

去泛素化酶 OTUs 的功能及在人类疾病中的研究进展



盛婧怡*, 雷娟, 张潇楠, 刘家丞, 甘卫华, 宋佳宇

南京医科大学第二附属医院儿科, 江苏南京 211100

摘要: 卵巢肿瘤相关蛋白酶 (ovarian tumor domain proteases, OTUs), 这一独特的蛋白酶家族, 包含着四个各具特色的亚家族, 它们在生物体内扮演着至关重要的角色。作为去泛素化酶这一庞大酶类家族中的核心成员, OTUs 通过精确调控蛋白质的泛素化水平, 广泛参与到细胞分裂、免疫反应和凋亡等一系列复杂而精细的生理过程中, 发挥着不可或缺的调节功能。近年来, 随着研究的不断深入, 越来越多的证据表明, 这些生理过程的失调与人类多种疾病的发生和发展密切相关。无论是非感染性疾病, 如肿瘤、肾脏疾病、自身免疫性疾病和神经退行性疾病, 还是感染性疾病, 如病毒、细菌和寄生虫感染, 都可能与 OTUs 的功能异常有关。因此, 对 OTUs 的功能及其在人类疾病中的关系进行深入的研究和综述, 不仅有助于我们更好地理解这些疾病的发病机制, 还为研究和利用去泛素化酶 OTUs 治疗疾病提供了新的思路 and 方向。通过揭示 OTUs 在疾病中的作用机制, 我们可以开发出针对特定疾病的治疗策略, 如通过抑制或激活特定的 OTUs 成员, 来调节相关疾病的病理过程, 从而达到治疗的目的。同时, 对 OTUs 的研究也有助于我们发现新的药物靶点, 为药物研发提供新的思路和方法。本文通过对 OTUs 的功能以及在人类疾病中的关系作一回顾及综述, 以期为研究和利用去泛素化酶 OTUs 治疗疾病提供参考。

关键词: 去泛素化酶; OTUs; 非感染性疾病; 感染性疾病

DOI: 10.57237/j.mrf.2024.04.001

The Function of OTUs and Research Progress in Human Diseases

Jinyi Sheng*, Juan Lei, Xiaonan Zhang, Jiacheng Liu, Weihua Gan, Jiayu Song

Pediatric Department, The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China

Abstract: Ovarian tumor domain proteases (OTUs), a unique protease family, contains four distinctive subfamilies, which play crucial roles in organisms. As a core member of the large enzyme family of deubiquitinases, OTUs play an indispensable regulatory role in a series of complex and delicate physiological processes such as cell division, immune response and apoptosis by precisely regulating the ubiquitination level of proteins. In recent years, with the deepening of research, more and more evidence shows that the dysregulation of these physiological processes is closely related to the occurrence and development of a variety of human diseases. Whether non infectious diseases, such as tumors, kidney diseases, autoimmune diseases and neurodegenerative diseases, or infectious diseases, such as viral, bacterial and parasitic infections, may be related to the dysfunction of OTUs. Therefore, an in-depth study and review of the functions

基金项目: 江苏省自然科学基金 (BK20210982); 国家自然科学基金 (82100719).

*通信作者: 盛婧怡, shengjingyi@stu.njmu.edu.cn

收稿日期: 2024-09-20; 接受日期: 2024-12-03; 在线出版日期: 2024-12-23

<http://www.medresfront.com>

of OTUs and their relationship in human diseases will not only help us better understand the pathogenesis of these diseases, but also provide new ideas and directions for the research and use of deubiquitinase OTUs in the treatment of diseases. By revealing the mechanism of OTUs in diseases, we can develop therapeutic strategies for specific diseases, such as regulating the pathological process of related diseases by inhibiting or activating specific OTUs members, so as to achieve the purpose of treatment. At the same time, the study of OTUs also helps us find new drug targets and provides new ideas and methods for drug research and development. This article reviews the functions of OTUs and their relationship in human diseases, in order to provide references for the research and use of deubiquitinase OTUs in the treatment of diseases.

Keywords: Deubiquitination Enzymes; OTUs; Noninfectious Diseases; Infectious Diseases

1 引言

泛素—蛋白酶体途径（ubiquitin—proteasome pathway）是细胞内一种可逆的翻译后修饰过程，在底物蛋白的稳定性及功能的调节中起到关键作用[1, 2]。这个过程是通过泛素活化酶（E1）、泛素结合酶（E2）、泛素连接酶（E3）的相继作用，使底物蛋白依次被标记上泛素分子，进而引发被标记蛋白的降解或生物效应改变。而去泛素化过程则是借助于去泛素化酶（deubiquitinases, DUBs），使已与泛素结合的靶蛋白去泛素化，阻止了靶蛋白降解或生物效应的改变[3]。人类基因组中大约有 100 种 DUBs，根据蛋白酶的活性，主要分为两组：基于半胱氨酸的蛋白酶和金属蛋白酶。其中，半胱氨酸的 DUBs 包括六个家族：泛素特异性

蛋白酶（USP）、卵巢肿瘤蛋白酶（OTUs）、泛素羧基末端水解酶（UCH）、Machado-Joseph 病蛋白酶（MJDs），以及最近发现的含有泛素的新型 DUBs 家族（MINDY）与 ZUP1 相互作用基序；金属蛋白酶 DUBs 仅包括锌依赖性金属蛋白酶（JAMM）家族[4]。目前研究表明 OTUs 亚家族已成为重要信号级联的调节因子，例如对核转录因子 NF-κB、干扰素、DNA 损伤修复和免疫反应均可产生影响，而 OTUs 的失调与多种人类疾病有关，突出了 OTUs 功能的重要性[5]。因此，总结 OTUs 的结构特点和调节功能，将有助于深入理解 OTUs 参与的疾病病理变化机制，相关理论研究也将为后续设计研发 OTUs 靶向药物提供基础。

2 OTUs 的分类与结构

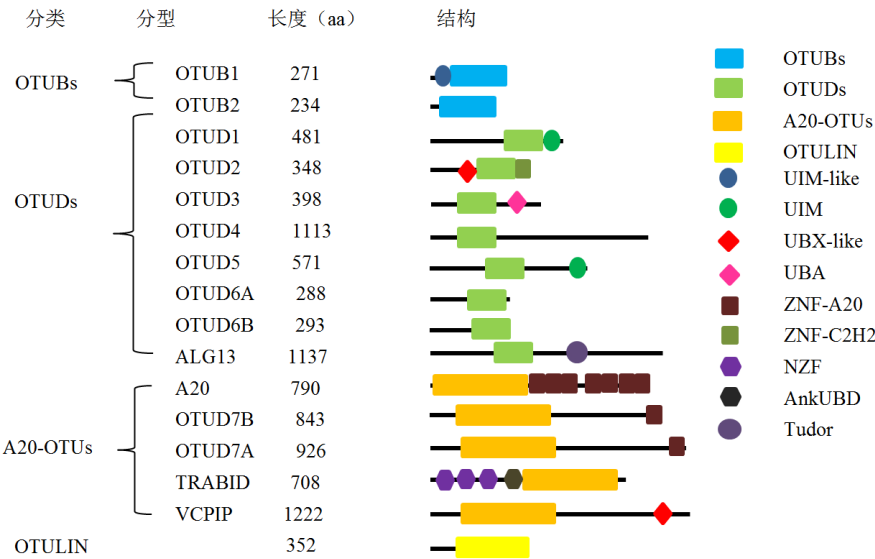


图 1 人类 OUTs 家族的分类及结构

人类拥有 16 个 OTUs 家族的去泛素化酶, 其中可再细分为 4 个亚族: 含有 OTU 结构域的泛素醛结合蛋白 (Otubains, OTUBs) 亚族 (OTUB1 和 OTUB2); 含卵巢肿瘤结构域的蛋白质 (OTUDs) 亚族 (OTUD1, OTUD2/YOD1, OTUD3, OTUD4, OTUD5/DUBA, OTUD6A, OTUD6B, ALG13); 拟 A20 型亚族 (A20, Cezanne/OTUD7B, Cezanne2/OTUD7A, TRABID/ZRANB1, VCPIP); 以及具有线性连锁特异性的 OTU 去泛素化酶 (OTULIN) [6]。大多数人类 OTUs 包含特定的 OUT 催化结构域, 约含 130 个氨基酸, 其中四个 OTUs 亚家族的具体分类, 结构域和大小如图 1 所示。

