

PSMD2在肿瘤中的研究进展

余远离, 刘伟利, 钱延玲*

延安大学附属医院妇产科, 陕西 延安

收稿日期: 2024年1月16日; 录用日期: 2024年3月21日; 发布日期: 2024年3月28日

摘要

泛素蛋白酶体途径(Alterations in the ubiquitin-proteasome system UPS), 是由泛素介导的一种高度复杂的蛋白降解系统, 普遍参与各种生物学功能, 例如细胞生长, 细胞周期进程, DNA转录、损伤、修复和信号转导及自噬, 因此在体内各种调节蛋白的降解和整体细胞的稳态中发挥着至关重要的作用。UPS的表达功能异常或改变可能导致蛋白质的积累, 与人类多种疾病相关, 包括恶性肿瘤、血液系统疾病等。其中泛素化是泛素蛋白酶体系统途径的关键步骤, PSMD2 (proteasome 26S subunit, non-ATPase 14) 位于蛋白酶体26S亚基, 是一种非ATP酶组分, 是泛素-蛋白酶体的重要组成部分之一。近年来, 其在疾病发生发展中的作用越来越受到关注, 本文将对PSMD2的结构、作用机制及在不同疾病中的研究进展进行综述。

关键词

泛素-蛋白酶体, PSMD2肿瘤

Research Progress of PSMD2 in Cancer

Yuanli Yu, Weili Liu, Yanling Qian*

Department of Obstetrics and Gynecology, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

Received: Jan. 16th, 2024; accepted: Mar. 21st, 2024; published: Mar. 28th, 2024

Abstract

Alterations in the ubiquitin-proteasome system UPS, a highly complex protein degradation system mediated by ubiquitin, are commonly involved in a variety of biological functions, such as cell growth, cell cycle processes, DNA transcription, damage, repair and signal transduction, as well as autophagy, therefore play a crucial role in the degradation of various regulatory proteins in the body and overall cell homeostasis. Abnormal or altered expression function of UPS may lead to accumulation of proteins, which is associated with a variety of human diseases, including malig-

*通讯作者。

nant tumors and diseases of the blood system. Ubiquitination is a key step in the pathway of the ubiquitin-proteasome system. PSMD2 (proteasome 26S subunit, non-ATPase 14), which is located in the 26S subunit of the proteasome, is a non-ATPase component and one of the important components of ubiquitin-proteasome. In recent years, the role of PSMD2 in the occurrence and development of diseases has attracted more and more attention. In this article, the structure, mechanism of action and research progress of PSMD2 in different diseases will be reviewed.

Keywords

Ubiquitin Proteasome, PSMD2 Tumor

Copyright © 2024 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

人体内细胞的最主要降解途径有两种：一是自噬溶酶体途径，二是泛素 - 蛋白酶体途径(Alterations in the ubiquitin-proteasome system UPS)，共同维持着体内细胞的稳态，其中体内 80% 的细胞内蛋白通过泛素 - 蛋白酶体系统(UPS)降解[1] [2]。

