



电子、语音版

·综述·

泛素化修饰在阿尔茨海默病发病机制中作用的研究进展

关清扬, 詹逸珺, 裴建

上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032

摘要:阿尔茨海默病(AD)的病理特征主要是 β -淀粉样蛋白(A β)沉积和神经纤维缠结,均为高度磷酸化与泛素化的tau蛋白组成的蛋白质聚集体。蛋白质泛素化修饰作为调控蛋白质降解的最主要的修饰类型,动态地、多方面地参与了神经细胞凋亡等多个细胞过程。该文综述了泛素化修饰在AD中的作用,包括异常泛素化修饰与AD病理特征之间的关联、泛素-蛋白酶体系统及自噬-溶酶体途径的功能异常对AD的影响,以及去泛素化酶的调控作用。研究发现,tau蛋白和A β 的异常泛素化与AD的神经退行性变过程密切相关。泛素-蛋白酶体系统的功能障碍导致受损蛋白质在细胞内积聚,形成AD的标志性病理结构。同时,神经炎症中tau蛋白的异常泛素化也起到了关键作用。此外,去泛素化酶作为调节泛素化修饰的关键酶,其活性的抑制有助于促进病理蛋白的降解,为AD治疗提供了新的策略。该文还讨论了去泛素化酶的小分子抑制剂在AD治疗中的潜力,并指出了多靶点、多机制综合性治疗策略的必要性。未来研究应进一步探索泛素化修饰在AD中的具体分子机制,以期发现新的治疗靶点和生物标志物,推动AD治疗策略的发展。

关键词:阿尔茨海默病;泛素化修饰;泛素-蛋白酶体系统;去泛素化酶;药物靶点

中图分类号:R742

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2025.01.014

Research advances in the role of ubiquitination in the pathogenesis of Alzheimer's disease

GUAN Qingyang, ZHAN Yijun, PEI Jian

Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Corresponding author: PEI Jian, Email: longhuaacup@aliyun.com

Abstract: The main pathological features of Alzheimer's disease (AD) include β -amyloid (A β) deposition and neurofibrillary tangles, both of which are protein aggregates made up of highly phosphorylated and ubiquitinated tau protein. As the most important type of modification that regulates protein degradation, ubiquitination plays a dynamic and multifaceted role in various cellular processes, including cell apoptosis. This article reviews the role of ubiquitination in AD, including the association between abnormal ubiquitination and the pathological features of AD, the impact of dysfunctions within the ubiquitin-proteasome system (UPS) and autophagy-lysosome pathway on AD, and the regulatory role of deubiquitinating enzymes. Studies have shown that abnormal ubiquitination of tau protein and A β is closely associated with the process of neurodegeneration in AD. Dysfunction in the UPS leads to the accumulation of damaged proteins within cells, contributing to the hallmark pathological structures of AD. At the same time, abnormal ubiquitination of tau protein also plays a pivotal role in neuroinflammation. In addition, deubiquitinating enzymes are key enzymes for regulating ubiquitination, and inhibition of their activity may enhance the degradation of pathological proteins, which provides new strategies for the treatment of AD. This article discusses the potential of small-molecule inhibitors targeting deubiquitinating enzymes in the treatment of AD and points out the necessity of comprehensive treatment strategies involving multiple targets and mechanisms. Future studies should delve deeper into the specific molecular mechanisms of ubiquitination in AD, in order to identify new treatment targets and biomarkers and promote the development of treatment strategies for AD.

Keywords: Alzheimer's disease; ubiquitination; ubiquitin-proteasome system; deubiquitinating enzyme; drug target

基金项目:上海市科学技术委员会科研项目(22Y11922900;18401970500;23Y11921000);上海市卫生健康委员会海派中医流派传承研究项目(ZY(2021-2023)-0209-10)。

收稿日期:2024-10-18;**修回日期:**2025-02-19

作者简介:关清扬(1998—),女,硕士研究生,研究方向为针灸治疗阿尔茨海默病的临床机制。Email:763863408@qq.com。

通信作者:裴建(1965—),男,博士,教授、主任医师,科主任,研究方向为针灸治疗神经系统疾病。Email:longhuaacup@aliyun.com。

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是最常见的痴呆亚型,占痴呆患病总数的60%~70%^[1]。我国目前约有1 600万AD患者,预计到2030年将达到2 000万^[2]。随着社会人口老龄化现象的日益加剧,所带来的社会和经济压力亦将愈发显著,对家庭和社会造成沉重的负担^[3-5]。

