

· 基础研究 ·

# 肝细胞癌相关固醇-O 酰基转移酶 1 基因的生物信息学分析

程日娜, 王晓宇, 马庆, 孔令华, 张宇奇, 秦凯莉,  
赵莹珠, 苏丹, 弓韬, 郭睿

山西医科大学基础医学院生物化学与分子生物学教研室, 山西 太原 030001

**摘要:** **目的** 使用生物信息学工具对肝细胞癌相关固醇-O 酰基转移酶 1 (sterol O-acyltransferase 1, SOAT1) 的结构、功能进行预测分析, 以了解其作为 S-Ⅲ 亚型标记物以及治疗靶标的相关作用机制。 **方法** 使用 NCBI、STRING、ProtScale、SignalP、TMHMM、PSORT、SOPMA、SWISS-MODEL、NetNGlyc、NetOGlyc、NetPhos、ProtParam 等数据库或软件, 对 SOAT1 的结构、功能、蛋白相互作用等进行预测分析。 **结果** SOAT1 编码的蛋白质为疏水性蛋白, 稳定性较好, 属于非经典途径蛋白, 具有 8 个跨膜区域, 主要分布于细胞膜。SOAT1 在多种组织均有表达, 但绝大多数位于肾上腺。具有多个磷酸化位点, 主要参与胆固醇的合成以及分解代谢过程。 **结论** 通过生物信息学分析 SOAT1 的结构以及功能, 发现 SOAT1 脂质的合成以及分解代谢途径发挥重要作用, 脂质的表达与癌症的发展密切相关。因此可通过调节 SOAT1 基因的表达从而实现肝细胞癌的治疗。

**关键词:** 固醇-O 酰基转移酶 1; 肝细胞癌; 生物信息学; 结构; 功能

中图分类号: R34 文献标识码: A 文章编号: 1004-5503(2023)01-0026-06

## Bioinformatics analysis of sterol O-acyltransferase 1 gene related to hepatocellular carcinoma

CHENG Ri-na, WANG Xiao-yu, MA Qing, KONG Ling-hua, ZHANG Yu-qi, QIN Kai-li,  
ZHAO Ying-zhu, SU Dan, GONG Tao, GUO Rui

Department of Biochemistry and Molecular Biology, Basic Medical College, Shanxi Medical  
University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Corresponding author: GUO Rui, E-mail: 15834151276@139.com;

GONG Tao, E-mail: gyt830626@163.com

**Abstract:** **Objective** To predict the structure and function of sterol O-acyltransferase 1 (SOAT1) related to hepatocellular carcinoma (HCC) by using bioinformatics tools, in order to understand its mechanism as the marker and therapeutic target of S-Ⅲ subtype. **Methods** The structure, function and protein interaction of SOAT1 were predicted and analyzed by using databases or softwares such as NCBI, STRING, ProtScale, SignalP, TMHMM, PSORT, SOPMA, SWISS-MODEL, NetNGlyc, NetOGlyc, NetPhos and ProtParam. **Results** The protein encoded by SOAT1 was a hydrophobic protein with good stability, which was a nonclassical pathway protein with 8 transmembrane regions, mainly distributed among the cell membrane. SOAT1 was expressed in many tissues, while most of them in the adrenal gland, which showed multiple phosphorylation sites and was mainly involved in the synthesis and catabolism of cholesterol. **Conclusion** Bioinformatics analysis of structure and function of SOAT1 showed that SOAT1 lipid synthesis and catabolism pathways played an important role, and lipid expression was closely related to the development of cancer, indicating that the treatment of HCC may be achieved by regulating the expression of SOAT1 gene.

**Keywords:** Sterol O-acyltransferase 1 (SOAT1); Hepatocellular carcinoma; Bioinformatics; Structure; Function

基金项目: 山西省自然科学基金(201801D221069).

