本文引用：周孟学，王中群. 去泛素化酶在动脉粥样硬化中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志，2022，30(2)：161-166.

[文章编号]　1007-3949(2022)30-02-0161-06

·文献综述·

去泛素化酶在动脉粥样硬化中的研究进展

周孟学，王中群

(江苏大学附属医院心血管内科，江苏省镇江市 212001)

[关键词]　泛素-蛋白酶体系统；　去泛素化酶；　动脉粥样硬化

[摘　要]　研究发现泛素-蛋白酶体系统具有重要的泛素化与去泛素化功能，参与许多细胞生物学过程。去泛素化酶是真核细胞中泛素-蛋白酶体系统重要组成部分，可以直接或间接影响炎症、凋亡以及增殖等细胞活动，并调控动脉粥样硬化的进程。鉴于去泛素化酶的重要性，本文综述了去泛素化酶在动脉粥样硬化中的作用及其机制，为临床动脉粥样硬化的诊治提供依据。

[中图分类号]　R5　　[文献标识码]　A

Research progress of deubiquitinating enzyme in atherosclerosis

ZHOU Mengxue, WANG Zhongqun

(*Department of Cardiology, the Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu* 212001, *China*)

[**KEY WORDS**]　ubiquitin-proteasome system;　deubiquitinating enzyme;　atherosclerosis

[**ABSTRACT**]　Studies have found that the ubiquitin-proteasome system plays an important role in both ubiquitination and deubiquitination, and involves in many cell biological processes.　As an important part of the ubiquitin-proteasome system in eukaryotic cells, deubiquitinating enzyme can directly or indirectly affect inflammation, apoptosis, proliferation and other cellular activities, and regulate the process of atherosclerosis.　In view of the importance of deubiquitinating enzyme, this article reviews the role and mechanism of deubiquitinating enzyme in atherosclerosis, providing evidence for clinical diagnosis and treatment of atherosclerosis.

泛素(ubiquitin，Ub)的发现使人们了解到蛋白调控的新系统即泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system，UPS)[1]。UPS 广泛存在于各类细胞，参与信号传导、炎症等多种生物过程。正常的细胞功能高度依赖细胞内蛋白丰度的精确控制，该控制由蛋白质翻译、折叠和降解等进行调节。UPS 生物功能的执行主要依赖于两类重要酶的作用。一类是泛素化酶，发挥着泛素化的作用。泛素化过程是依次通过泛素活化酶、泛素结合酶、泛素连接酶使底物蛋白被标记上泛素分子，引发被标记蛋白的降解或生物效应改变。去泛素化过程借助于去泛素化酶(deubiquitinating enzyme，DUB)。去泛素化酶可使已与泛素结合的靶蛋白去泛素化，来阻止靶蛋白的降解或生物效应的改变[2]。研究结果表明去泛素化酶对炎症、凋亡以及增殖等细胞活动均有着至关重要的作用，参与了恶性肿瘤[3]、神经系统退行性疾病[4]等众多疾病的发生发展。

1　参与动脉粥样硬化过程相关去泛素化酶的研究进展

1.1　泛素特异性蛋白酶(ubiquitin specific protease，USP)

USP 是去泛素化酶家族中数量最多的一类，目前对该家族的研究也在日益增多。在肿瘤研究领域首次提出头帕肿瘤综合征蛋白(cylindromatosis，

[收稿日期]　2021-05-05　　[修回日期]　2021-11-14

[基金项目]　国家自然科学基金(82070455、81770450)；江苏省“六大人才高峰”高层次人才选拔培养资助(WSN-044)

[作者简介]　周孟学，硕士研究生，主要研究方向为糖尿病动脉粥样硬化的基础与临床，E-mail 为 2249027695@qq.com。通信作者王中群，博士，副研究员，博士研究生导师，主要研究方向为糖尿病及其并发症的基础与临床，E-mail 为 wangtsmc@126.com。

