

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.15.010
文章编号: 1005-8982 (2022) 15-0053-06

实验研究·论著

蛋白酶体抑制剂RA190对口腔腺样囊性癌的 调节作用*

赵曦¹, 郑黎薇², 周丹³, 王春¹

[1. 德阳市人民医院 口腔科, 四川 德阳 618000; 2. 四川大学华西口腔医院(口腔疾病研究
国家重点实验室), 四川 成都 610041; 3. 德阳市人民医院 麻醉科, 四川 德阳 618000]

摘要: 目的 探讨蛋白酶体抑制剂双苄基吡啶酮(RA190)通过非ATP酶依赖性调节颗粒13(Rpn13)抑制泛素-蛋白酶体通路途径对口腔腺样囊性癌的作用, 揭示RA190对腺样囊性癌ACC-2细胞增殖、凋亡的调节作用和可能机制。**方法** 确定ACC-2细胞表达Rpn13后, 选择RA190对ACC-2细胞的合适剂量(600 nmol/L); 实验分为ACC-2组、ACC-2-Rpn13-siRNA组、RA190-ACC-2-Rpn13-siRNA组; 敲除ACC-2细胞中Rpn13的表达; 用RA190处理ACC-2细胞; 用RA190处理敲除Rpn13的ACC-2细胞; MTT法观察各组细胞增殖、凋亡情况; Western blotting检测各组细胞Survivin、TIP30、泛素化蛋白相对表达量; qRT-PCR检测Survivin和TIP30 mRNA相对表达量。**结果** 敲除Rpn13后的细胞组中Rpn13蛋白相对表达量较ACC-2细胞组降低($P < 0.05$)。MTT法检测显示, 不同剂量的RA190作用ACC-2细胞后光密度(OD)比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。与ACC-2组比较, 其余3组OD值均降低($P < 0.05$)。与ACC-2组比较, 其余3组Survivin蛋白相对表达量均降低($P < 0.05$), TIP30蛋白相对表达量均升高($P < 0.05$), RA190-ACC-2组TIP30蛋白相对表达量最高, 泛素化蛋白聚集最明显($P < 0.05$)。与ACC-2组比较, 其余3组Survivin mRNA的相对表达量均降低($P < 0.05$), TIP30 mRNA相对表达量均升高($P < 0.05$)。**结论** RA190促凋亡的活动主要取决于Rpn13, Rpn13是口腔腺样囊性癌的致癌基因。RA190的调节作用可能改善口腔腺样囊性癌的预后, Rpn13可能成为治疗口腔腺样囊性癌的靶点。

关键词: 口腔腺样囊性癌; 蛋白酶体抑制剂; 双苄基吡啶酮; 非ATP酶依赖性调节颗粒13; 泛素-蛋白酶体通路; 凋亡

中图分类号: R739.8

文献标识码: A

Regulatory effect of the proteasome inhibitor RA190 on oral adenoid cystic carcinoma*

Xi Zhao¹, Li-wei Zheng², Dan Zhou³, Chun Wang¹

(1. Department of stomatology, People's Hospital of Deyang City, Deyang, Sichuan 618000, China; 2. The State Key Laboratory of Oral Disease & National Clinical Research Center for Oral Diseases, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China; 3. Department of Anesthesiology, People's Hospital of Deyang City, Deyang, Sichuan 618000, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of the proteasome inhibitor dibenzylpyridone RA190 on ACC-2 (oral adenoid cystic carcinoma) by inhibiting UPP (ubiquitin-26S proteasome pathway) via Rpn13 (non-ATP-dependent regulatory granule 13), and thus revealing its effect on ACC-2 cell proliferation, the regulatory

收稿日期: 2022-02-08

* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 81771033)

