

DOI: 10.13376/j.cbls/2018014

文章编号: 1004-0374(2018)01-0100-07

p62蛋白功能及相关信号通路研究

赵萍萍, 要 乐, 蔚丹丹, 郝慧芳*

(内蒙古大学生命科学学院, 呼和浩特 010021)

摘 要: p62 是一种多功能蛋白, 其蛋白分子包含多个结构域, 通过与不同蛋白质结合形成细胞中重要的信号中心, 从而调控多种信号通路, 影响细胞的生长、衰老, 甚至死亡等生理过程。p62 蛋白通过对 mTORC1 信号通路的影响在氨基酸信号通路中发挥着关键的调控作用。p62 蛋白是自噬体与底物之间的适配蛋白, 在细胞自噬过程中起到分子调节器的作用。p62 蛋白具有质核穿梭功能, 在 DNA 损伤修复和氧化应激反应中具有重要作用, 其异常积累会引起细胞的恶性转变, 导致肿瘤的发生。现综述 p62 在调节多种信号通路, 如自噬、氨基酸感知、凋亡及肿瘤发生等过程中的作用。

关键词: SQSTM1/p62; 信号中心; 氨基酸感知; 自噬; 凋亡; 肿瘤

中图分类号: Q291; R730.2 **文献标志码:** A

The functions and related signaling pathways of p62

ZHAO Ping-Ping, YAO Le, YU Dan-Dan, HAO Hui-Fang*

(College of Life Sciences, Inner Mongolia University, Hohhot 010021, China)

Abstract: p62 is a multifunctional protein. p62 has multiple domains that mediate its interactions with various binding partners and it serves as a signaling hub for diverse cellular events such as cell growth, aging and even death. p62 also plays a key regulatory role in the amino acid sensing by regulating mTORC1 signaling pathway. p62 acts as an adapter between the autophagosome and its substrates, functioning as a molecular regulator in autophagy. In addition, p62 can shuttle between nuclear and cytoplasm and plays an important role in DNA damage repair and oxidative stress response. The abnormal accumulation of p62 may lead to the malignant transformation of cells, which finally promote the occurrence of the tumor. In this review, we discuss the current knowledge about p62 in various signaling pathways, such as autophagy, apoptosis and tumorigenesis.

Key words: SQSTM1/p62; signaling hub; amino acid sensing; autophagy; apoptosis; tumor

SQSTM1/p62 是由 *SQSTM1* 基因编码的一种多功能泛素化结合的接头蛋白, 参与泛素蛋白酶体系统和自噬-溶酶体系统两种蛋白质降解过程, 同时具有质核穿梭功能, 在 DNA 损伤修复和氧化应激反应中发挥重要作用。p62 作为细胞接头蛋白, 是细胞内多种蛋白复合物的主要成分^[1], 其分子结构中有多个功能结构域, 可通过与其他蛋白质的相互作用来调控不同的信号通路, 包括核转录因子 κ B (nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B)^[2]、核转录因子 NF-E2 相关转录因子 2 (nuclear factor erythroid 2 related factor 2, Nrf2)^[3] 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)^[4] 等, 参与

细胞的生长、自噬、癌变等生理病理过程。p62 不仅是自噬体与底物之间的适配蛋白, 反过来也调节着自噬的过程。当自噬活性减弱时, p62 蛋白会在细胞质中累积, 是反映自噬活性的标记蛋白之一^[5]。p62 蛋白的异常累积也可以引起细胞的恶性转变,

收稿日期: 2017-06-02; 修回日期: 2017-08-01

基金项目: 国家自然科学基金项目(31360561); 内蒙古自治区高等学校科学研究项目(NJZZ002); 内蒙古大学高层次人才引进科研项目(135130) 和内蒙古自治区自然科学基金博士基金项目(2016BS0304)

