蛋白酶体亚基对肝细胞癌发生发展的调控作用研究进展

胡靖依,王青青,刘 杨

浙江大学医学院免疫学研究所,浙江 杭州 310058

[摘 要] 蛋白酶体是真核细胞中负责降解细胞内短寿命蛋白、参与维持细胞内蛋白质稳态的重要细胞器。研究表明,在肝细胞癌(HCC)的发生发展进程中,蛋白酶体调节颗粒亚基可通过调节PTEN基因、P53、Bcl-2、Bcl-2相互作用的细胞死亡介体蛋白、周期蛋白依赖性激酶4、 β 型转化生长因子受体、E2F1、生长因子受体结合蛋白2等多种肿瘤相关蛋白以及相关的通路分子,例如信号转导及转录激活蛋白3、蛋白激酶B,诱使这些蛋白质功能失调,进而促进HCC的发生,癌细胞增殖、侵袭与转移。蛋白酶体核心颗粒亚基则更多参与HCC相关蛋白的降解,因此核心颗粒的抑制剂表现出良好的抗肿瘤效应。本文就当前蛋白酶体调节颗粒亚基和核心颗粒亚基在HCC发生发展过程中的调控作用及其机制进行综述。

[关键词] 蛋白酶体;蛋白酶体调节颗粒;蛋白酶体核心颗粒;肝细胞癌;机制;综述

[中图分类号] R735.7 **[文献标志码]** A

Research progress on proteasome subunits in regulating occurrence and development of hepatocellular carcinoma

HU Jingyi, WANG Qingqing, LIU Yang (*Institute of Immunology, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, China*)

Corresponding author: LIU Yang, E-mail: liuyang0620@zju.edu.cn, <https://orcid.org/0000-0001-9983-7019>

[Abstract] Proteasome is the eukaryotic organelle responsible for degradation of short-lived proteins and involved in maintaining cellular protein homeostasis. It has been reported that during the occurrence and development of hepatocellular carcinoma (HCC), the regulatory particle subunits of proteasome regulate a series of tumor-related proteins, and proliferation, survival-associated signaling molecules, including PTEN gene, P53, Bcl-2, Bcl-2 interacting mediator of cell death (Bim), cyclin-dependent kinase 4(CDK4),

收稿日期:2021-01-11 接受日期:2021-04-24 网络预发表日期:2021-05-27

基金项目:国家自然科学基金(81872248)

第一作者:胡靖依,硕士研究生,主要从事肿瘤免疫与抗病毒天然免疫研究;E-mail:hjy558@zju.edu.cn;<https://orcid.org/0000-0002-8708-4037>

通信作者:刘 杨,副教授,硕士生导师,主要从事肿瘤免疫与抗病毒天然免疫研究;E-mail:liuyang0620@zju.edu.cn;<https://orcid.org/0000-0001-9983-7019>

transforming growth factor β receptor (TGFB β), E2F1, growth factor receptor-bound protein 2 (GRB2). Meanwhile, these subunits regulate some tumor-associated pathway protein, such as signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) and protein kinase B (AKT), inducing their malfunction to promote the occurrence, proliferation, invasion and metastasis of HCC. The core particle subunits are more to perform the degradation of HCC-related proteins, so inhibitors targeting the core particle show a good anti-tumor effect. This review summarizes the current research progress on the regulation and mechanism of proteasome subunits in promoting the occurrence and development of HCC.

[**Key words**] Proteasome; Proteasome regulatory particle; Proteasome core particle; Hepatocellular carcinoma; Mechanism; Review

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2021, 50(3): 396-402.]

[**缩略语**] 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC);调节颗粒非ATP酶亚基(regulatory particle non-ATPase, Rpn); β 型转化生长因子受体(transforming growth factor β receptor, TGFB β);小窝蛋白(caveolin, CAV);生长因子受体结合蛋白(growth factor receptor-bound protein, GRB);磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT);Bcl-2相互作用的细胞死亡介体蛋白(Bcl-2 interacting mediator of cell death, Bim);调节颗粒AAA ATP酶(regulatory particle triple ATPase, Rpt);腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP);缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF);环氧合酶(cyclooxygenase, COX);磷酸化肉瘤酪氨酸激酶(phosphorylated sarcoma tyrosine kinase, p-SRC);Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein, BAX);周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK);肉瘤酪氨酸激酶同源区2-蛋白酪氨酸磷酸酶(sarcoma tyrosine kinase homology domain 2-containing protein tyrosine phosphatase, SHP);信号转导及转录激活蛋白(signal transducer and activator of transcription, STAT);自噬相关基因(autophagy related gene, ATG);20S蛋白酶体 α 亚基(proteasome 20S subunit alpha, PSMA);20S蛋白酶体 β 亚基(proteasome 20S subunit beta, PSMB)

