

郭民,原梦,秦轲茹,等.中国地鼠 26S 蛋白酶体非 ATP 酶调节亚基 13 的表达鉴定及生物信息学分析[J].中国比较医学杂志, 2023, 33(2): 15-21.

Guo M, Yuan M, Qin KR, et al. Identification and bioinformatics analysis of 26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 13 in Chinese hamsters [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(2): 15-21.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.02.003

中国地鼠 26S 蛋白酶体非 ATP 酶调节亚基 13 的表达鉴定及生物信息学分析

郭 民¹, 原 梦², 秦轲茹², 霍怡彤¹, 王文桃³, 杜凯艳², 张瑞虎¹, 王海龙^{2*},
陈朝阳^{1*}

(1.山西医科大学实验动物中心,太原 030001;2.山西医科大学基础医学研究中心,山西 晋中 030600;
3.山西医科大学附属心血管病医院内科,太原 030024)

【摘要】 目的 鉴定 26S 蛋白酶体非 ATP 酶调节亚基 13(PSMD13)在Ⅱ型糖尿病中国地鼠的表达及其理化性质、信号肽、亚细胞定位、功能结构域等进行分析,为深入研究其功能提供理论依据。**方法** 荧光定量 PCR 法检测 PSMD13 mRNA 在中国地鼠和糖尿病地鼠肝、骨骼肌、脂肪和小肠组织的表达;PSMD13 氨基酸序列从 NCBI 网站下载,氨基酸同源性分析采用 DNAMAN 软件;PSMD13 蛋白的理化性质分析采用 Prot Param 在线工具;PSMD13 蛋白的亲疏水性、信号肽、亚细胞定位采用 Prot Scale 软件分析;PSMD13 蛋白结构域、二级结构分别采用 Conserved Domain 数据库和 SOPMA 工具分析;PSMD13 蛋白质的互作蛋白及功能网络采用 STRING 数据库分析。**结果** RT-qPCR 结果显示 PSMD13 mRNA 在糖尿病地鼠脂肪组织中表达下降;PSMD13 位于中国地鼠第 3 号染色体,含有 13 个外显子,相对分子质量为 42 942.48,含有 378 个氨基酸残基;PSMD13 理论等电点为 6.1,属酸性蛋白;其与小鼠、大鼠、果蝇、猩猩和人 PSMD13 的氨基酸序列同源性高达 97.78%;PSMD13 蛋白质无信号肽、无跨膜结构,主要位于细胞质中;PSMD13 蛋白质羧基端含有一个 PCI 结构域,与 PSMD7、PSMD8、PSMA3、PSMC1 和 USP14 等相互作用,参与泛素依赖性蛋白质分解代谢过程。**结论** PSMD13 在糖尿病中国地鼠脂肪组织中表达下降,该蛋白质在进化上高度保守,参与蛋白质的蛋白酶体降解途径,其表达下调可能参与糖尿病的发生发展。

【关键词】 中国地鼠;Ⅱ型糖尿病;26S 蛋白酶体非 ATP 酶调节亚基 13 蛋白质;生物信息学

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 02-0015-07

Identification and bioinformatics analysis of 26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 13 in Chinese hamsters

GUO Min¹, YUAN Meng², QIN Keru², HUO Yitong¹, WANG Wentao³, DU Kaiyan², ZHANG Ruihu¹,
WANG Hailong^{2*}, CHEN Zhaoyang^{1*}

(1. Laboratory Animal Center, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China. 2. School of Basic Medicine, Shanxi Medical University, Jinzhong 030600. 3. Department of Cardiology, Cardiovascular Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030024)