AD的病理特征主要是 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)沉积和神经纤维缠结,均为高度磷酸化与泛素化的tau蛋白组成的蛋白质聚集体。蛋白质泛素化修饰作为调控蛋白质降解的最主要的修饰类型,动态地、多方面地参与了神经细胞凋亡等多个细胞过程。脑内A β 沉积与tau蛋白异常聚集等关键病理特征的形成,与泛素化过程的失调存在着紧密的关联^[6]。此发现不仅凸显了泛素化修饰作为潜在诊断标志物的重要性,更为我们深入探究疾病发展机制提供了全新的视角与洞见。具体而言,泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)以及自噬-溶酶体途径(autophagy-lysosome pathway, ALP)的功能异常会导致受损蛋白质和细胞器在细胞内积聚,进而形成A β 斑块和神经纤维缠结^[7]。这些蛋白质降解途径在AD的早期突触功能障碍和晚期神经退行性变中均发挥重要作用^[8-9]。目前,泛素化药物在AD治疗领域的应用面临多重挑战,如药物稳定性不足、靶向特异性欠佳以及长期治疗可能引发的不良反应等。鉴于此,本文旨在深入剖析泛素化修饰在AD中的分子机制及其潜在应用,以期增进对AD病理机制的理解,并为开发新型、有针对性的治疗策略奠定坚实的理论基础。同时,本研究还将探索泛素化修饰在AD及其亚型中的潜在治疗路径与生物标志物,以充分发挥泛素化修饰在AD治疗中的潜力。这些研究不仅为未来AD的蛋白组学和生物学研究提供了新的思路与参考,还为开发更有效的诊断和治疗手段提供了科学依据。

1 泛素化修饰过程

泛素化是一系列特殊的酶协同修饰蛋白质的过程,这些酶包括泛素激活酶、结合酶、连接酶和降解酶等,对蛋白质功能和特性具有重要作用^[10]。泛素化影响蛋白质定位、代谢、功能、调节和降解,同时参与细胞周期、增殖、凋亡、分化、转移、基因表达、转录调节、信号传递、损伤修复和炎症免疫等生命活动调控。因此,对泛素化的深入研究对于理解AD的发病机制和治疗具有重要的意义^[11]。

泛素化修饰涉及泛素激活酶E1、泛素偶联酶E2和泛素连接酶E3的一系列级联酶促反应,与目标蛋白上的赖氨酸残基共价耦联。首先,在ATP供能的情况下酶E1黏附在泛素尾部的Cys残基上激活泛素,E1将激活的泛素转移到E2酶偶联上;随后,E2酶和一些种类不同的E3酶共同识别靶蛋白,介导泛素的C端与底物赖氨酸之间的异肽键的形成,对其进行泛素化修饰。E3酶的左侧结构域决定靶蛋白的特异性识别,右侧结构域定位E2酶以转移泛素分子^[12]。

2 AD中异常蛋白积聚与泛素化修饰的相关性

细胞中的大多数蛋白质清除高度依赖于泛素蛋白酶体途径(ubiquitin-proteasome pathway, UPP),蛋白质在进

入蛋白酶体进行降解之前,必须经过泛素化修饰。这种修饰使得蛋白质能够被蛋白酶体识别并处理,特别是那些多聚泛素链标记的蛋白质。UPP不仅是细胞内蛋白质质量控制的关键环节,也是调控细胞功能、应对环境压力等多种生物过程的重要机制^[13]。研究发现,通过免疫测定技术检测,AD患者的大脑中泛素水平呈现出显著的升高趋势,并且这种升高与泛素阳性病理蛋白聚集的增多密切相关,具体表现为A β 肽水平的显著增加。利用无标记质谱技术进行的蛋白质组学分析表明,AD中泛素化水平提升了80%,并鉴定出了800个泛素化位点^[14]。此外,泛素化级联已成为AD治疗干预的一个有吸引力的靶点^[15]。在AD等神经退行性疾病中,泛素化修饰是一个调节蛋白稳定性和功能的重要过程,AD中异常的蛋白质积聚与泛素化修饰的异常紧密相关^[12]。