蛋白酶体是细胞内重要的亚器结构,密度梯度离心时的沉降系数为26S,因此被称为26S蛋白酶体。26S蛋白酶体由20S核心颗粒以及结合在核心颗粒两端的19S调节颗粒组成^[1]。蛋白酶体不仅介导错误折叠、老化或氧化损伤的异常蛋白质的清除,还广泛影响细胞信号转导、周期、增殖等生命活动。研究表明,蛋白酶体参与调节与细胞周期进程及致癌作用相关的多种关键蛋白的代谢过程,并在如原癌基因蛋白、抑癌蛋白以及相关转录因子和信号分子的降解过程中发挥重要作用^[2]。

肝癌的细胞来源多样,临床上绝大部分病例为肝细胞来源的肝癌,即HCC^[3]。HCC发生过程涉及多种基因的突变以及多种突变类型,如染色体缺失、插入、倒位等,这些突变因素造成肿瘤细

胞内基因拷贝数高于正常细胞,促使肿瘤细胞内蛋白合成水平升高^[4]。因而,相比于正常细胞,HCC细胞具有更高的蛋白酶体拷贝水平与活性,以维持细胞内蛋白质水平的稳定^[5]。在一定程度上,肿瘤细胞的生存、增殖、侵袭和转移等生命活动与蛋白酶体的功能有着紧密的联系^[6]。因此,抑制蛋白酶体的活性成为肿瘤化疗的一种思路。有研究结果显示,蛋白酶体抑制剂与肿瘤常规化疗药物联合使用可以增强化疗效果^[7-9]。但在临床上,蛋白酶体抑制剂尚未广泛应用于HCC治疗。本文对参与HCC进程的蛋白酶体调节颗粒和核心颗粒亚基的具体功能及机制进行综述,并对蛋白酶体在HCC发生发展中的研究方向及临床应用进行展望。

1 蛋白酶体调节颗粒亚基促进HCC的发生发展

19S调节颗粒由“盖子”(lid)与“底座”(base)组成。调节颗粒的主要作用是识别泛素化的底物蛋白,催化蛋白的去泛素化修饰、去折叠等,为目标蛋白进入蛋白酶体核心颗粒做准备^[10]。在此过程中,调节颗粒对HCC多种相关蛋白的降解有着不同程度的影响。

1.1 调节颗粒“盖子”促进HCC的发生发展

调节颗粒的“盖子”由9个非ATP酶蛋白组成,分别为Rpn3、Rpn5、Rpn6、Rpn7、Rpn8、Rpn9、Rpn11、Rpn12和Rpn15,目前仅发现Rpn11参与HCC的调控过程。Rpn11是一种去泛素化酶,催化底物蛋白的去泛素化过程,在蛋白酶体对底物蛋白的降解过程中发挥关键作用^[11]。Wang等^[12]发现,Rpn11通过去除TGFB β 上的K63泛素链,抑制TGFB β 降解,进而增强HCC细胞中 β 型转化生长因子信号转导过程,而在缺乏Rpn11的小鼠肝细胞中,TGFB β 蛋白水平明显降低。TGFB β 也可经溶酶体途径降解,由CAV1介导,将TGFB β 向溶酶体高效转运^[13]。Rpn11催化CAV1的去泛素化修饰,减弱CAV1介导的TGFB β 1和TGFB β 2经溶酶体途径的降解过程^[12],在一定程度上加剧了HCC的恶性转移(图1)。Rpn11也可通过催化E2F1的去泛素化过程,使E2F1因子免于蛋白酶体降解而稳定存在于细胞内^[14]。临床证据显示,E2F1异常上调常见于各种类型的肿瘤,且与肿瘤的恶性进展和患者不良生存预后相关^[14]。Rpn11可通过上调E2F1水平,增强E2F1下游的细胞生存信号,上调存活蛋白Survivin和叉头框蛋白M1等多种蛋白表达,促进裸鼠HCC的发生与发展^[14](图1)。Lv等^[15]还发现Rpn11为GRB2的新型翻译后修饰因子。GRB2在多种类型的肿瘤中均具有促进肿瘤侵袭和转移的作用。Rpn11可催化GRB2去泛素化修饰,使其免于蛋白酶体降解,并在HCC细胞内持续存在并累积,导致PI3K/AKT信号通路持续激活,最终促进下游的细胞增殖、侵袭和转移等通路,抑制Rpn11则可有效抑制HCC细胞的恶性行为^[15]。此外,Rpn11可对P53和Bim进行去泛素化修饰从而抑制其降解,抵抗细胞凋亡,从而促进HCC的发生^[16](图1)。

