综述 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003604

蛋白质泛素化修饰方式的研究进展

周梦涵，阳益萍，王　山
（广西医科大学附属肿瘤医院实验研究部，南宁　530021）

【摘　要】泛素化是蛋白质翻译后修饰方式之一，主要通过泛素的7种赖氨酸残基（K6、K11、K27、K29、K33、K48、K63）和1种甲硫氨酸残基（Met1）发挥作用。研究发现不同的泛素链在调控蛋白质降解、DNA损伤反应和抗病毒免疫反应等中发挥重要的作用。本文总结了近几年不同类型的泛素化修饰方式在多种肿瘤的发生发展和病毒感染中的作用及其相关分子机制，为不同泛素化修饰方式的功能研究提供参考。

【关键词】泛素化；泛素化修饰；肿瘤；病毒感染
【中图分类号】R34　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2023-10-18

Progress in protein ubiquitination

Zhou Menghan, Yang Yiping, Wang Shan
(*Department of Research, Guangxi Medical University Cancer Hospital*)

【**Abstract**】Ubiquitination is one of the ways of post-translational modification in proteins, which performs mainly through seven lysine residues (K6, K11, K27, K29, K33, K48, K63) and one methionine residue (M1) of ubiquitin. It has been found that different ubiquitin linkages play important roles in regulating proteasomal degradation, DNA damage response, and antiviral immunity response. In this review, the roles of different types of ubiquitination modifications in tumorigenesis and viral infection, and the underline molecular mechanisms in recent years are summarized, aiming to provide reference for the functional study of different ubiquitin modification.

【**Key words**】ubiquitination; ubiquitin modification; tumor; viral infection

泛素是一种广泛存在于真核细胞的小分子蛋白，它由76个氨基酸组成，包含7个赖氨酸残基（K6、K11、K27、K29、K33、K48和K63）和N端第一个甲硫氨酸残基（M1）。根据不同的连接方式，泛素链被分为不同的种类，如单泛素链和多泛素链（图1）。1个或多个泛素通过一系列酶促反应与底物蛋白分子共价结合的过程称为泛素化修饰。蛋白质的泛素化修饰主要受泛素激活酶（E1）、泛素结合酶（E2）和泛素连接酶（E3）调控，包括3个酶促反应过程：①E1以依赖ATP的方式激活泛素；②E1与E2结合后将泛素传递至E2的半胱氨酸残基上；③E3与E2结合的泛素向特定的底物传递，并使底物泛素化[1-2]（图2）。这一系列酶促反应使泛素以特异的方式与底物结合，而E3泛素连接酶通过特异性识别底物使其被泛素化。

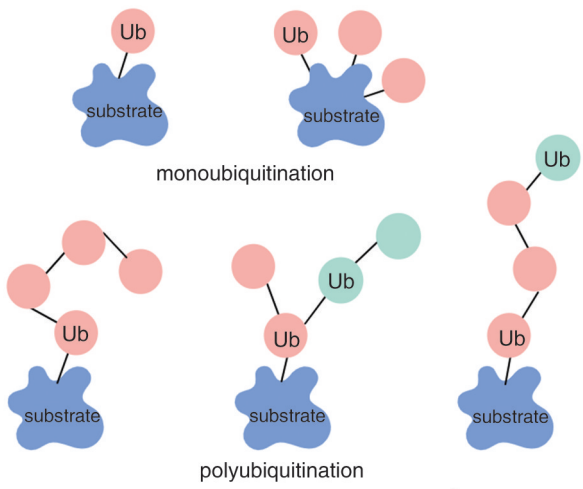


图1　泛素链分类

作者介绍：周梦涵，Email：hoobizmh@163.com，
研究方向：蛋白质泛素化和分子靶向药物筛选。
通信作者：王　山，Email：wangshan@sr.gxmu.edu.cn。
基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：82160447）；广西自然科学基金资助项目（编号：2020GXNSFAA297265、2022GXNSFBA035651）；广西科技基地和人才专项资助项目（编号：桂科AD20297053）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20241023.0948.024（2024-10-23）