OTUs 核心结构域的组成排列为前 α 螺旋结构域、中心 β 三明治结构域和后 α 螺旋结构域[7]。OTUs 的活性位点在 OTU 表面中心附近的螺旋结构域和 β 链结构域之间的连接处。进一步研究发现, OTUs 是催化赖氨酸 ϵ 侧链和泛素 C 末端羧基之间的蛋白水解反应的异肽酶[8]。与其他半胱氨酸蛋白酶一样, OTUs 拥有同一种催化中心, 该中心依赖于两个或三个关键的氨基残基 (半胱氨酸-组氨酸-天冬氨酸) [9]。简而言之, OTUs 的催化半胱氨酸残基能够对异肽键进行亲核攻击; 附近的组氨酸侧链降低了催化半胱氨酸残基的酸度系数; 第三个残基 (通常是天冬氨酸或天冬酰胺) 稳定并极化催化组氨酸残基, 一些催化三联体可能在载脂蛋白形式中错位, 但在泛素结合后, 活性位点会重组并形成正确的构象[10, 11]。

3 OTUs 的重要功能与信号机制

OTUs 与其他 DUB 亚族的不同之处在于, 它们仅能识别和切割某些泛素连接[12]。在 OTUs 的四类去泛素化酶中, OTUBs 可以通过与多种底物或相关蛋白质的相互作用, 发挥酶活性[7]。其中 OTUB1 可以通过调节 NK/CD8+T 细胞活化来抑制免疫反应[13], 增强树突状细胞中 NF- κ B 依赖性免疫反应[14]; 抑制 E2 泛素结合酶, 靶向增强 DNA 损伤反应[10, 15]; 也可以与 SLC7A11 相互作用调节细胞死亡的途径[16]。OTUB2 可以广泛地特异性切割多聚泛素链[17], 在不同细胞组织中, 通过激活并稳定 YAP/TAZ [18], 或者激活 AKT/mTOR [19], 也可通过加剧糖酵解[20], 促进细胞增殖与迁移。与 OTUB1 相似, OTUB2 可通过微调 DNA 损伤诱导的泛素化速度, 减缓了 DNA 的修复进程[21]。

在 OTUDs 亚家族中, OTUD1 通过 OTUD1-RIPK1 轴来抑制 NF- κ B 活化[22]; 也能直接与 CARD9 相互作用并从 CARD9 切割多聚泛素链, 导致经典 NF- κ B 和 MAPK 途径的激活[23], 来缓解免疫炎症反应。OTUD1 负调节 I 型 IFN 诱导干扰素调节因子 3 (IRF3), 对防御病毒和促进炎症反应中的转录至关重要[24]。此外, OTUD1 通过去除 Smurf1 泛素化, 上调细胞内 Smurf1 的蛋白质水平, 促进 MAVS/TRAF3/TRAF6 信号体的降解有效抑制先天免疫反应[25]。此外, OTUD1 通过促进 AIF 核易位和 MCL1 降解, 来激活 Caspase 通路介导的细胞凋亡[26]; 参与 KEAP1 介导的抗氧化反应和活性氧 (ROS) 诱导的细胞死亡, 是 ROS 相关细胞死亡途径的关键调节因子[27]; 通过去泛素化和稳 IREB2 促进转铁蛋白受体蛋白介导的铁转运, 导致 ROS 生成和铁死亡增加。而且, OTUD1 的存在促进了损伤相关分子模式 (DAMP) 的释放, 进而募集白细胞并增强宿主免疫反应[28]。OTUD2 (YOD1) 被鉴定为是人类细胞中 TRAF6 的新型相互作用物, 可以拮抗 TRAF6/p62 依赖的 IL-1 信号传导至 NF- κ B [29]; 与 VCP/p97 合作, 通过自噬驱动破裂溶酶体的清除[30]; 是体内 Hippo 通路的内在调节因子[31]; 调节 TGF- β 3 信号传导以影响细胞的增殖和迁移[32]。OTUD3 主要调节 PTEN 稳定性, 在细胞周期调控及细胞快速生长抑制中起着重要的作用[33]; 与葡萄糖调节蛋白 GRP78 相互作用、去泛素化和稳定化, 抑制细胞生长和迁移[34]; 直接水解 MAVS 的赖氨酸 63 连接的多泛素化, 从而关闭先天性免疫反应[35]; 直接与 ZFP36 相互作用, 并募集 RNA 降解复合物以诱导 VEGF 快速衰变[36]。OTUD4 为 TGF β 途径的转录靶标, 通过正反馈回路发挥作用以增强整体 TGF β 活性[37]。OTUD4 通过稳定烷基化修复酶和抵消 MyD88 依赖性炎症信号 NF- κ B 的传导, 调节先天免疫和炎症水平[38, 39], 也可以与 MAVS 相互作用以去除 K48 连接的多聚泛素链, 从而促进先天抗病毒信号传导[40]。在细胞应激时, OTUD4 被募集到细胞质应激颗粒中, 敲低 OTUD4 导致应激颗粒形成缺陷并导致细胞凋亡[41]。OTUD5 通过去泛素化和稳定 STING 信号通路促进先天性抗免疫[42]。OTUD5 确立为 DNA 损伤反应的正调节因子, 通过增加 Ku80 的稳定性来修复 DNA 损伤[43]; 与 p53 形成直接复合物并控制泛素化水平, 快速激活 p53 依赖性转录和细胞凋亡以响应 DNA 损伤应激[44, 45]。OTUD5 耗竭引发了几种 mTOR 相关表型, 例如哺乳

动物细胞中的细胞大小减小和自噬增加，和 mTOR 信号通路之间存在正反馈回路[46]。OTUD5 介导的去泛素化和 YAP 的稳定化，M2 巨噬细胞中 YAP 的高表达与生存呈负相关[47]。IFN- γ 通过 p38/MAPK 依赖性机制增强 OTUD5 的表达，参与了异常细胞因子反应的放大[48]。miR-652-3p 抑制 OTUD5 在去泛素化 PTEN 中的作用，从而提高 PTEN 蛋白水平，促进细胞增殖、侵袭和迁移[49]。OTUD6A 去泛素化并稳定 Drp1，从而促进线粒体形态[50]。OTUD6A 还可通过与 Aurora 激酶 A 相互作用，并使其去泛素化，调节细胞周期[51]；OTUD6A 耗竭损害 CHK1 S345 磷酸化并在 DNA 复制压力下阻断细胞周期进程，参与了 DNA 损伤修复，对维持基因组稳定性很重要。OTUD6A 过表达促进细胞增殖、迁移和侵袭，表明 OTUD6A 表达失调导致基因组不稳定并与细胞异常增殖发展有关[52]。OTUD6B 是 HIF-1 α 的直接转录靶标，在缺氧时上调，和 HIF-1 α 组成的反馈回路靶向低氧微环境[53]。OTUD6B-AS1 复合物通过 cyclin D1 的表达以独立于有义基因的方式调节增殖和凋亡[54]，也可以通过靶向 miR-183-5p 和 miR-21 抑制活力、迁移和侵袭[55]。OTUD6B 需要 OTU 结构域来抑制 IFN-1 信号转导，负调节抗病毒先天免疫[56]。天冬酰胺连接糖基化 13（ALG13）的蛋白酶体降解是一种重要的质量控制机制，在内质网膜的 N-连接糖基化途径中，可确保正确的蛋白质复合物组装和正确的 N-连接糖基化[57]。

拟 A20 亚型含有锌指蛋白结构域，可以从修饰的蛋白质中切割单泛素[58]。A20，又称为肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 3（TNFAIP3），是一种泛素编辑酶，主要通过抑制 NF- κ B 活化，在负反馈回路中发挥内源性炎症调节剂的作用[59, 60]。A20 在不同细胞类型中可能具有不同的作用模式，其主要是通过抑制免疫炎症反应来预防细胞死亡[61]。OTUD7B 也称为 Cezanne1，控制许多重要的信号通路。比如，OTUD7B 通过 TRAF3 的去泛素化控制非经典 NF- κ B 活化，调节免疫、炎症和细胞增殖[62]；通过 MAPK 信号通路改善重要脏器的纤维化[63]；通过去泛素化 Zap70，正向调节 T 细胞活化[64]；通过蛋白酶体非依赖性途径稳

