不一”的角色[19]。RNF25 参与泛素化过程, 但关于它在癌症中的作用研究还比较少。不过现有研究表明它有潜力成为新的肿瘤生物标志物或治疗靶点。RNF25 在胰腺癌中表达上调, 但与良好的预后相关, 可能具有抑制肿瘤进展的功能, 其蛋白表达与 mRNA 水平一致, 支持其作为潜在生物标志物的可靠性。

4. RNF25 驱动肿瘤的核心分子机制总结

RNF25 通过泛素化调控关键信号通路。在肾细胞癌中, RNF25 与 TRIP4 结合, 催化其非降解性泛素化, 破坏 TRIP4 与 p65 的相互作用, 释放 p65 并激活 NF- κ B, 上调 cIAP2、Bcl-2 等抗凋亡蛋白, 促进细胞存活与耐药。在非小细胞肺癌中, RNF25 通过 NF- κ B 上调 IL-6, 进而激活 MAPK/ERK 通路, 导致

EGFR-TKI 耐药。在肝细胞癌中, RNF25 介导 E-Cadherin 降解, 释放 β -Catenin, 激活 Wnt 信号, 促进 EMT 转移, RNF25 也可通过结合 Nkd1/Axin 等分子正向调控 Wnt 信号。在结直肠癌肝转移中, RNF25 在 circSATB1 的支架作用下泛素化降解 FKBP8, 解除对 mTOR 的抑制, 增强转移能力。

RNF25 通过泛素化降解关键蛋白促进肿瘤恶性发展。在肝细胞癌中, RNF25 被 PKA 磷酸化激活后, 泛素化降解 E-Cadherin, 诱导 EMT, 增强迁移与转移能力。在结直肠癌中, RNF25 与 CARM1 协同介导 ACSL4 泛素化降解, 抑制铁死亡, 增强肿瘤细胞在循环中的存活与肝定植能力; 此外, RNF25 还通过降解 FKBP8 激活 mTOR, 促进肝转移。

RNF25 还参与 DNA 复制叉保护与基因组稳定性、调控翻译质量控制与应激响应。RNF25 通过 RNF25-REV7-Pol ζ 通路被招募至新生 DNA, 保护复制叉免受降解, 维持基因组稳定性, 这一功能独立于其泛素化活性, 也与化疗敏感性相关。RNF25 与 RNF14 协同, 泛素化降解停滞的翻译因子(如 eRF1), 清除翻译障碍, 并在氧化应激等条件下调控蛋白质稳态, 影响肿瘤细胞适应性。

RNF25 通过其 E3 泛素连接酶活性, 广泛参与调控 NF- κ B、Wnt、mTOR 等关键信号通路, 降解 E-Cadherin、FKBP8、ACSL4 等关键蛋白, 影响细胞凋亡、EMT、铁死亡、DNA 复制等过程, 从而在多种肿瘤中驱动恶性进展与治疗耐药。其功能的多样性与上下文依赖性使其成为极具潜力的肿瘤生物标志物和治疗靶点。

5. RNF25 的临床转化潜力与靶向策略

5.1. 作为肿瘤诊断与预后的生物标志物

RNF25 的表达特征使其具备成为肿瘤生物标志物的潜力。在诊断方面, RNF25 在肿瘤组织中的特异性高表达可作为肿瘤早期诊断的辅助指标, 尤其在肾细胞癌、肝细胞癌中, 其表达水平可区分肿瘤组织与正常组织。在预后评估方面, RNF25 的高表达与肾细胞癌患者的治疗耐药、肝细胞癌患者的转移潜能及非小细胞肺癌患者的靶向治疗失效密切相关, 可作为独立的预后预测因子, 指导临床治疗方案的选择。此外, 检测循环肿瘤细胞或体液中 RNF25 的表达水平, 可能为肿瘤的无创诊断与动态监测提供新途径。

RNF25 的促癌功能使其成为肿瘤治疗的理想靶点, 尤其在逆转肿瘤耐药性方面具有明确的应用潜力。目前已有直接证据支持靶向 RNF25 的干预价值: 研究发现 NF- κ B 抑制剂 BAY11-7082 可通过直接结合 RNF25 的 RING 结构域, 破坏其与 E2 泛素结合酶(如 UbcH5B)的相互作用, 进而抑制 RNF25 介导的 TRIP4 非降解性泛素化及下游 NF- κ B 通路激活, 最终恢复耐药肾细胞癌对 ABT-199、阿昔替尼的治疗敏感性[15]。这一发现不仅验证了 RING 结构域作为药物靶点的可行性, 也为后续小分子筛选提供了明确的作用位点。