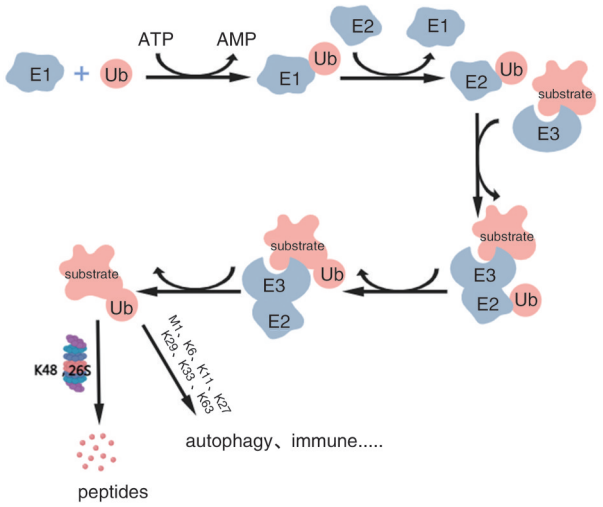


图2　蛋白质的泛素化过程

根据蛋白质与泛素残基连接位点的不同，可分为M1、K6、K11、K27、K29、K33、K48和K63 8种泛素化修饰类型[3]（图3）。研究发现，不同连接类型的泛素化调控不同的生物功能[4]。M1连接的线性泛素链主要参与蛋白激酶活化和核因子Kappa B（NF-κB）信号通路；K6泛素链参与免疫调节等过程；K11泛素链不仅调控细胞周期；还可与K48泛素链形成Lys48/Lys11支链并增强蛋白酶体的降解作用；K27和K29泛素链参与自噬或DNA损伤反应；K33泛素链多与自噬相关；K48泛素链主要负责蛋白质稳定性调控，促使被修饰蛋白降解；而K63泛素链则主要参与转录激活、自噬以及DNA损伤修复过程。本文就近几年这几种泛素化修饰在多种肿瘤的发生发展和病毒感染中发挥的作用及其机制进行综述。

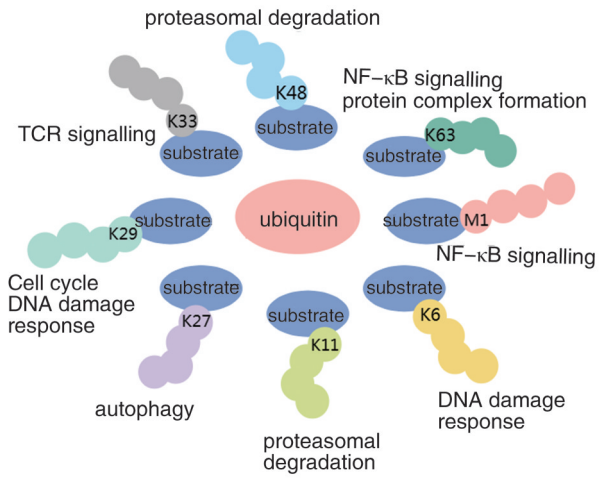


图3　蛋白质泛素化修饰类型

1　M1泛素化修饰

线性泛素化在先天性免疫和炎症的发展等过程中发生着不可或缺的作用。目前发现LUBAC是唯一一种以线性泛素化形式作用于底物的E3连接酶复合体。LUBAC由血红素氧化的IRP2泛素连接酶1（HOIL-1）、SHANK相关的RH结构域相互作用蛋白（SHARPIN）和具有催化活性的HOIL-1相互作用蛋白（HOIP）组成。LUBAC与特异性去线性泛素化酶OTULIN共同协调底物的线性泛素化，对先天和适应性免疫信号传导至关重要。Abdul-Sater AA等[5]发现LUBAC通过与肿瘤坏死因子相关受体因子1（TRAF1）的TRAF同源结构域（MATH）结合，干扰核因子κB关键调节蛋白（NEMO）的募集和线性泛素化，减少NF-κB激活和细胞因子产生，从而降低感染性休克的易感性。当病毒通过NF-κB通路诱导HOIP表达，促进信号转导与转录激活因子1（STAT1）的线性泛素化时，Ⅰ型干扰素（IFN）促进OTULIN去除STAT1线性泛素化，激活IFN-STAT1信号通路，从而起到抗病毒的效果[6]。这些发现为临床抗病毒和炎症性疾病等治疗提供了新的思路和靶点。