定 HIF-1 α ，抑制伴侣介导的细胞自噬[65]。Thomas Bonacci 等学者发现 OTUD7B 是一种细胞周期调节的去泛素化酶，可以拮抗有丝分裂中 APC/C 靶标的泛素化。此外，OTUD7B 可以控制 SOX2 蛋白的稳定性，调节干细胞的分化[66]。OTUD7A 又称为 Cezanne2，可与 TNF 受体相关因子 TRAF6 相互作用，并从 TRAF6 底物上切割多聚泛素，抑制细胞增殖迁移[67]。OTUD7A 与 OTUD7B 可以相互作用，促进 OTUD7B 招募 Rap80/BRCA1-A 复合物，抵抗 DNA 损伤[68]。TRABIP（Zranb1）被证实是哺乳动物和果蝇细胞中 Wnt 信号传导的新正调节因子，在干细胞自我更新或分化中发挥作用[2]；在 IL12 和 IL23 的启动子处促进 TLR 诱导的组蛋白修饰，是炎症 T 细胞反应的先天免疫调节剂[69]；和 Twist1 存在双负反馈回路，参与上皮至间质的转分化（EMT）[70]；介导的 VPS34 稳定，对于促进蛋白质稳态、ER 质量控制和细胞存活至关重要[71]。VCPIP 又称为 VCIP135，是 p97 通路介导的膜融合途径的重要因子，在维持高尔基体结构和内质网组装中是必需的，进而参与有丝分裂的细胞周期[72, 73]。

OTULIN（Fam105B）通过 TRIM32 上游，介导非蛋白水解泛素化，调节 TNF 介导的 NF- κ B 信号传导，该信号通路对多种细胞的免疫、炎症、纤维化及死亡均有影响[74]。OTULIN 也被证实定位于吞噬细胞区域，以控制自噬的起始和成熟[75]。OTULIN 主要通过去除线性多聚泛素，及抑制 RIPK1 激酶活性依赖性的细胞坏死，预防重要脏器的免疫炎症发生[76, 77]。综上，OTULIN 被证明是细胞死亡和免疫炎症中重要的负调控剂。此外，OTULIN 可以通过调节 Wnt/ β -catenin 介导的信号通路，促进新生血管再生[78]。因此，OTULIN 在细胞中发挥的积极正向作用，被认为是研究疾病治疗的热门靶点。

熟悉这四类 OTUs 亚家族的重要功能及信号机制（表 1），将有助于理解下文 OTUs 亚家族在非感染性疾病及感染性疾病中的作用（表 2），为相关疾病的分子机制研究及后续特异性药物研发提供思路。

表 1 OTUs 亚家族的重要功能及信号机制

分类	分型	功能	信号机制	参考文献
OTUBs	OTUB1	介导免疫反应；调控 DNA 损伤；细胞死亡	调节 NK/T 细胞免疫，促进 NF- κ B 活性；抑制组蛋白泛素化，靶向增强 DNA 损伤反应；与 SLC7A11 相互作用	[9, 12-15] [17-20]
	OTUB2	促进细胞增殖与迁移； 调控 DNA 损伤	稳定或激活 YAP/TAZ、AKT/mTOR，加剧糖酵解； 微调 DNA 损伤依赖性泛素化，减缓了修复进程	

分类	分型	功能	信号机制	参考文献
OTUDs	OTUD1	抑制免疫炎症；促进细胞凋亡	调节 NF-κB 和 MAPK 途径，促进 MAVS/TRAF3/TRAFF6 信号体的降解；激活 Caspase 通路，导致 ROS 和铁死亡增加	[21-27]
	OTUD2 YOD1	免疫炎症、自噬、细胞增殖与迁移	调节 VCP/P97、NF-κB 信号通路、Hippo 通路、TGF-β 通路	[28-31]
	OTUD3	调控细胞周期，抑制免疫反应	调节 PTEN 稳定性，与 GRP78 相互作用；减少 MAVS 表达	[32-36]
	OTUD4	抑制免疫炎症，促进细胞凋亡	抑制 NF-κB 的传导，与 MAVS 相互作用	[37-41]
	OTUD5	正调节 DNA 损伤，促进细胞增殖	稳定 Ku80/YAP，激活 P53 与 mTOR 信号，去泛素化 PTEN	[42-48]
	OTUD6A	促进线粒体形态，阻断细胞周期，参与 DNA 修复，促进细胞增殖	OTUD6A 去泛素化并稳定 Drp1，与 Aurora 激酶 A 相互作用	[49-51]
	OTUD6B	适应低氧，调节细胞活力与免疫	靶向 HIF-1α、miR，与 AS1 形成复合物，抑制 IFN-1 信号	[52-56]
	ALG13	调节蛋白质质量控制系统	内质网膜的 N-连接糖基化	[57]
A20-OTUs	A20	调节免疫炎症、细胞死亡	抑制 NF-κB 活化	[58-61]
	OTUD7B Cezanne1	免疫炎症、纤维化、T 细胞活化、自噬、细胞周期、干细胞分化	调控 NF-κB、MAPK 信号；去泛素化 Zap70；稳定 HIF-1α	[62-66]
	OTUD7A	抑制细胞增殖与迁移	拮抗 APC/C 泛素化；控制 SOX2 蛋白稳定性	
	Cezanne2	DNA 损伤修复	与 TRAF6 相互作用，切割多聚泛素；调节 DNA 损伤位点的连锁特异性泛素信号传导	[67, 68]
	TRABID Zranb1	参与干细胞分化、先天免疫、EMT、促进细胞稳态	正调节 Wnt 信号；促进 TLR 诱导的组蛋白修饰；与 Twist1 存在双负反馈回路；介导 VPS34 稳定	[69-72]
	VCPIP VCIP135	调节细胞周期	参与 p97 通路介导的高尔基体重组和内质网膜融合	[73-74]
	OTULIN Fam105B	细胞死亡、免疫炎症； 血管再生	调节 NF-κB、自噬通路，抑制 RIPK1 活性，去除线性多聚泛素；调节 Wnt/β-catenin 介导的信号通路	[75-79]

表 2 OTUs 亚家族与人类疾病的关系

疾病种类		相关 OTUs	功能与机制	参考文献
非感染性疾病	肿瘤	OTUD1	维持 p53 的稳定与活性	[79]
		OTUD3	调控 p53 泛素化；减少 MAVS 表达	[80]
		OTUD4	调控 p53 及其下游基因的的表达；促进 NF-κB 活性	[39, 81]
		OTUD5	增强 p53 的稳定性；减少 IFN- I 和 IL-10 的应答；调节 Akt 通路	[44, 82, 84, 92]
		OTUD7B	调控 NF-κB, MAPK 信号	[85]
		A20	抑制 NF-κB 活化；调节 Wnt 信号	[86, 87, 89]
		OTULIN	调节 NF-κB；调节 Wnt/β-catenin 介导的信号通路；调控 PTEN 轴	[88, 90, 93]
	肾脏疾病	OTUB1	尿酸相关基因位点；抑制 DCN 泛素化	[94-96]
		A20	抑制 NF-κB 活化	[97]
		OTUD6	调节细胞死亡	[98, 99]
	神经退行性疾病	OTUB1	催化去除 K48 泛素链	[100, 101]
		OTUD3	泛素-蛋白酶体途径	[102]
		A20	细胞焦亡途径	[103, 104]
	动脉粥样硬化	A20	调节 NF-κB 信号传导及核转位	[107]
		OTUD7	稳定 HIF-1α	[65]
感染性疾病	病毒	OTUB1	抑制 IL-6；减少自身免疫诱导现象	[108]
		OTUD1	抑制 NF-κB 活化	[22]
		A20	抑制 Nlrp3 炎症小体激活	[109-112]
		OTUD1	介导 MAVS, TRAF3 和 TRAF6 的降解；抑制 I 型干扰素	[25, 114]
	细菌	OTUD3	调控 MAVS 的泛素化	[35]
		OTUD5	调节 STING 的稳定性	[42]
		OTULIN	调控 NF-κB；抑制 I 型干扰素	[115]
		OTUB1	上调 NF-κB 通路	[13]
	真菌	A20	应答 NF-κB 的激活；阻止 K63 泛素化；抑制凋亡	[116]
		OTUD4	抑制 TLR 介导的 NF-κB	[117]
		OTULIN	抑制泛素链；减少 NF-κB 活化	[118]
		OTUD1	调控 NF-κB 入核；激活 MAPK 通路	[23]
		A20	限制 TRAF6 泛素化	[119]

4 OTUs 与非感染性疾病

4.1 OTUs 与肿瘤

OTUs 的广泛功能对多种生物过程的调节都产生了深远影响,例如包括抑癌因子 p53、NF- κ B 和 Wnt 在内的几种癌症相关信号通路、DNA 损伤修复、细胞周期控制及染色质重塑[5]。