通信作者: 郭睿, E-mail: 15834151276@139.com; 弓韬, E-mail: gyt830626@163.com

根据 2020 年全球癌症报告最新数据统计,肝癌全球发病率居第六位,中国发病率居第四位<sup>[1]</sup>。肝癌仍为我国主要的癌症之一。肝癌预后较差,因此,早期治疗多选择手术切除,晚期多服用化疗药物进行治疗<sup>[2-3]</sup>。但长期使用化疗药物不仅具有较大的毒性,且易产生耐药性,因此,探索新的肝癌治疗方案尤为重要<sup>[4]</sup>。最新研究发现,调节脂酰辅酶 A:胆固醇酰基转移酶(acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase, ACAT)可有效抑制肝细胞癌的迁移和增殖<sup>[5]</sup>。ACAT 又称固醇-O 酰基转移酶(sterol O-acyltransferase, SOAT),属于膜结合 O-酰基转移酶(membrane-bound O-acyltransferase, MBOAT)家族,是一种细胞内酶<sup>[6-8]</sup>。1993 年,ACAT 基因第 1 次被鉴定,目前在哺乳动物体内已被证明有 SOAT1 以及 SOAT2 两种亚型<sup>[9-10]</sup>。此外有研究发现,SOAT 在肝细胞中的活性 90% 主要是同工酶 SOAT1 发挥作用<sup>[10]</sup>。

SOAT 可催化胆固醇以胆固醇酯(cholesteryl esters, CE)的形式储存于脂质滴中。研究表明,在多种肿瘤细胞中脂质滴数量较高,相比于正常组织,CE 已被证明是脂质滴的主要成分<sup>[11]</sup>。因此,针对 CE 的储存可成为治疗癌症的一个潜在指标<sup>[10,12]</sup>。LI 等<sup>[13]</sup>报道了胆固醇酯化与胰腺癌转移的关系,结果显示,通过抑制 SOAT1 活性减少 CE 的生成可显著抑制原位小鼠胰腺癌肿瘤的生长。SOAT1 的表达是调节胰腺癌的一个潜在标志。BEMLIH 等<sup>[14]</sup>则发现了一种新型 SOAT1 抑制剂来治疗胶质母细胞瘤,通过使用该抑制剂明显降低了 SOAT1 表达以及 CE 的数量,从而抑制了胶质母细胞瘤的生长并诱导细胞凋亡。此外,JIANG 等<sup>[5]</sup>通过蛋白组学分析发现,SOAT1 可作为肝癌 S-III 亚型的标记物以及治疗靶标。

本研究采用生物信息学方法对 *SOAT1* 基因的结构性质、相关功能以及蛋白质相互作用进行分析,深入探索 *SOAT1* 基因相关的肝癌发病机制,以期肝癌的相关治疗提供新的理论依据。

## 1 材料与方法

**1.1 *SOAT1* 基因与蛋白质的相关信息** 通过美国国立生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information, NCBI)获得,网址: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>。

**1.2 *SOAT1* 基因的生物信息学分析** *SOAT1* 相关信息由以下软件分析预测: ProtParam (<http://web.expasy.org/protparam/>), ProtScale (<http://web.expasy.org/protscale/>), SignalP 4.0 Server (<http://www.cbs.dtu.dk/services/SignalP-4.0/>)、TMHMM Server v.

2.0 (<http://www.cbs.dtu.dk/services/TMHMM/>)。采用以下软件或数据库对 *SOAT1* 的组织表达特异性和亚细胞定位等进行分析: NCBI 相关数据库、PSORT II (<https://psort.hgc.jp/form2.html>)。采用以下软件对 *SOAT1* 的结构进行预测: NCBI 相关数据库、SOPMA ([https://npsa-prabi.ibcp.fr/cgi-bin/npsa\\_automat.pl?page=npsa\\_sopma.html](https://npsa-prabi.ibcp.fr/cgi-bin/npsa_automat.pl?page=npsa_sopma.html))、SWISS-MODEL (<https://swissmodel.expasy.org/>)。SOAT1 的蛋白互作关系预测软件: STRING (<http://string-db.org/>)。采用以下软件得到 *SOAT1* 的翻译后位点修饰情况: NetNGlyc 1.0 Server (<http://www.cbs.dtu.dk/services/NetNGlyc/>)、NetOGlyc 4.0 Server (<http://www.cbs.dtu.dk/services/NetOGlyc/>)、NetPhos 3.1 Server (<http://www.cbs.dtu.dk/services/NetPhos/>)。