*通信作者: E-mail: haohf@life.imu.edu.cn; Tel: 18347953139

与肿瘤的发生发展密切相关。因此, 深入研究 p62 蛋白对细胞生长过程中生理调控的分子机制具有重要意义。

1 SQSTM1基因及p62蛋白的分子特征

人类 *SQSTM1/p62* 基因位于 5 号染色体, 有 8 个外显子, 其编码的 p62 蛋白包含 440 个氨基酸残基, 可结合酪氨酸蛋白激酶 p56^{Lck} 的 SH2 结构域^[6]。1998 年, Shin^[7] 首先克隆了人类 *p62* 基因 cDNA, 并发现细胞内 p62 蛋白在多泛素化蛋白质聚集体的形成中起到了关键作用, 因此将其命名为 sequestosome1。p62 蛋白的分子结构中包含了不同结构域 (图 1), 其 N 端到 C 端依次为 PB1 结构域、ZZ 型锌指结构域、TB 结构域、与微管相关蛋白 1 轻链 3 (LC3) 相互作用的 LC3 作用域 (LC3-interaction region, LIR)、与 Keap1 (Kelch-like ECH-associated protein 1) 结合的 Keap1 作用域 (Keap1 interacting region, KIR)、两个核定位信号 (NLS1/2) 和一个核输出信号 (NES) 模体以及近 C 端 UBA 结构域^[8]。PB1 结构域可以与自噬受体 NBR 和蛋白激酶 ERK、MEKK3、MEK5 以及 aPKCs 相互作用^[9], 还能够通过 PB1 区域实现自身的寡聚化而调控细胞自噬; ZZ 型锌指结构是由 17 个氨基酸残基组成的保守序列, 可与 RIP 相互作用, 与 NF-κB 信号通路的激活相关^[10]; TB 结构域可与肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TRAF6) 相结合, 调控 p62 与 TRAF6 之间的结合^[11]; LIR 包括氨基酸集群和疏水残基, 促进 p62 与自噬体标志物 LC3 的结合^[12]; KIR 结构域可介导 p62 与 Keap1 的相互作用^[13]; UBA 结构域参与蛋白质的泛素化过程^[14]。这些具有特殊功能的结

构域与不同蛋白质的相互作用显示出 p62 蛋白的多功能特征及调节机制的复杂性。

2 p62蛋白相关信号通路及功能

2.1 p62介导多条细胞信号转导通路

当细胞受到微环境的损害时, 其可以通过激活相关信号通路来克服不良影响的影响。p62 通过与其他信号途径中的调节蛋白相互作用来调控细胞内多条重要信号通路, 最终调节细胞生命活动的正常进行。

2.1.1 p62与NF-κB信号通路

NF-κB 是属于 Rel 家族的转录因子, 参与调节与机体免疫、炎症反应、细胞分化等相关基因的转录, 同时也调控多种生理或病理相关基因的表达, 包括细胞凋亡^[15]、生长^[16]、免疫^[17]等重要过程中的相关关键基因。p62 中的 ZZ 锌指结构是由 17 个氨基酸残基组成的保守序列, 参与 RIP 蛋白的结合, 并与肿瘤坏死因子信号通路和 NF-κB 的激活途径相关; 同时 p62 可以通过 PBI 结构域结合 aPKC 蛋白, 与 aPKC 蛋白结合后发生异源二聚化是调控 NF-κB 信号通路的主要途径^[18]。此外, RANK 配体 (RANKL) 与其受体 RANK 结合后会诱导 TRAF6 聚集, 而后 TRAF6 通过激活 BI 激酶 (IKK) 复合体来激活 NF-κB, 而 p62 与 TRAF6 结合后, p62-TRAF6 复合体将与 aPKC 蛋白相互作用, 共同调节 NF-κB 的活化。佩吉特病 (Paget disease) 是一种遗传性疾病, 主要特征是骨质破坏和重建过程交替发生, 并伴有并发症出现。研究发现, p62 的 UBA 区域缺失或突变会抑制 NF-κB 信号通路的激活, 这会导致破骨细胞异常的佩吉特病^[19]。因此, p62 介导的 NF-κB 信号通路激