1.2 调节颗粒“底座”促进HCC的发生发展

调节颗粒“底座”含有一个由6个不同的

Rpt组成的六聚杂环。这些亚基分别被命名为Rpt1~6。Rpt利用ATP结合和水解的能量对底物蛋白施加拉力,将其展开并通过狭窄的中央孔将多肽转运到核心颗粒的肽酶腔中^[17]。“底座”除了上述Rpt组成的六聚杂环外,还包含4个非ATP酶蛋白,分别为Rpn1、Rpn2、Rpn10和Rpn13。其中,Rpn1、Rpn10和Rpn13是泛素分子受体,可通过不同的位点识别、结合泛素分子,或直接识别并结合含有泛素样结构域的底物蛋白^[18]。此外,“底座”还包含癌锚蛋白重复序列伴侣蛋白(Gankyrin)等若干与蛋白酶体组装相关的伴侣蛋白。这些伴侣蛋白通过与对应的“底座”Rpt相互作用,协助蛋白酶体的装配并维持其稳定性^[19]。

1.2.1 Rpn1和Rpn2通过增强细胞内脂质代谢促进HCC细胞增殖与转移 Rpn1和Rpn2是26S蛋白酶体调节颗粒“底座”中的两个非ATP酶亚基,其中Rpn1为泛素分子受体。Rpn1和Rpn2可通过调节细胞周期进程影响胃癌、乳腺癌等多种肿瘤细胞增殖^[20-22]。同时,Rpn1和Rpn2也属于低密度脂蛋白相关蛋白,参与脂类的代谢过程。Tan等^[23]发现,Rpn1和Rpn2可通过上调脂质和脂肪酸合成相关基因促进HCC细胞内的脂质代谢过程,从而促进细胞增殖。Rpn1和Rpn2在细胞质中可结合于脂滴的表面,其在HCC细胞中高表达可促进细胞内脂肪酸和脂滴的堆积,这种高脂的细胞内环境促进了HCC细胞的增殖和转移^[23]。临床证据也表明两者的高表达与HCC患者不良预后密切相关^[23]。

1.2.2 Rpn10通过促进多种抑癌蛋白降解促进HCC细胞增殖 26S蛋白酶体识别多聚泛素链是细胞选择性降解靶蛋白的关键步骤。Rpn10是蛋白酶体中主要的泛素受体之一,与多聚泛素链有非常强的结合能力^[24]。临床研究表明,Rpn10高表达与HCC患者的不良预后直接相关^[25]。Rpn10可直接促进HCC细胞中的PTEN基因经泛素-蛋白酶体途径降解,从而抑制PTEN-PI3K/AKT信号通路转导,造成HCC细胞的增殖愈加活跃^[25]。另外,HCC作为一种实体瘤,瘤体中心缺氧较为严重,因此HIF-1 α 可在细胞内累积,且HIF-1 α 可以直接结合到Rpn10的启动子区域^[25],这也从另一个角度解释了Rpn10在HCC中高表达的现象。