CYLD)基因的突变或异常可阻断其抑癌作用[5]。最新的研究发现 CYLD 具有去泛素化酶的活性并与动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)有着密切的联系。多数研究已证明核因子 κB(nuclear factor-κB, NF-κB)是免疫反应、炎症和血管重构的重要中介,其激活可致 As 相关 CYLD 细胞因子与黏附分子基因的协同激活。肿瘤坏死因子受体相关蛋白(TNF receptor associated factor, TRAF)家族中的一些成员例如 TRAF2、TRAF6 可对自身进行泛素化,而后通过与细胞内各种分子相互作用最终影响 NF-κB 通路。抑制性 NF-κB 激酶(NF-κB inhibitor kinase, IKK)是催化亚基 IKKα、IKKβ 和调控亚基 IKKγ 组成的一个复合体。当 IKKγ 被泛素化后可引起 IKK 复合体的激活,这一激活过程可使 NF-κB 抑制蛋白(NF-κB inhibitor, IκB)间接被泛素化修饰,进而引起 NF-κB 通路的激活[6]。IKKγ 在 NF-κB 途径中起着承接胞外刺激并引导下游分子的重要作用,因此也被称为 NF-κB 重要调节因子(NF-κB essential modulator, NEMO)。泛素与去泛素化修饰是 NF-κB 通路中非常关键的一个环节。有报道指出去泛素化酶 CYLD 通过去除 TRAF2、TRAF6、NEMO 上的泛素分子负向调控 NF-κB 通路,最终可缓解 As[7]。此外,CYLD 对受体相互作用蛋白 1(the receptor-interacting protein 1, RIP1)的去泛素化调控,不仅可以有效地负向调节 NF-κB 通路,还可以阻断细胞凋亡。白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)作为一种 NF-κB 驱动基因,其表达与激活可导致 NF-κB 通路活化。在这一激活过程中,若 IL-6 受到去泛素化酶 CYLD 的去泛素化作用,NF-κB 所驱动的各种炎症信号则可明显减轻[8]。除了肿瘤坏死因子、白细胞介素等胞外刺激激活 NF-κB 途径,B 淋巴细胞瘤蛋白 3(B-cell leukemia-3, Bcl-3)介导的 NF-κB 信号活化也发挥着重要作用。泛素化的 Bcl-3 可进入细胞核发挥其激活作用,而这一过程可被 CYLD 的去泛素化作用所阻断。CYLD 抑制 NF-κB 通路的作用可能是抗 As 的潜在靶点。当用肿瘤坏死因子刺激内皮细胞后,内皮细胞中的 CYLD 表达升高。进一步使用 siRNA 干扰内皮细胞的 CYLD 表达后,同样的刺激下细胞内 IL-6 的表达上升,且单核细胞对内皮细胞黏附力增强[9]。以上结果表明,CYLD 可减少血管系统的炎症损伤,而 CYLD 功能丧失则可加重炎症反应[7]。

一般认为巨噬细胞向泡沫细胞的转变是 As 过程的初始和核心步骤[10]。相关研究表明,在给予氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)处理后,已经敲除 CYLD 基因的巨噬细胞内 IL-1β、TNF-α 和 MCP-1 等炎症细胞因子和黏附分子基因表达增加。siRNA 介导的 CYLD 沉默导致巨噬细胞清道夫受体 A(scavenger receptor-A, SR-A)、CD36 的增加和清道夫受体 B 类Ⅰ型(scavenger receptor class B type Ⅰ, SR-BⅠ)降低,从而促进巨噬细胞转变成泡沫细胞[11]。以上结果表明,脂质代谢相关基因的综合作用是使巨噬细胞在丧失 CYLD 时,促进脂质积累,而脂质的积累又进一步促进了 As 的发生。综上,巨噬细胞中 CYLD 的表达起着抑制 As 进展的作用。

此外,最近有报道称 CYLD 可通过去泛素化 Bcl-3 抑制 cyclin D1 和 E2F 通路,最终抑制细胞增殖。Bcl-3 在胞核和胞质中均有表达,但在转染 CYLD 的平滑肌细胞中 Bcl-3 主要存在于细胞质中。重要的是,催化无活性的 CYLD 过表达使 Bcl-3 主要位于细胞核内。过表达 CYLD 显著降低 cyclin D1 的表达,但 Bcl-3 蛋白的表达没有显著变化,而催化无活性 CYLD 后 cyclin D1 的表达没有显著变化。以上报道表明,CYLD 通过去泛素化 Bcl-3 阻断 cyclin D1 和 E2F 通路,抑制平滑肌细胞增殖。既往研究指出血管平滑肌细胞过度增殖是促进 As 发展的基础之一,最近发现的 CYLD 抑制平滑肌细胞增殖,对 As 起着负调控的作用。以上研究为 CYLD 参与 As 提供了明确的证据。