作为一种肿瘤抑制因子, p53 在维持细胞稳态方面发挥着关键作用,并且在大多数肿瘤中经常发生突变。已有研究发现一些 OTUs 与 p53 调节有关。OTUD1 的 320 位残基突变后,其抑制 p53 泛素化的能力显著降低,而 OTUD1 过表达促进了凋亡指标 caspase-3 和 PARP 的切割,并增加了细胞凋亡,这都提示了其在保持 p53 稳定性和活性中的重要作用[79]。OTUD3 通过氨基末端 OTU 区与 p53 直接相互作用,减少了 Mdm2 (murine double minute 2) 介导的 p53 泛素化[80]。过表达 OTUD4 时 p53 及其下游基因 p21 均上调,进而影响 DNA 损伤修复[81]。在存在 DNA 损伤或基因毒性应激的情况下,OTUD5 影响了 p53 响应基因(如 Puma Bax 和 p21)mRNA 的表达[82]。OTUD5 也可以通过去泛素化增强 p53 和程序性细胞死亡 5 (programmed cell death 5, PDCD5) 的稳定性,最终起到抑癌作用[44]。

NF- κ B 信号通路在癌症进展中具有多方面作用,包括影响细胞凋亡、细胞周期、血管生成和转移等[83]。OTUD4 可以通过抑制肿瘤坏死因子受体相关因子 TRAF6 中 K63 连接的泛素化来负调节 NF- κ B [39]。此外,OTUD5 通过使肿瘤坏死因子受体相关因子 TRAF3 去泛素化,从而减少了 I 型干扰素和白细胞介素-10 的应答[84]。OTUD7B 通过使 RIPK1 信号通路去泛素化并与 DJ-1 相互作用来抑制 NF- κ B 核转位和转录活性[85]。活化 A20 和其他几种去泛素化酶共同参与 NF- κ B 信号通路[86]。A20 可以从受体相互作用蛋白 RIP1 中去除促进 NF- κ B 通路的泛素链,随后将其替换为降解后依靠赖氨酸 48 (K48) 连接的泛素链[87]。线性泛素链组装复合物 (LUBAC) 微调生成的 OTULIN 也参与调节 NF- κ B 通路的激活[88]。

Wnt 信号通路对于控制胚胎发育至关重要,并且经常在癌症中被激活,不同的 DUBs 在 Wnt 通路调节中发挥不同甚至相反的作用,这为肿瘤治疗提供更多思路。A20 与 Wnt 信号通路的近端信号成分受体相互作用蛋白激酶 4 (RIPK4) 相互作用,并通过 RIPK4 调

节 Wnt 信号[89]。TRABID 在先前的研究中已被证明为 Wnt/ β -catenin 通路的正向调节因子[2],但其也可以通过负调节 RNF8 诱导的 Twist1 泛素化来抑制肿瘤细胞的生长和转移[70]。OTULIN 在 Wnt 受体复合体下游促进 β -catenin 的激活,而 Wnt/ β -catenin 信号传导的增强会降低化疗药物在肿瘤治疗中的敏感性[90]。

在更多的肿瘤发生发展的调控中都可以看到 OTUs 不可忽视的影响力,例如 OTUD5 通过调节苏氨酸激酶 Akt 去泛素化影响宫颈癌的放射敏感性[91],抑制肝癌、淋巴瘤、胰腺癌、非小细胞癌肿瘤生长的过程中都能看到 A20 的身影[92],OTUD1-PTEN 轴抑制了透明细胞肾细胞癌的肿瘤细胞生长并调节其对酪氨酸激酶抑制剂的抗性[93]。

4.2 OTUs 与肾脏疾病

肾脏疾病的病理变化中免疫炎症常常是重要一环,尿酸、尿微量白蛋白等经常作为临床判断肾脏损伤程度的指标。全基因组关联研究发现 OTUB1 与尿酸水平显著相关[94],但其具体机制仍待探索。核心蛋白聚糖 (DCN) 是一种被认为是肾小球肾炎的重要拮抗因子[95],OTUB1 可能通过促进 DCN 的泛素化和降解而参与肾小球肾炎的发病机制[96]。国内学者梁雅灵等人通过构建糖尿病肾病大鼠肾脏模型,从模型组大鼠及对照组的血糖及尿微量白蛋白含量、肾小球系膜细胞和内皮细胞的病理改变等各方面进行对比,发现了 A20 可能对肾脏起保护作用[97]。肾小管细胞损伤是急性肾损伤 (AKI) 的主要早期事件,细胞死亡中的调节性坏死是 AKI 肾小管死亡的重要机制[98],已有研究发现 OTUD6 截短体小鼠模型中肾小管上皮细胞呈空泡样变性,这表明 OTUD6 参与调节肾小管死亡[99]。

4.3 OTUs 与神经退行性疾病

近期多项研究讨论了 OTUs 在神经系统疾病中的重要作用。在神经退行性病变中,细胞凋亡是其关键环节之一。OTUB1 被认为是一种抗凋亡因子,可减轻脑出血后神经细胞的凋亡[100]。在阿尔茨海默病中,OTUB1 以依赖于其催化活性的方式直接从微管相关蛋白 Tau 中去除 K48 连接的泛素链,导致 Tau 在原代神经元中聚集和寡聚化[101]。在帕金森病 (PD) 中,OTUD3 通过泛素-蛋白酶体途径调控铁调节蛋白 2 的稳定性,从而影响 PD 中的铁代谢,而胞内铁蛋白的升高与则会引起活性氧增加,细胞凋亡增加[102]。小胶

质细胞中的 A20 会加剧小鼠的神经炎,其特征是小胶质细胞形态改变、炎症小体过度活化和细胞焦亡[103, 104]。A20 在皮质神经元,星形胶质细胞和小胶质细胞中的下调也会导致坏死增多,在创伤性脑损伤的大鼠模型中,A20 的沉默导致皮质控制性坏死加重和运动神经元功能恢复减慢[105]。

4.4 OTUs 与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化(AS)是一种慢性炎症性疾病,内皮细胞损伤是其发生的第一步。过表达 A20 抑制了 CD40-CD40L 调节 NF- κ B 信号传导从而减少内皮细胞凋亡[106]。在研究潜在抗 AS 药物人参皂甙 F1 (GF1) 时,发现 A20 siRNA 显著消除了 GF1 对 NF- κ B 核转位和炎症因子表达的抑制作用,这是 GF1 能够发挥抗 AS 作用的机制之一[107]。缺氧是促进 AS 进展的重要因素,低氧诱导因子 1 α (HIF-1 α) 是典型的缺氧激活因子,在 AS 发生发展中起促进作用。OTUD7 可以通过去泛素化肿瘤抑制因子 pVHL 以稳定 HIF-1 α [65],从而增强炎症反应并诱导内皮细胞增殖,最终推动 AS 的开始。

4.5 OTUs 与免疫性疾病

已知 OTUs 可参与不同炎症信号通路以介导或调控免疫炎症反应,缺乏 OTUB1 的 B 细胞表现出异常激活并过量产生细胞因子 IL-6,产生 B 细胞增生、抗体过度产生和狼疮样自身免疫等自身免疫诱导现象[108]。NF- κ B 作为调节包括免疫反应在内多种生物过程的转录因子家族,常被用于不同免疫疾病的机制研究。OTUD1 通过抑制 RIPK1 介导的 NF- κ B 活化而在减轻肠道炎症中的作用[22]。A20 基因座的多态性与炎症性自身免疫病理学相关,包括系统性红斑狼疮 SLE [109]、类风湿性关节炎 RA [110]、牛皮癣和多发性硬化症[111]。Lieselotte 等人通过体内外实验研究发现,A20 通过抑制 Nlrp3 炎症小体的激活,成为类风湿性关节炎的一种新型负调节因子[112]。

5 OTUs 与感染性疾病

近年来,开创性的观察结果表明,多种细菌和病毒调节宿主 DUB 的活性,使其能够复制。除此之外,一些细菌和许多病毒已经独立开发出效应蛋白来模拟宿主 DUB 的功能[113],以增加传染性。因此,我们相

信病原体编码的 DUBs 可能有助于作为治疗传染病的药物靶标。

5.1 OTUs 与病毒感染

在病毒感染中,OTUs 通过调节干扰素及其相关调控蛋白对固有免疫应答产生影响。研究发现多种 RNA 病毒会诱导 NF- κ B 的激活,例如 OTUD1 与 Smad 泛素化调节因子 1 相互通并使其去泛素化,介导线粒体抗病毒信号蛋白(MAVS)、TRAF3 和 TRAF6 的降解,从而抑制 I 型干扰素的产生[25],在牛病毒性腹泻病毒感染期免疫应答过程的研究中,也证实了 OTUD1 在 NF- κ B 通路中的调节作用[114]。在仙台病毒感染后,沉默信息调节因子 2 相关酶 1(Sirt-1)会使 OTUD3 失活,防止 MAVS 的 K63 去泛素化[35]。猪繁殖与呼吸综合征病毒诱导 OTULIN 的表达,抑制 NF- κ B 介导的 I 型干扰素产生[115]。在 DNA 病毒中,例如单纯疱疹病毒-1 感染后,OTUD5 从干扰素基因刺激蛋白(STING)上切割 K48 连接的多聚泛素链[42]。STING 的稳定性促进了 I 型干扰素抗病毒反应,并对体内对 DNA 病毒的固有免疫应答做出了重要贡献。