【基金项目】 国家自然科学基金区域创新发展联合基金重点项目(U21A20194)。

【作者简介】 郭民(1970—),男,高级实验师,研究方向:人类疾病动物模型制备。E-mail:gm5647@163.com

【通信作者】 陈朝阳(1972—),男,教授,博士生导师,研究方向:人类疾病动物模型制备。E-mail:ccytcn@163.com

王海龙(1973—),男,教授,硕士生导师,研究方向:基因的结构和功能。E-mail:longwty@163.com * 共同通信作者

【Abstract】 Objective To identify mRNA expression of 26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 13 (PSMD13) in Chinese hamsters with type II diabetes mellitus (T2DM), analyze its physicochemical properties, signal peptides, subcellular localization, and functional domains, and provide a theoretical basis to study its function. **Methods** PSMD13 mRNA expression in the liver, skeletal muscle, fat and small intestinal tissues of Chinese hamsters with or without T2DM was determined by RT-qPCR. The amino acid sequence of PSMD13 was downloaded from the NCBI website and amino acid homology analysis was performed using DNAMAN software. Physicochemical properties of PSMD13 were analyzed by the Prot Param online tool. Hydrophobicity, signal peptides, and subcellular localization of PSMD13 were analyzed by Prot Scale software. The functional domain and secondary structure of PSMD13 were analyzed using the Conserved Domain database and SOPMA tool, respectively. The interacting proteins and functional networks of PSMD13 were analyzed using STRING databases. **Results** RT-qPCR showed that PSMD13 mRNA expression was decreased in adipose tissue of T2DM Chinese hamsters compared with that in normal Chinese hamsters. PSMD13 was located on chromosome 3, contained 13 exons, encoded a protein containing 378 amino acid residues, and its relative molecular mass was 42 942.48. PSMD13 was an acidic protein and its theoretical isoelectric point was 6.1. Amino acid sequence homology of PSMD13 with mice, rats, *Drosophila melanogaster*, orangutans, and humans was as high as 97.78%. PSMD13 protein had no signal peptide or transmembrane structure, and was mainly located in the cytoplasm. The carboxyl terminal of the PSMD13 protein contained a PCI domain that interacted with PSMD7, PSMD8, PSMA3, PSMC1, and USP14 to participate in ubiquitin-dependent protein catabolism. **Conclusions** The PSMD13 protein is highly conserved in evolution and its expression is low in adipose tissue of T2DM Chinese hamsters. PSMD13 is involved in the proteasome degradation pathway, and its downregulation in adipose tissue may be involved in the occurrence and development of T2DM.

【Keywords】 Chinese hamster; T2DM; PSMD13; bioinformatics

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

山西医科大学群体中国地鼠(山医群体近交系中国地鼠)具有遗传性 II 型糖尿病(T2DM)的发病规律,是研究 T2DM 的发病机理和药物治疗可靠的实验动物模型^[1]。26S 蛋白酶体非 ATP 酶调节亚基 13 (PSMD13),也被称为 S11、RPN9、P40.5 或 HSPCO 27,是一个含 378 个氨基酸残基的蛋白质,由一个 20S 核心粒子(core particle, CP)和一个 19S 调节粒子(regulatory particle, RP)组成,属于蛋白酶体亚单位 S11 家族,是泛素-蛋白酶系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)中多亚基酶复合物 26S 蛋白酶体家族中的一员,隶属于非脂质体蛋白酶^[2]。研究显示 PSMD13 在炎症、肺动脉高压、重度抑郁症等疾病中表达^[3-5],其作为视网膜色素上皮特异性蛋白 65(RPE65)的负调节蛋白参与糖尿病视网膜病变^[6],然而其在糖尿病发生发展中的具体功能及分子机制还未完全阐明。

生物信息学是一门交叉科学,使用生物算法和相关工具软件采集、处理、存储、分析和解释基因、蛋白质等生物学数据,为揭示其在生命活动中的功能提供研究思路,在如今生物学大数据背景下,生物信息学已成为生命科学领域的重要组成部分^[7]。本文采用荧光定量 PCR 技术检测 PSMD13 在自发性 T2DM 中国地鼠及正常地鼠中的表达差

异,进一步采用生物信息方法分析预测 PSMD13 的理化性质、结构和功能,以期探索该蛋白在 T2DM 发病中的作用及其机制提供研究思路。

1 材料和方法

1.1 实验动物

选择 6 只 12 月龄 SPF 级雄性中国地鼠,体重(33±3)g;动物来源于山西医科大学实验动物中心[SCXK(晋)2019-0004];实验全部在山西医科大学实验动物中心屏障设施内进行[SYXK(晋)2019-0007],所有实验动物操作经山西医科大学实验动物伦理委员会批准(SYDL2020003),符合 3R 原则。

1.2 主要试剂与仪器

RNA 提取试剂盒(SM132-02)、逆转录试剂盒(SM134-01)和 2×SYBR Green qPCR MasterMix(SM133-02)均购自赛文创新北京生物科技有限公司。组织细胞超声破碎仪(VCX150, SONICS 公司);低温离心机(5425R, Eppendorf 公司);微量核酸检测仪(D30, Eppendorf 公司)荧光定量 PCR 仪(7500 型, ABI 公司)。