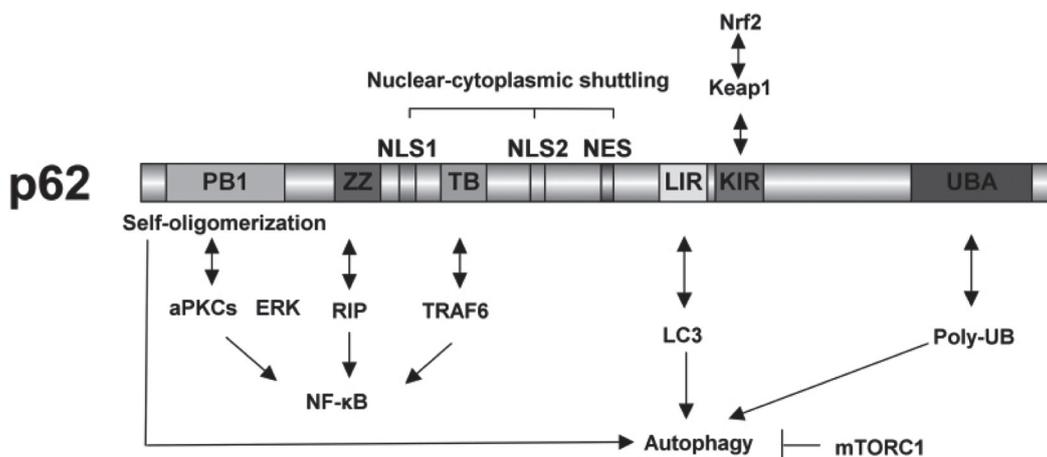


图1 p62的结构域及相互作用蛋白

活及相关基因的转录在调节细胞生理与病理过程中具有重要意义。

2.1.2 p62与Nrf2-Keap1信号通路

某些情况下,细胞会受到活性氧的伤害,它可以通过多种机制来应对有害物质的损伤,最重要的氧化应激防御机制是通过 Nrf2-Keap1 信号通路来调节^[20]。Keap1 是一种肿瘤抑制因子,而 Nrf2 属于转录因子 CNC 家族。Keap1 是 Nrf2 活性的负性调节蛋白,可以直接结合 Nrf2,调控 Nrf2-Keap1 信号通路。当细胞受到胁迫时,p62 蛋白 Ser403 和 Ser351 位点发生磷酸化,磷酸化的 p62 通过 KIR 区域结合 Keap1,导致 Nrf2 与 Keap1 解离而活化^[21]。此外,Keap1 通过分别与肌动蛋白细胞骨架和 Nrf2 相结合将其限制于细胞质中,在 Nrf2 泛素化和蛋白酶体降解中也起到积极的作用^[22]。Nrf2 与 p62 的关系体现在两个方面:一方面,正常状态下 Nrf2 通过直接与 Keap1 结合,在 Cul3-Rbx1 复合物作用下促进 Keap1 降解,当细胞受到氧化应激的胁迫后,p62 被诱导表达并与 Nrf2 直接作用,同时易位至细胞核,进一步激活了抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 控制的下游细胞保护基因的表达^[23];另一方面,Nrf2 激活促进 p62 高表达,而在敲除 Nrf2 基因的小鼠体内 p62 的表达明显受到抑制^[24]。近期的研究表明,p62 可以通过与 Keap1 结合导致 Nrf2-Keap1 复合体解聚,对 Nrf2-Keap1 通路起到正向调节作用^[25]。此外,在人类的许多肿瘤细胞中都能够检测到 p62 与 Keap1 的聚集体,某些神经退行性病变,如阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD)、帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 和肌肉萎缩性侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS),也都以蛋白质聚集体在中枢神经系统大量积聚为特征^[26],且均与 p62 有关。因此,过量的 p62 可能持续性激活 Nrf2,导致肿瘤的发生。

p62 作为信号中心可以快速地在细胞质与细胞核之间穿梭,通过调控细胞核中靶基因的转录控制细胞的命运转化进程^[27]。细胞核中的 p62 在 DNA 修复过程中促进蛋白酶体的降解,敲除 p62 可以增加 DNA 修复的效率,促进同源重组的发生^[28]。由 p62 介导的自噬在 DNA 修复过程中也具有积极作用,当自噬通路受损时,DNA 修复效率下降^[29],p62 基因的缺失将会加速 DNA 损伤修复,而在小鼠成纤维细胞中稳定表达的 p62 会抑制 DNA 损伤的修复^[30]。在许多人类衰老相关疾病中,包括神经退行性疾病和肿瘤,发现 p62 大量积累,并且 DNA

修复效率和基因组的稳定性都下降^[31]。Hewitt 等^[32]研究发现,用 X 射线对敲除 p62 基因的小鼠成纤维细胞和正常小鼠成纤维细胞照射 5 min 进行 DNA 损伤处理,培养 5 h 后观察到正常小鼠成纤维细胞比敲除 p62 基因的小鼠成纤维细胞的 DNA 损伤修复效率明显下降。核因子 RNF168 是组蛋白 H2A 泛素化和 DNA 损伤修复反应中至关重要的一种 E3 连接酶。在自噬缺陷的细胞中,积累的 p62 会直接结合 RNF168 并抑制其活性,因此,DNA 修复蛋白如 BRCA1、RAP80 和 Rad51 不能被招募到 DNA 双链断裂位点进行修复,而细胞核中的 p62 与 RNF168 相互作用,可以提高肿瘤细胞的敏感性^[33]。Nrf2 是保护细胞不受氧化应激胁迫的重要转录因子之一,它可以调节细胞核中靶基因的转录,包括 NAD(P)H、醌氧化还原酶 (NQO-1)、血红素加氧酶 (HO-1)、谷胱甘肽 S-转移酶 A1 (GSTA1)^[34],从而避免了氧化应激引起的细胞凋亡。因此,p62 在细胞应对氧化应激的过程中通过影响 DNA 修复调节细胞核中靶基因的转录来减少活性氧的积累。

2.1.3 p62与mTORC1信号通路

近年来的研究表明,p62 影响着另一个体内代谢的重要通路——mTORC1 信号通路。mTORC1 是由哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 mTOR 所组成的两种蛋白复合物之一,在调控细胞增殖过程中发挥着核心作用。mTORC1 的活性受细胞内多种信号调控,包括生长因子、能量水平、环境、营养等,p62 的高表达会激活 mTORC1 信号通路。2014 年,Valencia 等^[35]的研究表明,p62 缺失会降低 mTORC1 的活性,相反过表达 p62 会提高其活性。p62 可通过直接作用 raptor 蛋白,激活 mTORC1 可抑制细胞自噬^[36]。p62 与在 mTORC1 信号通路中发挥重要功能的 Rag 有相互作用,当 p62 结合 Rag 蛋白时需要 raptor 介导形成具有活性的 Rag 异二聚体^[37]。此外,p62 与 Rag 在溶酶体上形成 p62-Rag 复合物,使 mTORC1 被招募到溶酶体表面而激活。因此,p62-Rag 复合物与 mTORC1 三者间的相互作用在 mTORC1 通路氨基酸信号转导过程中发挥着关键作用。