5.2 OTUs 与细菌感染

细菌感染中,OTUs 可以通过影响 NF- κ B 信号通路参与天然免疫反应,从而改变宿主的免疫应答效果。OTUB1 上调了免疫应答中树突状细胞的 NF- κ B 通路,为感染及炎症反应的机制提供了新思路[13]。调控幽门螺杆菌感染胃上皮细胞或空肠弯曲杆菌感染结肠上皮细胞会引起 NF- κ B 的直接及快速激活,从而诱导 A20 的表达。病原体诱导的 A20 充当抗菌细胞因子的负反馈抑制剂,通过阻止 K63 连接的泛素化来抑制被感染细胞的凋亡[116]。在用热灭活的单核细胞增生李斯特菌刺激小鼠骨髓来源的巨噬细胞后,OTUD4 激活了休眠的 K63 特异性去泛素化功能,成为 Toll 样受体(TLR)介导 NF- κ B 的负调节因子[117]。在鼠伤寒沙门氏菌感染的上皮细胞中,病原体直接充当信号平台,胞质沙门氏菌由线性 M1 连接的泛素修饰,该泛素介导 NF- κ B 必需调节因子(NEMO)和 I κ B 激酶(IKK α /IKK β)的局部募集和激活,OTULIN 抑制细胞溶质鼠伤寒沙门氏菌上线性 M1 连接的泛素链的形成,从而减少 NF- κ B 活化,抑制促炎细胞因子的产生和促进细菌的增殖[118]。

5.3 OTUs 与真菌感染

OTUs 在真菌感染的机制研究仍待深入挖掘,有学者发现了部分 OTUs 在抗真菌的免疫反应中起促进或抑制作用。C 型凝集素 (CLRs) 通过诱导炎性细胞因子产生来介导抗真菌免疫反应,胱天蛋白酶募集域蛋白 9 (CARD9) 是该反应中的重要接头蛋白。OTUD1 可以直接与 CARD9 结合并去除其赖氨酸上的 K33 位泛素链,引发 NF- κ B 的入核与丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路激活继而促进抗真菌天然免疫反应 [23]。而 A20 则通过限制 TRAF6 在 CLRs 信号中的泛素化,成为宿主防御系统性真菌感染的抑制剂 [119]。

6 结论

OTUs 具有分类与结构的多样性,其作为去泛素化酶的主要成员,在人类基因组中有 16 个家族成员,四个亚家族都具有独特的结构和功能特点;在细胞信号通路中的也具有关键作用,可以通过去泛素化作用参与多种细胞信号通路的调节,如 NF- κ B 信号通路、DNA 损伤修复途径、免疫反应等,对细胞的分裂、凋亡、免疫应答等生理过程产生重要影响。

在不同疾病中,OTUs 均发挥广泛而独特的能力,在肿瘤、肾脏疾病、神经退行性疾病、动脉粥样硬化等多种非感染性疾病中,通过调节抑癌因子、炎症反应通路等参与疾病的发生和发展;在病毒感染、细菌感染、真菌感染等感染性疾病中通过影响病原体与宿主的相互作用,发挥正向或负向调节作用,影响疾病的进程和结局。

基于 OTUs 在多种疾病中的关键作用,其及其信号通路中的相关分子被视为抗肿瘤、抗炎、抗感染治疗药物的新靶点,具有广阔的研究和应用前景。随着对 OTUs 功能机制的深入研究,将进一步揭示其在更多疾病中的分子机制,为开发新型治疗药物提供理论基础和实验依据。同时,也需要关注 OTUs 在不同疾病中的双重作用,合理设计治疗策略以最大化其治疗效果。

7 展望

综上所述,OTUs 在感染性及非感染性疾病中都有着重要调控作用。在非感染方面,参与肿瘤细胞的生长及凋亡已被大家熟知,包括调节抑癌因子通路、炎症反应通路、蛋白质网络等,但在更多疾病中的分子

机制仍待探索,例如肾脏病中 OTUs 是否调控 NF- κ B 信号通路激活介导的炎症损伤? OTUD1 可以激活 Caspase 通路,导致 ROS 和铁死亡增加,而铁死亡作为细胞调节性坏死的一种,与 AKI 的发病机制密切相关 [99],由此我们可以推测 OTUD1 在 AKI 中或起调控作用,那么这可以成为 AKI 治疗的新靶点吗?在病原体感染相关性疾病中,OTUs 对免疫反应具有正向保护作用,也有抑制作用,那么是否可以通过拮抗有抑制作用的 OTUs 从而降低病原体对器官、组织的损害呢?这把双刃剑该如何挥向病原体而不是人类,仍然等待着我们进一步探索挖掘。随着研究的不断深入,DUBs 也在多种疾病的治疗中得到应用,如 USP7 的特异性抑制剂 P2207,被用于抑制 HIV 的复制 [120, 121]; USP22 的特异性抑制剂 LY294002 已被证明可以抑制癌症进展 [122]。OTUs 亚族作为拥有多种负性调控 NF- κ B 信号通路、减轻炎症性损伤效应的去泛素化酶家族,因其独特的结构特性及调节功能,成为人类对抗疾病征途中备受关注的一员,我们不断探索也始终期待着 OTUs 及其信号通路中的相关分子可以成为抗肿瘤、抗炎、抗感染治疗药物的新靶点,从而为临床治疗肿瘤、慢性炎症、动脉粥样硬化、系统性自身免疫疾病及病原体感染提供更多选择。

参考文献

- [1] Pla-Prats, C. and N. H. Thomä (2022) *Quality control of protein complex assembly by the ubiquitin-proteasome system* Trends In Cell Biology. 32(8): 696-706. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2022.02.005>
- [2] Tran, H., et al. (2008) *Trabid, a new positive regulator of Wnt-induced transcription with preference for binding and cleaving K63-linked ubiquitin chains* Genes & Development. 22(4): 528-542. <https://doi.org/10.1101/gad.463208>
- [3] Lange, S. M., L. A. Armstrong, and Y. Kulathu (2022) *Deubiquitinases: From mechanisms to their inhibition by small molecules* Molecular Cell. 82(1): 15-29. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2021.10.027>
- [4] Bonacci, T. and M. J. Emanuele (2020) *Dissenting degradation: Deubiquitinases in cell cycle and cancer* Seminars In Cancer Biology. 67(Pt 2): 145-158. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.03.008>
- [5] Du, J., et al. (2020) *The function and regulation of OTU deubiquitinases* Frontiers of Medicine. 14(5): 542-563. <https://doi.org/10.1007/s11684-019-0734-4>