[通信作者] 郑黎薇, E-mail: liwei.zheng@scu.edu.cn; Tel: 13982207969

role, and possible mechanism of apoptosis. **Methods** After determining the expression of Rpn13 in ACC-2 cells, the appropriate dose of RA190 for ACC-2 cells were selected. Finally, the expression of survivin, TIP30, ubiquitinated protein of four groups (A: ACC-2 cell group; group B: ACC-2-Rpn13-siRNA (small interfering RNA) group knockdown the expression of Rpn13 in ACC-2 cells; group C: group RA190-ACC-2 group, treated A group with RA190; group D: RA190-ACC-2-Rpn13-siRNA treated B group with RA190) were detected. The proliferation and apoptosis of each group were observed by MTT. **Results** Compared to the ACC-2 group, the OD Values of another 3 groups were decreased; compared to the ACC-2 group, the relative expression of Survivin was reduced, and the relative expression of TIP30 was increased in the RA190-ACC-2 group; compared to the ACC-2-Rpn13-siRNA group, in the RA190-ACC-2-Rpn13-siRNA group, the relative expression of TIP30 was reduced, and the relative expression of Survivin was increased; the aggregation of ubiquitinated protein in the RA190-ACC-2 group was the most obviously; the Survivin mRNA value in another 3 groups were lower than the ACC-2 group, and the TIP30 mRNA value in another 3 groups were higher than the ACC-2 group. Above all, the differences were significantly (all $P < 0.05$). **Conclusion** RA190 promoted ACC-2 cell apoptosis and inhibited proliferation through Rpn13, may improve the prognosis of oral adenoid cystic carcinoma, and can be used as a target for the treatment of oral adenoid cystic carcinoma.

Keywords: adenoid cystic carcinoma, oral; proteasome inhibitor; dibenzyl pyridinone; regulatory particle non-ATPase 13; ubiquitin-proteasome pathway; apoptosis

口腔腺样囊性癌主要发生在唾液腺, 约占所有唾液腺恶性肿瘤的 22%。临床资料分析表明, 口腔腺样囊性癌治疗后 10 年生存率约为 29% ~ 40%, 唾液腺样囊性癌死亡的主要原因是局部复发和远处转移^[1-2]。因此本研究寻找口腔腺样囊性癌新的治疗靶点, 为有效的治疗方案提供参考依据。泛素-蛋白酶体通路 (ubiquitin-proteasome pathway, UPS) 是非细胞内溶酶体, 参与多个细胞通路相关基因蛋白的降解, 调节细胞凋亡、细胞周期等生理过程^[3-5]。非 ATP 酶依赖性调节颗粒 13 (regulatory particle non-ATPase 13, Rpn13) 是蛋白酶体 19S 亚单位上的泛素受体, 而双苄基吡啶酮 (RA190) 是一种新的蛋白酶体抑制剂。目前尚未有关于 Rpn13、RA190 与口腔腺样囊性癌作用的相关研究, 因此, 本研究通过观察 RA190 对 ACC-2 细胞增殖、凋亡及 Survivin、TIP30、泛素化蛋白表达的影响, 探讨 RA190 是否可能通过 Rpn13 抑制蛋白酶体的功能, 起到抗口腔腺样囊性癌的作用及其可能机制, 为其进行临床应用提供实验依据和理论基础。

1 材料与方法

1.1 材料、试剂及仪器

右腭小唾液腺腺样囊性癌 ACC-2 细胞、唾液腺上皮细胞 (中国科学院上海生命科学研究院)。10% 小牛血清 (美国 Invitrogen 公司), DMEM 培养

基 (美国 Gibco 公司), 100 $\mu\text{L}/\text{mL}$ 抗生素 (美国 HyClone 公司), 胰蛋白酶 (美国 Gibco 公司), opti-MEM 低血清培养基 (美国 Invitrogen 公司), lipofectamine™ 2000 (美国 Invitrogen 公司), siRNA (中国 Ribo Bio 公司), RA190 (美国 San Diego 公司), MTT 试剂盒 (美国 Sigma-Aldrich 公司), 逆转录试剂盒 (加拿大 Fermentas 公司), PCR 混合试剂、Trizol (美国 Invitrogen 公司), 预染蛋白质分子量标准 (Marker) (美国 Bio-Rad 公司), NC 膜 (美国 GE 公司), SDS-PAGE 凝胶配制试剂盒 (美国 Sigma 公司), 抗 β -actin、抗 Rpn13、抗 ubiquitin、抗 survivin、抗 TIP30 (美国 Cell Signaling 公司)。