1.3 实验方法

本研究将空腹血糖≥6 mmol/L 的中国地鼠作为糖尿病地鼠组($n=3$),空腹血糖≤4.5 mmol/L 作

为正常地鼠组($n=3$)。地鼠腹腔注射 0.01 mL/g 体重的戊巴比妥钠(生理盐水配制成 6.7 mg/mL)麻醉地鼠,处死后取 100 mg 肝组织、骨骼肌、小肠和脂肪组织, -80°C 冰箱保存备用。上述组织样本分别依试剂盒说明书进行 RNA 提取、cDNA 合成,随后进行 *PSMD13* mRNA 的 RT-qPCR 检测。使用 β -actin 作为内参。结果采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 值表示待测样本基因表达量相较于校准样本基因表达量的倍数。中美泰和(北京)生物有限公司设计并合成引物引物序列为: *PSMD13*: F: 5'-CAATCTCCCTGGTG TGACA-3', R: 5'-CCCAATGTGAAGGCTCTCT-3'; β -actin, F: 5'-AGCCATGTACGTAGCCATCC-3', R: 5'-ACCCTCATAGATGGGCACAG-3'。

从 National Center for Biotechnology Information (NCBI) 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/>) 下载人 *PSMD13* (NP_002808.3)、地鼠 (XP_003515798.2)、小鼠 (NP_036005.1)、大鼠 (NP_001102395.1)、猩猩 (JAA22461.1) 和果蝇 (XP_037017228) 的氨基酸序列。利用 DNAMAN 软件对不同种属的 *PSMD13* 蛋白质进行氨基酸同源性分析;采用 Prot Param 在线工具 (<http://web.expasy.org/protparam/>) 分析 *PSMD13* 蛋白的理化性质;Prot Scale 软件 (<http://web.expasy.org/protscale/>) 用于分析 *PSMD13* 蛋白质亲疏水性;Signal P4.0 (<http://www.cbs.dtu.dk/services/SignalP-4.0/>) 在线分析 *PSMD13* 蛋白质信号肽序列;ProtComp 软件 (<https://psort.hgc.jp/form2.html>) 用于分析 *PSMD13* 蛋白质的亚细胞定位;采用 NCBI 中 conserved domain 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/cdd>) 分析 *PSMD13* 蛋白质结构域;二级结构分析和预测采用在线 SOPMA 软件 (http://npsa-prabi.ibcp.fr/cgi-bin/secpred_sopma.pl); *PSMD13* 蛋白质的相互作用蛋白及基因功能 (gene ontology, GO) 分析注释采用 STRING 数据库 (<http://string-db.org/>)。

1.4 统计学方法

以平均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示计数资料,采用 SPSS 22.0 进行统计学分析,单因素方差分析进行两组间比较, $P < 0.05$ 表示组间差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 *PSMD13* 基因在地鼠脂肪组织中表达下降

qPCR 结果显示,*PSMD13* 基因在两组中国地鼠

肝、骨骼肌、小肠和脂肪组织中均有表达,但在糖尿病地鼠脂肪组织中的表达低于正常地鼠(图 1),差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.2 中国地鼠 *PSMD13* 基因和蛋白质的基本信息

中国地鼠 *PSMD13* 基因位于第 3 号染色体,具有 13 个外显子,编码含有 376 个氨基酸的蛋白质(图 2)。Prot Param 软件分析可知 *PSMD13* 蛋白分子式为 $\text{C}_{1915}\text{H}_{3047}\text{N}_{519}\text{O}_{564}\text{S}_{18}$, 相对分子质量为 42 942.48,由 20 种氨基酸组成,其中亮氨酸 (Leu) 残基 48 个,含量为最高,占氨基酸总数为 12.7%;色氨酸残基 5 个,含量最低,占比 1.3%。*PSMD13* 等电点预测为 6.1,属于酸性蛋白质(图 2)。

2.3 不同种属 *PSMD13* 蛋白质同源性分析

DNAMAN 软件分析中国地鼠、小鼠、大鼠、果蝇、猩猩和人 *PSMD13* 蛋白质氨基酸序列,结果显示其同源性高达 97.78%(图 2),提示该蛋白在进化中保守,可能具有重要的生物学功能。