片段筛选技术已用于识别结合 RING 结构域锌离子配位口袋的小分子片段, 这类片段可通过结构优化提升亲和力与选择性[40]。RNF25 的 RING 结构域虽含 E3 家族保守的 C3H2C3 锌指基序, 但其独特的“RING-U5BR 钳状结构”为选择性抑制剂设计提供了结构基础——相比其他 RING 型 E3 (如 MDM2), U5BR 结构域可形成额外药物结合口袋, 降低脱靶风险[13]。同时, 同类靶点药物的开发经验可直接借鉴: MDM2 抑制剂 Nutlin-3 通过靶向 RING 结构域阻断 p53 降解, 已进入临床 III 期; Brd4 抑制剂 JQ1 通过调控泛素化通路获批用于血液肿瘤, 证实了 E3 泛素连接酶的成药潜力。综合上述分析, 靶向 RNF25 RING 结构域的小分子抑制剂开发具有明确的科学依据与技术可行性, 其不仅能直接阻断 RNF25 介导的耐药信号通路, 还可与现有靶向药、化疗药联用增效, 有望成为解决肿瘤耐药的新型治疗策略。

5.2. 作为其他疾病治疗的潜在靶点

蛋白质泛素化调控真核细胞多种过程, 且与疾病相关, 小分子降解剂是新兴治疗方向, 但人类 E3 泛

素连接酶的底物多未明确。研究团队开发了 E-STUB 技术, 可通过泛素特异性邻近标记生物素化目标 E3 附近的泛素化底物, 能精准识别降解剂靶点及已知 E3 的底物, 为相关治疗药物研发和 E3-底物图谱绘制提供支持[20]。在帕金森病基因治疗的研究中, RNF25 被鉴定为一个具有高潜力的细胞特异性启动子。它不仅能驱动高强度的基因表达, 其效率与泛源性启动子相当, 同时还具备高达 91%~100% 的神经元特异性, 确保了基因治疗工具的精准靶向性[41]。在一项治疗遗传病的新策略中, RNF25 扮演了关键的执行者角色, 它通过标记并清除细胞内的“终止信号”蛋白(eRF1), 使细胞能够绕过基因错误, 继续生产所需的功能性蛋白质, 这一发现将 RNF25 及其复合物确立为了未来开发广谱遗传病疗法的有潜力的新靶点, 为治疗囊性纤维化等多种疾病开辟了新途径[42]。RNF25 在疾病晚期时会发生显著变化, 被确定为阿尔茨海默病小鼠模型在疾病晚期的一个潜在生物标志物[43]。在临床中我们会发现减肥能逆转某些代谢性疾病, 研究人员发现, 通过健康生活方式成功减肥后, 血液单核细胞中 RNF25 的表达发生显著变化的基因。这表明成功的减肥不仅改善了体重和炎症指标, 还能特异性地调节了免疫细胞中 RNF25 的活性。虽然该研究未阐明其具体作用机制, 但提示这种变化可能通过影响泛素化等细胞过程, 在减肥带来的全身性健康改善中扮演着某种角色[44]。通过以上研究不难发现, RNF25 是一个在物种间和多种生命过程中都极其重要的核心调控分子, 其基础生物学功能值得深度挖掘。

6. 研究现状与未来展望

尽管 RNF25 在肿瘤中的作用研究取得一定进展, 但仍存在诸多未解决的问题, RNF25 的功能具有多样性, 其酶促活性与非酶促作用在不同肿瘤或微环境中的调控机制及相互关系尚不明确; 现有研究多基于细胞与动物模型, 缺乏大规模临床队列研究验证 RNF25 作为生物标志物的临床适用性; 特异性靶向 RNF25 的药物研发尚处于起步阶段, 缺乏高效、低毒的临床候选药物。在未来的研究中, 可利用蛋白质组学与泛素化组学技术, 系统筛选 RNF25 在不同肿瘤中的特异性靶蛋白, 构建 RNF25 介导的泛素化调控网络, 明确其肿瘤特异性作用机制; 可开展多中心、大样本临床研究, 验证 RNF25 在肿瘤诊断、预后评估及治疗反应预测中的临床价值。

7. 结论

RNF25 作为多功能 E3 泛素连接酶, 通过泛素化修饰靶蛋白及调控 NF- κ B、Wnt 等关键信号通路, 在肾细胞癌、肝细胞癌、非小细胞肺癌等多种肿瘤的发生发展、转移及耐药性形成中发挥核心促癌作用。其异常表达模式具有作为肿瘤诊断与预后标志物的潜力, 而针对 RNF25 的靶向干预策略有望为肿瘤治疗尤其是耐药肿瘤的治疗提供新途径。尽管目前对 RNF25 的研究仍存在诸多局限, 但随着分子生物学技术的发展与临床研究的深入, RNF25 有望成为肿瘤精准诊疗领域的重要分子靶点, 为改善肿瘤患者预后提供新的希望。