SW-CJ-2FD 型超净工作台 (苏州安泰空气技术有限公司), 细胞培养盘 (美国 BD FALCAN 公司), 15AC 型二氧化碳培养箱 (日本 SANYO 公司), TS-2 脱色摇床、漩涡混合器 (中国其林贝尔有限公司), IMS-40 制冰机 (中国雪科有限公司), HQ-320XT 医用胶片冲洗机 (中国虎丘影像科技有限公司), MyiQ thermocycler (美国 Bio-Rad 公司), 紫外分光光度计 (日本岛津公司), BSA124S 型电子天平 (德国赛多利斯科学仪器有限公司), 5418 型离心机 (德国 Eppendorf 公司), 全自动酶标仪、SDS-PAGE 凝胶电泳设备 (美国 Bio-Rad 公司)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 ACC-2 细胞用 DMEM 培养基在

37℃、5% 二氧化碳培养箱中培养, 当细胞密度达到 80% 的时候, 传代分盘备用。

1.2.2 干扰 ACC-2 细胞中 Rpn13 的表达 通过 Lipofectamine™ 2000 作为转染剂敲除 Rpn13, 通过多次的条件摸索优化得到最优的细胞密度及质粒, 选择最有效的敲除序列和浓度。在干扰 Rpn13 基因表达时, 设计了 S1、S2、S3 序列, 经多次试验, 选用细胞浓度为 60%, siRNA 为 S2 序列, 浓度为 10 μL/mL。

1.2.3 RA190 处理 ACC-2 细胞 为确定 RA190 是否能有效地抑制 ACC-2 的细胞生长, 用 4 种不同剂量 (分别为 400 nmol/L、500 nmol/L、600 nmol/L 和 700 nmol/L) 的 RA190 处理 A 组细胞, 处理 48 h 后, MTT 法观察各组细胞增殖、凋亡情况。

1.2.4 实验分组 ACC-2 细胞通过不同方法处理后, 分为 ACC-2 组、ACC-2-Rpn13-siRNA 组 (通过敲除来改变 ACC-2 细胞中 Rpn13 的表达)、RA190-ACC-2 组 (用 RA190 处理 ACC-2 细胞)、RA190-ACC-2-Rpn13-siRNA 组 (用 RA190 处理 ACC-2-Rpn13-siRNA 细胞)。

1.2.5 MTT 法检测细胞增殖、凋亡 取 4 组对数生长期细胞接种于 24 孔培养板内, 每孔细胞数为 2×10^4 个/mL, 每组细胞设 6 个复孔, 每孔加入 500 μL 的 1 mg/mL MTT 工作液, 在培养箱中放置 3 h, 吸取上清液, 再在每孔中加入 500 μL 0.4% 酸化异丙醇 (0.04 mol/L HCL), 摇床震荡后, 每孔吸取 200 μL 至 96 孔酶标板中, 用全自动酶标仪检测 570 nm 波长处的光密度 (OD) 值。

1.2.6 Western blotting 检测 Rpn13、Survivin、TIP30、泛素化蛋白的表达 处理后的细胞培养 24 h, 提取 4 组细胞的蛋白, Western blotting 检测 Rpn13、Survivin、TIP30、泛素化蛋白的表达, 用 Quantity One Vesion 4.5.0 软件分析结果图像的灰度值。