2. 泛素 - 蛋白酶体的构成

泛素 - 蛋白酶体途径可以分为 3 个过程：泛素化、去泛素化和底物降解。

UPS 是由泛素、泛素活化酶(UBA (Ubiquitin activating enzymes), E1)、泛素连接酶(UBC (Ubiquitin conjugating enzymes), E2)、泛素蛋白连接酶(E3)和 26S 蛋白酶体和去泛素化酶这 6 部分共同构成，从而完成三个过程。泛素是一个由 76 个氨基酸组成的多肽链，具有高度保守结构，泛素活化酶 E1 是泛素与底物蛋白结合所需要的第一个酶，它可以水解 ATP，从而诱导泛素活化；E2 是催化与底物结合的泛素，E3 是能够识别特异性的底物蛋白(需要降解的)，并促进其发生泛素化，从而发挥级联效应。蛋白酶体，蛋白复合物的一种，由 10~20 个亚基组成，其中 26S 蛋白酶体普遍存在于细胞内，它是由两个 19S 调节亚基和一个核心的 20S 蛋白酶体颗粒构成[3]。UPS 在降解受损蛋白过程主要是，首先泛素化，通过 3 步酶的级联反应完成：泛素激活酶(E1)，泛素结合酶(E2)，泛素连接酶(E3)使泛素活化，并催化泛素底物共价结合；其次蛋白酶体识别泛素化的蛋白底物，在去泛素化酶的作用下去泛素化，从而形成一条形成一条多泛素链，最后被泛素标记的蛋白底物在蛋白酶体核心亚基的作用下发生降解，将底物蛋白泛素化，使靶蛋白被 26S 蛋白酶体所识别和降解。泛素蛋白酶体系统是一个庞大而复杂的系统：就目前研究发现了共 10 余个泛素激活酶，大约 40 个泛素结合酶，超过 600 个泛素连接酶，约 90 个去泛素化酶，50 余个蛋白酶体亚基和相关成分[4]。大量研究证实在恶性肿瘤中泛素蛋白酶体系统相关成分表达异常可导致泛素蛋白酶体系统功能障碍，从而使制癌因子或抑癌因子的蛋白质水解过程发生异常[5] [6]。

3. 26S 蛋白酶体

蛋白酶体(26S 蛋白酶体)是 2.5 MDa 空心圆柱形多蛋白，由核心亚基(20S 蛋白酶体)和调节亚基构成(RP 或 19S 蛋白酶体)在 1 侧或两侧。6 个 ATP 酶和 3 个附加没有 ATP 酶活性的肽构成 19S 碱基亚复合物。要执行蛋白酶体功能，RP 的各种亚基具有专门的活性。20S 核心由内 α 环和外 β 环构成，分别分为 7 个结构相似的亚基：蛋白酶体 20S 亚基 α (PSMA1~7)和 β (PSMB1~7)。19S 帽复合物由碱基和盖子亚复

合物组成,进一步分为 ATP 酶亚基(PSMC1~6)和非 ATP 酶亚基(PSMD1~14),蛋白酶体 26S 亚基,非 ATP 酶(PSMD)基因家族,包括 PSMD1 到 PSMD14。26S 蛋白酶体是 UPS 的中心,对真核生物的几乎所有细胞过程都是必不可少的,由于蛋白酶体经历了动态、可逆的磷酸化修饰,因此在各种生理病理条件均存下。蛋白酶体中一些亚基的磷酸化修饰极其精密调控着生命过程,通过改变蛋白酶体磷酸化状态可以调控其活性,因此为靶向蛋白酶体的治疗提供了新的可能性[6]。蛋白酶体可逆的磷酸化作用不仅调控了蛋白酶体的活性,并为蛋白质稳定性增加了新的调节层。蛋白酶体的磷酸化不仅具有生物学意义,而且近些年逐步应用于临床,蛋白酶体抑制剂作为抗癌药无法精确区分癌细胞和正常细胞,但是它们的磷酸化信号通常差异悬殊。因此,将蛋白酶体本身以及其在癌细胞中失调的亚基为靶标将增加蛋白酶体抑制剂的功效,并且改善药物选择性,甚至部分克服药物耐药性。对蛋白酶体磷酸化的深入探究将极大地扩展可用于蛋白酶体调节的生化药的种类,为临床中基于蛋白酶体的治疗方案提供更多的选择[7]。

4. 去泛素化酶

去泛素化酶泛素化标记的移除主要通过去泛素化酶切割底物蛋白上的泛素化链的途径,进而调控底物蛋白的稳定性和发挥功能进而在抑制肿瘤发生发展中起作用。去泛素化酶主要由以下 7 种家族蛋白构成(1) USPs (ubiquitin-specific proteases)家族,如 USP1、USP5、USP6、USP8 和 USP9X 等;(2) UCHs (ubi-quitin carboxy-terminal hydrolases)家族,如 UCHL1、UCHL3、UCHL5、BAP1;(3) OTUs (ovarian tumor pro-teases)家族,如 OTUD1、OTUD3、OTUD5、OTUD6A、OTUD6B 等;(4) MJDs (Machado-Josephin domain-con-taining proteases)家族,如 JOSD1、JOSD2、ATXN3 和 ATXN3L;(5) MINDYs (motif-interacting with ubiquitin-containing novel DUB family)家族,如 MINDY1、MINDY2、MINDY3 和 MINDY4;(6) JAMMs 家族,包括 MYSM1、MPND、PMSD14 和 CNS6 等;(7) 新发现的 ZUP1 (zinc finger con-taining ubiquitin peptidase 1)蛋白。