2.1 tau蛋白泛素化修饰机制研究

tau蛋白的异常积聚是AD的标志性病变之一^[16],泛素化修饰在tau蛋白稳定性和毒性的调控中起着重要作用^[17-18]。在AD患者的大脑内,tau蛋白的泛素化修饰水平明显降低,导致了tau蛋白的稳定性增加,异常积聚加剧,从而参与了疾病的发展过程。tau蛋白异常磷酸化过程与其泛素化水平的改变密切相关^[19]。过度磷酸化的tau蛋白会导致难以被UPS清除的神经纤维缠结形成,进而引发神经元损伤和死亡^[20]。UPS效率的降低以及受到抑制的自噬-溶酶体通路与tau蛋白在突触末端的异常累积呈明显正相关^[21-22]。

含有三重基序的蛋白11(tripartite motif containing 11, TRIM11)作为E3泛素连接酶,直接参与蛋白质的泛素化及降解过程。在AD病理中,TRIM11蛋白水平的显著降低,可能在维持神经元连接和活性方面发挥重要作用有关。TRIM11蛋白可特异性地与tau蛋白结合,加速降解,有效遏制tau蛋白的异常积聚,提升可溶性,这对于缓解AD病理及认知损害至关重要。TRIM11在神经元结构层面亦发挥积极作用,可促进突触前膜与后膜的形成与稳定,加固了神经元之间的通讯桥梁。研究证实,上调TRIM11表达,不仅能有效抑制tau蛋白积聚,还能提升神经元生存能力,强化突触功能,为调节TRIM11的表达或活性来干预AD和其他tau蛋白病变提供了有力证据^[23]。

tau蛋白及其他多泛素化底物主要由26S蛋白酶体降解,该蛋白酶体可将蛋白质分解为小肽。在AD患者的尸检脑组织(海马、顶叶和颞叶)、血液以及动物模型组织中可观察到26S蛋白酶体活性的显著下降,及其构象的异常变化^[24-26]。tau转基因小鼠的大脑中26S蛋白酶体在降解泛素化蛋白方面存在缺陷,而磷酸二酯酶抑制剂通过激活环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)及下游的cAMP依赖的蛋白激酶A(protein kinase A, PKA),即cAMP/PKA信号通路,可有效增强蛋白酶体的活性,促进tau蛋白的水解,缓解tau蛋白的病理表现,并改善认知功能。在AD的早期阶段,靶向神经元中特定位置的tau蛋白,是一种更为安全地阻止tau蛋白累积、扩散,以及认知

能力下降的治疗策略。靶向激活垂体腺苷酸环化酶激活肽 (pituitary adenylate cyclase - activating polypeptide, PACAP)1 型受体这种方法有可能是阻止毒性 tau 蛋白聚集,具有神经保护作用,从而治疗 AD 及其他 tau 蛋白病变^[25]。PACAP 处理可显著下调小鼠细胞质、突触前和突触后的蛋白酶体特异性泛素化的蛋白水平,亦可显著降低突触后受体(PACAP1 型受体)的表达水平^[26]。这些结果均提示,PACAP1 型受体可降低 AD 突触的 tau 蛋白水平,并缓解 tau 蛋白病变,改善认知功能。

2.2 A β 沉积蛋白泛素化修饰机制研究

除了 tau 蛋白之外,泛素化在 AD 发病过程中涉及其他与 AD 相关的蛋白,例如淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP)。UPS 在 APP 的处理和 A β 的生成中扮演重要角色^[27]。UPS 功能异常可引发 APP 处理及 A β 生成的双重调控异常。在 AD 的早期阶段,可能导致 APP 或其片段的累积,累积物作为 A β 的前体,促进 A β 的生成。此外,UPS 清除 A β 的能力下降,导致 A β 在脑内积聚,加剧神经元毒性负担,最终促进神经元死亡和认知功能衰退。异常泛素化过程与 A β 异常积聚紧密相关,影响 UPS 功能,进一步加剧 AD 病理进程^[28-29]。

β 位淀粉样前体蛋白裂解酶 1 (β -site amyloid precursor protein-cleaving enzyme, BACE1) 在 A β 形成中起限速酶的作用,作为 APP 加工过程中的关键酶,BACE1 的活性与稳定性均受到泛素化修饰的精细调控。鉴于其在 A β 生成路径中的核心作用,BACE1 已被认为是主动调控 A β 生成过程的关键药物靶点^[30]。在 AD 患者的大脑中,BACE1 在酸性条件下被激活,其表达和活性均呈现显著升高的趋势^[31]。BACE1 的苏木化与其在 S498 位点的磷酸化相互抑制,在 AD 病理进程中,BACE1 的苏木化显著增加,而磷酸化和泛素化减少。该生物化学变化导致 BACE1 稳定性增加,促进了 A β 的异常积聚。这一过程对于理解 AD 的发病机制具有重要意义^[32]。