研究发现,沉默Rpn10可抑制HCC细胞增殖和肿瘤生长,促进肿瘤细胞凋亡^[26]。COX2、p-SRC

在肝细胞癌(HCC)细胞内,蛋白酶体调节颗粒亚基通过不同的机制发挥作用。“盖子”亚基:调节颗粒非ATP酶亚基(Rpn)11通过对生长因子受体结合蛋白2(GRB2)、P53、Bcl-2相互作用的细胞死亡体蛋白(Bim)以及E2F1的去泛素化修饰,不断激活细胞内的存活和增殖信号,促进HCC的发生。其中,Rpn11对小窝蛋白和β型转化生长因子受体(TGFBR)的去泛素化修饰抑制了网格蛋白介导的对TGFBR的内吞作用,进而抑制TGFBR经溶酶体途径的降解,使TGFBR持续发挥作用,从而促进HCC的转移。“底座”亚基:①Gankyrin直接扰乱了周期蛋白依赖性激酶4(CDK4)的折叠进程,造成大量CDK4在细胞质内累积,直接催化结合了E2F1的视网膜细胞瘤基因蛋白(Rb)的磷酸化,Rb磷酸化后释放出E2F1入核,直接诱导细胞周期相关基因的转录,促进HCC细胞增殖;Gankyrin也可以自身作为一种转录因子,转位入核诱导自噬相关基因7(ATG7)的转录,增强HCC细胞的自噬功能,进而促进肿瘤细胞存活;Gankyrin还可以与肉瘤酪氨酸激酶同源区2-蛋白酪氨酸磷酸酶1(SHP-1)相互作用,活化信号转导及转录激活蛋白3(STAT3)通路,或直接活化磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(PI3K/AKT)信号通路,促进HCC增殖。②Rpn10不仅可以上调癌基因蛋白环氧化酶2(COX-2)、Bcl-2和磷酸化肉瘤酪氨酸激酶(p-SRC)的表达,还可促进抑癌基因蛋白PTEN的降解。③Rpn1和Rpn2则可通过增强细胞脂质代谢促进HCC发生、癌细胞增殖和转移。

图1 蛋白酶体调节颗粒亚基在HCC中的作用机制

Figure 1 Mechanisms of proteasome regulatory particles subunits in HCC

和Bcl-2为促进肿瘤恶性行为的经典基因,P53和BAX为典型促细胞凋亡基因,沉默Rpn10基因可显著抑制COX2、p-SRC、Bcl-2等原癌基因的表达,增加P53和BAX等抑癌基因的表达(图1),提示Rpn10在HCC中起着原癌基因的作用。

1.2.3 Rpn13促进HCC细胞增殖 Rpn13(又称黏附调节分子1)作为泛素受体而发挥作用^[24]。研究发现,Rpn13可促进HCC细胞增殖,可能与HCC的发生有关,但具体机制有待深入研究^[27]。新型蛋白酶体抑制剂双亚苄基哌啶RA190通过结合Rpn13、抑制核因子κB通路诱导HCC细胞凋亡,

与索拉菲尼在体外产生协同抗肿瘤作用,并可降低HCC模型小鼠的肿瘤增殖^[28]。

1.2.4 Rpt1和Rpt2参与HCC调控 Rpt1和Rpt2为调节颗粒“底座”上的Rpt亚基之一。在ATP存在的情况下,Rpt的羧基端会与核心颗粒α亚基环(α1~α7)上的特异性位点结合,从而触发并开放门控通道,促进底物进入肽酶腔中^[29]。Rpt1在多种肿瘤中均发挥原癌基因的作用^[30]。在HCC中,Rpt1可上调细胞周期蛋白D1的表达水平,诱导HCC的发生和癌细胞增殖^[31]。在多发骨髓瘤中,Rpt2缺失可增强肿瘤对硼替佐米耐药,且硼替

佐米可稳定细胞内的Rpt2^[32-33]。而在乙型肝炎病毒感染的HCC细胞中,Rpt2可能作为一种转录抑制因子抑制乙型肝炎病毒基因的转录^[34]。Cui等^[35]研究发现小鼠的HCC细胞中Rpt2表达上调。这些研究均提示Rpt2可能抑制HCC的发展,但具体的机制有待进一步研究。