除了上述所介绍的 USP 家族中 CYLD 对 As 的调控作用,该家族的其他成员也可通过不同的途径影响着 As。例如,在巨噬细胞中去泛素化酶 USP7、USP47、USP50 可激活 NLRP3 炎性小体,促进 IL-1β、IL-18 等促炎细胞因子释放[12-13],从而增加斑块的不稳定性。Toll 样受体 4 的激活触发了 β-arrestin2 和 TRAF6 的泛素化,从而增强 NF-κB 信号通路。平滑肌细胞中的 USP20 可以去除 β-arrestin2 上的泛素分子,进而使 USP20 结合到 TRAF6 上形成复合物,从而抑制 NF-κB[14]。另外,受体相互作用蛋白激酶 1(receptor-interacting protein kinase 1, RIPK1)被 USP20 去泛素化后,下游信号通路减弱,明显减轻 As[15]。USP12 介导的 IκBα 磷酸化激活了巨噬细胞内 NF-κB 信号,进而促进 As 的发生发展[16]。在脂多糖刺激下,USP25 能抑制炎症因子 TNF-α、IL-6 和干扰素 β 的释放,并降低 IκBα 降解,最终抑制 NF-κB 信号[17]。敲除 USP2 或 USP14 可加速巨噬细胞中 TNF-α 的蛋白降解,这意味着这两种去泛素化酶可能对 As 起着促进作用[18]。敲除 USP39 抑制血管重构模型中血管平滑肌细胞的增

殖,间接说明 USP39 促进 As[19]。

1.2　**泛素羧基端水解酶**(ubiquitin C-terminal hydrolase,UCH)

目前对该家族成员的了解有限,所鉴定出的成员限于乳腺癌 1 号基因相关蛋白(breast cancer 1-associated protein-1,BAP1)、泛素 C 端水解酶异构体 L1(ubiquitin C-terminal hydrolase isoform L1,UCHL1)、泛素 C 端水解酶异构体 L3(ubiquitin C-terminal hydrolase isoform L3,UCHL3)和泛素 C 端水解酶异构体 L5(ubiquitin C-terminal hydrolase isoform L5,UCHL5)。该家族成员中 UCHL1 在 As 方面的研究相对较多。

UCHL1 兼具了水解酶和连接酶活性,在泛素化-去泛素化过程中发挥着关键作用。在 TNF-α 诱导的大鼠平滑肌细胞迁移过程中,UCHL1 的表达随着 TNF-α 诱导时间的延长而增加,但平滑肌细胞的迁移能力和细胞内 IκB 蛋白水平却是下降的。这些结果表明 UCHL1 可能通过作用于 IκB 抑制 TNF-α 诱导的 NF-κB 通路。具体来说,UCHL1 可以通过去泛素化作用增加 IκB 的表达,最终抑制 NF-κB 通路活性。相反,siRNA 敲除 UCHL1 导致平滑肌细胞中 NF-κB 活性增强。在 UCHL1 过表达时,单核细胞对内皮细胞的黏附力减弱,表明 UCHL1 可间接抑制 As。另外,高表达的 UCHL1 可抑制新生内膜形成,具有抗增殖作用,这与既往研究发现肿瘤生长刺激 UCHL1 表达是一致的。UCHL1 影响泡沫细胞形成,进而调控 As 的进程,然而这种作用却与 CYLD 完全相反。UCHL1 抑制剂或 siRNA 介导的 UCHL1 沉默均可下调 CD36 蛋白的表达,但是 SR-A、ATP 结合盒转运体 A1(ATP-binding cassette transporter A1,ABCA1)和 SR-B Ⅰ却没有显著变化[20]。由此可知,UCHL1 调控 CD36 的表达,促进巨噬细胞源性泡沫细胞形成,进而促进 As 的进展。

综上所述,UCHL1 对细胞增殖、迁移和 NF-κB 通路的抑制,使其具有抗 As 的效应。但是,该分子通过促进 CD36 蛋白引起泡沫细胞的生成进而促进 As。UCHL1 这种通过不同的机制对 As 病理过程起着相异的作用,因此 UCHL1 对 As 的确切作用和相关机制仍有待深入研究。