2　K6泛素化修饰

K6泛素化是目前研究较少的泛素连接方式之一。尽管如此，其在肺癌、乳腺癌发生发展中的作用日益突出。Wang Q等[7]研究发现非小细胞肺癌中含F-box/SPRY结构域的蛋白1（FBXO45）通过K6连接的多聚泛素链诱导纹状体富集蛋白酪氨酸磷酸酶的活性形式（NP-STEP46）发生泛素化，使细胞核中蛋白酶体降解，通过上调磷酸化细胞外调解蛋白激酶（p-ERK）并促进细胞生长。而Yang Y等[8]发现三结构域蛋白27（TRIM27）通过催化丝氨酸/苏氨酸激酶38（STK38L）发生K6和K11泛素化，激活丝氨酸/苏氨酸激酶ULK1，进而抑制乳腺癌的发生发展。可见，K6泛素化参与肺癌和乳腺癌的发展，但其是否在其他肿瘤中发挥作用仍需进一步研究。

研究发现K6泛素化不仅与肿瘤相关，还参与抗病毒感染等过程。病毒的快速突变和流行促进了广谱抗病毒策略的发展。Yuan YK等[9]发现乙酰转移酶（HTA1）和泛素因子E4A（UBE4A）催化内质网相关抑制病毒蛋白（Viperin）K206残基发生K6泛素化修饰促使其降解，从而减弱宿主的抗病毒能力。研究还发现干扰肽可以抑制UBE4A与Viperin结合，增强细胞的抗病毒活性[10]。此外，病毒感染使干扰素调节因子3（IRF3，先天免疫信号转导的关键转录因子）的K6泛素化促进IRF3与DNA结合，而去泛素化酶OTUD1可切割IRF3的K6泛素链，诱导其与靶基因的启动子区域分离，进而发挥抗病毒的作用[11]。可见，蛋白的K6泛素化在抗病毒治疗中发挥了重要作用。

3 K11泛素化修饰

E2结合酶UBE2S参与的K11泛素化调控在多种肿瘤中发挥了重要作用[12-15]。Paul A和Wang B[12]发现UBE2S和E3连接酶RNF8通过调控组蛋白H2A/H2AX发生K11泛素化损伤DNA，从而影响人骨肉瘤的发生发展。Li ZY等[13]发现UBE2S是Wnt/β-Catenin信号通路的一种新型激活剂，可在β-Catenin残基K19处发生K11泛素化可增强其稳定性，进而促进结直肠癌细胞的生长。而Peng SM等[14]发现UBE2S通过K11泛素化结合和降解p16，加速前列腺癌（PCa）细胞由G_1期向S期的转变。同时，UBE2S通过稳定β-Catenin增强PCa骨转移中肿瘤细胞的迁移和侵袭能力。此外，UBE2S与三结构域蛋白21（TRIM21）相互作用可催化LPP发生K11泛素化并降解，进而促进膀胱癌（BLCa）转移[15]。由于Wnt/β-Catenin信号通路广泛存在于各种组织中，通过抑制UBE2S减缓肿瘤生长与转移可能是治疗肿瘤的一种新选择。

此外，泛素结合酶UBE2F和UBE2C调控的K11泛素化也参与了肺癌发生发展。Zhou WH等[16]发现泛素结合酶UBE2F在原发性肺癌组织中高表达，UBE2F/SAG/CUL5复合物通过激活泛素连接酶CRL5，催化促凋亡蛋白NOXA发生K11泛素化并降解，进而促进肺癌细胞生长，降低患者生存期。而在KRAS突变诱导的肺癌中，泛素结合酶UBE2C与E3泛素连接酶APC/CCdh1偶联而上调，并通过催化含DEP结构域的蛋白6（DEPTOR）发生K11连接的泛素化促进肺部肿瘤发生[17]。这些研究表明UBE2F、UBE2C和UBE2S参与调控的K11泛素化修饰促进了肿瘤细胞的生长。因此抑制K11泛素化修饰可能是PCa和BLCa等多种肿瘤的潜在新治疗靶点。

4 K27泛素化修饰

研究发现K27泛素化常通过调控自噬参与肿瘤和病毒感染的发展。Beclin-1是自噬关键调控蛋白，主要参与自噬体膜形成。Tang FY等[18]发现肝细胞癌中大肿瘤抑制激酶1（LATS1）促进Beclin-1的K32和K263残基处发生K27泛素化修饰，通过抑制自噬复合体的形成，促进肝癌细胞存活。Sparrer KMJ等[19]发现自噬重要调节因子TRIM23的ADP-核基化因子（ARF）结构域发生的K27连接自泛素化可通过激活TANK-结合激酶1（TBK1）和自噬相关蛋白p62介导选择性自噬，进而防止单纯疱疹病毒1型（HSV-1）、脑心肌炎病毒（EMCV）和甲型流感病毒（IAV）感染加剧。此外，研究发现IRF3是抗病毒先天免疫信号传导中最关键的转录因子之一，可作为病毒感染早期产生I型INF的转录因子和晚期的促凋亡因子[20-22]。由货物受体CALCOCO2/NDP52介导的选择性自噬以依赖病毒载量的方式促进IRF3的降解。去泛素化酶PSMD14/POH1通过切割IRF3上K313位点的K27多聚泛素链，使IRF3更加稳定，从而维持IRF3介导的I型IFN激活[20]。可见PSMD14或CALCOCO2介导的IRF3的自噬降解确保了IRF3活性和对病毒感染的免疫反应的精确调控。这些调控自噬过程的上游机制研究为进一步探索自噬与K27泛素化修饰之间的作用奠定了基础。