5. PSMD2 结构

PSMD2 (2 proteasome 26subunit, non-ATPase, 2)是蛋白酶体 26S 亚基,非 ATP 酶 2,别名 TRAP2,是 26S 蛋白酶体非 ATP 亚基,主要由 20S 催化核心颗粒(CP)和 19S 调节颗粒(RP)构成,其中,RP 在 CP 的一端。CP 由两个堆积的异七聚体 β 环(β 1-7)组成,其中各自含有三个催化 β 亚基,并且两侧有两个异七聚体 α 环(α 1-7)。RP 包括一个基底和一个盖,基底和盖各有多个亚基。在某种程度上,基底由具有 ATP 酶亚基活性的一个异六聚体环组成。ATP 酶亚基可解折叠底物并打开 α 亚基所形成的门,从而使未折叠的底物暴露在催化 β 亚基中。盖包含在泛素化底物募集和泛素链拓扑结构修饰中发挥作用的泛素受体和 DUB。调节性颗粒非 ATP 酶 1 (RPN1, PSMD2)是 19S/PA700 调节性颗粒基底亚复合体的一个亚基。PSMD2 蛋白可作为支架的一部分来组装 19S/PA700RP 基底亚复合体。研究证实 PSMD2 可结合 I 型 TNF 受体的胞内域,表明 26S 蛋白酶体在 TNF 信号转导通路中发挥重要作用。TRAP1 和 TRAP2 的结合域位于 TNFR1 的死亡域之外[7]。TNF α 等细胞因子与多柔比星(DOX)相关的心功能障碍和毒性有关。TNF α 介导的 nf- κ b 激活在用 DOX 治疗的心肌细胞中受损,是由于 TRAF2 的蛋白酶体降解发挥作用,且与 RIPK1 的 K63 连接多泛素化的缺失相吻合[8]。PSMD2 在去除错误折叠的蛋白和受损蛋白中发挥着重要的作用,它能够识别和去除特定的去泛素化链,从而促进底物蛋白在蛋白酶体的作用下发生降解。研究表明,PSMD2 参与泛素依赖的蛋白的降解,作为泛素蛋白酶体家族成员之一,PSMD2 在多种恶性肿瘤中异常表达并发挥至关重要的作用,因此被认为是一种潜在的临床诊断的分子标志物以及治疗靶点。通过调泛素蛋白分解,使肿瘤中的致癌因子和抑癌因子发生水解,促进肿瘤发生[9]。同时 PSMD2 被认为参与体内多种生理过程,细胞周期进展,细胞凋亡,DNA 损伤与修复,自噬,免疫浸润等,因此在维持细胞内环境的稳