1.2.7 qRT-PCR 检测 Survivin 和 TIP30 mRNA 相对表达量 取对数生长期密度为 1×10^6 个/mL 的细胞各 2 mL 接种于 6 孔培养板, 培养 24 h, 采用 Trizol 法提取各组细胞总 RNA, 每组取总 RNA 模板建立 20 μL 逆转录反应体系: 10 μL $2 \times$ qPCR Mix; 0.5 μL Forward Primer (10 μmol/L); 0.5 μL Reverse Primer (10 μmol/L); 2.0 μL cDNA; 加 ddH₂O 至 20 μL。反应条件: 95℃ 预变性 5 min, 95℃ 变性 30 min, 58℃

退火 30 min, 72℃ 延伸 20 min, 共 42 个循环, 95℃ 保温 10 min。计算目的基因和 β-actin 相对表达量 ($2^{-\Delta\Delta Ct}$)。引物序列见表 1。

表 1 qRT-PCR 引物序列

基因名称	引物序列	引物长度/bp
Survivin	正向: 5'-GGCACCAGAGGCAGTAACCA-3'	48
	反向: 3'-GGACCTTCGGTACTGATGATGATCTAA-5'	
TIP30	正向: 5'-GTCTTTATTTTGGGCGCCAG-3'	40
	反向: 3'-CCCAGCTTCCCTGTGGTGG-5'	
β-actin	正向: 5'-AACGGATTTGGTCTATTGGG-3'	35
	反向: 3'-AGTCTTTTCTGGGT-5'	

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用方差分析, 进一步两两比较用 LSD-t 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ACC-2 组细胞与 ACC-2-Rpn13-siRNA 组 Rpn13 蛋白相对表达量的比较

对 ACC-2 细胞进行 siRNA 转染后, ACC-2 组 Rpn13 蛋白相对表达量为 (0.942 ± 0.053), ACC-2-Rpn13-siRNA 组 Rpn13 蛋白相对表达量为 (0.217 ± 0.037), 两者比较, 差异有统计学意义 (t=0.786, P=0.000), ACC-2-Rpn13-siRNA 组 Rpn13 蛋白相对表达量较 ACC-2 细胞组降低。见图 1。

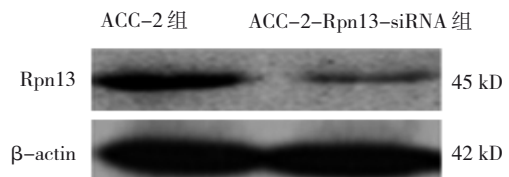


图 1 ACC-2 细胞组和 ACC-2-Rpn13-siRNA 组 Rpn13 蛋白的表达

2.2 不同剂量 RA190 作用 ACC-2 细胞后 OD 值的比较

MTT 法检测结果显示, 不同剂量的 RA190 作用 ACC-2 细胞后 OD 值比较, 差异有统计学意义 (P < 0.05), 随着 RA190 剂量增加, OD 值下降, RA190 剂量达到 600 nmol/L 后, OD 值下降趋于稳定, 因

此本实验选择 RA190 的剂量为 600 nmol/L。见表 2 和图 2。

表 2 不同剂量 RA190 作用 ACC-2 细胞后 OD 值的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	OD 值
0 nmol/L 组	0.746 ± 0.004
400 nmol/L 组	0.625 ± 0.006 [†]
500 nmol/L 组	0.523 ± 0.007 [†]
600 nmol/L 组	0.347 ± 0.006 [†]
700 nmol/L 组	0.331 ± 0.008 [†]
F 值	2.520
P 值	0.000

注：† 与 0 nmol/L 组比较, $P < 0.05$ 。

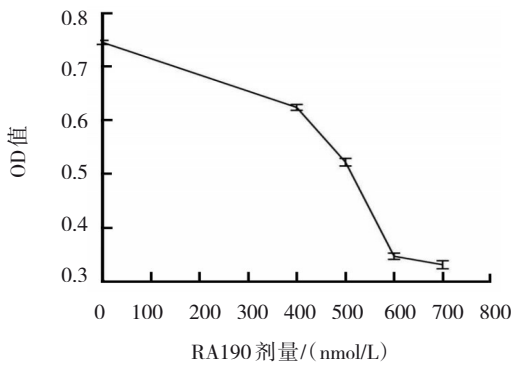


图 2 不同剂量 RA190 作用 ACC-2 细胞后的 OD 值比较 ($\bar{x} \pm s$)