5 K29泛素化修饰

K29泛素化修饰通过调控DNA损伤修复参与肿瘤的发生发展。最新发现去泛素化酶TRABID可去除DNA损伤反应蛋白P53结合蛋白1（53BP1）上的K29泛素链，使53BP1与DNA损伤双链稳定结合，从而诱导非同源重组缺陷及破坏染色体的稳定性。过表达TRABID可通过增强PCa细胞对聚腺苷二磷酸核糖聚合酶（PARP）抑制剂的敏感性促进PCa细胞死亡[23]。而在临床前癌症模型中TRABID通过去除极光激酶B（aurora B）和生存素（survivin）的K29多聚泛素化调控有丝分裂并稳定染色体。因此，抑制TRABID可以激活cGAS/STING先天免疫途径进而增强抗肿瘤作用[24]。此外，Fan LL等[25]研究发现HUWE1可催化组蛋白去甲基化酶JMJD1A发生K27/K29多聚泛素化，消除这种泛素化作用会降低细胞中DNA损伤反应相关基因的表达，增强PCa细胞对拓扑异构酶或PARP抑制剂的敏感性。这些研究表明去除K29泛素链可增加肿瘤对药物的敏感性，进而为靶向药的研究提供更多的可能。

K29连接的泛素化修饰也参与了抗病毒免疫过程。He X等[26]研究发现病毒感染后E3连接酶RNF34与线粒体抗病毒信号蛋白（MAVS）结合，并在K297、K311、K348和R362位点催化其发生K27/K29泛素化修饰，诱导MAVS降解，从而调节RIG-I样受体（RLR）介导的抗病毒免疫和线粒体功能。这项研究将病毒感染、K29连接的泛素化、自噬降解调节先天免疫反应和线粒体稳态有机结合，但清除MAVS是由自噬还是线粒体自噬引起以及其具体的作用机制是仍不清楚的，还需要进一步探索。

6 K33泛素化修饰

迄今为止，K33连接的泛素化是所有泛素连接类型中研究最少的，其主要与自噬相关。Deng TJ等[27]发现机体感染禽双RNA病毒VP3后，TNF受体相关因子6（TRAF6）与VP3结合介导其发生K33和K11泛素化，并促进其在核内聚集及复制。VP3不仅可以抑制NF-kB的激活和IFN-β的产生，还以依赖SQSTM1/p62的方式诱导TRAF6自噬降解来逃避宿主先天免疫。Nibe Y等[28]发现泛素结合蛋白SQSTM1/p62可

以促进K33连接的多聚泛素化。SQSTM1/p62的缺乏限制K33连接的多聚泛素链与微管相关蛋白1轻链3/微管相关蛋白轻链3（MAP1LC3/LC3）斑点的共定位，进而影响自噬过程[29]。K33泛素化修饰通过调控自噬进而参与抗病毒等过程，但K33非典型泛素化的具体作用机制仍不清楚。

7 K48泛素化修饰

K48连接是所有泛素链中最常见的，主要参与蛋白酶体降解过程。K48泛素化修饰参与的蛋白质降解具有重要的生理意义，而泛素-蛋白酶体降解功能紊乱可使细胞功能异常，参与各种疾病的发生发展。多项研究指出，K48泛素化修饰参与调控PCa[30-32]。Liao YN等[30]最新研究发现同源异形盒基因SIX1的表达与葡萄糖调节蛋白75(GRP75)和去泛素化酶USP1呈正相关，USP1通过与GRP75相互作用，抑制SIX1发生K48泛素化以维持SIX1稳定，从而促进PCa细胞生长并发展为去势抵抗性前列腺癌（CRPC）。阻断GRP75-USP1-SIX1复合物的形成能抑制肿瘤生长，并改善雄激素受体（AR）靶向疗效。研究还发现USP1促进组蛋白去甲基酶赖氨酸特异性去甲基酶4A（KDM4A）的K48去泛素化从而增加PCa细胞的增殖；抑制USP1可明显提高PCa细胞对恩杂鲁胺的敏感性[31]。此外，PCa中去泛素化酶USP33表达下调可增强磷酸酶DUSP1的K48连接的多聚泛素化促进其降解并激活c-Jun氨基末端激酶（JNK），从而增加PCa对多西他赛的敏感性[32]。这些发现提示去泛素化酶USP1和USP33的高表达可能与前列腺癌耐药相关，且促进PCa发展为CRPC。

