

K63泛素化修饰在胃癌中的研究进展

陈贇琪 张鹏善 黄陈*

(上海交通大学医学院附属第一人民医院胃肠外科, 上海 200080)

摘要 K63泛素化修饰作为一种重要的蛋白质翻译后修饰方式, 参与调控多种细胞过程, 且与包括癌症在内的各种人类疾病密切相关。胃癌是我国发病率前三的恶性肿瘤之一。该文介绍了K63泛素化修饰的形成及E2/E3酶和去泛素化酶等的调控机制, 并探讨其在胃癌的发生发展中的重要作用。它通过调节细胞增殖迁移、自噬代谢重编程、DNA损伤应答、蛋白酶体降解及免疫响应、炎症调节等生物学过程, 影响胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力。该文总结了参与K63相关泛素化与去泛素化蛋白及K63泛素化修饰对胃癌的调控进展, 为胃癌潜在的诊断和治疗靶点提供了参考。

关键词 泛素化; K63泛素化; 胃癌; 蛋白质翻译后修饰; E3连接酶; 去泛素化酶

Advances in the Research of K63 Ubiquitination in Gastric Cancer

CHEN Yunqi, ZHANG Pengshan, HUANG Chen*

(Department of Gastrointestinal Surgery, General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200080, China)

Abstract K63-linked ubiquitination is an important post-translational protein modification that plays a crucial role in regulating various cellular processes. It is also involved in several human diseases, including cancer. Gastric cancer is one of the three most prevalent malignant tumors in China. This review discusses the formation of K63 ubiquitination and the regulatory mechanisms of E2 enzymes, E3 ligases, and deubiquitinases. This review also explores the significant role of K63 ubiquitination in the development and progression of gastric cancer. K63-linked ubiquitination modulates biological processes, such as cell proliferation and migration, autophagy regulation, metabolic reprogramming, DNA damage response, proteasomal degradation, immune response, and inflammation modulation. These processes affect the proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells. Research on K63-linked ubiquitination has provided potential diagnostic and therapeutic targets for gastric cancer. This review summarizes progress on K63-related ubiquitinating and deubiquitinating proteins and how K63 ubiquitination regulates gastric cancer. This information can be used to identify potential diagnostic and therapeutic targets for gastric cancer.

Keywords ubiquitination; K63 ubiquitination; gastric cancer; protein post-translational modification; E3 ligases; deubiquitinases

蛋白质翻译后修饰(post-translational modification, PTM)是细胞调节蛋白质功能的重要机制, 通过在特定氨基酸残基上添加或去除特定的化学基团来改变蛋白质的物理化学特性, 从而调节它们的活性与稳定性,

影响与其他分子的相互作用, 增加蛋白质组的功能多样性。这些修饰包括泛素化、磷酸化、糖基化、乙酰化、甲基化等。其中, 泛素化(ubiquitination)是一种高度动态且精细调控的修饰方式, 在细胞内蛋白质

收稿日期: 2025-07-14

接受日期: 2025-09-30

国家自然科学基金(批准号: 82203751、82472921)资助的课题

*通信作者。Tel: 021-63240090, E-mail: richard-hc@hotmail.com

Received: July 14, 2025

Accepted: September 30, 2025

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.82203751, 82472921)

*Corresponding author. Tel: +86-21-63240090, E-mail: richard-hc@hotmail.com

稳态维持及信号转导过程中发挥关键作用。

泛素(ubiquitin, Ub)是一种由76个氨基酸组成的序列高度保守的小分子蛋白质。泛素化即泛素在一系列泛素连接酶的催化下共价结合至靶蛋白赖氨酸残基的过程。泛素化的生理功能包括调控蛋白质降解、蛋白质定位和转运、蛋白质-蛋白质相互作用、细胞吞噬、自噬、细胞周期与凋亡、炎症信号转导、DNA损伤修复等。因此,泛素系统成分的任何功能性突变或异常表达都可能导致多种疾病,包括癌症、神经退行性疾病、适应性和先天性免疫相关疾病等^[1-2]。泛素可以通过其7个赖氨酸残基中的任何一个(Lys6、Lys11、Lys27、Lys29、Lys33、Lys48和Lys63)或Met1与另一个泛素结合,根据不同的结合形式,可分为单泛素化、多单泛素化、同型多聚泛素化、异型多聚泛素化等(图1)^[3-4]。K63即位于泛素蛋白上63位的赖氨酸残基,K63相关泛素化已成为一种重要的调节机制,在细胞生理学和病理学中具有多种作用。首个被阐明作用的K48泛素化主要靶向被蛋白酶体降解的蛋白质,而与K48等其他赖氨酸残基的泛素化相比,K63连接的泛素化修饰可以对蛋白质的功能和细胞内的相互作用产生不同的影响,更多参与包括信号转导、自噬、胞吞作用、DNA修复和免疫反应等各种细胞过程^[5-6]。此外,K63连接的泛素化与癌症、神经退行性疾病和炎症等疾病的发生和发展有关。

1 K63泛素化的形成及调控机制

K63泛素化的形成涉及到一系列由特定酶介导的酶促反应。当E1泛素激活酶以ATP依赖性方式激活泛素分子形成硫酯键后,泛素将转移至E2泛素结合酶的半胱氨酸活性位点,随后在E3泛素连接酶的催化下转移到靶蛋白底物上的特定赖氨酸残基上。其中一个泛素分子的COOH末端与另一个目标蛋白的K63赖氨酸残基共价连接,即形成K63连接的泛素链^[4]。这一形成过程受到多种因素的调节,其中关键的几类调控元件包括E2泛素结合酶、E3泛素连接酶、去泛素化酶(deubiquitinases, DUBs)和泛素结合蛋白等^[7]。越来越多的证据表明,K63泛素链的形成不仅取决于E2/E3的相互作用,还取决于E3和DUB之间的复合物或底物及受体。

1.1 E2泛素结合酶与E3泛素连接酶

Ubc13是负责K63连接的泛素链形成的主要E2

结合酶,协同两种非催化性E2样伙伴蛋白Mms2或Uev1A与E3连接酶相互作用,前者参与细胞核K63泛素链形成,后者参与细胞质泛素化,共同促进泛素链从E2转移至底物^[8]。例如,UBE2V1作为E2泛素连接酶,在高糖培养的肾小管上皮细胞中可介导UHRF2转录的上调,并可促进UHRF2中K63的泛素化^[9]。

E3泛素连接酶根据结构域不同,目前主流分为三大类:RING型、HECT型和RBR型^[10]。RING型E3连接酶以RING结构域为特征,作为桥梁将E2携带的泛素直接转移到底物,自身不形成硫酯键;而HECT结构域通过中间硫酯键传递泛素,根据N-端结构差异,HECT型E3酶又可分为Nedd4家族、HERC家族和其他HECT家族。RBR型结合RING与HECT机制,包含RING1-IBR-RING2结构域,直接催化泛素转移(图2)。