态方面发挥着重要作用。

6. PSMD2 在各种疾病中的作用

6.1. PSMD2 在食管鳞癌(ESCC)中的作用

刘莹等人研究表明[10], PSMD2 促进 ESCC 的进展, 通过分析了 94 例 ESCC 患者和配对的邻近正常组织中的 PSMD2 mRNA 表达水平, 发现肿瘤中的 PSMD2 mRNA 表达水平明显高于正常组织。4 对 TCGA 数据库食管癌数据集(ESCA)的分析也显示, 也得出了同样的结论, PSMD2 在肿瘤中的表达明显高于正常组织。与早期 I 期和 II 期相比, 晚期 ESCC (III 期和 IV 期) PSMD2 水平更高; ESCC 患者的不良预后相关。通过小鼠异种移植实验, PSMD2 过表达 ESCC 细胞形成的肿瘤生长速度明显快于对照 ESCC 细胞形成的肿瘤, 与对照 ESCC 细胞形成的肿瘤相比, PSMD2 沉默的 ESCC 细胞形成的肿瘤的生长受到显著抑制, 此外 PSMD2 过表达显著促进了 ESCC 细胞的迁移和侵袭能力, PSMD2 敲低抑制了 ESCC 细胞的迁移和侵袭能力。PSMD2 本身可直接参与自噬, 是 UPS 的一个组成部分, UPS 损伤可能激活选择性自噬系统。PSMD2-ASS1 通路通过抑制自噬促进食管鳞癌的增殖。使用数据非依赖性采集定量蛋白质组学分析来分析有或没有 PSMD2 沉默的 KYSE30 细胞中差异表达的蛋白质。候选蛋白分为上调组或下调组, 鉴定出 62 种下调和 34 种上调的蛋白质。KEGG (京都基因和基因组百科全书)和 Metascape 分析均显示, PSMD2 沉默后细胞中差异表达的蛋白在精氨酸生物合成途径中富集, 编码精氨酸琥珀酸合成酶 1 的 ASS1 基因的表达水平在 PSMD2 沉默细胞中的表达水平比对照细胞下调约 2 倍。ESCC 样本中 ASS1 水平的表达水平显著高于癌旁正常组织, 分期越晚 ESCC 肿瘤中 ASS1 的表达水平越高, 与 PSMD2 在 ESCC 肿瘤水平呈正相关, 进一步提示 ASS1 的表达可能受 PSMD2 的调控, 有研究表明, PSMD2 诱导 ASS1mRNA 的水平。刘亚辰, 徐淑香等人验证了, PSMD2 增加了 ESCC 细胞中 ASS1 蛋白的稳定性, ASS1 对 ESCC 细胞的自噬体形成和增殖具有与 PSMD2 相同的功能, 表明 PSMD2 在 ESCC 进展中的致癌作用可能由 ASS1 介导的。同时进一步的研究表明, PSMD2 通过上调 ASS1 抑制自噬来激活 mTOR 通路。PSMD2 在 ESCC 细胞中 mTOR 表达和激活中的作用。PSMD2 表达增加诱导 mTOR 的磷酸化水平, 同时降低了 LC3II 与 LC3I 的比值, PSMD2 的沉默效果相反, 敲低 ASS1 降低了 mTOR 的磷酸化水平, 以上均表明, PSMD2-ASS1 通路激活 mTOR。通过对数据的深入挖掘, 还发现 PSMD2 过表达与 ESCC 患者生存率低有关。

6.2. PSMD2 促进膀胱癌的进展, 并参与免疫浸润

Songwang 等人使用多种生信学方法分析[11], PSMD2 在大多数癌症类型中显著过表达, 包括膀胱癌同时, 在 TCGA (<https://portal.gdc.cancer.gov/>)数据库中, 还发现 PSMD2 在 19 对膀胱癌和正常膀胱组织样本中上调, PSMD2 高表达与晚期肿瘤分级和病理分期。为验证 PSMD2 在体外的表达水平, 通过 RT-qPCR 检测 PSMD2 在膀胱癌细胞系和正常膀胱细胞系中的相对转录表达, 结果显示 PSMD2 在膀胱癌细胞中显著上调, 这些发现均表明 PSMD2 在膀胱癌中过表达。以及 PSMD2 的表达水平在绝大多数癌症中广泛升高, 随后探讨了 PSMD2 在泛癌中的作用。首先研究了 PSMD2 在 30 多种癌症中的预后价值, 结果显示, 高表达的 PSMD2 预测了 12 种癌症, 包括 BLCA (膀胱尿路上皮癌)、SKCM (皮肤黑色素瘤)、HNSC (头颈部鳞状细胞癌)、BRCA (乳腺浸润癌)、LIHC (肝细胞癌)、KICH (肾嗜色症)、LAML (急性髓系白血病)、LGG (脑低级别胶质瘤)、LUAD (肺腺癌)、MESO (间皮瘤)、PAAD (胰腺癌)和 ACC (肾上腺皮质癌), 而在其他类型癌症中没有预后价值。还研究了 PSMD2 在 TIME 中的作用在泛癌中的作用, PSMD2 表达与 Th2 细胞浸润有密切关系, 在绝大多数癌症中与 CD8 + T 细胞和细胞毒性细胞呈负相关, 这些发现表明, 过表达的 PSMD2 可能与癌症的免疫逃逸相关。Salah Fararjeh 等人证明了 PSMD2 为膀胱尿路上皮癌总生存期的独立预后生物标志物[12]。