转录因子E-26相关基因（ERG）是前列腺癌的主要驱动因素，本课题组前期研究发现三基序蛋白25（TRIM25）使ERG发生多聚泛素化而加速其降解，敲低TRIM25可抑制ERG泛素化进而稳定ERG[33]。去泛素化酶USP9X使K48链修饰的ERG去泛素化，进而维持ERG的稳定。敲低USP9X可促进ERG发生泛素化并降解[34]。而在尤文肉瘤中也发现USP9X与转录因子EWS-FLI1的ETS结构域结合，使其去泛素化并稳定[35]。当使用USP9X小分子抑制剂WP1130可使ERG和EWS-FLI1降解，进而抑制前列腺癌和尤文肉瘤的生长，这些发现表明USP9X可以作为一个潜在的治疗靶点。

研究人员发现AR不仅与PCa的发生发展密切相关，还参与乳腺癌的调控。Liao YN等[36]发现抑制去泛素化酶USP14可以增强AR的K48泛素化修饰，促使AR阳性的乳腺癌细胞凋亡及抑制生长。Chen J等[37]发现E3泛素连接酶KLHL22在乳腺癌中高表达与不良预后相关。KLHL22通过催化GATOR1复合物基本亚基DEPDC5发生K48连接的泛素化促进肿瘤的生长。最新的研究也发现E3泛素连接酶BTRC通过促进ULK1发生K48连接的泛素化抑制线粒体自噬，从而促进乳腺癌骨转移。而曲美替尼可通过上调ULK1水平促进线粒体自噬并抑制NLRP3激活，最终抑制乳腺癌骨转移[38]。可见，KLHL22和BTRC介导底物发生K48泛素化修饰起到促进肿瘤生长或转移的作用，这可能是肿瘤的潜在治疗靶点。

此外，K48连接的泛素化还与病毒感染有关。环GMP-AMP合成酶（cGAS）是胞质DNA的重要传感器，在先天免疫反应和自身免疫中起重要作用。Zhang Q等[39]发现当DNA病毒感染机体时，去泛素化酶USP29通过去除cGAS的K48连接的多聚泛素链以维持cGAS的稳定，并激活诱导I型IFN表达的关键信号蛋白（MITA）介导的抗病毒免疫。敲低或敲除USP29严重损害DNA诱导的IFN和促炎细胞因子的表达，表明机体抵抗DNA病毒主要依赖于cGAS-MITA介导IFN产生的信号通路。另外，Deng M等[40]发现TRAF3-相互作用蛋白3（TRAF3IP3）通过促进TBK1发生K48泛素化修饰负向调节胞质RNA诱导的抗病毒信号传导。这些研究结果表明K48泛素链在宿主对抗病毒中的作用，但其具体作用机制仍需要进一步的研究。

8 K63泛素化修饰

K63连接的泛素化修饰与多种肿瘤的发展和治疗等过程密切相关。Li YJ等[41]研究发现在CRPC中E3泛素连接酶RBX1通过催化编码RNA聚合酶Ⅱ（RNAP2）的催化亚基POLR2A发生K63泛素化修饰，进而抑制CRPC细胞的生长。Lu W等[42]研究发现，PCa中S期激酶相关蛋白2（SKP2）与人Zeste同源物增强子2（EZH2）的表达呈正相关，下调SKP2可促进TRAF6催化EZH2发生K63连接的泛素化，进而抑制PCa细胞的增殖。SKP2在PCa组织中高表达，其水平的高低与术前血清前列腺特异性抗原（PSA），肿瘤Gleason评分和PCa是否转移正相关[43]，但其抑制肿瘤生长的具体作用机制还需要进一步研究。Wu H等[44]在结直肠癌的研究中发现，TRAF6可催化自噬标志物LC3B发生K63连接的泛素化促进可识别CTNNB1的LC3B-ATG7复合物形成，进而通过激活自噬抑制结直肠癌的转移。这些结果表明TRAF6可促进底物发生K63泛素化修饰，进而参与抑制肿瘤生长或转移这一过程。此外，非小细胞肺癌中组蛋白甲基转移酶SETDB1可催化丝氨酸/苏氨酸激酶AKT甲基化，组蛋白去甲基化酶（JMJD2A）通过识别甲基化的AKT将TRAF6和SKP2-SCF招募到AKT复合物中，从而促进AKT发生K63泛素化修饰和激活[45]。而AKT的过度激活与非小细胞肺癌患者的不良预后相关，这意味着AKT可能成为新的治疗靶点。