目前研究发现多种E3酶可与Ubc13发生互作,其中几种特异性催化K63连接的包括TRAF蛋白、TRIM蛋白、RNF蛋白、cIAP蛋白等^[11-12],并介导下游重要信号通路。TRAF家族蛋白介导NF- κ B,通路激活的经典模式,如TRAF6可催化生成K63多聚泛素链,作为信号支架招募并激活TGF- β 激活激酶1(TGF beta-activated kinase 1, TAK1),进而活化IKK复合物,最终导致NF- κ B的激活^[13]。E3连接酶RNF126则作用于IKK复合物的关键亚基IKK γ ,通过介导其K63位泛素化,直接促进NF- κ B信号的活化与下游炎症因子的产生^[14]。同时,TRIM15扮演了关键的负向调节角色。研究表明,K63连接的TAK1泛素化是TNF- α 诱导NF- κ B激活的必要条件^[15-16]。TNF- α 能够上调TRIM15的表达,后者与TAK1直接相互作用。TRIM15通过其PRY/SPRY结构域促进TAK1上K63泛素链的周转,抑制TAK1活性,从而削弱并终止NF- κ B信号^[17-18]。综上所述,E3连接酶通过调控靶蛋白的泛素化过程,在激活并调控NF- κ B等关键信号通路中起到作用,进而影响细胞的多种生理过程。

1.2 去泛素化酶

去泛素化酶在泛素化过程中起着关键作用,将泛素链在靶底物蛋白激活或破坏后进行回收。目前鉴别出的100多种去泛素化酶根据序列同源性和反应类型可分为八类:泛素羧基端水解酶(ubiquitin C-terminal hydrolases, UCHs)、泛素特异性加工蛋

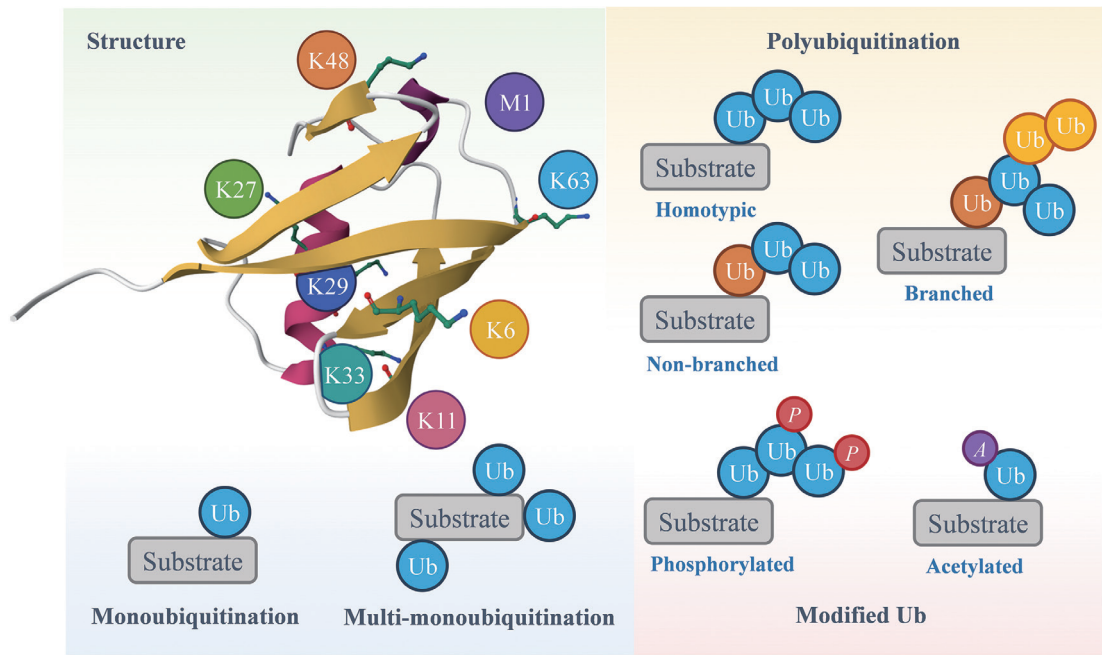


图1 泛素结构特征与不同泛素链连接类型(根据参考文献[39]修改)

Fig.1 Structural features of ubiquitin and variety of ubiquitin chains (modified from the reference [39])

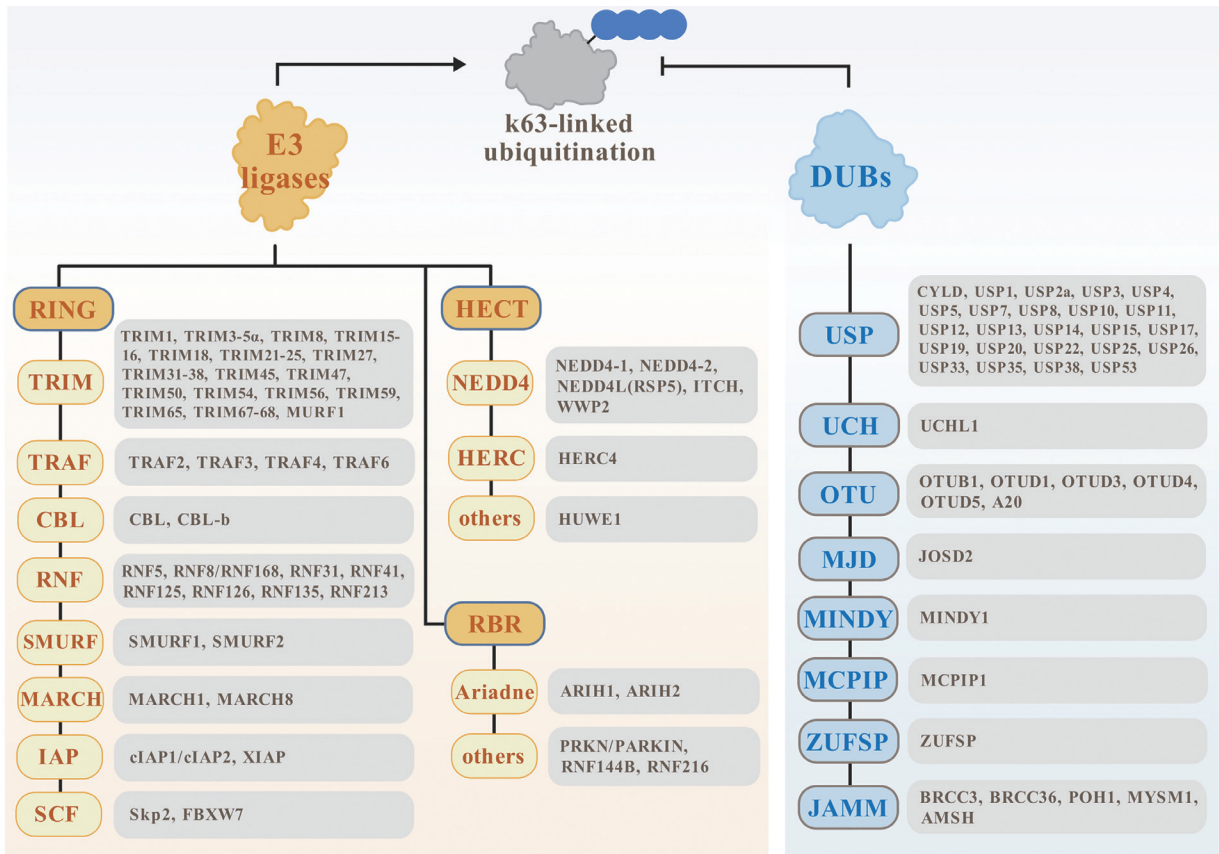


图2 参与形成K63泛素连接的E3连接酶和去泛素化酶分类(根据参考文献[40]修改)