6.3. PSMD2 在肺腺癌中的作用

Matsuyama 等人发现, PSMD2 在肺癌中过表达, 表达越高与预后越差有关[13], 赵慧慧等人, 利用 TCGA 和 UALCAN 数据库中检查了 PSMD2 在肺腺癌中的表达。进行了 Prognoscan 和 Kaplan-Meier 曲线, 以评估 PSMD2 表达与预后之间的相关性。利用 cBioPortal 数据库鉴定 PSMD2 的突变特征及预后意义。PSMD2 在肺腺癌中的蛋白表达明显高于正常组织。HPA 蛋白表达也提示肺腺癌组织中的 PSMD2 高于正常肺组织, 因此证明了肺腺癌中 PSMD2 表达水平升高。接下来, 为探讨 PSMD2 mRNA 表达与肺腺癌患者预后的相关性, 采用 R 包 survminer 的 Kaplan-Meier 曲线分析与生存期的相关性。证明了, PSMD2 表达较高的肺腺癌患者的总生存期明显短于 PSMD2 表达较低的肺腺癌患者(38.2 个月 vs. 59.7 个月, $p < 0.001$)。用列线图 and 校准图, 用于预测肺腺癌患者的总生存概率。PSMD2 的基因突变也与肺腺癌的总生存期差、疾病特异性生存期和无进展生存期相关。此外, 免疫浸润分析表明, PSMD2 的表达与肿瘤浸润免疫细胞的水平有显著相关性, 进一步提示 PSMD2 在肺腺癌的免疫相互作用中具有特异性作用。并且证明了 PSMD2 在肺腺癌中的表达水平显著升高, 其上调与较晚 T 分期、淋巴结转移和高 TNM 分期相关。根据 Prognoscan 数据库、Kaplan-Meier 曲线和多变量 Cox 分析, 我们的结果证实 PSMD2 的高表达与不良预后相关, PSMD2 是肺腺癌患者总生存期的独立预后生物标志物[14]。

6.4. PSMD2 通过调节 p21 和 p27 蛋白酶体降解来调节乳腺癌细胞增殖和细胞周期进程

李云海等人[15]使用来自癌症基因组图谱的 HiSeq 数据研究了 797 个 UPS 相关基因的表达谱, 并发现 PSMD2 在乳腺癌中显著上调, 进一步发现 PSMD2 高表达与预后不良显著相关。基因集富集分析显示, 涉及增殖、细胞周期和凋亡的转录组特征在 PSMD2 升高的标本中被严重富集。PSMD2 敲低抑制细胞增殖并在 G0/G1 期阻滞细胞周期, 体外抑制细胞增殖并阻滞 G0/G1 期的细胞周期, 并在体内实验, 沉默 PSMD2 引起的细胞周期停滞, 主要由于 p21、p27 增加引起的。PSMD2 与 p21 和 p27 发生物理相互作用, 在 USP14 的作用下介导它们的泛素 - 蛋白酶体降解。通过, 肿瘤内注射治疗性 PSMD2 小干扰 RNA 可有效延缓异种移植肿瘤生长, 并伴有 p21 和 p27 上调。以上均表明 PSMD2 在乳腺癌中可能是一个潜在的治疗靶点。

6.5. PSMD2 在胃癌中的作用

Asporin (ASPIN)是富含亮氨酸的小重复蛋白多糖(SLRP)蛋白家族的成员, 在多种生物反应和疾病中发挥重要作用。李铮等人验证了 ASPIN 调节胃癌(GC)细胞增殖的假设[16], 并确定了其下游调节因子。ASPIN 促进 GC 细胞增殖。并将这种效应的效应物确定为蛋白酶体 26S 亚基非 ATP 酶 2 (PSMD2), 其通过抑制 DUSP7、WIP1 和 PTEN 来调节增殖, 然后诱导 ERK、P38 和 AKT 的磷酸化。PSMD2 与 GC 细胞裂解物中的 ASPIN 共免疫沉淀, 并与 PSMD2 共定位在 GC 细胞内。此外, 敲除 ASPIN 显著增加 DUSP7、WIP1 和 PTEN 的表达, 并抑制 ERK、P38 和 AKT 的磷酸化。这些变化被 PSMD2 的敲除所抵消。总之, ASPIN 通过与 PSMD2 相互作用促进细胞增殖, 并下调其效应子, 并作为 GC 的潜在治疗靶点。