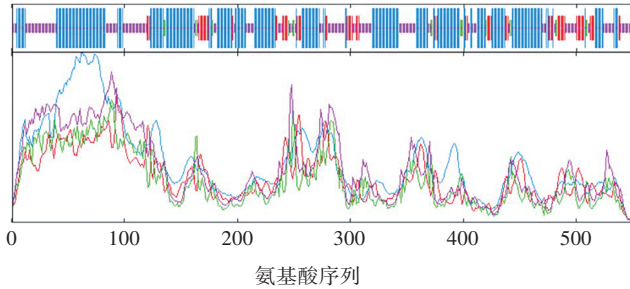
## 2 结果

**2.1 *SOAT1* 的基本性质** 登录 NCBI 官网对 *SOAT1* 基因进行检索分析, *SOAT1* 基因定位于人 1 号染色体 1q25.2, 外显子个数为 17。SOAT1 蛋白的 GenBank 序列号为 AAH28940.1, 共有 550 个氨基酸残基, 分子量为 64 734.61, 分子式为  $C_{3059}H_{4541}N_{743}O_{767}S_{23}$ 。经 ProtParam 分析统计, SOAT1 蛋白中亮氨酸(Leu)所占比例最高, 达 11.10%; 而半胱氨酸(cys)所占比例最低, 仅为 1.60%。SOAT1 蛋白中带负电的残基总数(天冬氨酸残基 + 谷氨酸残基)为 46, 带正电的氨基酸残基总数(精氨酸 + 赖氨酸)为 58, 理论等电点(PI)为 9.08, 因此, 该蛋白偏碱性。ProtParam 软件同时给出该蛋白在水中 280 nm 测得的消光系数。假设所有成对的 cys 残基均形成胱氨酸时, Abs 0.1% (= 1 g/L) 为 1.950, 消光系数为  $126\ 210\ M^{-1}cm^{-1}$ ; 当所有 cys 残基均消除时, Abs 0.1% (= 1 g/L) 为 1.942, 消光系数为  $125\ 710\ M^{-1}cm^{-1}$ 。此外, 该蛋白在哺乳动物网织红细胞中的半衰期为 30 h, 其中不稳定性指数(II)为 36.71, 低于阈值(40), 因此为稳定蛋白。其中脂肪指数达 92.67, 亲水性平均值(GRAVY)为 0.190。

ProtScale 软件对 SOAT1 蛋白的亲水性分析显示, 最低点分别为位于 21 和 24 位谷氨酸, 23 和 25 位天冬氨酸, 得分均为 -3.400; 而最高点位于 150 位的异亮氨酸, 得分为 3.700。SOAT1 的大部分氨基酸残基位于 0 点以上的疏水区域, 且 ProtParam 预测该蛋白亲水性平均值为 0.190, 两者结论一致, 因此, 该蛋白为疏水性蛋白质。见图 1。







注:蓝线为 $\alpha$ -螺旋;紫线为无规则卷曲;红线为延伸链;绿线为 $\beta$ -转角。

图 5 SOAT1 蛋白的二级结构预测

Fig. 5 Prediction of secondary structure of SOAT1 protein

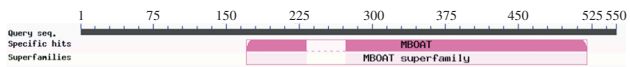


图 6 SOAT1 的保守结构域

Fig. 6 Conserved domain of SOAT1

使用 SWISS-MODEL 对 SOAT1 蛋白三级结构进行预测,该软件使用了 8 个模板进行建模,得到了 1 个标准模板。该模型氨基酸序列的模型覆盖率为 88%, GMQE 为 0.61, QMEAN 为 -4.98。因此该模型是标准三级结构。见图 7。