2.2 p62和氨基酸感知

mTORC1 是细胞生长和蛋白质合成的关键调节因子,通过整合上游的多种信号来调节细胞生长过程,例如生长因子和氨基酸的刺激信号。通过不同的细胞表面受体或靶蛋白直接作用于下游效应器,如真核细胞翻译起始因子 4E 结合蛋白 1 (the eIF4E-binding protein 1, 4EBP1) 和核糖体蛋白 S6

激酶 (ribosomal protein S6 kinase, S6K)。p62 的高表达会激活 mTORC1 通路, 在调控氨基酸激活的 S6K1 和 4EBP1 信号途径中扮演着重要角色^[38]。已有研究表明, 氨基酸可以加强 p62 与 mTOR、raptor 等的相互作用, 刺激 mTORC1 及体内其他复合物的形成^[39]。在缺少氨基酸的条件下, p62 的稳定表达对 S6K 和 4EBP1 的磷酸化作用无明显影响, p62 与氨基酸的相互作用会导致 mTORC1 信号通路的高表达。p62 和 Rag 蛋白相互作用包括与 RagC 和 RagB 的结合, p62 与 RagC 的作用会促进对氨基酸的感知过程, 激活氨基酸信号通路, 在氨基酸饥饿的条件下, mTORC1 的活性受到抑制^[40]。因此, p62 可能是感受细胞内游离氨基酸水平的调节开关, 当氨基酸浓度增加时, 通过 mTORC1 开启蛋白质合成代谢通路, 当蛋白质合成原料不足时, 则将其关闭, 导致肥胖症的发生。

2.3 p62与自噬

自噬是一种真核细胞内高度保守的程序性调控过程, 通常自噬被认为是没有选择性的降解过程, 但最近几年的研究证明自噬是一个选择性的蛋白质降解过程, p62 作为自噬过程中的选择性接头蛋白在其中发挥着重要作用。p62 分子的 UBA 结构域的 Ser407 可以被自噬相关蛋白 1 (ATG1/ULK1) 磷酸化, 随后 UBA 结构域的 Ser403 被酪蛋白激酶 2 (casein kinase 2) 或 TANK 结合激酶 1 (TANK-binding kinase 1) 磷酸化导致 p62 泛素化^[41], 促进自噬性降解; p62 的 PB1 结构域可以通过自身寡聚化促进泛素化底物的包装, 并把包装的底物运送到自噬途径中参与自噬体的形成过程^[42]。LC3 是哺乳动物细胞中常见的自噬小体标记蛋白之一, 在自噬形成过程中具有多种调控作用, 包括膜融合、自噬物的选择、自噬小体的运输等^[43]。p62 通过其 LIR 结构域与 LC3 相互作用而形成复合物, 作为自噬特异性底物一同在自噬溶酶体内降解^[44]。

作为重要的选择性自噬接头蛋白, p62 在清除泛素化蛋白过程中作为受体参与其中, 将泛素化蛋白运送到蛋白酶体降解。此外, p62 还与 Pink1-Parkin 介导的泛素化线粒体的选择性降解有关。Pink1 是一种重要的线粒体激酶, 在 Parkin 蛋白上游发挥作用, 当使用解偶联剂羰基氰化物间氯苯腈处理之后, Pink1 发生积累, 进而招募到受损线粒体上。与此同时, p62 通过电压依赖性阴离子通道蛋白 1 (voltage-dependent anion channel 1 protein, VDAC1) 在线粒体膜上聚集, 最后经 p62-LC3 进入自噬 - 溶酶体

系统降解^[45]。

p62 蛋白的聚集和自身寡聚化对于形成包涵体是必要的, 而包涵体的形成可以促进自噬降解的过程。自噬功能的缺失会导致 p62 明显地聚集, 形成 p62 蛋白包涵体; 即使细胞中存在正常的自噬系统, p62 蛋白的突变也可导致其无法与 LC3 蛋白正常结合, 使之不能聚集, 最终形成包涵体^[46]; PB1 结构域突变可导致自身寡聚化功能的缺失, 包涵体不能形成。p62 由自噬降解, 反过来也调节着自噬的过程。在正常的自噬过程中, 细胞质中 p62 蛋白不断被降解; 当自噬活性减弱, 自噬功能缺陷时, p62 蛋白会在细胞质中不断累积, 因此 p62 是反映自噬活性的标记蛋白之一。