6.6. PSMD2 在直肠癌中的作用

DIRAS 家族基因被证明编码小的 G 蛋白, 属于 RAS 亚家族的一个分支, 与它们共享 30~40%的序列, 其定位于染色体位点 9q22.2 的 DIRAS 亚家族成员之一。柯莹等[16]人发现 DIRAS2 与 PSMD2 之间存在功能关系, 并确定 DIRAS2 以蛋白酶体介导的方式被 PSMD2 降解。DIRAS2 是 PSMD2 的潜在靶标, 因为 PSMD2 与 DIRAS2 物理结合并增强了后者的泛素化和降解。

6.7. PSMD2 在其他疾病中的作用

目前免疫系统、及血液系统许多疾病仍然是一大难题,例如多发性骨髓瘤(MM)仍是一种无法治愈的浆细胞恶性肿瘤,新的治疗靶点和药物仍然亟待。顾春燕等人研究证明[17],与正常对照组相比,MM 样本中 AHSA1 表达增加,这与 MM 复发和不良结局显著相关。此外,AHSA1 在体外及体内促进 MM 细胞增殖和蛋白酶体抑制剂(PI)耐药性。进一步探索其机制,AHSA1 作为 HSP90A 的共伴侣激活 CDK6 和 PSMD2,它们分别是 MM 增殖和 PI 耐药的关键调节因子。此外,还发现 AHSA1-K137 是丁福林在 AHSA1 上的特异性结合位点,其突变降低了 AHSA1 与 HSP90A 的相互作用,并抑制了 AHSA1 介导 CDK6 和 PSMD2 的功能。有趣的是,其研究课题组还发现了 KU-177,一种 AHSA1 选择性抑制剂,并发现 KU-177 靶向与 Bufalin 相同的位点。Bufalin 和 KU-177 治疗阻碍了原发性 MM 和复发性 MM 患者样本中流动 MRD 阳性细胞的增殖。此外, KU-177 消除了 AHSA1 升高诱导的细胞增殖和 PI 耐药,并降低了 CDK6 和 PSMD2 的表达。

崔珍珍等人研究表明[18],通过免疫共沉淀实验以及体外结合实验,证实 PSMD2 与 CDK9 可相互作用。进行体外激酶实验,通过酶促反应标记定量蛋白质组学技术证明了 CDK9 是一个激酶,PSMD2 是其底物蛋白。构建了一系列质粒进行了转录活性分析,结果证明突变型 PSMD2S16A 可以激活 HIV-1 的基础转录水平,并且会使 PSMD2 与 7SKsnSNP 组分中的 LARP7/HEXIMI1 和 CDK9 的结合减弱,PSMD2 S16A 激活 HIV-1 的基础转录,由于 7SKsnSNP 促进其解离引起,进一步构建了敲低 PSMD2 的细胞株,发现敲低 PSMD2 可以使 HIV-1 的转录水平降低,且敲低 PSMD2 使 CKD9 与 Brd4 的结合减弱,为治疗 HIV-1 提供了新的思路和靶点[19]。