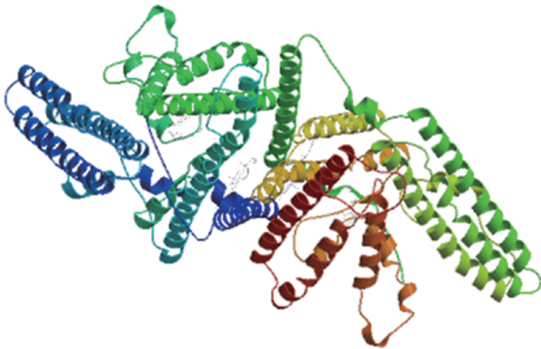


图 7 SOAT1 蛋白的三维结构预测

Fig. 7 Prediction of tertiary structure of SOAT1 protein

**2.4 SOAT1 翻译后修饰位点** NetNGlyc 1.0 Sever 对 N-糖基化位点进行预测发现,可能具有 4 个 N-糖

基化位点,而只有 2 个超过阈值,为最可能的糖基化位点,分别位于 319(得分为 0.506 4)和 406 位(得分为 0.550 4)。使用 NetOGlyc 4.0 Server 软件预测 O-糖基化位点,一共预测出 3 个位点,分别位于 33、286 和 287 位,对应的得分分别为 0.509 134、0.523 38 和 0.759 24。因此,287 位可能是主要的 O-糖基化位点。而 Netphos 3.1 Server 预测结果显示,可能有 46 个磷酸化位点,得分大于 0.9 的位点可达 14 个,其中 16 位丝氨酸、71 位丝氨酸以及 127 位丝氨酸得分,均为 0.992,因此可能性最大。

**2.5 SOAT1 的蛋白相互作用关系预测** STRING 软件对 SOAT1 进行了蛋白质相互作用网络预测,设置置信度大于 0.7,结果 SOAT1 与 10 个蛋白(CYP46A1、CYP27A1、CYP7A1、CYP11A1、DHCR24、DHCR7、DH-CR24、CH25H、SOAT2、STS)有密切联系。见图 8。

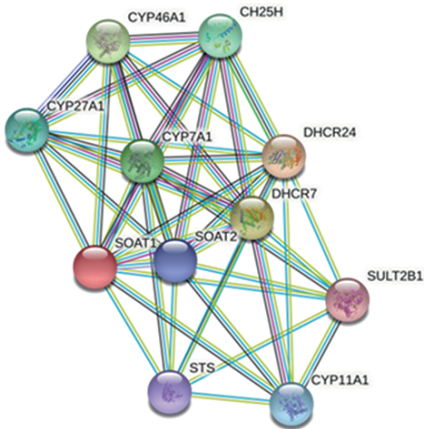


图 8 SOAT1 的蛋白相互作用网络

Fig. 8 Protein interaction network of SOAT1

SOAT1 涉及到的 KEGG 通路见表 1,该蛋白主要参与的信号通路有 6 种,其中 hsa00120、hsa00100、hsa04979、hsa00140 等通路均与脂质类代谢通路相关。且 SOAT1 蛋白还参与了 PARP 通路,与细胞凋亡调节相关。此外,GO 分析同样显示了 SOAT1 与相关蛋白参与胆固醇的生物合成以及分解代谢,见表 2。

表 1 SOAT1 蛋白网络中涉及到的 KEGG 通路分析

Tab. 1 Analysis of KEGG pathway involved in SOAT1 protein network

通路	参与的生物途径	基因个数	强度	错误发现率
hsa00120	一次胆汁酸的生物合成	4	2.62	$3.53 \times 10^{-9}$
hsa00100	类固醇生物合成	4	2.57	$3.53 \times 10^{-9}$
hsa04979	胆固醇代谢	4	2.17	$5.28 \times 10^{-8}$
hsa00140	类固醇激素的合成	4	2.09	$8.14 \times 10^{-8}$
hsa03320	PPAR 信号通路	2	1.69	0.001 4
hsa01100	代谢途径	5	0.85	0.000 79