2.4 p62与凋亡

凋亡作为一种细胞程序性死亡过程, 在维持机体发育和内环境的稳定方面起着重要的作用, 是由天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 Caspase 家族成员介导的蛋白酶级联反应过程。研究表明, 小鼠和人类的受体蛋白激酶 3 (RIPK3) 可以与 p62 相互作用形成复合物^[47], 这一相互作用受 Caspase 的抑制, 尤其是 Caspase-8^[48]。肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TRAIL) 在与其受体结合后, 能启动细胞内的信号转导, 并诱导细胞凋亡。在外源性细胞凋亡过程中, 凋亡配体 TRAIL 与细胞膜表面的 TRAIL 受体结合后招募 Fas 相关死亡域蛋白 (Fas-associated death domain, FADD), FADD 的死亡反应结构域 (death-effector domain, DED), 进一步招募 Caspase-8 前体最后形成死亡诱导信号复合物 (death-inducing signaling complex, DISC)^[49]。滞蛋白 3 (cullin3) 通常与 Ring-box1 (Rbx1) 蛋白形成 Cul3-Rbx1 复合物, DISC 在 Cul3-Rbx1 复合物依赖于 E3 泛素连接酶的作用下诱导 Caspase-8 聚集并泛素化, 泛素化的 Caspase-8 能与 p62 相互作用, 从而驱动细胞凋亡^[50]。反过来, 泛素化的 p62 积累会导致 Caspase-8 的聚集^[51], 也会诱导细胞凋亡, 这表明 p62 在 Caspase-8 活化、泛素化的 Caspase-8 聚集物的形成及定位方面起着重要作用。

2.5 p62与肿瘤发生密切相关

p62 是一种多功能蛋白, 通过寡聚化或招募一些重要的信号分子来充当信号中心, 控制着体内代谢的平衡, 参与细胞的生存、死亡等生理过程。p62 的高表达会激活 mTORC1 信号通路, 导致自噬受到抑制和 p62 蛋白发生异常积累, 而 p62 蛋白的异常积累和磷酸化一直与肿瘤的发生密切相关。自噬功能正常时, p62 对肿瘤起抑制作用, 敲除 p62

基因将会导致自噬相关基因的表达上调, 导致凋亡的发生; 而敲除自噬相关基因将引发肿瘤的形成^[52]。p62 通过调节自噬降解的过程在细胞生长和癌化过程中起到重要作用。在人类多种肿瘤中发现了 p62 的异常聚积, 在非小细胞肺癌、乳腺癌、肝癌和其他几种恶性肿瘤细胞中的 p62 表达量远高于正常细胞^[53]。在人肝癌细胞 Hep3B 中, p62 基因沉默可以降低 p62、p53、XPD 与 cyclin D1 基因表达, 并增强细胞增殖能力, 这表明 p62 可能通过影响 XPD、p53 及 cyclin D1 从而抑制癌细胞生长, 并且可能通过 DNA 损伤检控点来调控细胞增殖过程^[54]。在结肠癌细胞 SW480 中, p62 基因沉默可以促进 SW840 细胞的体外增殖和体内生长, 以及提高对奥沙利铂的敏感性。在结肠癌细胞, 抑制 p62 会使 ROS 水平升高, LC3II 表达下调, LC3II/LC3I 比值下降, 该研究结果证明, p62 可能通过调控 ROS 的产生和自噬等多种机制促进结肠癌的发生^[55]。p62 是肿瘤发生的重要调节因子, 能够调节癌化的多种关键因素, 例如细胞自噬、活性氧、错误折叠的蛋白质水平、有丝分裂进程等。p62 通过影响

mTORC1 信号通路控制着细胞自噬的过程, 而过度激活的 mTORC1 信号通路会使自噬受到抑制, 导致 p62 蛋白发生异常积累, 引发细胞癌变。

3 展望

综上所述, p62 分子的多个具有特殊功能的结构域与其他蛋白质的相互作用, 显示出 p62 蛋白的多功能特征及调节机制的复杂性。在 NF- κ B、Nrf2-Keap1、mTOR 信号通路及自噬的发生等方面, p62 的作用尤为重要(图 2), p62 与 Keap1 结合后激活 Nrf2, 同时 p62 又是 Nrf2 的靶基因, 促进 p62 的转录; p62 通过激活 IKK 来激活 NF- κ B, 促进 p62 的转录; 在氨基酸的刺激下, p62 会与 mTORC1 组成成分 Raptor 和 Rag 蛋白结合来激活 mTORC1, 促进自噬体形成, 引发自噬。p62 进入细胞核以后诱导数个与活性氧清除、解毒、DNA 修复等相关基因的表达, 从而避免了氧化应激、DNA 损伤等引起的细胞凋亡。p62 参与多种细胞活动, 作为细胞里的信号中心控制细胞生命活动的正常进行。