6.8. PSMD2 与自噬

自噬和泛素蛋白酶体系统是真核细胞中蛋白质和细胞器回收和清除的重要过程。这两种途径也有一定的相关性,研究表明,可以通过接头蛋白相互关联。熊秋红等人[20]发现 PSMD1 和 PSMD2 都是蛋白酶体 19S 调节颗粒的组成部分,直接与核心自噬体蛋白 Dictyostelium discoideum 自噬 16(ATG16)相互作用。ATG16 由一个 N 端结构域组成,该结构域负责同源二聚化并与 ATG5 结合,以及一个 C 端 β 螺旋桨结构。ATG16 的缺失分析,ATG16 的 N 端半部分仅与 PSMD1 直接相互作用,而 C 端半部分与 PSMD1 和 PSMD2 均相互作用。RFP 标记的 PSMD1 和 PSMD2 富集于野生型细胞中的大点中,让人联想到自噬体。这些点状细胞在 atg16 和 atg9/16 细胞中不存在,而在 atg9 细胞中较弱且频率较低,ATG16 对自噬过程至关重要。ATG16-GFP 或 GFP-ATG8a (LC3)分别与 RFP-PSMD1 或 RFP-PSMD2 在 atg16 或野生型细胞中的共表达揭示了许多共定位的实例,表明 RFP-PSMD1 或 RFP-PSMD2 阳性点构成自噬体,ATG16 将自噬和泛素蛋白酶体系统联系起来。

7. 总结

PSMD2 在实体肿瘤及非实体肿瘤中异常高表达并影响疾病发生发展,有望成为潜在的肿瘤临床诊断标志物和治疗靶点。PSMD2 既能作为蛋白酶体的重要组分,促进底物蛋白进入蛋白酶体进行降解又能够独立于蛋白酶体,同时 PSMD2 可结合 I 型 TNF 受体的胞内域[21],表明 26S 蛋白酶体在 TNF 信号转导通路中发挥重要作用。总之,PSMD2 及其靶蛋白在实体肿瘤及非实体中的作用值得进一步研究,前景值得期待,有望成为一种潜在的肿瘤临床诊断的分子标志物以及治疗靶点。

参考文献

- [1] 段远胜,井超,王旭东. 去泛素化酶 PSMD14 在肿瘤中的研究进展[J]. 中国肿瘤临床,2022,49(8): 407-410.