2.4 各组细胞 OD 值比较

MTT 法检测结果显示, 各组 ACC-2 细胞 OD 值比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。相较于 ACC-2 组, 其他 3 组的 OD 值均降低。见表 3 和图 3。

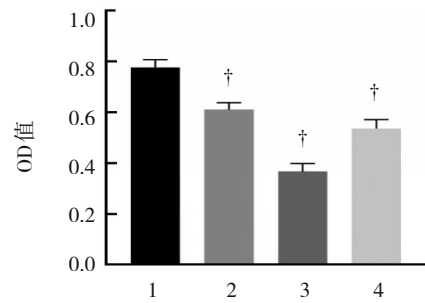
表 3 各组细胞的 OD 值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	OD 值
ACC-2 组	0.776 ± 0.031
ACC-2-Rpn13-siRNA 组	0.610 ± 0.027 [†]
RA190-ACC-2 组	0.366 ± 0.031 [†]
RA190-ACC-2-Rpn13-siRNA 组	0.536 ± 0.035 [†]
F 值	89.220
P 值	0.000

注：† 与 ACC-2 细胞组比较, $P < 0.05$ 。

2.5 各组 Survivin、TIP30、泛素化蛋白相对表达量的比较

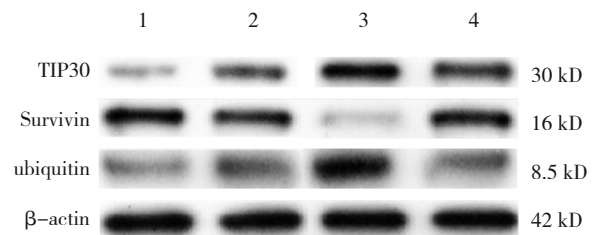
各组 Survivin 蛋白、TIP30 蛋白、泛素化蛋白相



1: ACC-2 组; 2: ACC-2-Rpn13-siRNA 组; 3: RA190-ACC-2 组; 4: RA190-ACC-2-Rpn13-siRNA 组。† 与 ACC-2 细胞组比较, $P < 0.05$ 。

图 3 4 组细胞的 OD 值比较 ($\bar{x} \pm s$)

对表达量比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 与 ACC-2 组比较, 其余 3 组 Survivin 蛋白相对表达量均降低 ($P < 0.05$), TIP30 蛋白、泛素化蛋白相对表达量均升高 ($P < 0.05$), RA190-ACC-2 组 TIP30 蛋白相对表达量最高, 泛素化蛋白聚集最明显, 其余两组与 ACC-2 组比较也有差异, 但增加幅度小于 RA190-ACC-2 组。见图 4 和表 4。



1: ACC-2 组; 2: ACC-2-Rpn13-siRNA 组; 3: RA190-ACC-2 组; 4: RA190-ACC-2-Rpn13-siRNA 组。

图 4 Survivin、TIP30、泛素化蛋白的表达

表 4 各组 Survivin、TIP30、泛素化蛋白相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Survivin 蛋白	TIP30 蛋白	泛素化蛋白
ACC-2 组	1.051 ± 0.047	0.873 ± 0.119	1.133 ± 0.158
ACC-2-Rpn13-siRNA 组	0.846 ± 0.047 [†]	3.546 ± 0.140 [†]	2.431 ± 0.207 [†]
RA190-ACC-2 组	0.109 ± 0.026 [†]	7.205 ± 0.093 [†]	4.053 ± 0.256 [†]
RA190-ACC-2-Rpn13-siRNA 组	0.993 ± 0.064 [†]	5.354 ± 0.217 [†]	1.956 ± 0.196 [†]
F 值	249.200	974.900	105.600
P 值	0.000	0.000	0.000