p62 还参与了许多疾病的病理过程, 是非小细

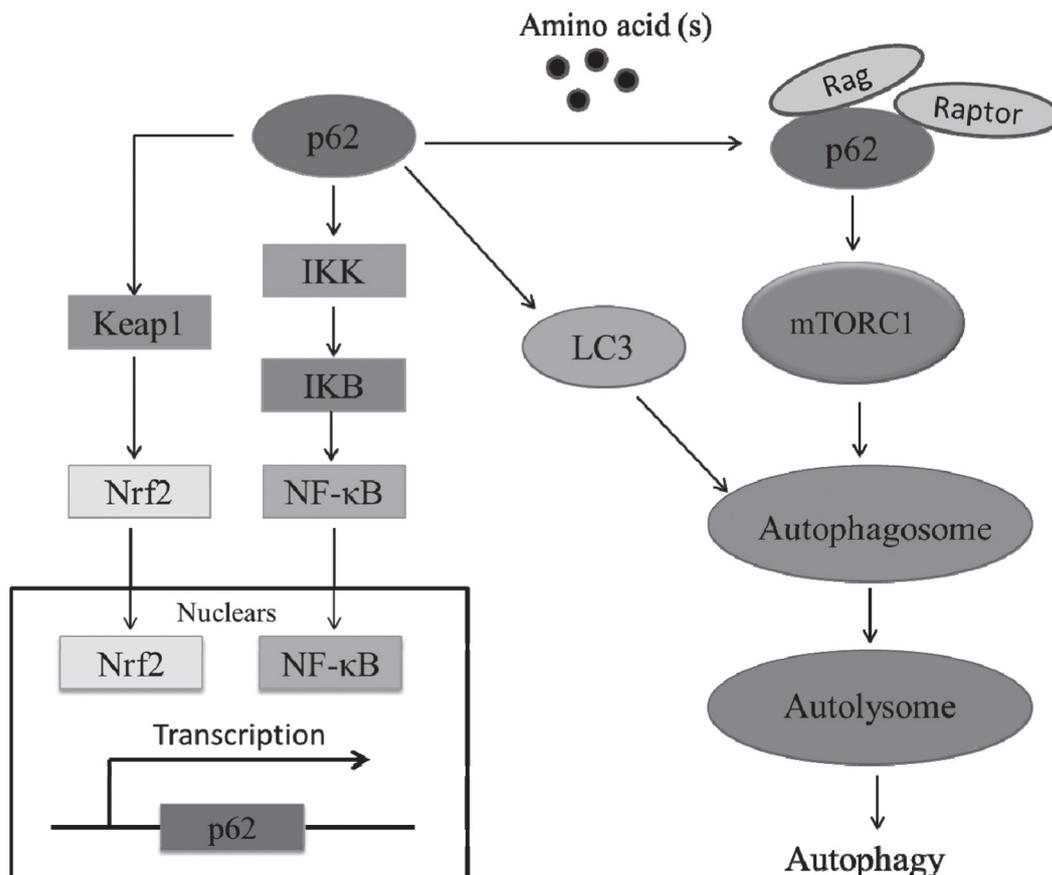


图2 p62作为支架蛋白调控不同信号通路

胞肺癌、乳腺癌、肝癌等多种疾病的标志物之一, 同时 p62 可以抑制 DNA 损伤的修复和基因组的稳定性。虽然可以肯定 p62 在许多疾病中起到关键的作用, 但其具体作用机制目前仍未阐明, 关于 p62 抑制 DNA 损伤修复机制和在细胞核中的功能都需要进一步阐明。

[参 考 文 献]