A β 生成过程中也会伴随着泛素缀合酶 E2N (ubiquitin-conjugating enzyme E2N, UBE2N) 水平升高的现象,UBE2N 是一种 E2 结合酶,在 K63 泛素化链的形成中起关键作用。而在 AD 小鼠模型和老年猴子大脑中,UBE2N 过表达可介导 K63 的泛素化,通过干扰 A β 的正常清除过程,从而加剧 A β 的沉积^[33]。

研究表明,AD 患者脑中普遍存在非遗传性 RNA 突变导致的缺陷变体泛素 B+1,且该缺陷变体在早期阶段即可被检测到。缺陷变体泛素 B+1 可诱导 A β 沉积和磷酸化 tau 蛋白聚集体形成,通过竞争结合泛素羧基末端水解酶 L1 抑制 APP 降解,导致 A β 积累。缺陷变体泛素 B+1 的积累是 AD 发病过程中的一个早期事件,缺陷变体泛素 B+1 的表达可以在人类神经元中诱导 AD 样病理,包括含有 A β 的斑块和磷酸化 tau 蛋白聚集体。研究还进一步揭示缺陷变体泛素 B+1 与泛素竞争性结合泛素羧基末端水解酶 L1,导致 APP 泛素化减少,APP 水平升高,A β 肽分泌增加,以及 A β 斑块形成^[34]。

2.3 神经炎症蛋白泛素化修饰机制研究

泛素化修饰酶通过特定的信号通路参与到 AD 认知功能的调节过程。泛素化修饰还在细胞信号转导、细胞周期控制和细胞应激反应中起着重要的调节作用^[35]。COP1 是一种 E3 泛素连接酶,在细胞核中集中表达,能够对下游靶分子发挥泛素化降解的作用,进而影响细胞的增殖和凋亡,参与多种生命活动,对抑制肿瘤的发生具有重要作用^[36-37]。CCAAT/增强子结合蛋白 (enhancer binding protein β , EBP β)(C/EBP β),作为一种碱性亮氨酸拉链类别的转录因子,在中枢神经系统的神经元细胞及小胶质细胞内均有表达。在小胶质细胞内,C/EBP β 能够凭借核定位信号,在生成后迅速迁移至细胞核内,并与核转录因子- κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 结合,形成复合物。此复合物进而促进促炎因子如肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-6 的生成,这一过程不仅介导了神经炎症的发生,还导致了小胶质细胞的过度激活。这一系列反应可能引发神经毒性,甚至导致周围神经元的死亡^[38-40]。

在 AD 患者及 AD 模型小鼠的大脑小胶质细胞内,C/EBP β 表达显著上调。进一步的研究指出,通过针对性的调控手段,下调 C/EBP β 的表达水平,能够显著减轻由 AD 所引发的病理学变化及记忆与认知功能的障碍。鉴于此,C/EBP β 是 AD 治疗领域内一个极具前景与潜力的新型治疗靶点^[41-42]。COP1 已被确定为 C/EBP β 的关键负性调控因子。在正常生理条件下,COP1 通过促进 C/EBP β 的泛素化和随后的蛋白酶体降解来调控其表达水平,从而抑制促炎因子的产生,维持小胶质细胞的静息和激活状态之间的动态平衡。在神经炎症反应中,大量促炎因子的激活通过丝裂原活化蛋白激酶-细胞外信号调节激酶 1 和 2 信号通路抑制了小胶质细胞中 COP1 的表达。这种抑制作用阻断了 C/EBP β 的泛素化降解,加剧了神经炎症,并导致小胶质细胞过度活化。COP1 功能缺失的小胶质细胞在 tau 蛋白介导的神经变性中起到加速作用,而小胶质细胞的过度活化可能与 AD 的发病机制相关^[35]。

PELI1 (pellino homolog 1) 作为一种关键的 E3 泛素连接酶,在多种环境和细胞类型中精细调控免疫通路的激活,并在溶酶体破坏的调节过程中扮演着重要角色。PELI1 在小胶质细胞中特异性高表达,并介导调节自身免疫性神经炎症、帕金森病和病毒性脑炎的发生及发展。在 AD 中,PELI1 负向调控小胶质细胞对 A β 的吞噬能力,导致 A β 沉积,进而加剧了 AD 病情恶化。研究表明,PELI1 直接结合并介导转录因子 C/EBP β 的泛素化及降解过程,而 C/EBP β 作为清道夫受体 CD36 的关键转录调控因子,活性受到 PELI1 的严格调控。因此,当 PELI1 被敲除后,CD36 的表达得到促进,进而增强了小胶质细胞对 A β 的吞噬能力。PELI1 在 AD 病理过程中表达上调,有望成为 AD 诊治的新分子靶点^[43]。