1.3　**卵巢肿瘤蛋白酶**(ovarian-tumor protease,OTU)

该家族成员因与卵巢癌基因具有同源性,所以被鉴定为卵巢肿瘤蛋白酶家族。该家族分成员大概可分为 OTUB、OTUD、拟 A20 型、OTULIN 亚家族。

A20 是卵巢肿瘤蛋白酶中拟 A20 型亚家族中的一个关键成员,因其表达可受到肿瘤坏死因子的刺激,所以也被称为肿瘤坏死因子诱导蛋白 3(TNF-α-induced protein 3,TNFAIP3)[21]。与对照组小鼠相比,A20/TNFAIP3 基因敲除小鼠的炎症反应较强,且 RIP、TRAF6 的泛素化水平升高,这些均导致 NF-κB 信号增强。另有报道指出,在低剪切应力环境下,A20/TNFAIP3 抑制内皮细胞内 IκB 降解,负调节 NF-κB 信号[22],阻碍单核细胞向内皮细胞滚动,并防止与 As 发展有关的促炎状态发生。A20/TNFAIP3 也可以去泛素化被 IκB 激酶磷酸化诱导的 IκB 泛素化,导致 NF-κB 通路的反馈抑制。A20/TNFAIP3 可抑制巨噬细胞中 NLRP3 炎性小体的激活及其相关炎症反应,从而稳定 As 斑块[23]。

除了对炎症反应的调节,A20/TNFAIP3 在细胞增殖方面也发挥着重要作用。细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 p21waf1 和 p27kip1 同样也受到了 UPS 的调控,A20/TNFAIP3 对二者的去泛素化抑制了平滑肌细胞增殖。内皮细胞特异性 A20/TNFAIP3 敲除小鼠血管内皮钙黏蛋白表达降低,内皮屏障受损[24]。

在 As 晚期病变中,A20/TNFAIP3 起着重要的抗凋亡作用。A20/TNFAIP3 通过阻断 Fas/FasL 诱发的 Caspase-8 信号和线粒体通路,对抗 TNF-α 或 TLR4 诱发的细胞凋亡,最终在巨噬细胞中表现出抗凋亡作用,延缓 As 的进展[25]。CD36 是促进 ox-LDL 摄取的清道夫受体家族。在肝细胞特异性 A20/TNFAIP3 敲除小鼠中,CD36 高表达,导致脂肪酸和胆固醇的摄取和合成增加。CD40/CD40L 是 As 进展中的重要中介,而 A20/TNFAIP3 可保护内皮细胞免受 CD40/CD40L 介导的凋亡。TRAF6 可通过泛素化 Beclin-1 增强 TLR4 诱导的巨噬细胞自噬,进而稳定晚期 As 斑块,这一过程可以被 A20/TNFAIP3 所逆转。

内皮细胞表型的转变及 As 的空间定位与局部血流动力学密切相关。血管一般在靠近分支和弯曲处暴露于复杂的血液流动模式,并产生沿血流方向变化的低剪切力,这种低剪切力促进内皮细胞过度增殖,并易产生炎症反应[26-27]。低氧诱导因子 1α(hypoxia-inducible factor-1α,HIF-1α)是典型的缺氧激活因子,并对 As 的进展起着促进作用。最新研究发现,在机械低剪切应力环境下,去泛素化酶 Cezanne 可以通过去泛素化作用去除 VHL 上的泛素分子,进而稳定 HIF-1α[28],增强炎症反应并诱导内皮细胞过度增殖,最终推动血管分支和弯曲部位 As 的起始。

1.4 MINDY 蛋白酶家族(motif interacting with Ub-containing novel DUB family)

此家族是去泛素化酶中发现较晚的一个家族。目前对其成员的鉴定也只有 4 个,分别命名为 MINDY1、MINDY2、MINDY3 和 MINDY4。

1.5 马查多-约瑟夫病蛋白结构域蛋白质酶(machado-Joseph disease protein domain protease,MJD)

最初的研究表明,该家族成员在神经系统疾病方面起着调节作用。随着研究的深入,在肿瘤方面也发现其有着重要的作用,例如 Ataxin-3 在非小细胞肺癌中可以抑制 PTEN 的转录。但此家族在 As 领域中的研究尚未有相关报道。