Fig.2 Classification of E3 ligases and deubiquitinases involved in K63 ubiquitination (modified from the reference [40])

白酶(ubiquitin-specific proteases, USPs)、Machado-Joseph病相关蛋白酶(Machado-Joseph disease domain proteases, MJDs)、卵巢肿瘤蛋白酶(ovarian tumor proteases, OTUs)、单核细胞趋化蛋白诱导蛋白(monocyte chemoattractant protein-induced proteins, MCPiPs)、与含Ub的新DUB家族相互作用基序(motif interacting with ubiquitin-containing novel DUB family, MINDYs)、具有UFM1特异性肽酶结构域蛋白的锌指蛋白(zinc finger with UFM1-specific peptidase domain protein, ZUFSP)和JAB1/MPN/Mov34金属酶(JAB1/MPN/Mov34 metalloenzymes, JAMMs)^[19]。

诸多研究表明去泛素化酶参与逆转K63泛素链结合,并通过泛素-蛋白酶体系统回收泛素分子(图2)。如肿瘤抑制因子CYLD通过去除TAK1的K63连接的多聚泛素链,减弱TAK1信号的传递,从而阻断TAK1介导的JNK-p38级联激活^[20]。

OTU家族中的一些成员如OTUD5,具有水解K63连接泛素链的能力,通过其活性位点C224在K158位点使K63连接的TAK1去泛素化,从而阻止TAK1的磷酸化,减少足细胞中的下游炎症反应^[21-22]。OTUB1通过特异性地去除E2泛素结合酶Ubc13上的K48连接多聚泛素链,拮抗其蛋白酶体依赖性降解,从而稳定了Ubc13的蛋白水平。这一稳定作用间接增强了Ubc13介导的下游IRAK1和TRAF6的K63连接泛素化修饰,激活了NF- κ B信号通路^[23]。

USP4通过与TAK1、TRAF6和IRF3相互作用,特异性地移除其K63泛素链,抑制这些底物分子的激活,从而对TLR/IL-1R介导的NF- κ B以及PRR介导的IRF3/IFN等多条先天性免疫信号通路起到了关键的负向调控作用^[24-25]。

此外,在几种PRR信号通路中,A20(又名TNFAIP3)与特异性衔接蛋白相互作用,并通过去除或抑制TRAF6、RIP1和RIP2的K63连接多泛素化以防止NF- κ B激活,从而限制PRR通路的促炎作用^[26-27]。A20还可以通过阻断E3酶与E2酶之间的相互作用来阻止聚泛素链合成^[11]。综上所述,这些DUB在调节K63连接泛素化的信号转导途径中发挥着核心作用,对正常和致病细胞过程都具有重要影响。

1.3 与其他翻译后修饰的交叉调控

K63泛素化修饰与其他类型的泛素化修饰之间存在复杂的交互作用,通过多种机制共同调控蛋白质的命运和细胞信号通路。

K48链介导降解信号,而K63链主导信号转导功能,二者能够相互转换以达成功能上的精细化控制。同时,K63与K48可共同形成泛素化支链,赋予细胞在蛋白质稳定性与信号调控之间的调节能力。E3泛素连接酶HUWE1在TRAF6形成的K63链上产生K48分枝,该K48-K63链能够被TAB2识别,但保护K63连接免受CYLD介导的去泛素化,正向调节IL-1 β 介导的NF- κ B通路^[28]。TRIM26通过环结构域直接与GPX4相互作用,催化GPX4在K107和K117处的泛素化,促进GPX4从K48到K63的多泛素化转变,从而增强GPX4蛋白质的稳定性^[29]。TRIM56-ATR复合物的解离涉及USP5介导的去泛素化和TRIM25介导的E3连接酶活性,二者驱动ATR蛋白由稳定的K63连接向促进降解的K48连接转换,从而通过泛素-蛋白酶体途径加速蛋白水解,并最终引起椎间盘的炎症性退变^[30]。这充分体现了K63与K48泛素化交互作用对蛋白质命运的精准调控。

在溶酶体损伤应答中,M1线性泛素链的沉积依赖于预先形成的K63泛素链作为招募平台,二者共同构成的混合信号是激活下游NF- κ B免疫通路的必要条件^[31]。TRIAD3A(RNF216)通过催化形成独特的K11/K63异构型多聚泛素链,以诱导液-液相分离(liquid-liquid phase separation, LLPS),进而浓缩可溶性单体Tau蛋白并促其向纤维状聚集体发生相变,最终介导此复合物经由自噬-溶酶体途径进行降解^[32]。E3连接酶CHIP通过在STX17协同构建K27与K63连接的非降解性泛素支架,增强STX17与VAMP8的相互作用,进而促进SNARE复合物的组装与脂肪自噬功能,最终在非酒精性脂肪肝病的病理进程中发挥关键的保护性作用^[33]。

这种修饰间的交互作用不仅局限于泛素链内部,还广泛涉及甲基化、磷酸化等多种翻译后修饰的相互调节。例如,Akt的K64甲基化是引发K63相关泛素化和Akt激活的重要前提。SETDB1介导的Akt的K64甲基化作为招募组蛋白去甲基化酶JMJD2A的支架,进而将Akt的E3连接酶(如TRAF6和Skp2-SCF)带到Akt复合物中^[34]。这一过程促进了Akt的K63相关泛素化,以及生长因子刺激后细胞膜的募集和激活,从而在肿瘤发生中起到重要作用。炎症抑制因子SLAMF7是一种Ig样受体,通过与SHIP1和TRAF6相互作用,并利用其胞内结构域 and SHIP1磷酸酶结构域内的酪氨酸磷酸化位点,来

抑制 TRAF6 的 K63 泛素化^[35]。这些磷酸化位点对 SLAMF7、SHIP1 和 TRAF6 之间的相互作用以及 SLAMF7 介导的细胞因子产生的调节至关重要。