- [6] Mevissen, T. E. T., et al. (2013) *OTU deubiquitinases reveal mechanisms of linkage specificity and enable ubiquitin chain restriction analysis* Cell. 154(1): 169-184.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.046>
- [7] Zhu, Q., et al. (2021) *The functions and regulation of Otubains in protein homeostasis and diseases* Ageing Research Reviews. 67: 101303.
<https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101303>
- [8] Mevissen, T. E. T. and D. Komander (2017) *Mechanisms of Deubiquitinase Specificity and Regulation* Annual Review of Biochemistry. 86: 159-192.
<https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061516-044916>
- [9] Suresh, H. G., N. Pascoe, and B. Andrews (2020) *The structure and function of deubiquitinases: lessons from budding yeast* Open Biology. 10(10): 200279.
<https://doi.org/10.1098/rsob.200279>
- [10] Wiener, R., et al. (2012) *The mechanism of OTUB1-mediated inhibition of ubiquitination* Nature. 483(7391): 618-622.
<https://doi.org/10.1038/nature10911>
- [11] Bailey-Elkin, B. A., et al. (2017) *Structure and Function of Viral Deubiquitinating Enzymes* Journal of Molecular Biology. 429(22): 3441-3470.
<https://doi.org/10.1016/j.jmb.2017.06.010>
- [12] Li, Y. and D. Reverter (2021) *Molecular Mechanisms of DUBs Regulation in Signaling and Disease* International Journal of Molecular Sciences. 22(3).
<https://doi.org/10.3390/ijms22030986>
- [13] Mulas, F., et al. (2021) *The deubiquitinase OTUB1 augments NF- κ B-dependent immune responses in dendritic cells in infection and inflammation by stabilizing UBC13* Cellular & Molecular Immunology. 18(6): 1512-1527.
<https://doi.org/10.1038/s41423-020-0362-6>
- [14] Liao, Y., et al. (2022) *Deubiquitinating enzyme OTUB1 in immunity and cancer: Good player or bad actor?* Cancer Letters. 526: 248-258.
<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.12.002>
- [15] Nakada, S., et al. (2010) *Non-canonical inhibition of DNA damage-dependent ubiquitination by OTUB1* Nature. 466(7309): 941-946. <https://doi.org/10.1038/nature09297>
- [16] Liu, T., et al. (2019) *The Deubiquitylase OTUB1 Mediates Ferroptosis via Stabilization of SLC7A11* Cancer Research. 79(8): 1913-1924.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-3037>
- [17] Altun, M., et al. (2015) *The human otubain2-ubiquitin structure provides insights into the cleavage specificity of poly-ubiquitin-linkages* PloS One. 10(1): e0115344.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115344>
- [18] Qian, M., et al. (2021) *Deubiquitinase JOSD2 stabilizes YAP/TAZ to promote cholangiocarcinoma progression* Acta Pharmaceutica Sinica. B. 11(12): 4008-4019.
<https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.04.003>
- [19] Li, J., et al. (2019) *OTUB2 stabilizes U2AF2 to promote the Warburg effect and tumorigenesis via the AKT/mTOR signaling pathway in non-small cell lung cancer* Theranostics. 9(1): 179-195. <https://doi.org/10.7150/thno.29545>
- [20] Yu, S., et al. (2022) *Deubiquitinase OTUB2 exacerbates the progression of colorectal cancer by promoting PKM2 activity and glycolysis* Oncogene. 41(1): 46-56.
<https://doi.org/10.1038/s41388-021-02071-2>
- [21] Kato, K., et al. (2014) *Fine-tuning of DNA damage-dependent ubiquitination by OTUB2 supports the DNA repair pathway choice* Molecular Cell. 53(4): 617-630.
<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.01.030>
- [22] Wu, B., et al. (2022) *The deubiquitinase OTUD1 inhibits colonic inflammation by suppressing RIPK1-mediated NF- κ B signaling* Cellular & Molecular Immunology. 19(2): 276-289.
<https://doi.org/10.1038/s41423-021-00810-9>
- [23] Chen, X., et al. (2021) *OTUD1 Regulates Antifungal Innate Immunity through Deubiquitination of CARD9* Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950). 206(8): 1832-1843.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.2001253>
- [24] Zhang, Z., et al. (2020) *OTUD1 Negatively Regulates Type I IFN Induction by Disrupting Noncanonical Ubiquitination of IRF3* Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950). 204(7): 1904-1918. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1900305>
- [25] Zhang, L., et al. (2018) *Induction of OTUD1 by RNA viruses potently inhibits innate immune responses by promoting degradation of the MAVS/TRAF3/TRAF6 signalosome* PLoS Pathogens. 14(5): e1007067.
<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007067>
- [26] Luo, Q., et al. (2021) *OTUD1 Activates Caspase-Independent and Caspase-Dependent Apoptosis by Promoting AIF Nuclear Translocation and MCL1 Degradation* Advanced Science (Weinheim, Baden-Wurttemberg, Germany). 8(8): 2002874.
<https://doi.org/10.1002/advs.202002874>
- [27] Oikawa, D., et al. (2022) *OTUD1 deubiquitinase regulates NF- κ B- and KEAP1-mediated inflammatory responses and reactive oxygen species-associated cell death pathways* Cell Death & Disease. 13(8): 694.
<https://doi.org/10.1038/s41419-022-05145-5>
- [28] Song, J., et al. (2021) *The deubiquitinase OTUD1 enhances iron transport and potentiates host antitumor immunity* EMBO Reports. 22(2): e51162.
<https://doi.org/10.15252/embr.202051162>

- [29] Schimmack, G., et al. (2017) *YOD1/TRAF6 association balances p62-dependent IL-1 signaling to NF- κ B* ELife. 6. <https://doi.org/10.7554/eLife.22416>
- [30] Papadopoulos, C., et al. (2017) *VCP/p97 cooperates with YOD1, UBXD1 and PLAA to drive clearance of ruptured lysosomes by autophagy* The EMBO Journal. 36(2): 135-150. <https://doi.org/10.15252/embj.201695148>
- [31] Kim, Y., et al. (2017) *Deubiquitinase YOD1 potentiates YAP/TAZ activities through enhancing ITCH stability* Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 114(18): 4691-4696. <https://doi.org/10.1073/pnas.1620306114>
- [32] Zhou, X.-L., et al. (2018) *Targeting YOD1 by RNA Interference Inhibits Proliferation and Migration of Human Oral Keratinocytes through Transforming Growth Factor-3 Signaling Pathway* BioMed Research International. 2018: 6254308. <https://doi.org/10.1155/2018/6254308>
- [33] Yuan, L., et al. (2015) *Deubiquitylase OTUD3 regulates PTEN stability and suppresses tumorigenesis* Nature Cell Biology. 17(9): 1169-1181. <https://doi.org/10.1038/ncb3218>
- [34] Du, T., et al. (2019) *The deubiquitylase OTUD3 stabilizes GRP78 and promotes lung tumorigenesis* Nature Communications. 10(1): 2914. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10824-7>
- [35] Zhang, Z., et al. (2020) *Acetylation-Dependent Deubiquitinase OTUD3 Controls MAVS Activation in Innate Antiviral Immunity* Molecular Cell. 79(2). <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.06.020>
- [36] Wang, M., et al. (2021) *Nicotine-mediated OTUD3 downregulation inhibits VEGF-C mRNA decay to promote lymphatic metastasis of human esophageal cancer* Nature Communications. 12(1): 7006. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27348-8>
- [37] Jaynes, P. W., et al. (2020) *OTUD4 enhances TGF β signalling through regulation of the TGF β receptor complex* Scientific Reports. 10(1): 15725. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72791-0>
- [38] Zhao, Y., et al. (2018) *OTUD4 Is a Phospho-Activated K63 Deubiquitinase that Regulates MyD88-Dependent Signaling* Molecular Cell. 69(3). <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2018.01.009>
- [39] Liu, H., et al. (2020) *OTUD4 alleviates hepatic ischemia-reperfusion injury by suppressing the K63-linked ubiquitination of TRAF6* Biochemical and Biophysical Research Communications. 523(4): 924-930. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.12.114>
- [40] Liuyu, T., et al. (2019) *Induction of OTUD4 by viral infection promotes antiviral responses through deubiquitinating and stabilizing MAVS* Cell Research. 29(1): 67-79. <https://doi.org/10.1038/s41422-018-0107-6>
- [41] Das, R., et al. (2019) *New roles for the de-ubiquitylating enzyme OTUD4 in an RNA-protein network and RNA granules* Journal of Cell Science. 132(12). <https://doi.org/10.1242/jcs.229252>
- [42] Guo, Y., et al. (2021) *OTUD5 promotes innate antiviral and antitumor immunity through deubiquitinating and stabilizing STING* Cellular & Molecular Immunology. 18(8): 1945-1955. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00531-5>
- [43] Li, F., et al. (2019) *The deubiquitinase OTUD5 regulates Ku80 stability and non-homologous end joining* Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS. 76(19): 3861-3873. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03094-5>
- [44] Park, S.-Y., et al. (2015) *Deubiquitinase OTUD5 mediates the sequential activation of PDCD5 and p53 in response to genotoxic stress* Cancer Letters. 357(1): 419-427. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2014.12.005>
- [45] de Vivo, A., et al. (2019) *The OTUD5-UBR5 complex regulates FACT-mediated transcription at damaged chromatin* Nucleic Acids Research. 47(2): 729-746. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1219>
- [46] Cho, J. H., et al. (2021) *Deubiquitinase OTUD5 is a positive regulator of mTORC1 and mTORC2 signaling pathways* Cell Death and Differentiation. 28(3): 900-914. <https://doi.org/10.1038/s41418-020-00649-z>
- [47] Zhang, Y., et al. (2021) *OTUD5-mediated deubiquitination of YAP in macrophage promotes M2 phenotype polarization and favors triple-negative breast cancer progression* Cancer Letters. 504: 104-115. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.02.003>
- [48] Dinallo, V., et al. (2022) *The Deubiquitinating Enzyme OTUD5 Sustains Inflammatory Cytokine Response in Inflammatory Bowel Disease* Journal of Crohn's & Colitis. 16(1): 122-132. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab121>
- [49] Li, X., et al. (2022) *Mechanism of OTUD5 in non-small cell lung cancer cell proliferation, invasion, and migration* Bosnian Journal of Basic Medical Sciences. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2022.7206>
- [50] Shi, L., et al. (2020) *Deubiquitinase OTUD6A promotes proliferation of cancer cells via regulating Drp1 stability and mitochondrial fission* Molecular Oncology. 14(12): 3169-3183. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12825>
- [51] Kim, H. J. and J. Kim (2021) *OTUD6A Is an Aurora Kinase A-Specific Deubiquitinase* International Journal of Molecular Sciences. 22(4). <https://doi.org/10.3390/ijms22041936>