注：† 与 ACC-2 细胞组比较, $P < 0.05$ 。

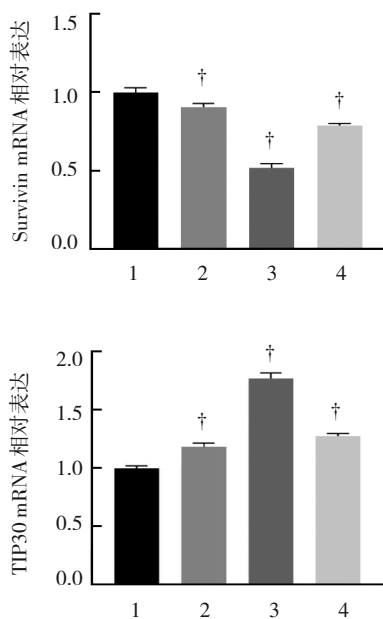
2.6 各组 Survivin 和 TIP30 mRNA 相对表达量的比较

各组 Survivin mRNA 相对表达量比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 与 ACC-2 组比较, 其余 3 组 Survivin mRNA 相对表达量均降低 ($P < 0.05$), RA190-ACC-2 组 Survivin mRNA 相对表达量最低。各组 TIP30 mRNA 相对表达量比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 与 ACC-2 组比较, 其余 3 组 TIP30 mRNA 相对表达量均升高 ($P < 0.05$), RA190-ACC-2 组 TIP30 mRNA 相对表达量最高。见表 5 和图 5。

表 5 各组 Survivin 和 TIP30 mRNA 相对表达量的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Survivin mRNA	TIP30 mRNA
ACC-2 组	1.000 ± 0.031	1.000 ± 0.021
ACC-2-Rpn13-siRNA 组	0.907 ± 0.022 [†]	1.185 ± 0.031 [†]
RA190-ACC-2 组	0.518 ± 0.028 [†]	1.773 ± 0.044 [†]
RA190-ACC-2-Rpn13-siRNA 组	0.788 ± 0.013 [†]	1.276 ± 0.021 [†]
F 值	211.300	345.000
P 值	0.000	0.000

注: [†] 与 ACC-2 组比较, $P < 0.05$ 。



1: ACC-2 组; 2: ACC-2-Rpn13-siRNA 组; 3: RA190-ACC-2 组; 4: RA190-ACC-2-Rpn13-siRNA 组。† 与 ACC-2 组比较, $P < 0.05$ 。

图 5 各组 Survivin mRNA、TIP30 mRNA 相对表达量 ($\bar{x} \pm s$)

3 讨论

研究表明, 26S 蛋白酶体可降解大多数的细胞蛋白, 参与 DNA 修复、细胞周期调节、细胞凋亡、胞内信号传导等多种生理进程, 对维持细胞稳态具有重要意义^[6-7], 因此蛋白酶体的降解失调与癌症的发生、发展及治疗相关^[8-9]。而 26S 蛋白酶体的组成包括了 20S 核心颗粒和 19S 调节颗粒^[10], 其中 19S 调节颗粒上的亚基 Rpn13 是泛素识别靶蛋白的重要受体, 在识别泛素分子共价结合的靶蛋白后, 将蛋白连接到 20S 核心颗粒中进行降解^[11-12], 以往研究^[13-14]表明, 在多种肿瘤细胞中 Rpn13 表达水平异常升高, 包括卵巢肿瘤、多发性骨髓瘤等, 因此认为 Rpn13 是一种致癌基因。近年来有基因沉默实验也发现 Rpn13 低表达时会抑制肿瘤细胞增殖, 阻断细胞周期, 从而使细胞增殖停滞在 G0/G1 期^[15-17]。本研究中 RA190 是一种双苄基吡啶酮, 在 19S 调节粒子中, RA190 是第一个与 Rpn13 相互作用的蛋白酶体抑制剂, 与 Rpn13 N 端上的 PRU 结构域 C88 共价结合^[18], RA190 与 Rpn13 结合后, 抑制了 Rpn13 识别泛素化蛋白的作用, 从而抑制 26S 蛋白酶体对蛋白质的降解^[19-20]。