某些衔接蛋白通过桥接 E3 连接酶与其底物之间的相互作用来帮助调节 K63 泛素化的特异性和效率。这些蛋白质通常在受体激活后被招募到信号复合物中,并有助于下游信号的传播。NF- κ B 必需调节剂 NEMO 能够被招募到受体复合物以响应炎症细胞因子,有助于通过 K63 多聚泛素化激活 I κ B 激酶 (inhibitor of kappa B kinase, IKK),进而激活下游通路^[36]。

K63 泛素化的调节涉及多种蛋白及信号通路,共同调控许多细胞过程。调节 K63 泛素化的能力对于维持细胞稳态和响应环境信号至关重要,而了解 K63 泛素化的调节机制可以深入了解疾病机制,特别是恶性肿瘤相关疾病。

2 胃癌中的 K63 相关泛素化修饰

根据国际癌症研究机构 (International Agency for Research on Cancer, IARC) 的最新估计,2022 年全球胃癌发病率及死亡率均位居恶性肿瘤前五位^[37];而在我国,国家癌症中心发布的数据显示,胃癌的

年发病人数逾 35 万,死亡率逾 26 万,分别位列恶性肿瘤第五和第三位^[38]。我国作为癌症大国,胃癌已经成为威胁居民健康的主要挑战之一。K63 连接的泛素化作为一种非降解性的翻译后修饰,能够作为信号支架在蛋白复合物组装和信号通路激活中发挥核心作用。同时,其在胃癌发生发展进程中的复杂功能正日益受到关注 (图 3)。一方面,它作为细胞内信号转导的关键节点,直接调控肿瘤细胞的增殖迁移、自噬、代谢重编程、基因组与蛋白稳态等过程;另一方面,它也深刻影响肿瘤免疫微环境,参与先天免疫和适应性免疫的多种受体对信号转导的调节,决定抗肿瘤免疫应答的最终走向。了解这些机制为针对 K63 泛素化治疗或预防胃癌进展的治疗干预开辟了潜在途径。

2.1 肿瘤细胞内在生物学过程

2.1.1 细胞增殖迁移 三联基序家族蛋白 TRIM54 作为一种 E3 连接酶,在胃癌细胞中显著增强了自身及细丝蛋白 C (Filamin-C, FLNC) 的 K63 泛素化水平,进而促进了 FLNC 的降解。TRIM54 在 GC 组织和细胞中呈现上调趋势,且其高表达水平与 GC 患者的较短总生存期相关。TRIM54 的过表达对胃癌细胞的增殖、迁移及侵袭具有正向促进作用,而过表达

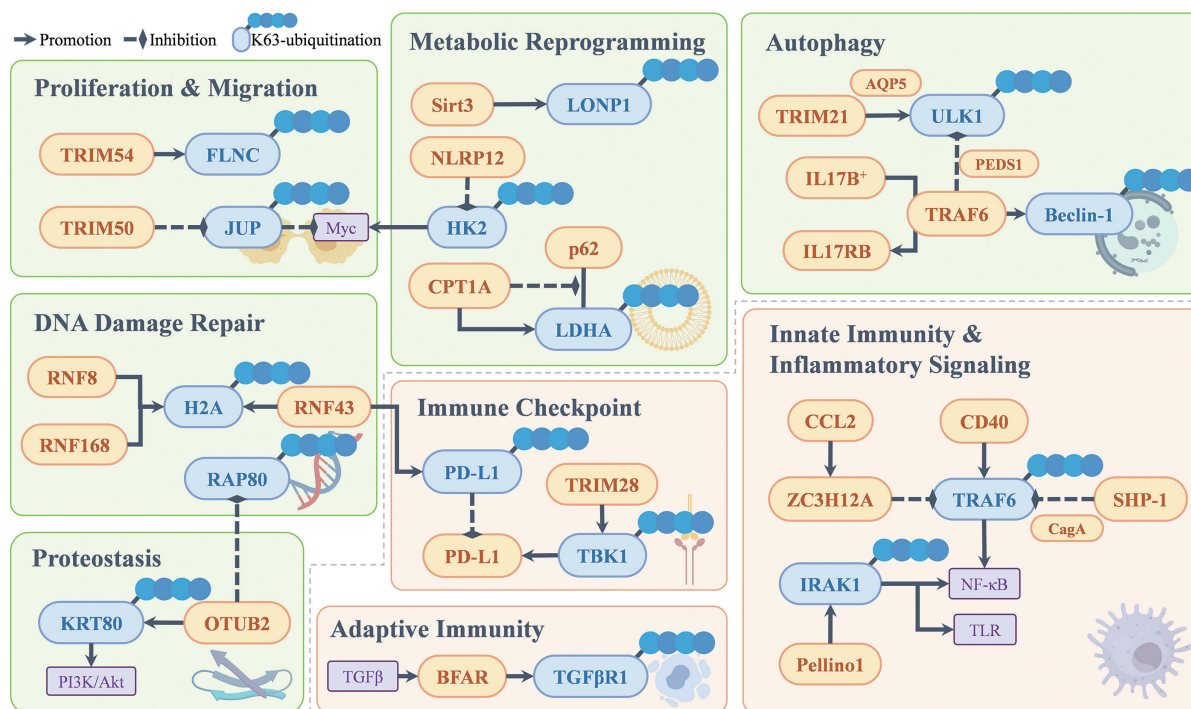


图3 K63泛素化修饰调控胃癌的机制

Fig.3 Mechanism of K63-linked ubiquitination in gastric cancer

FLNC可通过TRIM54的介导抑制GC的进展,揭示了TRIM54在GC发展中的潜在功能影响^[41]。

TRIM50在胃癌组织中表达下调,通过Myc信号通路抑制胃癌细胞增殖和迁移。具体机制为,其SPRY结构域靶向JUP的K57位点进行K63连接的泛素化,从而抑制JUP核易位,并以此抑制胃癌中Myc信号转导的激活^[42]。

2.1.2 自噬 自噬与癌症关系复杂,在不同情况下分别具有抑癌和促癌功能^[43]。一般而言,作为细胞的生存机制,自噬通过清除受损或有毒成分以预防基因组不稳定和癌症发生,从而体现肿瘤抑制作用;对于肿瘤干细胞,这一机制却可能进一步促进癌细胞发生发展和自我更新。

E3连接酶TRIM21在AQP5的作用下募集到蛋白激酶ULK1上,诱导K63介导的ULK1泛素化,从而激活自噬并增强胃癌干细胞的干性,促进肿瘤发展^[44]。

肿瘤坏死因子受体相关因子6(TNF receptor associated factor 6, TRAF6)作为一种E3连接酶,也可以通过K63连接促进自噬蛋白ULK1的泛素化,确保其稳定性及ULK复合物的形成^[45]。跨膜蛋白TMEM189,又名血浆乙醇胺去饱和酶1(plasmanylethanolamine desaturase 1, PEDS1),能够影响自噬体形成。过表达TMEM189可以破坏ULK1和TRAF6之间的相互作用,严重损害ULK1的K63连接的多泛素化和自噬,导致ULK1稳定性降低。此外,体外和体内实验表明TMEM189缺失触发的自噬可抑制胃癌细胞生长^[46]。