- [52] Zhao, Y., et al. (2022) *Deubiquitinase OTUD6A promotes breast cancer progression by increasing TopBP1 stability and rendering tumor cells resistant to DNA-damaging therapy* Cell Death and Differentiation. <https://doi.org/10.1038/s41418-022-01036-6>
- [53] Liu, X., et al. (2020) *Deubiquitylase OTUD6B Governs pVHL Stability in an Enzyme-Independent Manner and Suppresses Hepatocellular Carcinoma Metastasis* Advanced Science (Weinheim, Baden-Wurttemberg, Germany). 7(8): 1902040. <https://doi.org/10.1002/advs.201902040>
- [54] Takata, M., et al. (2019) *OTUD6B-AS1 Might Be a Novel Regulator of Apoptosis in Systemic Sclerosis* Frontiers In Immunology. 10: 1100. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01100>
- [55] Wang, Z., et al. (2020) *OTUD6B-AS1 Inhibits Viability, Migration, and Invasion of Thyroid Carcinoma by Targeting miR-183-5p and miR-21* Frontiers In Endocrinology. 11: 136. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00136>
- [56] Zhou, Z., et al. (2021) *Zebrafish otud6b Negatively Regulates Antiviral Responses by Suppressing K63-Linked Ubiquitination of irf3 and irf7* Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950). 207(1): 244-256. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000891>
- [57] Averbek, N., et al. (2008) *Alg13p, the catalytic subunit of the endoplasmic reticulum UDP-GlcNAc glycosyltransferase, is a target for proteasomal degradation* Molecular Biology of the Cell. 19(5): 2169-2178. <https://doi.org/10.1091/mbc.E07-10-1077>
- [58] Enesa, K. and P. Evans (2014) *The biology of A20-like molecules* Advances In Experimental Medicine and Biology. 809: 33-48
- [59] Duy, P. N., et al. (2019) *Regulation of NF- κ B- and STAT1-mediated plasmacytoid dendritic cell functions by A20* PloS One. 14(9): e0222697. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222697>
- [60] Mooney, E. C. and S. E. Sahingur (2021) *The Ubiquitin System and A20: Implications in Health and Disease* Journal of Dental Research. 100(1): 10-20. <https://doi.org/10.1177/0022034520949486>
- [61] Martens, A. and G. van Loo (2020) *A20 at the Crossroads of Cell Death, Inflammation, and Autoimmunity* Cold Spring Harbor Perspectives In Biology. 12(1). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a036418>
- [62] Hu, H., et al. (2013) *OTUD7B controls non-canonical NF- κ B activation through deubiquitination of TRAF3* Nature. 494(7437): 371-374. <https://doi.org/10.1038/nature11831>
- [63] Zhang, J., et al. (2022) *OTUD7B (Cezanne) ameliorates fibrosis after myocardial infarction via FAK-ERK/P38 MAPK signaling pathway* Archives of Biochemistry and Biophysics. 724: 109266. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2022.109266>
- [64] Hu, H., et al. (2016) *Otud7b facilitates T cell activation and inflammatory responses by regulating Zap70 ubiquitination* The Journal of Experimental Medicine. 213(3): 399-414. <https://doi.org/10.1084/jem.20151426>
- [65] Bremm, A., et al. (2014) *Cezanne (OTUD7B) regulates HIF-1 α homeostasis in a proteasome-independent manner* EMBO Reports. 15(12): 1268-1277. <https://doi.org/10.15252/embr.201438850>
- [66] Cui, C.-P., et al. (2018) *Dynamic ubiquitylation of Sox2 regulates proteostasis and governs neural progenitor cell differentiation* Nature Communications. 9(1): 4648. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07025-z>
- [67] Xu, Z., et al. (2014) *Snail1-dependent transcriptional repression of Cezanne2 in hepatocellular carcinoma* Oncogene. 33(22): 2836-2845. <https://doi.org/10.1038/onc.2013.243>
- [68] Wu, X., et al. (2019) *Crosstalk between Lys63- and Lys11-polyubiquitin signaling at DNA damage sites is driven by Cezanne* Genes & Development. 33(23-24): 1702-1717. <https://doi.org/10.1101/gad.332395.119>
- [69] Jin, J., et al. (2016) *Epigenetic regulation of the expression of Il12 and Il23 and autoimmune inflammation by the deubiquitinase Trabid* Nature Immunology. 17(3): 259-268. <https://doi.org/10.1038/ni.3347>
- [70] Zhu, Y., et al. (2019) *Trabid inhibits hepatocellular carcinoma growth and metastasis by cleaving RNF8-induced K63 ubiquitination of Twist1* Cell Death and Differentiation. 26(2): 306-320. <https://doi.org/10.1038/s41418-018-0119-2>
- [71] Chen, Y.-H., et al. (2021) *VPS34 K29/K48 branched ubiquitination governed by UBE3C and TRABID regulates autophagy, proteostasis and liver metabolism* Nature Communications. 12(1): 1322. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21715-1>
- [72] Zhang, X., H. Zhang, and Y. Wang (2014) *Phosphorylation regulates VCIP135 function in Golgi membrane fusion during the cell cycle* Journal of Cell Science. 127(Pt 1): 172-181. <https://doi.org/10.1242/jcs.134668>
- [73] Totsukawa, G., et al. (2011) *VCIP135 deubiquitinase and its binding protein, WAC, in p97ATPase-mediated membrane fusion* The EMBO Journal. 30(17): 3581-3593. <https://doi.org/10.1038/emboj.2011.260>
- [74] Verboom, L., E. Hoste, and G. van Loo (2021) *OTULIN in NF- κ B signaling, cell death, and disease* Trends In Immunology. 42(7): 590-603. <https://doi.org/10.1016/j.it.2021.05.003>