2.4 中国地鼠 *PSMD13* 蛋白质为亲水性蛋白

ProtScale 分析结果显示 *PSMD13* 蛋白质氨基酸序列中疏水性最大值位于第 82 位(2.500),亲水性最大值位于第 229 位(-2.300),提示 *PSMD13* 为亲水性蛋白质(图 3)。

2.5 *PSMD13* 蛋白质不包含信号肽

SignalP 4.0 软件预测结果表明在 *PSMD13* 蛋白质氨基酸的第 49 位,C(表示剪切位点值)及 Y(表示是否为信号肽)值达最高,分别为 0.132 和 0.113,在第 10 位氨基酸处,信号肽 S 值(>0.5 ,存在信号肽)达最高点,为 0.120;1~48 位氨基酸序列的 S 均值为 0.100,D 均值(表示是否为分泌蛋白, >0.5 ,为分泌蛋白)为 0.106,见图 4。提示 *PSMD13*

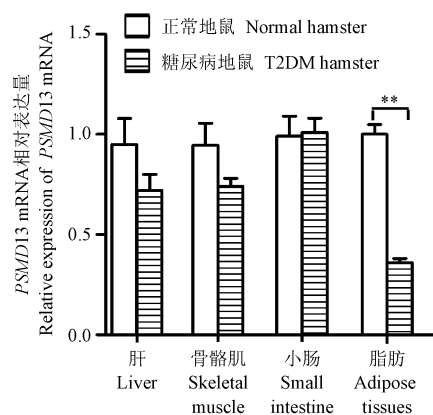
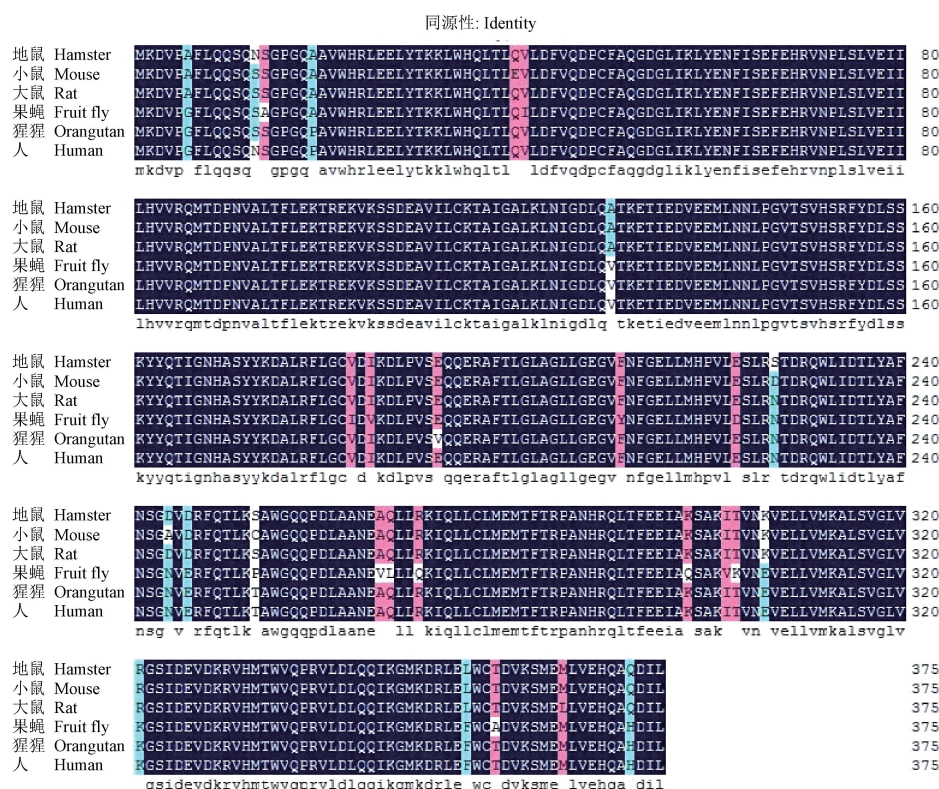


图 1 *PSMD13* mRNA 在两组地鼠表达的 RT-qPCR 检测

Figure 1 levels of *PSMD13* mRNA in two groups of Chinese hamsters were assayed by RT-qPCR



注:黑色;100%同源;粉色;75%同源;蓝色;50%同源;白色;33.3%同源。

图2 DNAMAN 分析不同种属 PSMD13 氨基酸的同源性

Note. Black, 100% homology. Pink, 75% homology. Blue, 50% homology. White, 33.3% homology.