研究表明,TRAF6还能够诱导K63介导的Beclin-1泛素化^[47-48],对于巨噬细胞自噬激活至关重要^[49]。IL-17B诱导其受体IL-17RB的表达,并通过促进TRAF6在IL-17RB上的募集来激活IL-17RB下游信号级联,启动TRAF6与Beclin-1的直接结合,促进K63介导的Beclin-1泛素化^[50]。最终,IL-17B/IL-17RB信号转导通过激活肿瘤发生和胃癌干细胞的自噬来增强肿瘤干细胞的自我更新。

2.1.3 代谢重编程 NLRP12在胃癌中高表达,通过与TRIM25竞争性结合,选择性抑制己糖激酶HK2的K63泛素化修饰,增强有氧糖酵解能力,并通过组蛋白乙酰化修饰驱动癌基因Myc的转录,最终促进胃癌的进展^[51]。

肉碱棕榈酰转移酶1A(carnitine palmitoyl-transferase 1A, CPT1A)在K222位点处琥珀酰化乳酸脱氢

酶A(lactate dehydrogenase A, LDHA),损害发生K63泛素化的LDHA与特征性自噬受体p62的相互作用,从而抑制LDHA降解并促进胃癌细胞的侵袭^[52]。

Sirt3是一种有争议的肿瘤调节因子,在胃癌中,Sirt3功能的缺失会导致促癌蛋白LONP1的乙酰化和功能亢进,进而通过促进线粒体氧化磷酸化来驱动肿瘤的恶性进展。具体来说,Sirt3能够在K145处去乙酰化修饰LONP1,促进LONP1的K63泛素化并介导其经由溶酶体途径降解,从而抑制胃癌的发生和发展^[53]。

2.1.4 DNA损伤应答 在DNA双链断裂的修复过程中,E3酶RNF8-RNF168的级联通路通过催化组蛋白H2A/H2AX的K63多聚泛素化,招募下游关键修复蛋白53BP1和BRCA1,从而维持基因组稳定性^[54]。RNF8在胃癌中表达下调,过表达RNF8可诱导胃癌细胞凋亡^[55];RNF168通过泛素化促进RHOC降解,通过降低HDAC1表达水平来抑制胃癌进展^[56]。

RNF43是一种在胃癌中频繁突变的抑癌基因^[57],该环指蛋白的缺失能够增强GC细胞在体内和体外的致瘤潜能^[58],赋予胃癌细胞对 γ -射线和化疗的耐受性,从而带来不良预后。研究显示,5-氟尿嘧啶或顺铂处理后,细胞RNF43的功能缺失将降低H2A组蛋白家族成员 γ H2AX的K63泛素化水平,从而抑制DNA损伤应答的激活和胃癌细胞凋亡^[59]。研究显示,去泛素化酶OTUB2能够抑制RAP80的K63泛素链合成,从而损害DNA损伤修复早期阶段的非同源重组修复^[60]。

2.1.5 蛋白稳态 去泛素化酶OTUB2不仅在DNA损伤应答过程中发挥作用,其在蛋白酶体降解途径中也有了新发现。OTUB2与角蛋白KRT80在胃癌中均表达上调,并且与患者的不良预后显著相关。OTUB2通过K48和K63特异性去泛素化来防止KRT80泛素介导的蛋白酶体依赖性降解,增强KRT80的稳定性,从而激活PI3K/Akt信号通路,促进胃癌细胞的生长和增殖^[61]。这意味着OTUB2可能成为胃癌新的治疗和预后靶点。

2.2 肿瘤外部微环境调控

2.2.1 免疫检查点与肿瘤免疫逃逸 K63连接的泛素化作为一种关键的翻译后修饰,能够直接调控PD-L1等免疫检查点分子的蛋白稳定性与表达水平,参与介导肿瘤免疫逃逸过程。三联基序家族蛋白TRIM28在胃癌中表达上调^[62],其催化丝氨酸/苏氨

酸蛋白激酶TBK1的K63连接的多聚泛素化,导致其下游底物IRF1和mTOR的激活,最终导致PD-L1表达增强。抑制TRIM28/TBK1通路一方面可降低PD-L1水平,另一方面增加肿瘤微环境中T细胞的浸润和活化水平,增强抗肿瘤免疫力^[63]。

类似地,RNF43也可与PD-L1发生直接相互作用,通过促进PD-L1的K63连接泛素化来下调PD-L1的表达,从而增强T细胞对胃癌细胞系的抗肿瘤活性^[64]。

2.2.2 固有免疫应答与炎症信号调控 在固有免疫信号转导中,K63泛素化作为信号支架激活NF- κ B等关键炎症通路,进而调控肿瘤相关巨噬细胞极化与肿瘤微环境的炎症状态。趋化因子配体2(C-C motif ligand 2, CCL2)能够调节肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)的浸润和募集,并在塑造肿瘤微环境、影响癌症发展甚至耐药性方面发挥作用^[65]。在HER2阳性胃癌细胞中过表达CCL2将导致TAM的M1样表型水平降低,并募集TME中TAM的M2样表型,从而增强对曲妥珠单抗抗性。炎症反应调节蛋白ZC3H12A被CCL2激活后,能够同时促进TRAF6及TRAF3的K63连接的去泛素化和K48连接的泛素化,并显著抑制NF- κ B信号。相反,CD40可增强TRAF6/3的K63泛素化并减少K48泛素化,使NF- κ B信号重新激活。利用上述发现设计的CD40-HER2双特异性抗体可促进TAM的M1表型转化,并克服曲妥珠单抗的耐药性而不产生免疫相关性毒副反应^[66]。

Pellino1作为E3泛素连接酶,在TLR/IL-1R信号通路中通过催化IRAK1等关键信号分子的K63连接的多聚泛素化链,进而激活TAK1和NF- κ B等下游信号通路,放大炎症反应^[67]。在胃癌中,这种持续的炎症信号会促进肿瘤微环境中的免疫抑制和细胞增殖。研究表明,幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.p*)感染等因素能加剧这种炎症,并与胃癌进展相关。幽门螺杆菌T4SS能够将一种细菌癌蛋白CagA易位到胃细胞中,不仅促进胃癌的发生^[68],还影响宿主的免疫反应。具体来说,CagA与宿主细胞内的蛋白SHP-1发生相互作用,促使SHP-1向TRAF6募集。SHP-1一旦与TRAF6结合,便会抑制TRAF6的K63泛素化和下游促炎细胞因子的表达,从而负向调节促炎反应^[69]。