1.2.5 Gankyrin促进HCC细胞增殖、侵袭及转移 Gankyrin为蛋白酶体调节颗粒“底座”上的伴侣蛋白,其高度保守且含有7个锚蛋白重复序列,在蛋白酶体的组装过程中发挥重要作用。Gankyrin也是一种重要的癌蛋白,在多种肿瘤中表达增加,在肿瘤的发生和发展中起到关键作用^[36]。Gankyrin可与CDK4作用,加速CDK4的正常折叠过程,导致大量CDK4释放到细胞质中,催化视网膜细胞瘤基因蛋白磷酸化,并释放与其结合的E2F1转录因子,促进S期所必需的细胞周期蛋白和CDK等基因的转录,从而诱导细胞从G1期进入S期,促进HCC细胞增殖^[37](图1),抑制Gankyrin可显著抑制HCC的进程^[38]。

Gankyrin还可与SHP1结合,通过增强STAT3活化直接诱导HCC的发生;在Gankyrin缺陷小鼠中,STAT3的活化程度减弱,而肿瘤干细胞表面标志分子表达水平也较低^[36,39](图1)。Gankyrin还可通过增强PI3K/AKT/HIF-1 α 信号轴下游的基因,如血管内皮生长因子的表达,促进HCC的侵袭及转移^[39-40]。

作为蛋白酶体调节颗粒亚基之一,在HCC细胞处于饥饿或应激状态时,Gankyrin可转位入核,协同热休克转录因子1、ATG7的启动子区域结合,上调ATG7基因的表达,增强肿瘤细胞的自噬过程,使细胞免于饥饿或应激导致的损伤及死亡^[41](图1)。临床上Gankyrin导致的HCC患者对化疗药物耐药或许与这种机制有关。同时,细胞氧化应激也可升高Gankyrin的表达水平,通过核因子E2相关因子2的负反馈调节来发挥抗氧化应激效应,从另一个方面促进了肿瘤细胞的生存^[42]。

在细胞代谢层面,Gankyrin可通过激活 β -catenin/c-Myc通路来促进糖酵解和谷氨酰胺分解,极大地增强了瓦博格效应。研究显示,高表达Gankyrin的HCC细胞中葡萄糖的摄取、糖酵解速率和乳酸水平更高^[43],这表明Gankyrin可从能量方面为HCC细胞的行为提供强有力的后盾^[44]。

2 蛋白酶体核心颗粒亚基促进HCC的发生发展

蛋白酶体核心颗粒为一筒状圆柱体结构,是蛋白质降解的场所,由 α 亚基与 β 亚基组成,每个平面分别由7个不同的 α 或 β 亚基组成七聚杂环,最终成为一个 $\alpha_{1-7}-\beta_{1-7}-\beta_{1-7}-\alpha_{1-7}$ 的四层结构。核心颗粒的7个 α 亚基分别由PSMA1~7基因编码,目前关于其功能知之甚少,一般认为在协同 β 亚基的催化活动中发挥作用^[45]。 β 亚基由PSMB1~7基因编码,其中的 β 1、 β 2、 β 5具有不同的蛋白酶催化特性,分别表现为类胰天蛋白酶样活性、酪氨酸蛋白酶活性、胰凝乳蛋白酶样活性^[46]。在靶蛋白进入蛋白酶体内部的过程中,蛋白酶体的调节颗粒负责靶蛋白的选择,而核心颗粒则执行对靶蛋白的降解,进入核心颗粒的蛋白质最终都被水解成2~24个氨基酸大小的肽段^[47]。

目前核心颗粒亚基与HCC直接相关的研究相对较少。在小鼠的HCC中,核心颗粒亚基PSMA6与PSMB4表达均上调,提示核心颗粒亚基参与HCC的调控过程^[35]。Qin等^[48]研究发现,HCC肿瘤组织间液中的PSMA1水平显著降低,认为PSMA1具有作为HCC的诊断标志的潜力。PSMB7可促进HCC细胞增殖及其对5-氟尿嘧啶的耐药^[49]。大量临床研究证实,抑制蛋白酶体核心颗粒活性可有效抑制HCC进程。作为一种可逆的特异性抑制PSMB1和PSMB5的蛋白酶体抑制剂,硼替佐米可有效抑制HCC细胞增殖及诱导肿瘤细胞死亡^[50-51]。依沙佐米和奥泊佐米则靶向抑制PSMB5,两者的运用也可显著抑制HCC的活动进程^[52-53]。上述研究结果提示,核心颗粒作为降解蛋白质的直接执行者,在HCC进程的调控中有着不可或缺的作用,蛋白酶体抑制剂在HCC的临床治疗上可能具有重要的应用价值。