Figure 2 Amino acid homology analysis among PSMD13 proteins of different species by DNAMAN software

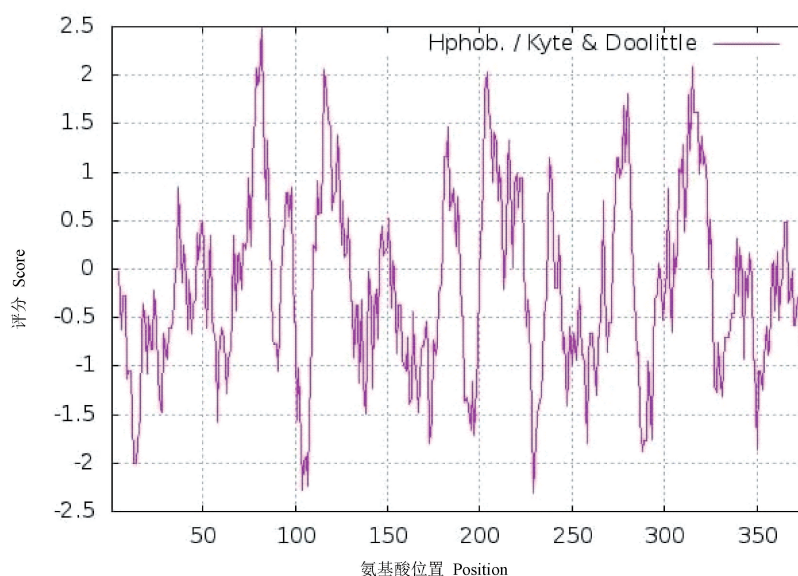


图3 PSMD13 蛋白质亲疏水性的 ProtScale 软件分析

Figure 3 Analysis of hydrophilicity/hydrophobicity of PSMD13 via ProtScale software

蛋白质不存在信号肽序列,不属于分泌型蛋白。

2.6 PSMD13 蛋白质属于非跨膜类蛋白

PSMD13 蛋白质跨膜区结构的分析采用 TMHMM 2.0 软件进行,结果如图 5 所示,细紫色线

所对应纵坐标的数值显示 PSMD13 位于膜外的可能性是 99%,细蓝色线对应纵坐标的数值显示 PSMD13 位于膜内的可能性是 1%,提示中国地鼠 PSMD13 蛋白质属于非跨膜蛋白质。

2.7 PSMD13 蛋白质亚细胞定位的分析

PSORT II 分析结果显示, PSMD13 蛋白质具有多种的亚细胞定位的可能, 概率由大到小依次为细胞质占 60.9%, 细胞核占 17.4%, 线粒体占 13%, 分泌系统囊泡占 4.3%, 液泡占 4.3%。

2.8 PSMD13 蛋白质氨基酸修饰位点的分析

NetNGlyc 1.0 Server 分析结果提示 PSMD13 无 N-糖基化位点; NetOGlyc 4.0 Server 分析结果显示, 分别在第 226 和 252 位氨基酸上有 O-糖基化修饰位点; YinOYang 1.2 Server 进一步分析表明, 分别在

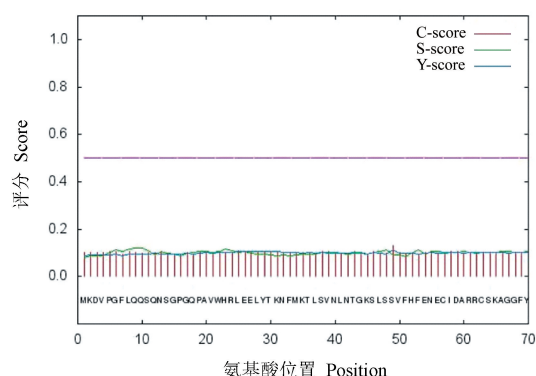
第 14、64、151、193 及 378 位氨基酸上有 O-糖基化修饰的 5 个位点; Netphos 2.0 Server 分析结果显示 PSMD13 蛋白质有 12 个 Ser、6 个 Thr 及 4 个 Tyr 磷酸化位点。