2.2.3 适应性免疫与T细胞分化 K63泛素化也参与T细胞受体(T cell receptor, TCR)及TGF- β 等信号

转导,通过调控信号复合体的组装,影响T细胞分化方向和适应性免疫应答的最终效能。BFAR作为一种E3连接酶,在TGF β 信号转导中扮演着关键角色。它介导TGF β R1在K268处的K63连接泛素化,激活Smad2/3并促进Th9细胞分化,对癌症免疫治疗十分关键。另外,TGF β 能够抑制BFAR表达,从而抑制TGF β R1泛素化,抑制肿瘤患者CD4⁺T细胞中Smad2/3的激活,减少Th9标志性细胞因子IL-9和CCL20产生并影响树突状细胞募集,最终抑制抗肿瘤免疫反应^[70]。

3 靶向K63泛素化的治疗新策略

K63泛素化修饰功能上的复杂性既凸显了它作为胃癌治疗潜在靶点的重要性,也为其临床转化带来了巨大挑战。Ubc13、TRAF6等能够靶向调控K63泛素链合成相关酶,或CYLD、A20等去泛素化酶类,均展现出在抑制肿瘤生长、缓解炎症反应以及阻断免疫逃逸方面的潜能。因此,未来的研究方向可能需要致力于精准靶向特定E3连接酶或去泛素化酶,为胃癌治疗开辟新的途径。通过精准抑制或合理调节相关酶的活性,能够有效干预胃癌细胞的增殖、凋亡及侵袭转移等恶性生物学行为。

目前尚未有直接靶向K63泛素链的药物获批上市或进入临床试验阶段,但已有部分相关酶抑制剂在癌症或其他疾病中显示出调控K63泛素化的潜力。例如,Ubc13的小分子抑制剂NSC697923能够通过破坏K63链所介导的信号转导过程,在治疗结直肠癌、弥漫大B细胞淋巴瘤、神经母细胞瘤中发挥可期的效果^[71-73]。RIP2抑制剂GSK559通过抑制RIP2激酶的活性,阻止其K63泛素化修饰,从而抑制下游的NF- κ B通路,减轻炎症和脑缺血损伤^[74]。这些成果提示,通过调控K63连接的泛素化过程,或能成为胃癌治疗领域一种创新且切实可行的策略。

在胃癌中,尽管现有研究已初步验证了K63泛素化的调控作用,但其临床转化方面仍属空白。针对K63泛素化的小分子抑制剂或抗体药物的研发,亦需解决靶向性、耐药性及安全性等关键问题,联合现有标准化疗或免疫治疗如PD-1/PD-L1抑制剂可能是未来方向。

4 结论与展望

近年来,K63相关泛素化的研究揭示了K63泛素

化修饰在免疫、炎症及乳腺癌、肝癌、肠癌、肺癌等恶性肿瘤中的作用^[1,75],其对胃癌的调控机制仍有待进一步探究。本文梳理并总结了目前K63泛素化修饰的调控机制及其在胃癌发生发展进程中的关键作用,涵盖了细胞增殖迁移、自噬调控、代谢重编程、DNA损伤应答、蛋白酶体降解及免疫响应、炎症调节等多个重要生物学过程。一系列特定的E3泛素连接酶和去泛素化酶构成动态的平衡体系,其功能失调是影响胃癌恶性表型的重要分子基础。

K63泛素化修饰在胃癌中的调控网络处于不断深化拓展阶段,许多关键的科学问题仍有待解答。例如,K63泛素化修饰的底物谱仍存在大量空白,利用高通量蛋白质组学技术进行系统性筛选,有望发现新的胃癌驱动靶点。同时,K63泛素化修饰的功能具有环境与底物依赖性,评估其在胃癌不同分子亚型及不同肿瘤微环境中的特异性作用,是未来实现精准干预的重要研究方向。

将基础研究发现转化为临床应用是未来的终极目标。针对特定的E3连接酶或去泛素化酶开发小分子调控剂,有望成为极具前景的治疗策略。这些关键分子的表达水平亦展现出作为胃癌诊断、预后判断及疗效预测生物标志物的巨大潜力。综上所述,对K63相关泛素化在胃癌中的研究兼具理论价值与实践意义,不仅为深入剖析胃癌的发病机制与病情进展提供了新颖视角,更为胃癌的诊断、预后及制定治疗策略提供了有力支撑与全新方向。

参考文献 (References)

- CAO L, LIU X, ZHENG B, et al. Role of K63-linked ubiquitination in cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 8(1): 410.
- LEE J S, KIM H Y, KWON Y T, et al. The ubiquitin code in disease pathogenesis and progression: composition, characteristics and its potential as a therapeutic target [J]. *Dis Med*, 2025, 37(193): 203-21.
- KWON Y T, CIECHANOVER A. The ubiquitin code in the ubiquitin-proteasome system and autophagy [J]. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42(11): 873-86.
- HAN S, WANG R, ZHANG Y, et al. The role of ubiquitination and deubiquitination in tumor invasion and metastasis [J]. *Int J Bio Sci*, 2022, 18(6): 2292-303.
- BUNEEVA O A, MEDVEDEV A E. Atypical ubiquitination of proteins [J]. *Biomeditsinskaya Khimiya*, 2016, 62(5): 496-509.
- SWATEK K N, KOMANDER D. Ubiquitin modifications [J]. *Cell Res*, 2016, 26(4): 399-422.
- DEWSON G, EICHHORN P J A, KOMANDER D. Deubiquitinases in cancer [J]. *Nature Rev Cancer*, 2023, 23(12): 842-62.
- HODGE C D, SPYRACOPOULOS L, GLOVE J N M. Ubc13: the Lys63 ubiquitin chain building machine [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(39): 64471-504.
- 侯光生, 党丽丽, 袁磊, 等. UHRF2与UBE2V1在高糖诱导肾小管上皮细胞上皮间充质转化过程中的作用机制[J]. *陕西师范大学学报(自然科学版)*(HOU G S, DANG L L, YUAN L, et al. The role of UHRF2 and UBE2V1 in the epithelial-mesenchymal transition of renal tubular epithelial cells induced by high glucose [J]. *Journal of Shaanxi Normal University, Natural Science Edition*), 2024, 52(5): 12-20.
- SAMPSON C, WANG Q, OTKUR W, et al. The roles of E3 ubiquitin ligases in cancer progression and targeted therapy [J]. *Clin Translational Med*, 2023, 13(3): e1204.
- JIANG X, CHEN Z J. The role of ubiquitylation in immune defence and pathogen evasion [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 12(1): 35-48.
- LIM K L, LIM G G Y. K63-linked ubiquitination and neurodegeneration [J]. *Neurobiol Dis*, 2011, 43(1): 9-16.
- YAMAMOTO M, GOHDA J, AKIYAMA T, et al. TNF receptor-associated factor 6 (TRAF6) plays crucial roles in multiple biological systems through polyubiquitination-mediated NF- κ B activation [J]. *Phys Biolog Sci*, 2021, 97(4): 145-60.
- 林小嫻, 潘倩瑜, 何雅青, 等. RNF126介导IKK γ 的K63位泛素化促进EV71感染炎症反应的机制研究[J]. *病毒学报*(LIN X M, PAN Q Y, HE Y Q, et al. Study on the mechanism of RNF126-mediated K63-linked ubiquitination of IKK γ in promoting inflammatory response during EV71 infection [J]. *Chinese Journal of Virology*), 2025, 41(1): 71-8.
- AFONINA I S, ZHONG Z, KARIN M, et al. Limiting inflammation: the negative regulation of NF- κ B and the NLRP3 inflammasome [J]. *Nat Immunol* 2017, 18(8): 861-9.
- HAYDEN M S, GHOSH S. Regulation of NF- κ B by TNF family cytokines [J]. *Seminars Immunol*, 2014, 26(3): 253-66.
- ZHU G, HERLYN M, YANG X. TRIM15 and CYLD regulate ERK activation via lysine-63-linked polyubiquitination [J]. *Nat Cell Biol*, 2021, 23(9): 978-91.
- ROY M, SINGH K, SHINDE A, et al. TNF- α -induced E3 ligase, TRIM15 inhibits TNF- α -regulated NF- κ B pathway by promoting turnover of K63 linked ubiquitination of TAK1 [J]. *Cell Signal*, 2022, 91: 110210.
- ZHONG Q, XIAO X, QIU Y, et al. Protein posttranslational modifications in health and diseases: functions, regulatory mechanisms, and therapeutic implications [J]. *MedComm*, 2023, 4(3): e261.
- JI Y X, HUANG Z, YANG X, et al. The deubiquitinating enzyme cylindromatosis mitigates nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Nat Med*, 2018, 24(2): 213-23.
- BECK D B, BASAR M A, ASMAR A J, et al. Linkage-specific deubiquitylation by OTUD5 defines an embryonic pathway intolerant to genomic variation [J]. *Sci Adv*, 2021, 7(4): eabe2116.
- ZHAO Y, FAN S, ZHU H, et al. Podocyte OTUD5 alleviates diabetic kidney disease through deubiquitinating TAK1 and reducing podocyte inflammation and injury [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 5441.
- MULAS F, WANG X, SONG S, et al. The deubiquitinase OTUB1 augments NF- κ B-dependent immune responses in dendritic cells in infection and inflammation by stabilizing UBC13