- [75] Chu, Y., et al. (2021) *LUBAC and OTULIN regulate autophagy initiation and maturation by mediating the linear ubiquitination and the stabilization of ATG13* Autophagy. 17(7): 1684-1699. <https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1781393>
- [76] Heger, K., et al. (2018) *OTULIN limits cell death and inflammation by deubiquitinating LUBAC* Nature. 559(7712): 120-124. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0256-2>
- [77] Schünke, H., et al. (2021) *OTULIN inhibits RIPK1-mediated keratinocyte necroptosis to prevent skin inflammation in mice* Nature Communications. 12(1): 5912. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25945-1>
- [78] Luo, Z., et al. (2021) *Exosomal OTULIN from M2 macrophages promotes the recovery of spinal cord injuries via stimulating Wnt/ β -catenin pathway-mediated vascular regeneration* Acta Biomaterialia. 136: 519-532. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.09.026>
- [79] Piao, S., et al. (2017) *Ovarian tumor domain-containing protein 1 deubiquitinates and stabilizes p53* Cellular Signalling. 33: 22-29. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2017.02.011>
- [80] Pu, Q., et al. (2020) *Tumor suppressor OTUD3 induces growth inhibition and apoptosis by directly deubiquitinating and stabilizing p53 in invasive breast carcinoma cells* BMC Cancer. 20(1): 583. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07069-9>
- [81] Wu, Z., et al. (2019) *OTU deubiquitinase 4 is silenced and radiosensitizes non-small cell lung cancer cells via inhibiting DNA repair* Cancer Cell Int. 19: 99. <https://doi.org/10.1186/s12935-019-0816-z>
- [82] Luo, J., et al. (2013) *OTUD5 regulates p53 stability by deubiquitinating p53* PLoS One. 8(10): e77682. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077682>
- [83] Harhaj, E. W. and V. M. Dixit (2011) *Deubiquitinases in the regulation of NF- κ B signaling* Cell Research. 21(1): 22-39. <https://doi.org/10.1038/cr.2010.166>
- [84] González-Navajas, J. M., et al. (2010) *Interleukin 1 receptor signaling regulates DUBA expression and facilitates Toll-like receptor 9-driven antiinflammatory cytokine production* The Journal of Experimental Medicine. 207(13): 2799-2807. <https://doi.org/10.1084/jem.20101326>
- [85] McNally, R. S., et al. (2011) *DJ-1 enhances cell survival through the binding of Cezanne, a negative regulator of NF- κ B* The Journal of Biological Chemistry. 286(6): 4098-4106. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.147371>
- [86] Harhaj, E. W. and V. M. Dixit (2012) *Regulation of NF- κ B by deubiquitinases* Immunological Reviews. 246(1): 107-124. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2012.01100.x>
- [87] Wertz, I. E., et al. (2004) *De-ubiquitination and ubiquitin ligase domains of A20 downregulate NF- κ B signalling* Nature. 430(7000): 694-699
- [88] Takiuchi, T., et al. (2014) *Suppression of LUBAC-mediated linear ubiquitination by a specific interaction between LUBAC and the deubiquitinases CYLD and OTULIN* Genes To Cells: Devoted To Molecular & Cellular Mechanisms. 19(3): 254-272. <https://doi.org/10.1111/gtc.12128>
- [89] Nakamura, B. N., et al. (2018) *A20 regulates canonical wnt-signaling through an interaction with RIPK4* PLoS One. 13(5): e0195893. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195893>
- [90] Wang, W. and Z. H. Wu (2020) *OTULIN couples WNT signaling to resistance in triple-negative breast cancer* Mol Cell Oncol. 7(6): 1825904. <https://doi.org/10.1080/23723556.2020.1825904>
- [91] Yin, F., et al. (2019) *Effect of Deubiquitinase Ovarian Tumor Domain-Containing Protein 5 (OTUD5) on Radiosensitivity of Cervical Cancer by Regulating the Ubiquitination of Akt and its Mechanism* Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research. 25: 3469-3475. <https://doi.org/10.12659/MSM.912904>
- [92] Shi, Y., et al. (2021) *The dual roles of A20 in cancer* Cancer Letters. 511: 26-35. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.04.017>
- [93] Liu, W., et al. (2022) *OTUD1 stabilizes PTEN to inhibit the PI3K/AKT and TNF- α /NF- κ B signaling pathways and sensitize ccRCC to TKIs* International Journal of Biological Sciences. 18(4): 1401-1414. <https://doi.org/10.7150/ijbs.68980>
- [94] Lee, J., et al. (2018) *Genome-wide association analysis identifies multiple loci associated with kidney disease-related traits in Korean populations* PLoS One. 13(3): e0194044. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194044>
- [95] Huijun, W., et al. (2005) *Ex vivo transfer of the decorin gene into rat glomerulus via a mesangial cell vector suppressed extracellular matrix accumulation in experimental glomerulonephritis* Experimental and Molecular Pathology. 78(1): 17-24
- [96] Zhang, Y., et al. (2012) *OTUB1 overexpression in mesangial cells is a novel regulator in the pathogenesis of glomerulonephritis through the decrease of DCN level* PLoS One. 7(1): e29654. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029654>
- [97] 梁雅灵, et al. (2016) *去泛素化酶 A20 在糖尿病肾病大鼠肾脏及脂多糖诱导的系膜细胞中的表达及变化* 天津医药. 44(4): 444-448. <https://doi.org/10.11958/20150120>

- [98] Linkermann, A., et al. (2014) *Regulated cell death in AKI* J Am Soc Nephrol. 25(12): 2689-701. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014030262>
- [99] 王涛, et al. (2022) 去泛素化酶OTUD6B 截短体小鼠模型构建及表型初步分析 军事医学. 46(5): 355-360, 384. <https://doi.org/10.7644/j.issn.1674-9960.2022.05.007>
- [100] Xu, L., et al. (2017) *Silencing of OTUB1 inhibits migration of human glioma cells in vitro* Neuropathology: Official Journal of the Japanese Society of Neuropathology. 37(3): 217-226. <https://doi.org/10.1111/neup.12366>
- [101] Wang, P., et al. (2017) *Tau interactome mapping based identification of Otub1 as Tau deubiquitinase involved in accumulation of pathological Tau forms in vitro and in vivo* Acta Neuropathologica. 133(5): 731-749. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1663-9>
- [102] 贾凤菊, 铁调节蛋白IRP2 的去泛素化酶 OTUD3 鉴定及其在帕金森病黑质铁聚积中的作用研究. 2018, 青岛大学
- [103] Voet, S., et al. (2018) *A20 critically controls microglia activation and inhibits inflammasome-dependent neuroinflammation* Nature Communications. 9(1): 2036. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04376-5>
- [104] Mohebiany, A. N., et al. (2020) *Microglial A20 Protects the Brain from CD8 T-Cell-Mediated Immunopathology* Cell Reports. 30(5). <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.12.097>
- [105] Bao, Z., et al. (2019) *Silencing of A20 Aggravates Neuronal Death and Inflammation After Traumatic Brain Injury: A Potential Trigger of Necroptosis* Frontiers In Molecular Neuroscience. 12: 222. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00222>
- [106] Longo, C. R., et al. (2003) *A20 protects from CD40-CD40 ligand-mediated endothelial cell activation and apoptosis* Circulation. 108(9): 1113-1118
- [107] Qin, M., et al. (2017) *Ginsenoside F1 Ameliorates Endothelial Cell Inflammatory Injury and Prevents Atherosclerosis in Mice through A20-Mediated Suppression of NF- κ B Signaling* Frontiers In Pharmacology. 8: 953. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00953>
- [108] Li, Y., et al. (2019) *Preventing abnormal NF- κ B activation and autoimmunity by Otub1-mediated p100 stabilization* Cell Research. 29(6): 474-485. <https://doi.org/10.1038/s41422-019-0174-3>
- [109] Graham, R. R., et al. (2008) *Genetic variants near TNFAIP3 on 6q23 are associated with systemic lupus erythematosus* Nature Genetics. 40(9): 1059-1061. <https://doi.org/10.1038/ng.200>
- [110] Thomson, W., et al. (2007) *Rheumatoid arthritis association at 6q23* Nature Genetics. 39(12): 1431-1433
- [111] De Jager, P. L., et al. (2009) *Meta-analysis of genome scans and replication identify CD6, IRF8 and TNFRSF1A as new multiple sclerosis susceptibility loci* Nature Genetics. 41(7): 776-782. <https://doi.org/10.1038/ng.401>
- [112] Vande Walle, L., et al. (2014) *Negative regulation of the NLRP3 inflammasome by A20 protects against arthritis* Nature. 512(7512): 69-73. <https://doi.org/10.1038/nature13322>
- [113] Schlüter, D., et al. (2022) *Ovarian tumor domain proteases in pathogen infection* Trends In Microbiology. 30(1): 22-33. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2021.04.002>
- [114] Wang, S., et al. (2021) *DDIT3 Targets Innate Immunity via the DDIT3-OTUD1-MAVS Pathway To Promote Bovine Viral Diarrhea Virus Replication* J Virol. 95(6). <https://doi.org/10.1128/JVI.02351-20>
- [115] Su, Y., et al. (2018) *The Superimposed Deubiquitination Effect of OTULIN and Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus (PRRSV) Nsp11 Promotes Multiplication of PRRSV* Journal of Virology. 92(9). <https://doi.org/10.1128/JVI.00175-18>
- [116] Lim, M. C. C., et al. (2017) *Pathogen-induced ubiquitin-editing enzyme A20 bifunctionally shuts off NF- κ B and caspase-8-dependent apoptotic cell death* Cell Death and Differentiation. 24(9): 1621-1631. <https://doi.org/10.1038/cdd.2017.89>
- [117] Uddin, M., et al. (2018) *OTUD7A Regulates Neurodevelopmental Phenotypes in the 15q13.3 Microdeletion Syndrome* American Journal of Human Genetics. 102(2): 278-295. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.01.006>
- [118] van Wijk, S. J. L., et al. (2017) *Linear ubiquitination of cytosolic Salmonella Typhimurium activates NF- κ B and restricts bacterial proliferation* Nature Microbiology. 2: 17066. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2017.66>
- [119] Liang, J., et al. (2020) *The Ubiquitin-Modifying Enzyme A20 Terminates C-Type Lectin Receptor Signals and Is a Suppressor of Host Defense against Systemic Fungal Infection* Infection and Immunity. 88(9). <https://doi.org/10.1128/IAI.00048-20>
- [120] Nag, D. K. and D. Finley (2012) *A small-molecule inhibitor of deubiquitinating enzyme USP14 inhibits Dengue virus replication* Virus Research. 165(1): 103-106. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2012.01.009>
- [121] Setz, C., et al. (2017) *Inhibitors of Deubiquitinating Enzymes Block HIV-1 Replication and Augment the Presentation of Gag-Derived MHC-I Epitopes* Viruses. 9(8). <https://doi.org/10.3390/v9080222>
- [122] Cai, J., et al. (2019) *PLGA nanoparticle-based docetaxel/LY294002 drug delivery system enhances antitumor activities against gastric cancer* Journal of Biomaterials Applications. 33(10): 1394-1406. <https://doi.org/10.1177/0885328219837683>