2.9 PSMD13 蛋白质空间结构的分析

SOPMA 分析结果显示 PSMD13 蛋白质含有由 2.12% 的 β -转角、3.44% 的延伸链 (β 折叠)、17.99% 的无规卷曲及 76.46% 的 α -螺旋组成的二级结构, α -螺旋是其主要结构, 占比较高 (图 6)。Conserved domains 分析结果可见 PSMD13 蛋白含 1 个 PCI 结构域, 位于 232-336 氨基酸处 (图 7)。

2.10 PSMD13 蛋白质的互作蛋白分析及功能聚类分析

STRING 数据库预测与 PSMD13 相互作用的蛋白质, 交互数量设置为 10 个以内, 构建 PSMD13 蛋白质与其它蛋白质的相互作用网络图 (图 8)。GO 分析结果提示, 与 PSMD13 蛋白质相互作用的蛋白参与泛素依赖性蛋白质分解代谢过程与细胞减数分裂过程 (表 1)。



注: C 值: 剪切位点值; S 值: 是否为信号肽及是否为分泌蛋白; Y 值: 综合 C 值与 S 值后的分析结果, 其最大值反映真实的剪切位点。

图 4 SignalP 4.0 分析 PSMD13 蛋白质的信号肽

Note. C value, Splice site value. S value, Whether it is a signal peptide and whether it is a secreted protein. Y value, Analysis result after combining C value and S value, and its maximum value reflects the real splice site.

Figure 4 Analysis of signal peptide for PSMD13 protein via SignalP 4.0 software

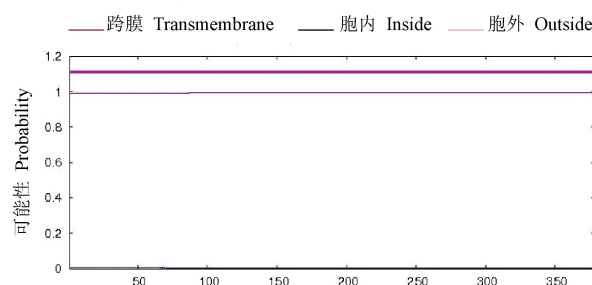
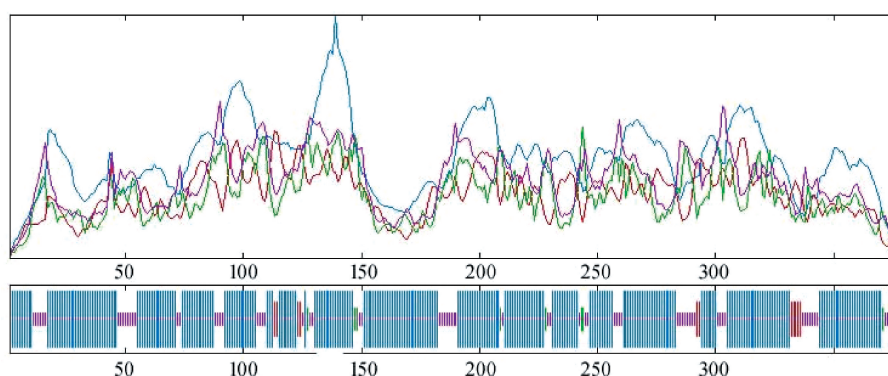


图 5 PSMD13 蛋白质跨膜结构的 TMHMM 2.0 软件分析

Figure 5 Analysis of transmembrane property of PSMD13 via TMHMM 2.0 software



注: 紫色: 无规卷曲; 蓝线: α -螺旋; 红线: β 折叠; 绿线: β -转角。

图 6 SOPMA 分析 PSMD13 蛋白质的二级结构

Note. Purple, Random curve. Blue, α -helix. Red, β -sheet. Green, β -turn.

Figure 6 Analysis of secondary structure of PSMD13 via SOPMA software

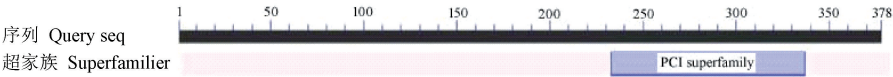


图 7 PSMD13 蛋白质功能结构域分析

Figure 7 Analysis of functional domain of PSMD13 protein by conserved domains database