2.4 AD 相关基因调控泛素化修饰机制研究

UBE2N 过表达可介导 K63 的泛素化,加剧 A β 的沉积。在 5xFAD 小鼠模型中,UBE2N 的基因敲低改善了认知功

能,蛋白质印迹分析显示,UBE2N的下调导致K63泛素化水平下降,而K48泛素化水平上升。K48泛素化是UPS介导的蛋白质降解的关键标记,因此,这一变化表明,UPS介导的蛋白质降解效率的提升,A β 的聚集现象也得到了显著的减少。这些发现支持了UBE2N的下调可增强UPS功能,从而改善AD病理的假设。NSC697923作为UBE2N抑制剂,可通过抑制K63泛素化,有效降低A β 聚集^[44]。

3 去泛素化酶在AD中的应用研究

与其他的翻译后修饰一样,泛素化是一个被严格调控的可逆过程。去泛素化酶(deubiquitinating enzymes, DUB)可以通过水解泛素分子之间或泛素与底物蛋白之间的肽键或异肽键,来逆转泛素化修饰,底物蛋白上的泛素分子被去除,从而免于被蛋白酶体降解^[45]。抑制DUB可有效诱导蛋白的选择性降解,并可能影响其他“不可成药”靶点^[46]。因此,DUB展现出了作为药物靶点的巨大潜力。DUB通过催化作用,可以特异性地将泛素从被泛素标记的底物蛋白上解离出来,维持游离泛素水平。这一过程还可将底物蛋白从泛素介导的降解途径中释放出来,防止被降解^[45]。DUB在神经退行性疾病、恶性肿瘤和其他一些免疫性疾病的发病与进展过程中发挥了至关重要的作用^[47]。在AD中,与疾病相关的神经纤维缠结以及线粒体稳态等,受到泛素化和DUB调控,促进致病蛋白/损伤线粒体的泛素化,即抑制相关DUB的活性,可起到治疗疾病的效果^[48]。

泛素特异性肽酶8(ubiquitin-specific peptidase 8, USP8)是一种与内体相关的去泛素化酶,调节多种质膜蛋白的泛素化、转运和溶酶体降解过程。USP8敲除增加BACE1的泛素化水平,促进BACE1在早期核内体和晚期核内体及溶酶体中的积累,降低BACE1在再循环核内体中的水平。BACE1蛋白水平的降低与BACE1介导的APP裂解A β 水平的降低相关联。研究结果表明,USP8通过去泛素化BACE1的赖氨酸501,在BACE1的运输和降解中起着关键作用。促进BACE1降解的疗法(如通过增加BACE1泛素化)可能成为AD潜在的治疗策略^[49]。

USP10是机体内一个高度保守的DUB,在多种组织中广泛表达,参与多种类型肿瘤、DNA损伤反应、炎症和信号通路的调控^[50-52]。USP10作为tau蛋白去泛素化酶,调控tau蛋白去泛素化,并促进tau蛋白磷酸化,参与毒性A β 介导tau蛋白聚集的调控机制,而小分子肽可以逆转由USP10过表达和A β 引起的tau蛋白聚集和过度磷酸化^[27]。

X染色体上的USP11和DUB可以有效地调控tau蛋白去泛素化过程。USP11可降低tau蛋白去泛素化(特别是lysine-281位点),tau蛋白在USP11作用下的去泛素化,不仅能促进其在细胞中的聚集,还能促进tau蛋白的乙酰化。tau蛋白的乙酰化是促进tau蛋白聚集的关键环节^[53]。阻断USP11活性或降低USP11蛋白水平,抑制USP11功能可能是治疗AD的有效策略。IsoLiPro是一种异丁酸锂-L-脯氨酸配位化合物,已在体外实验中证实可降低USP11蛋白水平和增强tau蛋白泛素化。在AD转基因小鼠模型中,长期口服IsoLiPro显著降低了总tau蛋白和磷酸化tau蛋白水平,减少了A β 沉积和突触损伤,并改善了AD动物模型的认知功能。IsoLiPro作为新型小分子USP11抑制剂,能够有效缓解AD样病理改变并改善认知功能,可作为一个潜在的AD多靶点治疗药物^[54]。