研究证实通过激活细胞凋亡发挥抗肿瘤活性是肿瘤治疗最重要的途径^[21], 可以通过恢复凋亡途径来作为口腔腺样囊性癌靶向治疗的前提, 因此本实验将 Rpn13 的致癌作用与口腔腺样囊性癌的治疗靶点联系在一起进行研究。结果显示, RA190 通过 Rpn13 促进 ACC-2 细胞的凋亡, 抑制增殖, 同时引起泛素化蛋白表达增加, 表明 RA190 促凋亡的活动主要取决于 Rpn13, Rpn13 为口腔腺样囊性癌的致癌基因, 可能成为治疗口腔腺样囊性癌的靶点。

本研究还发现, RA190 可以调节癌症治疗重要靶点 Survivin 和 TIP30 的表达。Survivin 是一种凋亡蛋白抑制因子, 其在肿瘤细胞中过度表达, 也是多种癌症中肿瘤发生、复发及不良疾病转归的诊断标志物^[22-23], 本研究表明 RA190 可通过 Rpn13 靶向 Survivin, 诱导癌细胞死亡, 可能改善口腔腺样囊性癌的预后。另一种基因 TIP30 通过其促凋亡及抗转移和抑制血管生成的能力被认为是一种肿瘤抑制因子, 在肺癌、肠癌等癌症中表达下调^[24-25], 本实验表明 RA190 可通过 Rpn13 上调 TIP30 的表达来发挥其抑制肿瘤的作用。

本研究证实了 RA190 对口腔腺样囊性癌细胞的抑制作用, 接下来会进一步探索 RA190 对体内癌症的有效性, 从而让蛋白酶体抑制剂成为口腔腺样囊性癌患者有效的治疗选择, 为治疗口腔腺样囊性癌提供新的途径。

参 考 文 献 :