此外，K63连接的泛素化还参与了机体的免疫应答。STAT1是调节1型和2型IFN诱导的IFN刺激基因（ISG）表

达的主控因子，其活性受磷酸化、泛素化和类泛素化严格调控。最新研究发现E3泛素连接酶RNF220介导STAT1的K63泛素化修饰促进了STAT1磷酸化和激活，从而增强宿主对病毒感染的免疫防御[46]。另外，Hou PP等[47]研究发现RNA病毒感染使一种新型的选择性自噬受体CCDC50表达增加，其可特异性识别被K63泛素化修饰的RNA病毒传感器RIG-I样受体（RLR）使活化的RIG-I/MDA5自噬降解，从而负调控RLR启动的IFN反应，降低宿主病毒抵抗力和生存率。这些研究提供了K63泛素链与抗病毒先天免疫之间的新联系，为病毒的治疗提供了新思路。

9 总结与展望

泛素化修饰广泛参与了各种信号通路相关蛋白的调控，且不同方式的泛素化修饰调控不同的生理功能。研究发现多种疾病的发生发展与E3泛素连接酶表达异常有关，当机体感染病毒时，可能导致泛素化修饰功能紊乱，而机体防御病毒的能力下降，可能会促进肿瘤的发生与发展，但其具体致癌的机制目前尚不清楚。因此深入研究不同连接方式的泛素化修饰及其调控的信号通路十分必要，这也为病毒感染和肿瘤的诊治提供潜在的靶点。但由于泛素化修饰类别（单泛素化、多泛素化和多聚泛素化）和连接方式（M1、K6、K11、K27、K29、K33、K48和K63）具有多样性，且泛素也可进行其他翻译后修饰（如磷酸化、乙酰化等），因此仍需开展大量的实验研究泛素化修饰参与调控的具体机制，从而寻找到有效的治疗手段。而随着对各种泛素连接酶和去泛素化酶的深入研究，相信可以为各类患者带来个性化治疗的可能。

参 考 文 献

[1] Zheng N, Shabek N. Ubiquitin ligases: structure, function, and regulation[J]. Annu Rev Biochem, 2017, 86: 129-157.

[2] Tracz M, Bialek W. Beyond K48 and K63: non-canonical protein ubiquitination[J]. Cell Mol Biol Lett, 2021, 26(1): 1.

[3] Haakonsen DL, Rape M. Branching out: improved signaling by heterotypic ubiquitin chains[J]. Trends Cell Biol, 2019, 29(9): 704-716.

[4] Mooney EC, Sahingur SE. The ubiquitin system and A20: implications in health and disease[J]. J Dent Res, 2021, 100(1): 10-20.

[5] Abdul-Sater AA, Edilova MI, Clouthier DL, et al. The signaling adaptor TRAF1 negatively regulates Toll-like receptor signaling and this underlies its role in rheumatic disease[J]. Nat Immunol, 2017, 18(1): 26-35.

[6] Zuo YB, Feng Q, Jin LC, et al. Regulation of the linear ubiquitination of STAT1 controls antiviral interferon signaling[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 1146.

[7] Wang Q, Xu C, Cai RJ, et al. Fbxo45-mediated NP-STEP46 degradation via K6-linked ubiquitination sustains ERK activity in lung cancer[J]. Mol Oncol, 2022, 16(16): 3017-3033.

[8] Yang Y, Zhu YF, Zhou S, et al. TRIM27 cooperates with STK38L to inhibit ULK1-mediated autophagy and promote tumorigenesis[J]. EMBO J, 2022, 41(14): e109777.

[9] Yuan YK, Miao Y, Qian LP, et al. Targeting UBE4A revives viperin protein in epithelium to enhance host antiviral defense[J]. Mol Cell, 2020, 77(4): 734-747.