3 结 语

蛋白酶体可通过调节参与HCC进程中关键蛋白的降解或表达、促进HCC细胞代谢以及增强HCC细胞自噬过程来促进HCC的发生发展。研究提示,抑制蛋白酶体的功能在HCC的治疗应用具有较好的前景。目前针对蛋白酶体核心颗粒的一些抑制剂在HCC的治疗上已经崭露头角,而针对蛋白酶体调节颗粒亚基的抑制剂仍需进一步探索。不足的是,蛋白酶体与HCC的相关研究大多

仍停留在细胞和小鼠模型水平,缺乏有力的临床证据,且对于蛋白酶体各亚基是如何与HCC相关蛋白相互作用的机制并未阐明。因此,蛋白酶体对HCC的调控作用及其机制亟待更广泛、更系统和更深入的研究,以期蛋白酶体抑制剂治疗HCC提供更为充分的理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] BARD J A M, GOODALL E A, GREENE E R, et al. Structure and function of the 26S proteasome[J]. *Annu Rev Biochem*, 2018, 87(1): 697-724.
- [2] COUX O, TANAKA K, GOLDBERG A L. Structure and functions of the 20S and 26S proteasomes[J]. *Annu Rev Biochem*, 1996, 65(1): 801-847.
- [3] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [4] WILLIAMS B R, PRABHU V R, HUNTER K E, et al. Aneuploidy affects proliferation and spontaneous immortalization in mammalian cells[J]. *Science*, 2008, 322(5902): 703-709.
- [5] DESHAIES R J. Proteotoxic crisis, the ubiquitin-proteasome system, and cancer therapy[J]. *BMC Biol*, 2014, 12(1): 94.
- [6] A three-drug combo for multiple myeloma[J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(11): Of4.
- [7] MOREAU P, MASSZI T, GRZASKO N, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(17): 1621-1634.
- [8] LUDWIG H, POENISCH W, KNOP S, et al. Ixazomib-Thalidomide-Dexamethasone for induction therapy followed by Ixazomib maintenance treatment in patients with relapsed/refractory multiple myeloma[J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(9): 751-757.
- [9] HOU J, JIN J, XU Y, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of ixazomib plus lenalidomide-dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: China continuation study[J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 137.
- [10] THROWER J S, HOFFMAN L, RECHSTEINER M, et al. Recognition of the polyubiquitin proteolytic signal[J]. *EMBO J*, 2000, 19(1): 94-102.
- [11] VERMA R, ARAVIND L, OANIA R, et al. Role of Rpn11 metalloprotease in deubiquitination and degradation by the 26S proteasome[J]. *Science*, 2002, 298(5593): 611-615.
- [12] WANG B, XU X, YANG Z, et al. POH1 contributes to hyperactivation of TGF- β signaling and facilitates hepatocellular carcinoma metastasis through deubiquitinating TGF- β receptors and caveolin-1[J]. *EBioMedicine*, 2019, 41: 320-332.
- [13] CHEN Y G. Endocytic regulation of TGF- β signaling[J]. *Cell Res*, 2009, 19(1): 58-70.
- [14] WANG B, MA A, ZHANG L, et al. POH1 deubiquitylates and stabilizes E2F1 to promote tumour formation[J]. *Nat Commun*, 2015, 6(1): 8704.
- [15] LV J, ZHANG S, WU H, et al. Deubiquitinase PSMD14 enhances hepatocellular carcinoma growth and metastasis by stabilizing GRB2[J]. *Cancer Lett*, 2020, 469: 22-34.
- [16] WANG C H, LU S X, LIU L L, et al. POH1 knockdown induces cancer cell apoptosis via p53 and bim[J]. *Neoplasia*, 2018, 20(5): 411-424.
- [17] OLIVARES A O, BAKER T A, SAUER R T. Mechanical protein unfolding and degradation[J]. *Annu Rev Physiol*, 2018, 80(1): 413-429.
- [18] MARTINEZ-FONTS K, DAVIS C, TOMITA T, et al. The proteasome 19S cap and its ubiquitin receptors provide a versatile recognition platform for substrates[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 477.
- [19] BUDENHOLZER L, CHENG C L, LI Y, et al. Proteasome structure and assembly[J]. *J Mol Biol*, 2017, 429(22): 3500-3524.
- [20] XIONG W, WANG W, HUANG H, et al. Prognostic significance of PSMD1 expression in patients with gastric cancer[J]. *J Cancer*, 2019, 10(18): 4357-4367.
- [21] OKUMURA T, IKEDA K, UJIHIRA T, et al. Proteasome 26S subunit PSMD1 regulates breast cancer cell growth through p53 protein degradation[J]. *J Biochem*, 2018, 163(1): 19-29.
- [22] LI Y, HUANG J, ZENG B, et al. PSMD2 regulates breast cancer cell proliferation and cell cycle progression by modulating p21 and p27 proteasomal degradation[J]. *Cancer Lett*, 2018, 430: 109-122.
- [23] TAN Y, JIN Y, WU X, et al. PSMD1 and PSMD2 regulate HepG2 cell proliferation and apoptosis via modulating cellular lipid droplet metabolism[J]. *BMC Mol Biol*, 2019, 20(1): 24.
- [24] COLLINS G A, GOLDBERG A L. The logic of the 26S proteasome[J]. *Cell*, 2017, 169(5): 792-806.
- [25] JIANG Z, ZHOU Q, GE C, et al. Rpn10 promotes tumor progression by regulating hypoxia-inducible factor 1 alpha through the PTEN/Akt signaling pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2019, 447: 1-11.
- [26] CAI M J, CUI Y, FANG M, et al. Inhibition of PSMD4 blocks the tumorigenesis of hepatocellular carcinoma[J]. *Gene*, 2019, 702: 66-74.
- [27] YANG X, MIAO X, WEN Y, et al. A possible connection between adhesion regulating molecule 1 overexpression and nuclear factor kappa B activity in hepatocarcinogenesis[J]. *Oncol Rep*, 2012, 28(1): 283-290.
- [28] SOONG R S, ANCHOORI R K, RODEN R B S, et al. Bis-benzylidene piperidone RA190 treatment of hepatocellular carcinoma via binding RPN13 and inhibiting