表 1 PSMD13 蛋白质互作蛋白的 GO 功能分析

Table 1 GO functional analysis of PSMD13-interacting proteins

基因本体论 Gene ontology	GO 号 GO ID	功能富集 Functional enrichment
生物学功能 Biological function	GO:0007127	减数第一次分裂 First meiotic division
	GO:0043248	蛋白酶体组装 Proteasome assembly
	GO:0006511	泛素依赖性蛋白质分解代谢过程 Ubiquitin dependent protein catabolic process
分子功能 Molecular function	GO:0005198	结构分子活性 Structural molecule activity
细胞组分 Cell components	GO:0034774	分泌颗粒腔 Secretory granule cavity
	GO:0005654	核原生质 Nuclear protoplasm
	GO:0005576	胞外区 Extracellular region
	GO:0005829	细胞质 Cytoplasm
	GO:0005634	细胞核 Nucleus
	GO:0000502	蛋白酶体复合物 Proteasome complex
	GO:0022624	蛋白酶体装配复合物 Proteasome assembly complex
	GO:0005838	蛋白酶体调节粒子 Proteasome regulatory particle
	GO:0016020	细胞膜 Membrane
	GO:1904813	富含 Ficolin-1 的颗粒腔 Ficolin-1-rich granule lumen

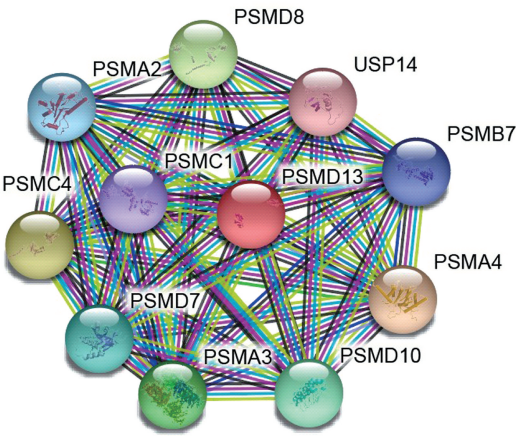


图 8 PSMD13 蛋白质相互作用蛋白质分析

Figure 8 Analysis of interacting proteins of PSMD13 protein

3 讨论

山医群体中国地鼠具有自发性Ⅱ型糖尿病(T2DM)的遗传特点,其发病年龄多在12月龄内^[8]。T2DM的主要病理机制是胰岛素抵抗和摄取葡萄糖障碍^[9]。肝、脂肪、骨骼肌是胰岛素作用的主要器官,胰岛素从胰腺分泌后首先到达肝,依靠葡萄糖转运蛋白调节血糖水平^[10]。骨骼肌是胰岛素作用组织中最大的组织,它参与了胰岛素介导的

80%以上葡萄糖的摄取^[11]。胃肠道特别是小肠是调节糖代谢的关键,尤其是在餐后阶段负责葡萄糖吸收,参与胰岛素抵抗和糖尿病的发生^[12]。脂肪组织分泌的激素和细胞因子参与葡萄糖和脂质代谢,是维持机体新陈代谢稳态的重要分泌器官^[13]。鉴于肝、脂肪、骨骼肌是胰岛素抵抗的主要器官及小肠对餐后葡萄糖摄取的调节,本研究选择正常地鼠和糖尿病地鼠上述组织作为研究对象,RT-qPCR结果显示糖尿病地鼠脂肪组织中PSMD13表达下降,提示PSMD13可能参与了T2DM的发生发展。

氨基酸序列同源性分析表明PSMD13在多种生物中高达97.78%,显示其在进化中高度保守,提示其有重要生物学作用。信号肽、跨膜结构和亚细胞定位分析提示其位于细胞质。功能结构域分析发现PSMD13蛋白质羧基端含有一个PCI(proteasome-COP9/CSN-initiation factor)结构域,该结构域通常由100~200个氨基酸组成且仅含有一个α-螺旋^[14],通常位于蛋白质的羧基端,发挥结构支架作用介导蛋白质之间的相互作用。蛋白酶体复合物的许多亚单位均含有PCI结构域,其介导蛋白酶体不同亚单位的相互作用、蛋白酶体的正确组装及在细胞中的定位,而结构域中亮氨酸对于其发挥功能

至关重要^[15]。进一步构建 PSMD13 蛋白质的互作蛋白网络和 GO 功能聚类分析发现与 PSMD13 互作的蛋白广泛参与泛素依赖性蛋白质分解过程。根据上述生物信息学分析,我们推测 PSMD13 蛋白质通过 PCI 结构域参与蛋白酶体的组装、定位及对靶蛋白的泛素化降解来维持机体蛋白质的稳定性。