- [1] 张晔, 张妮, 刘晓筱, 等. 唾液腺腺样囊性癌淋巴结转移相关的临床病理分析[J]. 北京大学学报(医学版), 2020, 52(1): 30-34.
- [2] 李燕, 邓文英, 李宁, 等. 头颈部腺样囊性癌的临床特征治疗策略和预后[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(12): 932-936.
- [3] FINLEY D, CHEN X, WALTERS K J, et al. Gates, channels, and switches: elements of the proteasome machine[J]. Trends Biochem Sci, 2016, 41(1): 77-93.
- [4] 俞卿, 熊秀芳, 孙毅. 靶向 Cullin-RING E3 泛素连接酶的抗肿瘤策略及相关药物研发进展[J]. 浙江大学学报(医学版), 2020, 49(1): 1-19.
- [5] 丁长宽, 陈健行. 蛋白酶体抑制剂硼替佐米联合顺铂对宫颈癌细胞增殖的影响[J]. 山东大学学报(医学版), 2018, 56(1): 70-75.
- [6] COLLINS G A, GOLDBERG A L. The logic of the 26S proteasome[J]. Cell, 2017, 169(5): 792-806.
- [7] 王必慧, 曹静, 牛晓洁, 等. IGF-1 激活 20S 蛋白酶体 $\beta 5$ 亚单位活性对 N2a 细胞活力的影响[J]. 神经解剖学杂志, 2020, 36(2): 155-160.
- [8] 郭宗儒. 蛋白酶体的两面性和药物设计[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(20): 2433-2439.
- [9] 贾雪冰, 李琦. 去泛素化酶在肝癌发生发展中的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(5): 260-264.
- [10] TOMITA T, MATOUSCHEK A. Substrate selection by the proteasome through initiation regions[J]. Protein Sci, 2019, 28(7): 1222-1232.
- [11] MARTINEZ-FONTS K, DAVIS C, TOMITA T, et al. The proteasome 19S cap and its ubiquitin receptors provide a versatile recognition platform for substrates[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 477.
- [12] SONG Y, PARK P M C, WU L, et al. Development and preclinical validation of a novel covalent ubiquitin receptor Rpn13 degrader in multiple myeloma[J]. Leukemia, 2019, 33(11): 2685-2694.
- [13] JIANG R T, YEMELANOVA A, XING D Y, et al. Early and consistent overexpression of *ADRM1* in ovarian high-grade serous carcinoma[J]. J Ovarian Res, 2017, 10(1): 53.
- [14] SONG Y, RAY A, LI S, et al. Targeting proteasome ubiquitin receptor Rpn13 in multiple myeloma[J]. Leukemia, 2016, 30(9): 1877-1886.
- [15] ZHENG X H, GUO Y F, CHEN Y Y, et al. Knockdown of adhesion-regulating molecule 1 inhibits proliferation in HL60 cells[J]. Acta Haematol, 2015, 134(2): 88-100.
- [16] RANGLES L, ANCHOORI R K, RODEN R B S, et al. The proteasome ubiquitin receptor hRpn13 and its interacting deubiquitinating enzyme Uch37 are required for proper cell cycle progression[J]. J Biol Chem, 2016, 291(16): 8773-8783.
- [17] CHEN X, RANGLES L, SHI K, et al. Structures of Rpn1 T1: rad23 and hRpn13: hPLIC2 reveal distinct binding mechanisms between substrate receptors and shuttle factors of the proteasome[J]. Structure, 2016, 24(8): 1257-1270.
- [18] SHERMAN D J, LI J. Proteasome inhibitors: harnessing proteostasis to combat disease[J]. Molecules, 2020, 25(3): 671.
- [19] SOONG R S, ANCHOORI R K, RODEN R B S, et al. Bis-benzylidene piperidone RA190 treatment of hepatocellular carcinoma via binding RPN13 and inhibiting NF- κ B signaling[J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 386.
- [20] DU T, SONG Y, RAY A, et al. Proteomic analysis identifies mechanism(s) of overcoming bortezomib resistance via targeting ubiquitin receptor Rpn13[J]. Leukemia, 2021, 35(2): 550-561.
- [21] 徐少杰, 李兴吟, 孙军, 等. 凋亡素抗肿瘤的研究进展[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2020, 49(1): 106-110.
- [22] ZHOU J, GUO X J, CHEN W F, et al. Targeting survivin sensitizes cervical cancer cells to radiation treatment[J]. Bioengineered, 2020, 11(1): 130-140.
- [23] 施璠, 汪涛, 王娟, 等. 宫颈癌组织中 Survivin、UHRF1 mRNA 表达及其与宫颈癌放疗敏感性的相关性[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2020, 41(1): 23-26.
- [24] LIU Y P, CHEN C H, YEN C H, et al. Human immunodeficiency virus Tat-TIP30 interaction promotes metastasis by enhancing the nuclear translocation of Snail in lung cancer cell lines[J]. Cancer Sci, 2018, 109(10): 3105-3114.
- [25] 樊丽伟, 李洵, 孟晓明, 等. Tat 结合蛋白 30 在结直肠腺瘤及结直肠癌组织中的表达[J]. 中华实验外科杂志, 2017, 34(1): 52-54.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 赵曦, 郑黎薇, 周丹, 等. 蛋白酶体抑制剂 RA190 对口腔腺样囊性癌的调节作用[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(15): 53-58.

Cite this article as: ZHAO X, ZHENG L W, ZHOU D, et al. Regulatory effect of the proteasome inhibitor RA190 on oral adenoid cystic carcinoma[J]. China Journal of Modern Medicine, 2022, 32(15): 53-58.