- [1] Mcomanus S, Roux S. The adaptor protein p62/SQSTM1 in osteoclast signaling pathways. *J Mol Signal*, 2012, 7: 1-8
- [2] Hayden MS, Ghosh S. Regulation of NF- κ B by TNF family cytokines. *Semin Immunol*, 2014, 26: 253-66
- [3] Son YO, Pratheeshkumar P, Roy RV, et al. Nrf2/p62 signaling in apoptosis resistance and its role in cadmium-induced carcinogenesis. *J Biol Chem*, 2014, 289: 28660-75
- [4] Bar-Peled L, Sabatini DM. Regulation of mTORC1 by amino acids. *Trends Cell Biol*, 2014, 24: 400-6
- [5] Komatsu M, Kurokawa H, Waguri S, et al. The selective autophagy substrate p62 activates the stress responsive transcription factor Nrf2 through inactivation of Keap1. *Nat Cell Biol*, 2010, 12: 213-23
- [6] Insil J. p62, a phosphotyrosine independent ligand of SH2 domain of p56, is cleaved by caspase-3 during apoptosis in Jurkat cells. *Korean J Biol Sci*, 2001, 5: 145-51
- [7] Shin J. P62 and the sequestosome, a novel mechanism for protein metabolism. *Arch Pharm Res*, 1998, 21: 629-33
- [8] Lin X, Li S, Zhao Y, et al. Interaction domains of p62: a bridge between p62 and selective autophagy. *DNA Cell Biol*, 2013, 32: 220-7
- [9] Christian F, Krause E, Houslay MD, et al. PKA phosphorylation of p62/SQSTM1 regulates PB1 domain interaction partner binding. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1843: 2765-74
- [10] Price LC, Caramori G, Perros F, et al. Nuclear factor κ -B is activated in the pulmonary vessels of patients with end-stage idiopathic pulmonary arterial hypertension. *PLoS One*, 2013, 8: e75415
- [11] Jadhav TS, Wooten MW, Wooten MC. Mining the TRAF6/p62 interactome for a selective ubiquitination motif. *BMC Proc*, 2011, 5 Suppl 2: 1-15
- [12] Johansen T, Lamark T. Selective autophagy mediated by autophagic adapter proteins. *Autophagy*, 2011, 7: 279-96
- [13] Hancock R, Schaap M, Pfister H, et al. Peptide inhibitors of the Keap1-Nrf2 protein-protein interaction with improved binding and cellular activity. *Org Biomol Chem*, 2013, 11: 3553-7
- [14] Komatsu M, Kageyama S, Ichimura Y. p62/SQSTM1/A170: physiology and pathology. *Pharmacol Res*, 2012, 66: 457-62
- [15] Ling JH, Kang YA, Zhao RY, et al. Kras G12D-induced IKK2/ β /NF- κ B activation by IL-1 α and p62 feedforward loops is required for development of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Cell*, 2012, 21: 105-20
- [16] Abdel-Latif MM, Abouzied MM. Molecular mechanisms of natural honey against *H. pylori* infection via suppression of NF- κ B and AP-1 activation in gastric epithelial cells. *Arch Med Res*, 2016, 47: 340-8
- [17] Du JP, Wang YF, Chen DG, et al. BAY61-3606 potentiates the anti-tumor effects of TRAIL against colon cancer through up-regulating DR4 and down-regulating NF- κ B. *Cancer Lett*, 2016, 94: 283-9
- [18] Tsai LC, Xie L, Dore K, et al. Zeta inhibitory peptide disrupts electrostatic interactions that maintain atypical protein kinase C in its active conformation on the scaffold p62. *J Biol Chem*, 2015, 290: 21845-56
- [19] Cundy T, Naot D, Bava U, et al. Familial Paget disease and SQSTM1 mutations in New Zealand. *Calcif Tissue Int*, 2011, 89: 258-64
- [20] Bae SH, Sung SH, Oh SY, et al. Sestrins activate Nrf2 by promoting p62-dependent autophagic degradation of keap1 and prevent oxidative liver damage. *Cell Metab*, 2013, 17: 73-84
- [21] Zheng JL, Lin Z, Shen B, et al. Antioxidant defenses at transcriptional and enzymatic levels and gene expression of Nrf2-Keap1 signaling molecules in response to acute zinc exposure in the spleen of the large yellow croaker *Pseudosciaena crocea*. *Fish Shellfish Immunol*, 2016, 52: 1-8
- [22] Fourtounis J, Wang IM, Mathieu MC, et al. Gene expression profiling following NRF2, and KEAP1, siRNA knockdown in human lung fibroblasts identifies CCL11/Eotaxin-1 as a novel NRF2 regulated gene. *Respir Res*, 2012, 13: 92
- [23] Zhang L, YU Y, Xia XI, et al. Transcription factor E2-2 inhibits the proliferation of endothelial progenitor cells by suppressing autophagy. *Int J Mol Med*, 2016, 37: 1254-62
- [24] Sun X, Ou Z, Chen R, et al. Activation of the p62-keap1-NRF2 pathway protects against ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology*, 2016, 63: 173-84
- [25] Jiang T, Harder B, Rojo de la Vega M, et al. p62 links autophagy and Nrf2 signaling. *Free Radic Biol Med*, 2015, 88: 199-204
- [26] Kerr F, Sofolaadesakin O, Ivanov DK, et al. Direct keap1-Nrf2 disruption as a potential therapeutic target for Alzheimer's disease. *PLoS Genet*, 2017, 13: e1006593
- [27] Pankiv S, Lamark T, Bruun JA, et al. Nucleocytoplasmic shuttling of p62/SQSTM1 and its role in recruitment of nuclear polyubiquitinated proteins to promyelocytic leukemia bodies. *J Biol Chem*, 2010, 285: 5941-53
- [28] Park C, Suh Y, Cuervo AM. Regulated degradation of Chk1 by chaperone-mediated autophagy in response to DNA damage. *Nat Commun*, 2015, 6: 6823
- [29] Liu EY, Xu N, O'Prey J, et al. Loss of autophagy causes a synthetic lethal deficiency in DNA repair. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112: 773-8
- [30] Andre I, Jeff P, Indrani M, et al. Lysosome-mediated processing of chromatin in senescence. *J Cell Biol*, 2013, 202: 129-43
- [31] Tsabar M. Caffeine impairs resection during DNA break repair by reducing the levels of nucleases Sae2 and Dna2. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43: 6889-901