综上,本文分析了 PSMD13 蛋白质的理化性质、亚细胞定位、表达谱及互作蛋白,发现其在糖尿病中国地鼠脂肪组织中表达降低。PSMD13 蛋白质参与蛋白酶体组装及对泛素化蛋白质的降解,其在糖尿病中国地鼠脂肪组织中表达降低势必会影响脂肪组织中冗余蛋白的降解,干扰脂肪组织的正常生理功能。另有研究显示泛素特异性肽酶 14 (ubiquitin-specific peptidase 14, USP14) 增强胰高血糖素的作用和糖原异生,参与 II 型糖尿病发生发展中内质网应激诱导葡萄糖稳态的破坏^[16]。生物信息学分析发现 PSMD13 蛋白质与 USP14 相互作用,推测可能是由于蛋白酶体组装及功能异常导致脂肪组织稳态受到破坏,分泌激素和细胞因子异常影响葡萄糖和脂质的代谢以及胰岛素敏感性,在 T2DM 的发生和发展中发挥作用。进一步对 PSMD13 蛋白质功能的实验研究将会揭示其在 T2DM 发生发展中的确切作用及机理,为糖尿病的防治提供新的思路。

参考文献:

- [1] 薄家璐,王济,张芳. 山医群体中国地鼠遗传性糖尿病的发病规律 [J]. 中国实验动物学杂志, 1994, 4(2): 116-121.
- [2] Groll M, Potts BC. Proteasome structure, function, and lessons learned from beta-lactone inhibitors [J]. Curr Top Med Chem, 2011, 11(23): 2850-2878.
- [3] Bi W, Zhu L, Zeng Z, et al. Investigations into the role of 26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 13 in neuroinflammation [J]. Neuroimmunomodulation, 2014, 21(6): 331-337.
- [4] Wang J, Uddin MN, Li Q, et al. Identifying potential mitochondrial proteome signatures associated with the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension in the rat model [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 8401924.
- [5] Minelli A, Magri C, Barbon A, et al. Proteasome system dysregulation and treatment resistance mechanisms in major depressive disorder [J]. Transl Psychiatry, 2015, 5(12): e687.
- [6] Li S, Izumi T, Hu J, et al. Rescue of enzymatic function for disease-associated RPE65 proteins containing various missense mutations in non-active sites [J]. J Biol Chem, 2014, 289(27): 18943-18956.
- [7] 潘金春, 闵凡贵, 王希龙. 五指山小型猪 PPAR γ 2 基因启动子多态性分析 [J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(9): 21-26.
- [8] 张建红, 刘田福, 宋国华, 等. 中国地鼠糖尿病模型研究现状 [J]. 山西医科大学学报, 2003, 34(4): 370-372.
- [9] Hackett RA, Steptoe A. Type 2 diabetes mellitus and psychological stress-a modifiable risk factor [J]. Nat Rev Endocrinol, 2017, 13(9): 547-560.
- [10] Wang W, Shi Z, Zhang R, et al. Liver proteomics analysis reveals abnormal metabolism of bile acid and arachidonic acid in Chinese hamsters with type 2 diabetes mellitus [J]. J Proteomics, 2021, 239: 104186.
- [11] Merz KE, Thurmond DC. Role of skeletal muscle in insulin resistance and glucose uptake [J]. Compr Physiol, 2020, 10(3): 785-809.
- [12] Wang C, Yu J, Zhang R, et al. Small intestine proteomics coupled with serum metabolomics reveal disruption of amino acid metabolism in Chinese hamsters with type 2 diabetes mellitus [J]. J Proteomics, 2020, 223: 103823.
- [13] Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ [J]. Mol Cell Endocrinol, 2010, 316(2): 129-139.
- [14] Hofmann K, Bucher P. The PCI domain: a common theme in three multiprotein complexes [J]. Trends Biochem Sci, 1998, 23(6): 204-205.
- [15] Sha Z, Yen HS, Scheel H, et al. Isolation of the *Schizosaccharomyces pombe* proteasome subunit Rpn7 and a structure-function study of the proteasome-COP9-initiation factor domain [J]. J Biol Chem, 2007, 282(44): 32414-32423.
- [16] Liu B, Zhang Z, Hu Y, et al. Sustained ER stress promotes hyperglycemia by increasing glucagon action through the deubiquitinating enzyme USP14 [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2019, 116(43): 21732-21738.

[收稿日期] 2022-08-02