- NF- κ B signaling[J]. **BMC Cancer**, 2020, 20(1): 386.
- [29] RABL J, SMITH D M, YU Y, et al. Mechanism of gate opening in the 20S proteasome by the proteasomal ATPases[J]. **Mol Cell**, 2008, 30(3): 360-368.
- [30] QIN J, WANG W, AN F, et al. PSMC2 is up-regulated in pancreatic cancer and promotes cancer cell proliferation and inhibits apoptosis[J]. **J Cancer**, 2019, 10(20): 4939-4946.
- [31] LIU Y, CHEN H, LI X, et al. PSMC2 regulates cell cycle progression through the p21/cyclin d1 pathway and predicts a poor prognosis in human hepatocellular carcinoma[J]. **Front Oncol**, 2021, 11: 607021.
- [32] SHI C X, KORTÜM K M, ZHU Y X, et al. CRISPR genome-wide screening identifies dependence on the proteasome subunit psmc6 for bortezomib sensitivity in multiple myeloma[J]. **Mol Cancer Ther**, 2017, 16(12): 2862-2870.
- [33] YU T, TAO Y, YANG M, et al. Profiling human protein degradome delineates cellular responses to proteasomal inhibition and reveals a feedback mechanism in regulating proteasome homeostasis[J]. **Cell Res**, 2014, 24(10): 1214-1230.
- [34] ZHANG Z, TORII N, FURUSAKA A, et al. Structural and functional characterization of interaction between hepatitis B virus X protein and the proteasome complex[J]. **J Biol Chem**, 2000, 275(20): 15157-15165.
- [35] CUI F, WANG Y, WANG J, et al. The up-regulation of proteasome subunits and lysosomal proteases in hepatocellular carcinomas of the HBx gene knockin transgenic mice[J]. **Proteomics**, 2006, 6(2): 498-504.
- [36] FUJITA J, SAKURAI T. The oncoprotein gankyrin/PSMD10 as a target of cancer therapy[J]. **Adv Exp Med Biol**, 2019, 1164: 63-71.
- [37] DAWSON S, APCHER S, MEE M, et al. Gankyrin is an ankyrin-repeat oncoprotein that interacts with CDK4 kinase and the S6 ATPase of the 26 S proteasome[J]. **J Biol Chem**, 2002, 277(13): 10893-10902.
- [38] JIANG Y, IAKOVA P, JIN J, et al. Farnesoid X receptor inhibits gankyrin in mouse livers and prevents development of liver cancer[J]. **Hepatology**, 2013, 57(3): 1098-1106.
- [39] SAKURAI T, YADA N, HAGIWARA S, et al. Gankyrin induces STAT 3 activation in tumor micro-environment and sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma[J]. **Cancer Sci**, 2017, 108(10): 1996-2003.
- [40] FU J, CHEN Y, CAO J, et al. p28GANK over-expression accelerates hepatocellular carcinoma invasiveness and metastasis via phosphoinositol 3-kinase/AKT/hypoxia-inducible factor-1 α pathways[J]. **Hepatology**, 2011, 53(1): 181-192.