- [32] Hewitt G, Carroll B, Sarallah R, et al. SQSTM1/p62 mediates crosstalk between autophagy and the UPS in DNA repair. *Autophagy*, 2016, 12: 1917-30
- [33] Wang Y, Nan Z, Zhang L, et al. Autophagy regulates chromatin ubiquitination in DNA damage response through elimination of SQSTM1/p62. *Mol Cell*, 2016, 63: 34-48
- [34] Schieber M, Chandel N. ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Curr Biol*, 2014, 24: 453-62
- [35] Valencia T, Kim JY, Abu-Baker S, et al. Metabolic reprogramming of stromal fibroblasts through p62-mTORC1 signaling promotes inflammation and tumorigenesis. *Cancer Cell*, 2014, 26: 121-35
- [36] Wang X, Li L, Niu X, et al. mTOR enhances foam cell formation by suppressing the autophagy pathway. *DNA Cell Biol*, 2014, 33: 198-204
- [37] Moscat J, Diaz-Meco M. Feedback on fat: p62-mTORC1-autophagy connections. *Cell*, 2011, 147: 724-7
- [38] Hong SE, Kim EK, Jin HO, et al. S6K1 inhibition enhances tamoxifen-induced cell death in MCF-7 cells through translational inhibition of Mcl-1 and surviving. *Cell Biol Toxicol*, 2013, 29: 273-82
- [39] Duran A, Amanchy R, Linares JF, et al. p62 is a key regulator of nutrient sensing in the mTORC1 pathway. *Mol Cell*, 2011, 44: 134-46
- [40] Oshiro N, Rapley J, Avruch J. Amino acids activate mammalian target of rapamycin (mTOR) complex 1 without changing Rag GTPase guanyl nucleotide charging. *J Biol Chem*, 2014, 289: 2658-74
- [41] Lim J, Lachenmayer ML, Wu S, et al. Proteotoxic stress induces phosphorylation of p62/SQSTM1 by ULK1 to regulate selective autophagic clearance of protein aggregates. *PLoS Genet*, 2014, 11: e1004987
- [42] Kraft LJ, Dowler J, Manral P, et al. Size, organization and dynamics of soluble SQSTM1 and LC3-SQSTM1 complexes in living cells. *Autophagy*, 2016, 12: 1660-74
- [43] Ro SH, Semple IA, Park H, et al. Sestrin2 promotes Unc-51-like kinase 1 mediated phosphorylation of p62/sequestosome-1. *FEBS J*, 2014, 281: 3816-27
- [44] Park S, Choi SG, Yoo SM, et al. Choline dehydrogenase interacts with SQSTM1/p62 to recruit LC3 and stimulate mitophagy. *Autophagy*, 2014, 10: 1906-20
- [45] Ichimura Y, Komatsu M. Selective degradation of p62 by autophagy. *Semin Immunopathol*, 2010, 32: 431-6
- [46] Komatsu M, Ichimura Y. Physiological significance of selective degradation of p62 by autophagy. *FEBS J*, 2010, 283: 1374-8
- [47] Yu M, Oshima S, Nibe Y, et al. RIPK3 regulates p62-LC3 complex formation via the caspase-8-dependent cleavage of p62. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 456: 298-304
- [48] Zeng RX, Zhang YB, Fan Y, et al. p62/SQSTM1 is involved in caspase-8 associated cell death induced by proteasome inhibitor MG132 in U87MG cells. *Cell Biol Int*, 2014, 38: 1221-6
- [49] Goodall ML, Cramer SD, Thorburn A. Autophagy RIPs into cell death. *Cell Cycle*, 2016, 15: 3014-5
- [50] Pan JA, Ullman E, Dou Z, et al. Inhibition of protein degradation induces apoptosis through a microtubule-associated protein 1 light chain 3-mediated activation of caspase-8 at intracellular membranes. *Mol Cell Biol*, 2011, 31: 3158-70
- [51] Philip NH, DeLaney A, Peterson LW, et al. Activity of uncleaved caspase-8 controls anti-bacterial immune defense and TLR-induced cytokine production independent of cell death. *PLoS Pathog*, 2016, 12: e1005910
- [52] Nihira K, Miki Y, Ono K, et al. An inhibition of p62/SQSTM1 caused autophagic cell death of several human carcinoma cells. *Cancer Sci*, 2014, 105: 568-75
- [53] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65: 5-29
- [54] Inoue D, Suzuki T, Mitsuishi Y, et al. Accumulation of p62/SQSTM1 is associated with poor prognosis in patients with lung adenocarcinoma. *Cancer Sci*, 2012, 103: 760-6
- [55] Saito T, Ichimura Y, Taguchi K, et al. p62/Sqstm1 promotes malignancy of HCV-positive hepatocellular carcinoma through Nrf2-dependent metabolic reprogramming. *Nat Commun*, 2016, 7: 12030