参考文献

- [1] Mohapatra, G., Eisenberg-Lerner, A. and Merbl, Y. (2021) Gatekeepers of the Gut: The Roles of Proteasomes at the Gastrointestinal Barrier. *Biomolecules*, **11**, Article 989. <https://doi.org/10.3390/biom11070989>
- [2] Buetow, L. and Huang, D.T. (2016) Structural Insights into the Catalysis and Regulation of E3 Ubiquitin Ligases. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **17**, 626-642. <https://doi.org/10.1038/nrm.2016.91>
- [3] Liu, C.H., Goldberg, A.L. and Qiu, X.B. (2007) New Insights into the Role of the Ubiquitin-Proteasome Pathway in the Regulation of Apoptosis. *Chang Gung Medical Journal*, **30**, 469-479.
- [4] Daulny, A. and Tansey, W.P. (2009) Damage Control: DNA Repair, Transcription, and the Ubiquitin-Proteasome System. *DNA Repair*, **8**, 444-448. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2009.01.017>
- [5] Mocciano, A. and Rape, M. (2012) Emerging Regulatory Mechanisms in Ubiquitin-Dependent Cell Cycle Control. *Journal of Cell Science*, **125**, 255-263. <https://doi.org/10.1242/jcs.091199>

- [6] Claustre, A., Malige, M., Macheton, M., Combaret, L., Lefai, E., Fafournoux, P., *et al.* (2025) Structure Predictions of MuRF1-UBE2 Complexes Identify Amino Acid Residues Governing Interaction Selectivity for Each MuRF1-E2 Pair. *The FEBS Journal*, **292**, 2559-2577. <https://doi.org/10.1111/febs.70017>
- [7] Zhang, Z., Sie, B., Chang, A., Leng, Y., Nardone, C., Timms, R.T., *et al.* (2023) Elucidation of E3 Ubiquitin Ligase Specificity through Proteome-Wide Internal Degron Mapping. *Molecular Cell*, **83**, 3377-3392.e6. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2023.08.022>
- [8] You, S., Xu, J., Guo, Y., Guo, X., Zhang, Y., Zhang, N., *et al.* (2024) E3 Ubiquitin Ligase WWP2 as a Promising Therapeutic Target for Diverse Human Diseases. *Molecular Aspects of Medicine*, **96**, Article ID: 101257. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2024.101257>
- [9] Gundogdu, M. and Walden, H. (2019) Structural Basis of Generic versus Specific E2-RING E3 Interactions in Protein Ubiquitination. *Protein Science*, **28**, 1758-1770. <https://doi.org/10.1002/pro.3690>
- [10] Toma-Fukai, S. and Shimizu, T. (2021) Structural Diversity of Ubiquitin E3 Ligase. *Molecules*, **26**, Article 6682. <https://doi.org/10.3390/molecules26216682>
- [11] DaRosa, P.A., Harrison, J.S., Zelter, A., Davis, T.N., Brzovic, P., Kuhlman, B., *et al.* (2018) A Bifunctional Role for the UHRF1 UBL Domain in the Control of Hemi-Methylated DNA-Dependent Histone Ubiquitylation. *Molecular Cell*, **72**, 753-765.e6. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2018.09.029>
- [12] Khago, D., Fucci, I.J. and Byrd, R.A. (2020) The Role of Conformational Dynamics in the Recognition and Regulation of Ubiquitination. *Molecules*, **25**, Article 5933. <https://doi.org/10.3390/molecules25245933>
- [13] Li, S., Liang, Y., Mariano, J., Metzger, M.B., Stringer, D.K., Hristova, V.A., *et al.* (2015) Insights into Ubiquitination from the Unique Clamp-Like Binding of the RING E3 AO7 to the E2 UbcH5B. *Journal of Biological Chemistry*, **290**, 30225-30239. <https://doi.org/10.1074/jbc.m115.685867>