- [41] LUO T, FU J, XU A, et al. PSMD10/gankyrin induces autophagy to promote tumor progression through cytoplasmic interaction with ATG7 and nuclear transactivation of ATG7 expression[J]. **Autophagy**, 2016, 12(8): 1355-1371.
- [42] YANG C, TAN Y X, YANG G Z, et al. Gankyrin has an antioxidative role through the feedback regulation of Nrf2 in hepatocellular carcinoma[J]. **J Exp Med**, 2016, 213(5): 859-875.
- [43] LIU R, LI Y, TIAN L, et al. Gankyrin drives metabolic reprogramming to promote tumorigenesis, metastasis and drug resistance through activating β -catenin/c-Myc signaling in human hepatocellular carcinoma[J]. **Cancer Lett**, 2019, 443: 34-46.
- [44] VANDER HEIDEN M G, DEBERARDINIS R J. Understanding the intersections between metabolism and cancer biology[J]. **Cell**, 2017, 168(4): 657-669.
- [45] HOWELL L A, PETERSON A K, TOMKO JR. R J. Proteasome subunit α 1 overexpression preferentially drives canonical proteasome biogenesis and enhances stress tolerance in yeast[J]. **Sci Rep**, 2019, 9(1): 12418.
- [46] RUT W, DRAG M. Human 20S proteasome activity towards fluorogenic peptides of various chain lengths[J]. **Biol Chem**, 2016, 397(9): 921-926.
- [47] DIKIC I. Proteasomal and autophagic degradation systems[J]. **Annu Rev Biochem**, 2017, 86(1): 193-224.
- [48] QIN J, LONG B, LUO L, et al. Identification of proteasome subunit alpha type-1 as a novel biomarker in HBV-associated hepatocellular carcinoma tissue interstitial fluid by proteomic analysis[J]. **Int J Clin Exp Pathol**, 2017, 10(7): 7812-7820.
- [49] TAN Y, QIN S, HOU X, et al. Proteomic-based analysis for identification of proteins involved in 5-fluorouracil resistance in hepatocellular carcinoma[J]. **Curr Pharm Des**, 2014, 20(1): 81-87.
- [50] BAIZ D, POZZATO G, DAPAS B, et al. Bortezomib arrests the proliferation of hepatocellular carcinoma cells HepG2 and JHH6 by differentially affecting E2F1, p21 and p27 levels[J]. **Biochimie**, 2009, 91(3): 373-382.
- [51] HUANG I T, DHUNGEL B, SHRESTHA R, et al. Spotlight on Bortezomib: potential in the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. **Expert Opin Investig Drugs**, 2019, 28(1): 7-18.
- [52] AUGELLO G, MODICA M, AZZOLINA A, et al. Preclinical evaluation of antitumor activity of the proteasome inhibitor MLN2238 (ixazomib) in hepatocellular carcinoma cells[J]. **Cell Death Dis**, 2018, 9(2): 28.
- [53] VANDEWYNCKEL Y P, COUCKE C, LAUKENS D, et al. Next-generation proteasome inhibitor oprozomib synergizes with modulators of the unfolded protein response to suppress hepatocellular carcinoma[J]. **Oncotarget**, 2016, 7(23): 34988-35000.

[本文编辑 余方 刘丽娜]