1.6 JAMM/MPN 区域相关金属肽酶(Jad1/Pad/MPN domaincontaining metallo enzyme)

近年来对此类去泛素化酶的研究在逐年增加,发现并鉴定了越来越多的该家族成员,如 POH1、CSN5、BRCC36、AMSH、AMSH-LP 等。CSN(COP9 signalosome)是一个八亚基(CSN1-CSN8)蛋白复合物,是 JAMM/MPN 区域相关金属肽酶家族中的一员。众所周知,细胞内胆固醇稳态的破坏可导致包括心血管疾病在内多种病理状况,ABCA1 是维持胆固醇稳态的关键因素[29]。高密度脂蛋白的形成是唯一已知的清除外周细胞中多余胆固醇的途径,这一形成过程离不开 ABCA1 介导的脂质流出[30]。ABCA1 功能障碍可导致丹吉尔病,患者缺乏循环高密度脂蛋白,组织巨噬细胞中明显的胆固醇酯积聚,导致泡沫细胞大量形成并浸润血管壁,进而促进 As 的进展[31]。抑制 ABCA1 降解是通过打破胆固醇积累、凋亡和炎症反应之间的恶性循环,从细胞中输出游离胆固醇,从而抑制斑块形成的一种途径。ABCA1 的降解受到精密的调控,并通过多种途径进行。最新研究指出,ABCA1 可通过泛素-蛋白酶体途径进行降解[32]。相关实验表明,当表达 ABCA1 的人胚胎肾细胞用蛋白酶体抑制剂 MG132 处理时,泛素化形式的 ABCA1 增加了数倍。然而,当与 CSN 共表达时,泛素化形式的 ABCA1 在 MG132 存在时没有增加,并保持在 MG132 处理前的基础水平。以上结果表明,CSN 复合物是控制 ABCA1 泛素化和去泛素化的关键因素,通过与 CSN 复合物的结合降低了泛素化 ABCA1,从而减少 ABCA1 的降解[33]。CSN 功能障碍会导致 ABCA1 含量降低,脂质流出受到明显限制从而促进 As 的进程。CSN 亚基 CSN5 可负调控 NF-κB 依赖的炎症过程和单核-内皮细胞的黏附[34]。上述研究均为 CSN 作为潜在预防 As 重要靶点提供有力的证据。

去泛素化酶 POH1 可抑制巨噬细胞中 NLRP3 炎性小体的激活[35],从而稳定斑块,相反,BRCC3 可促进 NLRP3 引起的炎症反应[36],增加斑块不稳定性。单核细胞趋化蛋白诱导蛋白 1(monocyte chemotactic protein-1-induced protein-1,MCPIP1)最近被鉴定为含锌指蛋白,凭借着去除 TRAF 蛋白上的泛素分子可阻断 NF-κB 活化,负调控巨噬细胞炎症反应[37]。此外,MCPIP1 可抑制应激颗粒的形成,并使巨噬细胞在应激条件下凋亡。MCPIP1 诱导的巨噬细胞凋亡是解决巨噬细胞炎症的新途径,同样也为阻止 As 的发展提供了新思路。

2 去泛素化酶的检测与调控

目前,去泛素化酶活性检测方法大多是将 Ub 与荧光标签连接。当去泛素化酶水解 Ub 后,荧光标签游离出来,此时读取荧光值就可以测定去泛素化酶活性的强弱。例如,第一个被发现广泛应用于多种去泛素化酶活性检测的荧光标签是 7-氨基-4-甲基香豆素。随着检测技术的改进,如罗丹明-110、四甲基罗丹明、Nanoluc 等荧光标签亦被用于检测去泛素化酶活性[38]。除此之外,荧光共振能量转移、光笼细胞渗透性泛素探针等也成为了研究去泛素化酶活性非常有用的工具[39]。然而,各类去泛素化酶又具有其各自的特异性,这使检测特定的去泛素化酶较为困难。最新研究通过在 Ub 保守的 C 端引入非天然氨基酸,设计合成基于 Ub 的去泛素化酶选择性化学工具[40]。利用这种方法,对识别 Ub 的蛋白酶都可以设计一个高度活跃和选择性的非自然底物或活性探针。