表 2 SOAT1 的 GO 分子功能分析

Tab. 2 GO molecule function analysis of SOAT1

GO	参与的生物途径	基因个数	强度	错误发现率
GO:0034435	胆固醇酯化	2	3.07	$5.15 \times 10^{-5}$
GO:0033490	胆固醇通过胆固醇的生物合成过程	2	2.95	$6.38 \times 10^{-5}$
GO:0033489	通过去甾醇的胆固醇生物合成过程	2	2.95	$6.38 \times 10^{-5}$
GO:0010742	巨噬细胞衍生的泡沫细胞分化	2	2.71	0.000 13
GO:0034379	超低密度脂蛋白颗粒组装	2	2.55	0.000 22
GO:0006707	胆固醇分解代谢过程	2	2.51	0.000 24
GO:0006699	胆汁酸的生物合成过程	4	2.42	$5.22 \times 10^{-8}$
GO:0006706	类固醇分解代谢过程	3	2.33	$8.61 \times 10^{-8}$
GO:0008203	胆固醇代谢过程	9	2.17	$4.76 \times 10^{-17}$
GO:0034383	低密度脂蛋白颗粒清除率	2	2.17	0.000 9
GO:0033344	胆固醇外流	2	2.17	0.000 9
GO:0016125	固醇代谢过程	10	2.15	$5.99 \times 10^{-19}$
GO:0016126	固醇生物合成过程	3	2.06	$4.54 \times 10^{-5}$

3 讨论

SOAT1 已被证明与多种癌症的进展有关,近年来尤其发现与肝细胞癌具有一定的联系。通过使用生物信息学工具分析发现,SOAT1 是一种疏水性蛋白,属于膜蛋白的 MBOAT 家族,具有 8 个跨膜结构域,大部分位于细胞膜中,属于非经典途径蛋白。SOAT1 蛋白在多种组织细胞均有表达,但大部分位于肾上腺组织,在皮肤组织表达最低。蛋白质相互作用预测多为与胆固醇合成代谢相关蛋白。经预测,有 2 个高可信度 N-糖基化位点、3 个 O-糖基化位点以及 14 个可信度高的磷酸化位点,因此,多种功能修饰证明 SOAT1 在胆固醇代谢途径的关键作用。

KEGG 通路以及 GO 分析预测发现,SOAT1 蛋白主要参与的是胆固醇的合成以及分解代谢过程,其中预测到 SOAT1 同时也参与 PARP 通路。在多种代谢途径,脂质代谢一直被认为与癌症的迁移相关<sup>[13]</sup>,通过研究也发现,多种类型癌细胞中胆固醇积累较高,而 PARP 通路又是经典的凋亡通路<sup>[15]</sup>,临床多通过使用 PARP 抑制剂调节该通路实现癌症的治疗<sup>[5,14]</sup>。异常的胆固醇常诱导细胞氧化应激以及凋亡的发生。蛋白相互作用网络分析得到的相关蛋白,如 CYP46A1、CYP27A1、CYP7A1、CYP11A1 等均是胆固醇代谢通路的关键蛋白质,对维持胆固醇的稳定具有重要作用。此外,与 SOAT1 蛋白相互作用的 DH2R24 蛋白被证实肝癌细胞中的表达明显高于肝细胞,且 DH2R24 可调节凋亡相关蛋白 caspase 3 的表达<sup>[16]</sup>。不仅如此,STRING 分析所得到的其他蛋白也被相关文献报道参与凋亡的调节<sup>[13,16]</sup>,因此

推断 SOAT1 与细胞的凋亡进展具有紧密的联系。已有研究阐明胆固醇的调节通路与 PARP 通路均与癌细胞的发生发展密切相关<sup>[5,14]</sup>,综合对比 SOAT1 的预测结果,可以推断 SOAT1 与多种蛋白质相互作用参与两种信号通路,最终导致胆固醇异常积累以及调节细胞凋亡,从而影响肝细胞癌的进展。

多项研究发现抑制 SOAT1 在多种癌症治疗中具有一定的作用,近年 SOAT1 被预测作为 S-Ⅲ 亚型的标记物以及治疗靶标,通过生物信息学研究预测该蛋白的结构以及功能,使得对 SOAT1 与肝细胞癌相互作用的机制有了一定的了解,但具有一定的局限性。更加深入的作用机理还需通过详细的实验研究进行分析。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71 (3): 209-249.