- [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(6): 1512-27.
- [24] ZHOU Y, LI H, ZHANG Y, et al. Deubiquitinase USP4 suppresses antitumor immunity by inhibiting IRF3 activation and tumor cell-intrinsic interferon response in colorectal cancer [J]. *Cancer Lett*, 2024, 589: 216836.
- [25] Rainbow trout USP4 downregulates LPS-induced inflammation by removing the K63-linked ubiquitin chain on TAK1 [J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2022, 131: 1019-26.
- [26] BOSANAC I, WERTZ I E, PAN B, et al. Ubiquitin binding to A20 ZnF4 is required for modulation of NF- κ B signaling [J]. *Mol Cell*, 2010, 40(4): 548-57.
- [27] QIU M, ZHANG W, DAI J, et al. A20 negatively regulates necroptosis-induced microglia/macrophages polarization and mediates cerebral ischemic tolerance via inhibiting the ubiquitination of RIP3 [J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(12): 904.
- [28] OHTAKE F, SAEKI Y, ISHIDO S, et al. The K48-K63 branched ubiquitin chain regulates NF- κ B signaling [J]. *Mol Cell*, 2016, 64(2): 251-66.
- [29] WANG Z, XIA Y, WANG Y, et al. The E3 ligase TRIM26 suppresses ferroptosis through catalyzing K63-linked ubiquitination of GPX4 in glioma [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(10): 695.
- [30] ZHANG W, LI G, ZHOU X, et al. Disassembly of the TRIM56-ATR complex promotes cytoDNA/cGAS/STING axis-dependent intervertebral disc inflammatory degeneration [J]. *J Clin Invest*, 2024, 134(6): 157.
- [31] ZEIN L, DIETRICH M, BALTA D, et al. Linear ubiquitination at damaged lysosomes induces local NF κ B activation and controls cell survival [J]. *Autophagy*, 2025, 21(5): 1075-95.
- [32] ZHOU J, CHUANG Y, REDDING-OCHOA J, et al. The autophagy adaptor TRIAD3A promotes tau fibrillation by nested phase separation [J]. *Nat Cell Biol*, 2024, 26(8): 1274-86.
- [33] RHO H, KIM S, KIM S U, et al. CHIP ameliorates nonalcoholic fatty liver disease via promoting K63- and K27-linked STX17 ubiquitination to facilitate autophagosome-lysosome fusion [J]. *Nat Commun*, 2024, 15: 8519.
- [34] WANG G, 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): 214-25.
- [35] WU Y, WANG Q, LI M, et al. SLAMF7 regulates the inflammatory response in macrophages during polymicrobial sepsis [J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(6): e150224.
- [36] MAUBACH G, SCHMÄDICKE A C, NAUMANN M. NEMO links nuclear factor- κ B to human diseases [J]. *Trends Mol Med*, 2017, 23(12): 1138-55.
- [37] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-63.
- [38] ZHENG R S, CHEN R, HAN B F, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J]. *Chin J Oncol*, 2024, 46(3): 221-31.
- [39] AKUTSU M, DIKIC I, BREMM A. Ubiquitin chain diversity at a glance [J]. *J Cell Sci*, 2016, 129(5): 875-80.
- [40] JIANG S, LI H, ZHANG L, et al. Generic Diagramming Platform (GDP): a comprehensive database of high-quality biomedical graphics [J]. *Nucleic Acids Res*, 2025, 53(D1): D1670-6.
- [41] CAO H, LI Y, CHEN L, et al. Tripartite motif-containing 54 promotes gastric cancer progression by upregulating K63-linked ubiquitination of filamin C [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 18(6): 669-77.
- [42] HU J, HUANG R, LIANG C, et al. TRIM50 inhibits gastric cancer progression by regulating the ubiquitination and nuclear translocation of JUP [J]. *Mol Cancer Res*, 2023, 21(10): 1107-19.
- [43] LI X, HE S, MA B. Autophagy and autophagy-related proteins in cancer [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19: 12.
- [44] ZHAO R, HE B, BIE Q, et al. AQP5 complements LGR5 to determine the fates of gastric cancer stem cells through regulating ULK1 ubiquitination [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 322.
- [45] NAZIO F, STRAPPAZZON F, ANTONIOLI M, et al. mTOR inhibits autophagy by controlling ULK1 ubiquitylation, self-association and function through AMBRA1 and TRAF6 [J]. *Nat Cell Biol*, 2013, 15(4): 406-16.
- [46] YU J, QU L, XIA Y, et al. TMEM189 negatively regulates the stability of ULK1 protein and cell autophagy [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(4): 316.
- [47] LI X, WU X Q, DENG R, et al. CaMKII-mediated Beclin 1 phosphorylation regulates autophagy that promotes degradation of Id and neuroblastoma cell differentiation [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 1159.
- [48] CHU B, CHEN S, ZHENG X, et al. Nepetin inhibits osteoclastogenesis by inhibiting RANKL-induced activation of NF- κ B and MAPK signalling pathway, and autophagy [J]. *Journal of Cell Mol Med*, 2020, 24(24): 14366-80.
- [49] SHI C S, KEHRL J H. Traf6 and A20 regulate lysine 63-linked ubiquitination of Beclin 1 controlling TLR4-induced autophagy [J]. *Sci Signal*, 2010, 3(123): ra42.
- [50] BIE Q, SONG H, CHEN X, et al. IL-17B/IL-17RB signaling cascade contributes to self-renewal and tumorigenesis of cancer stem cells by regulating Beclin-1 ubiquitination [J]. *Oncogene*, 2021, 40(12): 2200-16.
- [51] ZHOU L, WANG Z, HUANG Y, et al. NLRP12 decreases TRIM25-mediated HK2 degradation to promote glycolysis and H3K18la in gastric cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2025, 16(1): 615.
- [52] LI X, ZHANG C, ZHAO T, et al. Lysine-222 succinylation reduces lysosomal degradation of lactate dehydrogenase a and is increased in gastric cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 172.
- [53] WU L, YAN X, SUN R, et al. Sirt3 restricts tumor initiation via promoting LONP1 deacetylation and K63 ubiquitination [J]. *J Trans Med*, 2023, 21(1): 81.
- [54] LEE B L, SINGH A, MARK GLOVER J N, et al. Molecular basis for K63-linked ubiquitination processes in double-strand DNA break repair: a focus on kinetics and dynamics [J]. *J Mol Biol*, 2017, 429(22): 3409-29.
- [55] 刘健, 雷箴, 袁雯, 等. RNF8的亚细胞定位及其在胃癌中的表达与凋亡调控 [J]. *肿瘤防治研究*(LIU J, LEI Z, YUAN W, et al. Subcellular localization of RNF8 and its expression and role in apoptosis of gastric cancer [J]. *Cancer Research on Prevention and Treatment*), 2017, 44(9): 575-9.
- [56] XU Y, FENG Y, SUN Z, et al. RNF168 promotes RHOC degradation by ubiquitination to restrain gastric cancer progression via decreasing HDAC1 expression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 557: 135-42.
- [57] CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK. Com-

- prehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma [J]. *Nature*, 2014, 513(7517): 202-9.
- [58] NEUMEYER V, GRANDL M, DIETL A, et al. Loss of endogenous RNF43 function enhances proliferation and tumour growth of intestinal and gastric cells [J]. *Carcinogenesis*, 2019, 40(4): 551-9.
- [59] NEUMEYER V, BRUTAU-ABIA A, ALLGÄUER M, et al. Loss of RNF43 function contributes to gastric carcinogenesis by impairing DNA damage response [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2021, 11(4): 1071-94.
- [60] SOWA M E, BENNETT E J, GYGI S P, et al. Defining the human deubiquitinating enzyme interaction landscape [J]. *Cell*, 2009, 138(2): 389-403.
- [61] OUYANG S, ZENG Z, LIU Z, et al. OTUB2 regulates KRT80 stability via deubiquitination and promotes tumour proliferation in gastric cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 8(1): 45.
- [62] HUANG Z, DONG J, GUO T, et al. TRIM28 regulates proliferation of gastric cancer cells partly through SRF/IDO1 axis [J]. *J Cancer*, 2024, 15(13): 4417-29.
- [63] MA X, JIA S, WANG G, et al. TRIM28 promotes the escape of gastric cancer cells from immune surveillance by increasing PD-L1 abundance [J]. *Signal Transduct Target Therapy*, 2023, 8(1): 246.
- [64] YANG J, WEI M, LIU X, et al. PD-L1 expression downregulation by RNF43 in gastric carcinoma enhances antitumour activity of T cells [J]. *Scand J Immunol*, 2023, 97(6): e13268.
- [65] QIAN B Z, LI J, ZHANG H, et al. CCL2 recruits inflammatory monocytes to facilitate breast-tumour metastasis [J]. *Nature*, 2011, 475(7355): 222-5.
- [66] SUN W, WANG X, WANG D, et al. CD40×HER2 bispecific antibody overcomes the CCL2-induced trastuzumab resistance in HER2-positive gastric cancer [J]. *J Immunoth Cancer*, 2022, 10(7): r123-r35.
- [67] LI Y, SHAH R B, SARTI S, et al. A noncanonical IRAK4-IRAK1 pathway counters DNA damage-induced apoptosis independently of TLR/IL-1R signaling [J]. *Sci Signal*, 2023, 16(816): eadh3449.
- [68] TRAN S C, BRYANT K N, COVER T L. The *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island as a determinant of gastric cancer risk [J]. *Gut Microbes*, 2024, 16(1): 2314201.
- [69] HE H, LIU J, LI L, et al. *Helicobacter pylori* CagA interacts with SHP-1 to suppress the immune response by targeting TRAF6 for K63-linked ubiquitination [J]. *J Immunol*, 2021, 206(6): 1161-70.
- [70] PEI S, HUANG M, HUANG J, et al. BFAF coordinates TGFβ signaling to modulate Th9-mediated cancer immunotherapy [J]. *J Exp Med*, 2021, 218(7): 1235.
- [71] GOMBODORJ N, YOKOBORI T, YOSHIYAMA S, et al. Inhibition of ubiquitin-conjugating enzyme E2 may activate the degradation of hypoxia-inducible factors and, thus, overcome cellular resistance to radiation in colorectal cancer [J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(5): 2425-36.
- [72] GAO Y, KWAN J, OROFINO J, et al. Inhibition of K63 ubiquitination by G-protein pathway suppressor 2 (GPS2) regulates mitochondria-associated translation [J]. *Pharmacol Res*, 2024, 207: 107336.
- [73] CHENG J, FAN Y H, XU X, et al. A small-molecule inhibitor of UBE2N induces neuroblastoma cell death via activation of p53 and JNK pathways [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5(2): e1079.
- [74] ZHENG S, LI Y, SONG X, et al. OTUD1 ameliorates cerebral ischemic injury through inhibiting inflammation by disrupting K63-linked deubiquitination of RIP2 [J]. *J Neuroinflamm*, 2023, 20(1): 281.
- [75] MADIRAJU C, NOVACK J P, REED J C, et al. K63 ubiquitination in immune signaling [J]. *Trends Immunol*, 2022, 43(2): 148-62.