目前可调控去泛素化酶的化合物数量较少,可批准的药物则更少。研究发现 PR-619 是吡啶类广谱去泛素化酶抑制剂,但因缺乏特异性导致其应用受到了极大的限制[41]。去泛素化酶不可逆抑制剂泛素醛(ubiquitin aldehyde,Ubal)和泛素乙烯砜(ubiquitin vinyl sulfone,UbVS),同样缺乏特异性。小分子 IU1 对 USP14 具有高度选择的抑制活性。研究揭示 IU1 选择性抑制去泛素化酶 USP14,其机制是通过空间阻滞的别构调节[42]。USP7 的调节剂近年来研究较多,包括非特异性抑制剂如 P5091、HBX-41108、HBX-19818[43] 到现在更具研究潜力的 XL188、ALM5、FT671[44]。新开发研究出来的含有 N-氰基吡咯烷的小分子可作为靶向 UCHL1,催化半胱氨酸的共价抑制剂,作为工具药应用于多种疾病的研究。此外,一些靛红 O-acyl 肟系列的化合物也

可抑制 UCHL1。有文献报道了一种双 USP25/USP28 抑制剂 AZ1，其对 USP25 抑制作用更强[45]。USP2 已被证实在肿瘤、As 进展中起着关键作用，是治疗的靶点。6-硫鸟嘌呤对 USP2 表现出非竞争性和缓慢结合性抑制作用[46]。体外高通量筛选鉴定了一种名为 Subquinocin 的小分子，证实其可作为 CYLD 抑制剂。

3　小　结

综上所述，去泛素化酶是参与蛋白质调节的重要机制，通过调节炎症分子、信号通路、细胞增殖等多个方面来参与 As 的进程(图 1)。未来，通过探讨去泛素化酶的生理和病理生理作用，可为临床治疗相关疾病提供一些新策略，尤其为 As 的干预诊治提供新思路。

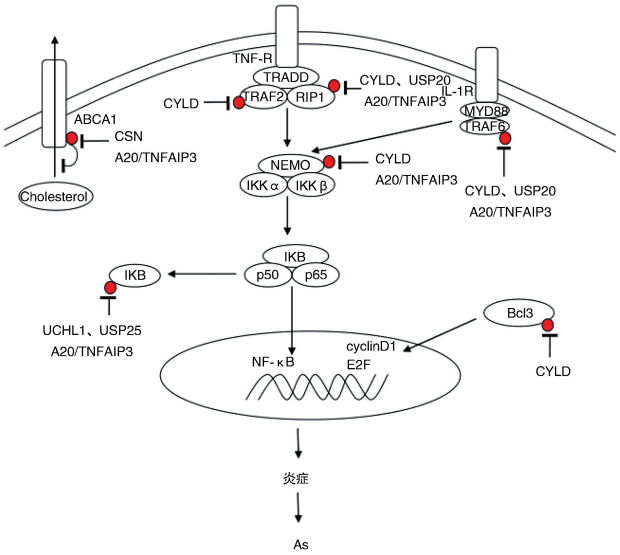

图 1. 去泛素酶介导 As 相关通路

Figure 1. Deubiquitinating enzyme mediated atherosclerotic pathways

[参考文献]

[1] POWELL S R, HERRMANN J, LERMAN A, et al. The ubiquitin-proteasome system and cardiovascular disease[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2012, 109: 295-346.

[2] CLAGUE M J, URBÉ S, KOMANDER D. Breaking the chains: deubiquitylating enzyme specificity begets function[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2019, 20(6): 338-352.

[3] ANTAO A M, TYAGI A, KIM K S, et al. Advances in deubiquitinating enzyme inhibition and applications in cancer therapeutics[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(6): 1579.

[4] LIM K H, JY J, BAEK K H. The potential roles of deubiquitinating enzymes in brain diseases[J]. Ageing Res Rev, 2020, 61: 101088.

[5] LI T, WANG Y, LI D, et al. Potential role for the tumor suppressor CYLD in brain and notochord development[J]. Thorac Cancer, 2021, 12(12): 1900-1908.

[6] HARHAJ E W, DIXIT V M. Regulation of NF-κB by deubiquitinases[J]. Immunol Rev, 2012, 246(1): 107-124.

[7] MATHIS B J, LAI Y, QU C, et al. CYLD-mediated signaling and diseases[J]. Curr Drug Targets, 2015, 16(4): 284-294.

[8] POMA P. NF-κB and disease[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(23): 9181.