[2] EL-SERAG H B, MARRERO J A, RUDOLPH L, *et al.* Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma [J]. Gastroenterology, 2008, 134 (6): 1752-1763.

[3] LI L, WANG H Y. Heterogeneity of liver cancer and personalized therapy [J]. Cancer Lett, 2016, 379 (2): 191-197.

[4] ANWANWAN D, SINGH S K, SINGH S, *et al.* Challenges in liver cancer and possible treatment approaches [J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2020, 1873 (1): 188314.

[5] JIANG Y, SUN A, ZHAO Y, *et al.* Proteomics identifies new therapeutic targets of early-stage hepatocellular carcinoma [J]. Nature, 2019, 567 (7747): 257-261.

- [6] YANG H, CROMLEY D, WANG H, *et al.* Functional expression of a cDNA to human acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase in yeast. Species - dependent substrate specificity and inhibitor sensitivity [J]. J Biol Chem, 1997, 272 (7): 3980-3985.
- [7] ROGERS M A, LIU J, SONG B L, *et al.* Acyl-CoA: cholesterol acyltransferases (ACATs / SOATs): Enzymes with multiple sterols as substrates and as activators [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2015, 151 (1): 102-107.
- [8] LONG T, SUN Y, HASSAN A, *et al.* Structure of nevanimibe-bound tetrameric human ACAT1 [J]. Nature, 2020, 581 (7808): 339-343.
- [9] CHANG T Y, LI B L, CHANG C C, *et al.* Acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferases [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2009, 297 (1): E1-E9. DOI: 10.1152 / ajpendo.90926.2008.
- [10] CHANG C. Molecular cloning and functional expression of human acyl-coA: cholesterol acyltransferase cDNA in mutant Chinese hamster ovary cells [J]. J Biol Chem, 1993, 268 (28): 20747-20755.
- [11] AYYAGARI V N, WANG X, DIAZ-SYLVESTER P L, *et al.* Assessment of acyl-CoA cholesterol acyltransferase (ACAT-1) role in ovarian cancer progression - An in vitro study [J]. PLoS ONE, 2020, 15 (1): e0228024. DOI: 10.1371 / journal.pone.0228024.
- [12] LIU Q, LUO Q, HALIM A, *et al.* Targeting lipid metabolism of cancer cells: A promising therapeutic strategy for cancer [J]. Cancer Lett, 2017, 401 (10): 39-45.
- [13] LI J, GU D, LEE S S, *et al.* Abrogating cholesterol esterification suppresses growth and metastasis of pancreatic cancer [J]. Oncogene, 2016, 35 (50): 6378-6388.
- [14] BEMLIH S, POIRIER M D, EL ANDALOSSI A. Acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase inhibitor Avasimibe affect survival and proliferation of glioma tumor cell lines [J]. Cancer Biol Ther, 2010, 9 (12): 1025-1032.
- [15] KIM H, GEORGE E, RAGLAND R, *et al.* Targeting the ATR / CHK1 axis with PARP inhibition results in tumor regression in BRCA - mutant ovarian cancer models [J]. Clin Cancer Res, 2017, 23 (12): 3097-3108.
- [16] EZZIKOURI S, KIMURA K, SUNAGOZAKA H, *et al.* Serum DHCR24 auto-antibody as a new biomarker for progression of hepatitis C [J]. Ebio Med, 2015, 2 (6): 604-612.