- [2] 李兴爽, 王洋, 金一. 泛素-蛋白酶体系统研究进展[J]. 畜牧与兽医, 2016, 48(3): 137-141.
- [3] 孙格格, 李新. 去泛素化酶与妇科恶性肿瘤相关研究进展[J]. 医学综述, 2022, 28(2): 265-270.
- [4] Komander, D., Clague, M.J. and Urbe, S. (2009) Breaking the Chains: Structure and Function of the Deubiquitinases. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **10**, 550-563. <https://doi.org/10.1038/nrm2731>
- [5] 杨瑛, 泛素-蛋白酶体系在上皮性卵巢癌的差异性表达研究及阻断泛素-蛋白酶体途径促凋亡作用机制的初步分析[D]: [博士学位论文]. 成都: 四川大学, 2007.
- [6] 俞纪东, 何松青. 泛素-蛋白酶体系统及蛋白酶体抑制剂在实体瘤治疗中作用的研究进展[J]. 中华实验外科杂志, 2017, 34(1): 174-176.
- [7] 玛依拉·卡米力江, 哈丽丹·热依木, 阿丽叶古丽·艾皮热木, 等. 宫颈癌发生与血浆 RelB 和 PSMD10 蛋白质表达调控的关系及临床意义[J]. 医学研究杂志, 2017, 46(5): 28-31.
- [8] Guberman, M., Gang, H., Margulets, V., Jassal, D.S., Alagarsamy, K.N., Dhingra, S., Valenzuela Ripoll, C., Billia, F., Diwan, A., Javaheri, A. and Kirshenbaum, L.A. (2022) Proteasomal Degradation of TRAF2 Mediates Mitochondrial Dysfunction in Doxorubicin-Cardiomyopathy. *Circulation*, **146**, 934-954. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058411>
- [9] Harit, K., Bhattacharjee, R., Matuschewski, K., Becker, J., Kalinke, U., Schlüter, D. and Nishanth, G. (2023) the Deubiquitinating Enzyme OTUD7b Protects Dendritic Cells From TNF-Induced Apoptosis by Stabilizing the E3 Ligase TRAF2. *Cell Death & Disease*, **14**, 480. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-06014-5>
- [10] Dhingra, R., Rabinovich-Nikitin, I., Rothman, S., Guberman, M., Gang, H., Margulets, V., Jassal, D.S., Alagarsamy, K.N., Dhingra, S., Valenzuela Ripoll, C., Billia, F., Diwan, A., Javaheri, A. and Kirshenbaum, L.A. (2022) Proteasomal Degradation of TRAF2 Mediates Mitochondrial Dysfunction in Doxorubicin-Cardiomyopathy. *Circulation*, **146**, 934-954. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058411>
- [11] Liu, Y., Wu, M., Xu, S., Niu, X., Liu, W., Miao, C., Lin, A., Xu, Y. and Yu, L. (2023) PSMD2 Contributes To the Progression of Esophageal Squamous Cell Carcinoma by Repressing Autophagy. *Cell & Bioscience*, **13**, 67. <https://doi.org/10.1186/s13578-023-01016-4>
- [12] Wang, S., Wang, H., Zhu, S. and Wang, Z. (2022) PSMD2 Promotes the Progression of Bladder Cancer and Is Correlated with Immune Infiltration. *Frontiers in Oncology*, **12**, 1058506. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1058506>
- [13] Salah Fararjeh, A., Al-Khader, A., Al-Saleem, M. and Abu Qaoud, R. (2021) the Prognostic Significance of Proteasome 26S Subunit, Non-ATPase (PSMD) Genes for Bladder Urothelial Carcinoma Patients. *Cancer Informatics*, **20**, 117693. <https://doi.org/10.1177/11769351211067692>
- [14] Matsuyama, Y., Suzuki, M., Arima, C., Huang, Q.M., Tomida, S., Takeuchi, T., Sugiyama, R., Itoh, Y., Yatabe, Y., Goto, H. and Takahashi, T. (2011) Proteasomal Non-Catalytic Subunit PSMD2 as a Potential Therapeutic Target in Association with Various Clinicopathologic Features in Lung Adenocarcinomas. *Molecular Carcinogenesis*, **50**, 301-309. <https://doi.org/10.1002/mc.20632>
- [15] Zhao, H. and Lu, G. (2022) Prognostic Implication and Immunological Role of PSMD2 in Lung Adenocarcinoma. *Frontiers in Genetics*, **13**, 905581. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.905581>
- [16] Li, Y., Huang, J., Zeng, B., Yang, D., Sun, J., Yin, X., Lu, M., Qiu, Z., Peng, W., Xiang, T., Li, H. and Ren, G. (2018) PSMD2 Regulates Breast Cancer Cell Proliferation and Cell Cycle Progression by Modulating P21 and P27 Proteasomal Degradation. *Cancer Letters*, **430**, 109-122. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.05.018>
- [17] Ying, K., Wang, C., Liu, S., Kuang, Y., Tao, Q. and Hu, X. (2022) Diverse Ras-Related GTPase DIRAS2, Downregulated by PSMD2 in A Proteasome-Mediated Way, Inhibits Colorectal Cancer Proliferation by Blocking NF-κB Signaling. *International Journal of Biological Sciences*, **18**, 1039-1050. <https://doi.org/10.7150/ijbs.68312>
- [18] Gu, C., Wang, Y., Zhang, L., Qiao, L., Sun, S., Shao, M., Tang, X., Ding, P., Tang, C., Cao, Y., Zhou, Y., Guo, M., Wei, R., Li, N., Xiao, Y., Duan, J. and Yang, Y. (2022) AHS1 Is A Promising Therapeutic Target For Cellular Proliferation and Proteasome Inhibitor Resistance in Multiple Myeloma. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **41**, 11. <https://doi.org/10.1186/s13046-021-02220-1>
- [19] 崔珍珍. 蛋白酶体亚基 PSMD2 对 HIV-1 基因转录延伸调控的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 厦门: 厦门大学, 2021.
- [20] 熊秋宏, 李文静, 吴长新. 自噬和泛素-蛋白酶体系统之间的交联[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2018, 34(11): 1154-1159.
- [21] Xiong, Q., Fischer, S., Karow, M., Müller, R., Meßling, S. and Eichinger, L. (2018) ATG16 Mediates the Autophagic Degradation of the 19S Proteasomal Subunits PSMD1 and PSMD2. *European Journal of Cell Biology*, **97**, 523-532. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2018.09.002>