[10] Baranes-Bachar K, Levy-Barda A, Oehler J, et al. The ubiquitin E3/E4 ligase UBE4A adjusts protein ubiquitylation and accumulation at sites of DNA damage, facilitating double-strand break repair[J]. Mol Cell, 2018, 69(5): 866-878.

[11] Zhang ZM, Wang DD, Wang PY, et al. OTUD1 negatively regulates type I IFN induction by disrupting noncanonical ubiquitination of IRF3[J]. J Immunol, 2020, 204(7): 1904-1918.

[12] Paul A, Wang B. RNF8- and Ube2S-dependent ubiquitin lysine 11-linkage modification in response to DNA damage[J]. Mol Cell, 2017, 66(4): 458-472.

[13] Li ZY, Wang Y, Li YD, et al. Ube2S stabilizes β-Catenin through K11-linked polyubiquitination to promote mesendoderm specification and colorectal cancer development[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(5): 456.

[14] Peng SM, Chen X, Huang CY, et al. UBE2S as a novel ubiquitinated regulator of p16 and β-catenin to promote bone metastasis of prostate cancer[J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(8): 3528-3543.

[15] Xiao KH, Peng SM, Lu JL, et al. UBE2S interacting with TRIM21 mediates the K11-linked ubiquitination of LPP to promote the lymphatic metastasis of bladder cancer[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(7): 408.

[16] Zhou WH, Xu J, Li HM, et al. Neddylation E2 UBE2F promotes the survival of lung cancer cells by activating CRL5 to degrade NOXA via the K11 linkage[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(4): 1104-1116.

[17] Zhang SZ, You XH, Zheng YW, et al. The UBE2C/CDH1/DEPTOR axis is an oncogene and tumor suppressor cascade in lung cancer cells[J]. J Clin Invest, 2023, 133(4): e162434.

[18] Tang FY, Gao RZ, Jeevan-Raj B, et al. LATS1 but not LATS2 represses autophagy by a kinase-independent scaffold function[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 5755.

[19] Sparrer KMJ, Gableske S, Zurenski MA, et al. TRIM23 mediates virus-induced autophagy via activation of TBK1[J]. Nat Microbiol, 2017, 2(11): 1543-1557.

[20] Wu YX, Jin SH, Liu QX, et al. Selective autophagy controls the stability of transcription factor IRF3 to balance type I interferon production and immune suppression[J]. Autophagy, 2021, 17(6): 1379-1392.

[21] Chattopadhyay S, Kuzmanovic T, Zhang Y, et al. Ubiquitination of the transcription factor IRF-3 activates RIPA, the apoptotic pathway that protects mice from viral pathogenesis[J]. Immunity, 2016, 44(5): 1151-1161.

[22] Zhao XB, Zhu HH, Yu J, et al. C-Cbl-mediated ubiquitination of IRF3 negatively regulates IFN-β production and cellular antiviral re-

sponse[J]. Cell Signal，2016，28(11)：1683-1693.

[23] Ma J，Zhou YK，Pan PL，et al. TRABID overexpression enables synthetic lethality to PARP inhibitor via prolonging 53BP1 retention at double-strand breaks[J]. Nat Commun，2023，14(1)：1810.

[24] Chen YH，Chen HH，Wang WJ，et al. TRABID inhibition activates cGAS/STING-mediated anti-tumor immunity through mitosis and autophagy dysregulation[J]. Nat Commun，2023，14(1)：3050.

[25] Fan LL，Xu SH，Zhang FB，et al. Histone demethylase JMJD1A promotes expression of DNA repair factors and radio-resistance of prostate cancer cells[J]. Cell Death Dis，2020，11(4)：214.

[26] He X，Zhu YJ，Zhang YH，et al. RNF34 functions in immunity and selective mitophagy by targeting MAVS for autophagic degradation [J]. EMBO J，2019，38(14)：e100978.

[27] Deng TJ，Hu BL，Wang XB，et al. TRAF6 autophagic degradation by *avibirnavirus* VP3 inhibits antiviral innate immunity via blocking NFKB/NF-κB activation[J]. Autophagy，2022，18(12)：2781-2798.

[28] Nibe Y，Oshima S，Kobayashi M，et al. Novel polyubiquitin imaging system，PolyUb-FC，reveals that K33-linked polyubiquitin is recruited by SQSTM1/p62[J]. Autophagy，2018，14(2)：347-358.