收稿日期:2022-01-07

编辑:何巍

## (上接第 25 页)

- [14] STANTON G J, WEIGENT D A, FLEISCHMANN W R, *et al.* Interferon review [J]. Invest Radiol, 1987, 22 (3): 259-273.
- [15] RANDALL R E, GOODBOURN S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures [J]. J Gen Virol, 2008, 89 (Pt 1): 1-47.
- [16] CHENG L, MA J, LI J, *et al.* Blocking type I interferon signaling enhances T cell recovery and reduces HIV-1 reservoirs [J]. J Clin Invest, 2017, 127 (1): 269-279.
- [17] HOUGLUM J E. Interferon: mechanisms of action and clinical value [J]. Clin Pharm, 1983, 2 (1): 20-28.
- [18] SHIM J M, KIM J, TENSON T, *et al.* Influenza virus infection, interferon response, viral counter-response, and apoptosis [J]. Viruses, 2017, 9 (8): 223.
- [19] ESSAIDI-LAZIOSI M, GEISER J, HUANG S, *et al.* Interferon-dependent and respiratory virus - specific interference in dual infections of airway epithelia [J]. Sci Rep, 2020, 10 (1): 10246.
- [20] KORTH M J, KASH J C, FURLONG J C, *et al.* Virus infection and the interferon response: a global view through functional genomics [J]. Methods Mol Med, 2005, 116 (3): 37-55.
- [21] PLOTKIN S. History of vaccination [J]. Proceedings Nat Academy Sci United States Am, 2014, 111 (34): 12283-12287.
- [22] HUANG S, ZHU Z, HU Q. Response to letter to the editor on analysis [J]. Hum Vaccin & Immunotherapeutics, 2019, 15 (9): 2127-2128.
- [23] ZHU S, GUO C. Rabies control and treatment: from prophylaxis to strategies with curative potential [J]. Viruses, 2016, 8 (11): 279.
- [24] THOULOUE M I, LAFAGE M, SCHACHNER M, *et al.* The neural cell adhesion molecule is a receptor for rabies virus [J]. J Virol, 1998, 72 (9): 7181-7190.
- [25] HUANG Y T, HITE S, DUANE V, *et al.* CV-1 and MRC-5 mixed cells for simultaneous detection of herpes simplex viruses and varicella zoster virus in skin lesions [J]. J Clin Virol, 2002, 24 (1-2): 37-43.
- [26] BEUTLER B, JIANG Z, GEORGEL P, *et al.* Genetic analysis of host resistance: Toll-like receptor signaling and immunity at large [J]. Annual Rev Immunol, 2006, 24 (1): 353-389.
- [27] YOUNG D F, ANDREJEVA L, LIVINGSTONE A, *et al.* Virus replication in engineered human cells that do not respond to interferons [J]. J Virol, 2003, 77 (3): 2174-2181.
- [28] STEWART C E, RANDALL R E, ADAMSON C S. Inhibitors of the interferon response enhance virus replication in vitro [J]. PLoS One, 2014, 9 (11): e112014. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112014>.
- [29] FUNKHOUSER A W, SCHULTZ D E, LEMON S M, *et al.* Hepatitis A virus translation is rate-limiting for virus replication in MRC-5 cells [J]. Virology, 1999, 254 (2): 268-278.
- [30] DE CHASTONAY J, SIEGL G. Replicative events in hepatitis A virus-infected MRC-5 cells [J]. Virology, 1987, 157 (2): 268-275.
- [31] LINDEBOOM R G, SUPEK F, LEHNER B. The rules and impact of nonsense-mediated mRNA decay in human cancers [J]. Nat Genet, 2016, 48 (10): 1112-1118.
- [32] SMITS A H, ZIEBELL F, JOBERTY G, *et al.* Biological plasticity rescues target activity in CRISPR knock outs [J]. Nat Methods, 2019, 16 (11): 1087-1093.
- [33] LYKKE-ANDERSEN J, BENNETT E J. Protecting the proteome: Eukaryotic cotranslational quality control pathways [J]. J Cell Biol, 2014, 204 (4): 467-476.

收稿日期:2022-08-09

编辑:王佳凤