[9] LIU S, LV J, HAN L, et al. A pro-inflammatory role of deubiquitinating enzyme cylindromatosis (CYLD) in vascular smooth muscle cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 420(1): 78-83.

[10] ZHANG M, LIU J, GAO R, et al. Interleukin-36γ aggravates macrophage foam cell formation and atherosclerosis progression in ApoE knockout mice[J]. Cytokine, 2021, 146: 155630.

[11] IMAIZUMI Y, TAKAMI Y, YAMAMOTO K, et al. Pathophysiological significance of cylindromatosis in the vascular endothelium and macrophages for the initiation of age-related atherogenesis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 508(4): 1168-1174.

[12] PALAZÓN-RIQUELME P, WORBOYS J D, GREEN J, et al. USP7 and USP47 deubiquitinases regulate NLRP3 inflammasome activation[J]. EMBO Rep, 2018, 19(10): e44766.

[13] JY L, SEO D, YOU J, et al. The deubiquitinating enzyme, ubiquitin-specific peptidase 50, regulates inflammasome activation by targeting the ASC adaptor protein[J]. FEBS Lett, 2017, 591(3): 479-490.

[14] JEAN-CHARLES P Y, ZHANG L, WU J H, et al. Ubiquitin-specific protease 20 regulates the reciprocal functions of β-arrestin2 in Toll-like receptor 4-promoted nuclear factor κB (NFκB) activation[J]. J Biol Chem, 2016, 291(14): 7450-7464.

[15] JEAN-CHARLES P Y, WU J H, ZHANG L, et al. USP20 (ubiquitin-specific protease 20) inhibits TNF (tumor necrosis factor)-Triggered smooth muscle cell inflammation and attenuates atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2018, 38(10): 2295-2305.

[16] NAYAK T, ALAMURU-YELLAPRAGADA N P, PARSA K. Deubiquitinase USP12 promotes LPS induced macrophage responses through inhibition of IκBα[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 483(1): 69-74.

[17] DING C, LI F, LONG Y, et al. Chloroquine attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory responses through upregulation of USP25[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2017, 95(5): 481-491.

[18] SUN Y, QIN Z, LI Q, et al. MicroRNA-124 negatively regulates LPS-induced TNF-α production in mouse macrophages by decreasing protein stability[J]. Acta Pharmacol Sin, 2016, 37(7): 889-897.

[19] HE S, ZHONG W, YIN L, et al. High expression of ubiquitin-specific peptidase 39 is associated with the development of vascular remodeling[J]. Mol Med Rep, 2017, 15(5): 2567-2573.

[20] XIA X, XU Q, LIU M, et al. Deubiquitination of CD36 by UCHL1 promotes foam cell formation[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(8): 636.

[21] MOONEY E C, SAHINGUR S E. The ubiquitin system and A20: implications in health and disease[J]. J Dent Res, 2021, 100

(1): 10-20.

[22] SHEMBADE N, HARHAJ E W. Regulation of NF-κB signaling by the A20 deubiquitinase[J]. Cell Mol Immunol, 2012, 9(2): 123-130.

[23] VANDE WALLE L, VAN OPDENBOSCH N, JACQUES P A, et al. Negative regulation of the NLRP3 inflammasome by A20 protects against arthritis[J]. Nature, 2014, 512(7512): 69.

[24] SONI D, WANG D M, REGMI S C, et al. Deubiquitinase function of A20 maintains and repairs endothelial barrier after lung vascular injury[J]. Cell Death Discov, 2018, 4: 60.

[25] LI H L, WANG A B, ZHANG R, et al. A20 inhibits oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis through negative Fas/Fas ligand-dependent activation of Caspase-8 and mitochondrial pathways in murine RAW264.7 macrophages[J]. J Cell Physiol, 2006, 208(2): 307-318.

[26] SOUILHOL C, SERBANOVIC-CANIC J, FRAGIADAKI M, et al. Endothelial responses to shear stress in atherosclerosis: a novel role for developmental genes[J]. Nat Rev Cardiol, 2020, 17(1): 52-63.

[27] 瞿凯, 邱菊辉, 王贵学. 血管内皮细胞屏障功能的血流动力学调控及其与动脉粥样硬化的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(1): 1-6.