- [14] Asamitsu, K., Tetsuka, T., Kanazawa, S. and Okamoto, T. (2003) RING Finger Protein AO7 Supports NF- κ B-Mediated Transcription by Interacting with the Transactivation Domain of the P65 Subunit. *Journal of Biological Chemistry*, **278**, 26879-26887. <https://doi.org/10.1074/jbc.m211831200>
- [15] Li, L., Wang, Z.X., *et al.* (2025) BAY11-7082 Targets RNF25 to Reverse TRIP4 Ubiquitination-Dependent NF- κ B Activation and Apoptosis Resistance in Renal Cell Carcinoma. *International Journal of Biological Sciences*, **21**, 4410-4427. <https://doi.org/10.7150/ijbs.115032>
- [16] Huang, Z., Zhou, L., Duan, J., Qin, S., Jiang, J., Chen, H., *et al.* (2024) Oxidative Stress Promotes Liver Cancer Metastasis via RNF25-Mediated E-Cadherin Protein Degradation. *Advanced Science*, **11**, Article ID: 2306929. <https://doi.org/10.1002/advs.202306929>
- [17] Cho, J.H., You, Y., Yeom, Y.I., Lee, D.C., Kim, B., Won, M., *et al.* (2018) RNF25 Promotes Gefitinib Resistance in EGFR-Mutant NSCLC Cells by Inducing NF- κ B-Mediated ERK Reactivation. *Cell Death & Disease*, **9**, Article No. 587. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0651-5>
- [18] Feng, S., Rao, Z., Zhang, J., She, X., Chen, Y., Wan, K., *et al.* (2023) Inhibition of CARM1-Mediated Methylation of ACSL4 Promotes Ferroptosis in Colorectal Cancer. *Advanced Science*, **10**, Article ID: 2303484. <https://doi.org/10.1002/advs.202303484>
- [19] Zuo, H., Chen, L., Li, N. and Song, Q. (2020) Identification of a Ubiquitination-Related Gene Risk Model for Predicting Survival in Patients with Pancreatic Cancer. *Frontiers in Genetics*, **11**, Article 612196. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.612196>
- [20] Huang, H., Lumpkin, R.J., Tsai, R.W., Su, S., Zhao, X., Xiong, Y., *et al.* (2024) Ubiquitin-Specific Proximity Labeling for the Identification of E3 Ligase Substrates. *Nature Chemical Biology*, **20**, 1227-1236. <https://doi.org/10.1038/s41589-024-01590-9>
- [21] Chiou, L.F., Droby, G.N., Jayaprakash, D., Anand, J.R., Zhang, X., Yang, Y., *et al.* (2025) The RING Finger E3 Ligase RNF25 Protects DNA Replication Forks Independently of Its Canonical Roles in Ubiquitin Signaling. *Nature Communications*, **16**, Article No. 7214. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-62368-8>
- [22] Zhao, S., Cordes, J., Caban, K.M., Götz, M.J., Mackens-Kiani, T., Veltri, A.J., *et al.* (2023) RNF14-Dependent Atypical Ubiquitylation Promotes Translation-Coupled Resolution of RNA-Protein Crosslinks. *Molecular Cell*, **83**, 4290-4303.e9. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2023.10.012>
- [23] Hundley, F.V., Sanvisens Delgado, N., Marin, H.C., Carr, K.L., Tian, R. and Toczycki, D.P. (2021) A Comprehensive Phenotypic CRISPR-Cas9 Screen of the Ubiquitin Pathway Uncovers Roles of Ubiquitin Ligases in Mitosis. *Molecular Cell*, **81**, 1319-1336.e9. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2021.01.014>
- [24] Ding, W., Li, C., Hu, T., Graves-Deal, R., Fotia, A.B., Weissman, A.M., *et al.* (2008) EGF Receptor-Independent Action of TGF- α Protects Naked2 from AO7-Mediated Ubiquitylation and Proteasomal Degradation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **105**, 13433-13438. <https://doi.org/10.1073/pnas.0806298105>
- [25] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., *et al.* (2024) Global Cancer Statistics 2022:

- GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [26] Han, S., Wang, R., Zhang, Y., Li, X., Gan, Y., Gao, F., *et al.* (2022) The Role of Ubiquitination and Deubiquitination in Tumor Invasion and Metastasis. *International Journal of Biological Sciences*, **18**, 2292-2303. <https://doi.org/10.7150/ijbs.69411>
- [27] Zhang, Q., Lenardo, M.J. and Baltimore, D. (2017) 30 Years of NF- κ B: A Blossoming of Relevance to Human Pathobiology. *Cell*, **168**, 37-57. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.12.012>
- [28] Zhang, C., Yang, Y., Wang, K., Chen, M., Lu, M., Hu, C., *et al.* (2022) The Systematic Analyses of RING Finger Gene Signature for Predicting the Prognosis of Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Oncology*, **2022**, Article ID: 2466006. <https://doi.org/10.1155/2022/2466006>
- [29] Hayes, J.D., Dinkova-Kostova, A.T. and Tew, K.D. (2020) Oxidative Stress in Cancer. *Cancer Cell*, **38**, 167-197. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.06.001>
- [30] Li, J., Wang, X., Hu, J., Shi, M., Zhang, L. and Chen, H. (2019) Combined Treatment with N-Acetylcysteine and Gefitinib Overcomes Drug Resistance to Gefitinib in NSCLC Cell Line. *Cancer Medicine*, **9**, 1495-1502. <https://doi.org/10.1002/cam4.2610>
- [31] Tsilimigras, D.I., Brodt, P., Clavien, P., Muschel, R.J., D'Angelica, M.I., Endo, I., *et al.* (2021) Liver Metastases. *Nature Reviews Disease Primers*, **7**, Article No. 27. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00261-6>
- [32] Tang, M., Wang, H., Cao, Y., Zeng, Z., Shan, X. and Wang, L. (2020) Nomogram for Predicting Occurrence and Prognosis of Liver Metastasis in Colorectal Cancer: A Population-Based Study. *International Journal of Colorectal Disease*, **36**, 271-282. <https://doi.org/10.1007/s00384-020-03722-8>
- [33] Siegel, R.L., Wagle, N.S., Cercek, A., Smith, R.A. and Jemal, A. (2023) Colorectal Cancer Statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **73**, 233-254. <https://doi.org/10.3322/caac.21772>
- [34] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [35] Zhang, C., Tian, C., Zhu, R., Chen, C., Jin, C., Wang, X., *et al.* (2025) Circsatb1 Promotes Colorectal Cancer Liver Metastasis through Facilitating FKBP8 Degradation via RNF25-Mediated Ubiquitination. *Advanced Science*, **12**, e2406962. <https://doi.org/10.1002/advs.202406962>
- [36] Wang, Y., Dai, J., Zeng, Y., Guo, J. and Lan, J. (2021) E3 Ubiquitin Ligases in Breast Cancer Metastasis: A Systematic Review of Pathogenic Functions and Clinical Implications. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 752604. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.752604>
- [37] Bouchal, P., Dvořáková, M., Roumeliotis, T., Bortlíček, Z., Ihnatová, I., Procházková, I., *et al.* (2015) Combined Proteomics and Transcriptomics Identifies Carboxypeptidase B1 and Nuclear Factor κ B (NF- κ B) Associated Proteins as Putative Biomarkers of Metastasis in Low Grade Breast Cancer. *Molecular & Cellular Proteomics*, **14**, 1814-1830. <https://doi.org/10.1074/mcp.m114.041335>
- [38] Lian, J., Liu, C., Guan, X., Wang, B., Yao, Y., Su, D., *et al.* (2020) Ubiquitin Specific Peptidase 5 Enhances STAT3 Signaling and Promotes Migration and Invasion in Pancreatic Cancer. *Journal of Cancer*, **11**, 6802-6811. <https://doi.org/10.7150/jca.48536>
- [39] Lim, K. and Joo, J. (2020) Predictive Potential of Circulating Ube2h mRNA as an E2 Ubiquitin-Conjugating Enzyme for Diagnosis or Treatment of Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 3398. <https://doi.org/10.3390/ijms21093398>
- [40] Kennedy, C., McPhie, K. and Rittinger, K. (2022) Targeting the Ubiquitin System by Fragment-Based Drug Discovery. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **9**, Article 1019636. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.1019636>
- [41] Wettergren, E.E., Gussing, F., Quintino, L. and Lundberg, C. (2012) Novel Disease-Specific Promoters for Use in Gene Therapy for Parkinson's Disease. *Neuroscience Letters*, **530**, 29-34. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.09.059>
- [42] Gurzeler, L., Link, M., Ibig, Y., Schmidt, I., Galuba, O., Schoenbett, J., *et al.* (2023) Drug-Induced ERF1 Degradation Promotes Readthrough and Reveals a New Branch of Ribosome Quality Control. *Cell Reports*, **42**, Article ID: 113056. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.113056>
- [43] Arisi, I., D'Onofrio, M., Brandi, R., Felsani, A., Capsoni, S., Drovandi, G., *et al.* (2011) Gene Expression Biomarkers in the Brain of a Mouse Model for Alzheimer's Disease: Mining of Microarray Data by Logic Classification and Feature Selection. *Journal of Alzheimer's Disease*, **24**, 721-738. <https://doi.org/10.3233/jad-2011-101881>
- [44] Biemann, R., Roomp, K., Noor, F., Krishnan, S., Li, Z., Shahzad, K., *et al.* (2020) Gene Expression Profile of CD14⁺ Blood Monocytes Following Lifestyle-Induced Weight Loss in Individuals with Metabolic Syndrome. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 17855. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74973-2>