[29] Abe T，Umeki I，Kanno SI，et al. LZTR1 facilitates polyubiquitination and degradation of RAS-GTPases[J]. Cell Death Differ，2020，27(3)：1023-1035.

[30] Liao YN，Liu Y，Shao ZL，et al. A new role of GRP75-USP1-SIX1 protein complex in driving prostate cancer progression and castration resistance[J]. Oncogene，2021，40(25)：4291-4306.

[31] Cui SZ，Lei ZY，Guan TP，et al. Targeting USP1-dependent KDM4A protein stability as a potential prostate cancer therapy[J]. Cancer Sci，2020，111(5)：1567-1581.

[32] Guo F，Zhang C，Wang FB，et al. Deubiquitinating enzyme USP33 restrains docetaxel-induced apoptosis via stabilising the phosphatase DUSP1 in prostate cancer[J]. Cell Death Differ，2020，27(6)：1938-1951.

[33] Wang S，Kollipara RK，Humphries CG，et al. The ubiquitin ligase TRIM25 targets ERG for degradation in prostate cancer[J]. Oncotarget，2016，7(40)：64921-64931.

[34] Wang S，Kollipara RK，Srivastava N，et al. Ablation of the oncogenic transcription factor ERG by deubiquitinase inhibition in prostate cancer[J]. Proc Natl Acad Sci USA，2014，111(11)：4251-4256.

[35] Wang S，Huo XF，Yang YP，et al. Ablation of EWS-FLI1 by USP9X inhibition suppresses cancer cell growth in Ewing sarcoma[J]. Cancer Lett，2023，552：215984.

[36] Liao YN，Xia XH，Liu NN，et al. Growth arrest and apoptosis induction in androgen receptor-positive human breast cancer cells by inhibition of USP14-mediated androgen receptor deubiquitination[J]. Oncogene，2018，37(14)：1896-1910.

[37] Chen J，Ou YH，Yang YY，et al. KLHL22 activates amino-acid-dependent mTORC1 signalling to promote tumorigenesis and ageing[J]. Nature，2018，557(7706)：585-589.

[38] Deng R，Zhang HL，Huang JH，et al. MAPK1/3 kinase-dependent ULK1 degradation attenuates mitophagy and promotes breast cancer bone metastasis[J]. Autophagy，2021，17(10)：3011-3029.

[39] Zhang Q，Tang Z，An R，et al. USP29 maintains the stability of cGAS and promotes cellular antiviral responses and autoimmunity[J]. Cell Res，2020，30(10)：914-927.

[40] Deng M，Tam JW，Wang LF，et al. TRAF3IP3 negatively regulates cytosolic RNA induced anti-viral signaling by promoting TBK1 K48 ubiquitination[J]. Nat Commun，2020，11(1)：2193.

[41] Li YJ，Liu YH，Xu HC，et al. Heterozygous deletion of chromosome 17p renders prostate cancer vulnerable to inhibition of RNA polymerase II[J]. Nat Commun，2018，9(1)：4394.

[42] Lu W，Liu S，Li B，et al. SKP2 loss destabilizes EZH2 by promoting TRAF6-mediated ubiquitination to suppress prostate cancer[J]. Oncogene，2017，36(10)：1364-1373.

[43] Cai Z，Moten A，Peng DN，et al. The Skp2 pathway：a critical target for cancer therapy[J]. Semin Cancer Biol，2020，67(Pt 2)：16-33.

[44] Wu H，Lu XX，Wang JR，et al. TRAF6 inhibits colorectal cancer metastasis through regulating selective autophagic CTNNB1/β-catenin degradation and is targeted for GSK3B/GSK3β-mediated phosphorylation and degradation[J]. Autophagy，2019，15(9)：1506-1522.

[45] Wang GH，Long J，Gao Y，et al. SETDB1-mediated methylation of Akt promotes its K63-linked ubiquitination and activation leading to tumorigenesis[J]. Nat Cell Biol，2019，21(2)：214-225.

[46] Guo XM，Ma PC，Li YW，et al. RNF220 mediates K63-linked polyubiquitination of STAT1 and promotes host defense[J]. Cell Death Differ，2021，28(2)：640-656.

[47] Hou PP，Yang KX，Jia PH，et al. A novel selective autophagy receptor，CCDC50，delivers K63 polyubiquitination-activated RIG-I/MDA5 for degradation during viral infection[J]. Cell Res，2021，31(1)：62-79.

（责任编辑：李青颖）