[28] BREMM A, MONIZ S, MADER J, et al. Cezanne(OTUD7B) regulates HIF-1α homeostasis in a proteasome-independent manner[J]. EMBO Rep, 2015, 15(12): 1268-1277.

[29] BORO M, GOVATATI S, KUMAR R, et al. Thrombin-Par1 signaling axis disrupts COP9 signalosome subunit 3-mediated ABCA1 stabilization in inducing foam cell formation and atherogenesis[J]. Cell Death Differ, 2021, 28(2): 780-798.

[30] SHEN X, ZHANG S, GUO Z, et al. The crosstalk of ABCA1 and ANXA1: a potential mechanism for protection against atherosclerosis[J]. Mol Med, 2020, 26(1): 84.

[31] XIA X D, YU X H, CHEN L Y, et al. Myocardin suppression increases lipid retention and atherosclerosis via downregulation of ABCA1 in vascular smooth muscle cells-science direct[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids, 2021, 1866(4): 158824.

[32] RAGHAVAN S, SINGH N K, MANI A M, et al. Protease-activated receptor 1 inhibits cholesterol efflux and promotes atherogenesis via cullin 3-mediated degradation of the ABCA1 transporter[J]. J Biol Chem, 2018, 293(27): 10574-10589.

[33] AZUMA Y, TAKADA M, MAEDA M, et al. The COP9 signalosome controls ubiquitinylation of ABCA1[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 382(1): 145-148.

[34] ASARE Y, SHAGDARSUREN E, SCHMID J A, et al. Endothelial CSN5 impairs NF-κB activation and monocyte adhesion to endothelial cells and is highly expressed in human atherosclerotic lesions[J]. Thromb Haemost, 2013, 110(1): 141-152.

[35] ZHANG L, LIU Y, WANG B, et al. POH1 deubiquitinates pro-interleukin-1β and restricts inflammasome activity[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 4225.

[36] PY B F, KIM M S, VAKIFAHMETOGLU-NORBERG H, et al. Deubiquitination of NLRP3 by BRCC3 critically regulates inflammasome activity[J]. Mol Cell, 2013, 49(2): 331-338.

[37] LIANG J, SAAD Y, LEI T, et al. MCP-induced protein 1 deubiquitinates TRAF proteins and negatively regulates JNK and NF-kappa B signaling[J]. J Exp Med, 2010, 207(13): 2959-2973.

[38] CHEN Y, WANG L, CHENG X, et al. An ultrasensitive system for measuring the USPs and OTULIN activity using nanoluc as a reporter[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 455(3/4): 178-183.

[39] GUI W, SHEN S, ZHUANG Z. Photocaged cell-permeable ubiquitin probe for temporal profiling of deubiquitinating enzymes[J]. J Am Chem Soc, 2020, 142(46): 19493-19501.

[40] RUT W, ZMUDZINSKI M, SNIPAS S J, et al. Engineered unnatural ubiquitin for optimal detection of deubiquitinating enzymes[J]. Chem Sci, 2020, 11(23): 6058-6069.

[41] COWELL I G, LING E M, SWAN R L, et al. The deubiquitinating enzyme inhibitor PR-619 is a potent DNA topoisomerase Ⅱ poison[J]. Mol Pharmacol, 2019, 96(5): 562-572.

[42] WANG Y, JIANG Y, DING S, et al. Small molecule inhibitors reveal allosteric regulation of USP14 via steric blockade[J]. Cell Res, 2018, 28(12): 1186-1194.

[43] SCHAUER N J, MAGIN R S, LIU X, et al. Advances in discovering deubiquitinating enzyme (DUB) inhibitors[J]. J Med Chem, 2020, 63(6): 2731-2750.

[44] GAVORY G, O'DOWD C R, HELM M D, et al. Discovery and characterization of highly potent and selective allosteric USP7 inhibitors[J]. Nat Chem Biol, 2018, 14(2): 118-125.

[45] WRIGLEY J D, GAVORY G, SIMPSON I, et al. Identification and characterization of dual inhibitors of the USP25/28 deubiquitinating enzyme subfamily[J]. ACS Chem Biol, 2017, 12(12): 3113-3125.

[46] CHUANG S J, CHENG S C, TANG H C, et al. 6-Thioguanine is a noncompetitive and slow binding inhibitor of human deubiquitinating protease USP2[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 3102.

(此文编辑 秦旭平)