研究表明,线粒体功能障碍的积累将导致与AD相关的细胞代谢缺陷。USP14可分解多聚泛素链,从而延迟蛋白酶体依赖性蛋白质降解,降低AD中的tau蛋白的泛素化。USP14的小分子抑制剂IU1-47,可以加速野生型tau、病理性tau突变体P301L和P301S以及A152T tau变体的降解速度^[55]。然而,另一项研究指出,抑制剂IU1可通过促进神经元中的泛素化过程,触发钙蛋白酶依赖的tau蛋白裂解,但其具有神经毒性,且无法增强神经元中的蛋白酶体活性^[56]。因此,抑制USP14的功能,是AD的潜在治疗靶点。

USP25位于21号染色体,作为白细胞介素-17介导的炎症负性调节因子,在固有免疫中发挥着至关重要的作用。动物实验和尸检脑组织研究结果均显示,USP25通过减少APP和BACE1的泛素化以及溶酶体降解,减少APP多聚泛素化的数量,促进APP的剪切以及A β 的生成。USP25表达下调增加BACE1多聚泛素化的水平,缓解5 \times FAD小鼠的淀粉样蛋白病理和突触缺陷,显著降低了人APP过表达SH-SY5Y-APP751细胞系中分泌和细胞内的A β 40和A β 42的水平。AZ1是可以强力抑制USP25活性的化合物,进一步的免疫印迹分析证实,AZ1显著降低5 \times FAD小鼠皮质中APP和APP-CTFs的含量,减少大脑中淀粉样蛋白斑块的数量。这些结果表明,通过药物抑制USP25活性可以改善AD小鼠模型中淀粉样蛋白的负荷^[57]。

表1中总结了去泛素化酶在AD中的研究进展。

表1 去泛素化酶在AD中的研究进展

去泛素化酶	调控机制	对AD的影响	抑制剂	文献
USP8	降低BACE1的泛素化水平及BACE1在早期核内体和晚期核内体及溶酶体中的积累,促进BACE1在再循环核内体中的水平	促进BACE1介导的APP裂解A β 水平	/	[49]
USP10	调控tau蛋白去泛素化并促进tau蛋白磷酸化	参与毒性A β 介导tau蛋白聚集的调控机制	USP10小分子肽	[27]、[50-52]
USP11	降低tau蛋白去泛素化(特别是lysine-281位点)	促进tau蛋白在细胞中的聚集,还能促进tau蛋白的乙酰化	IsoLiPro	[53-54]
USP14	分解多聚泛素链,延迟蛋白酶体依赖性蛋白质降解	降低AD中tau蛋白泛素化的作用	/	[55-56]
USP25	降低APP和BACE1的泛素化以及溶酶体降解	促进APP的剪切以及A β 的生成	AZ1	[57]

4 前景展望

尽管现有研究已提出若干具有潜力的候选药物及治疗策略,但其中大多数仍局限于实验室研究阶段,亟需深入的临床前及临床研究,以全面评估其安全性与有效性^[58]。目前在研的DUB小分子抑制剂大致可分为泛素类似物、催化抑制剂、变构抑制剂3类。开发方法一般是通过基于DUB的高通量筛选、表型筛选以及基于NMR的片段筛选,获取合适的苗头化合物,然后对其进行优化,以提高其活性和成药性。由于DUB与疾病关联的生物学机制尚未完全解析,家族成员多,且结构保守等原因,DUB抑制剂的开发相较激酶、膜受体等类型靶点则更具挑战。但同时DUB也可以调节传统靶向治疗不敏感或不受直接抑制的蛋白水平,其中可能包括“不可成药”的靶点,例如转录因子、耐药酶和蛋白质相互作用中难以直接用小分子干预的蛋白。

越来越多的证据表明,tau蛋白的异常聚集与tau蛋白的翻译后修饰有一定的关系,如糖基化、乙酰化、泛素化/SUMO化、肽脯氨酸异构化等^[11]。目前,针对单一靶向tau蛋白的治疗策略尚未成功,有研究指出,tau蛋白在AD中并非关键角色,不应视为直接成因,而可能是疾病发展中的病理产物。这一认识对提出替代治疗理论至关重要^[59]。为实现对AD的有效治疗,应采取多靶点、多机制的综合性、整体性治疗策略,通过联合应用针对不同病理环节的药物,以期达到协同增效、减少不良反应的效果,从而实现AD的有效控制和治疗^[60]。

泛素蛋白酶体系统与AD发病机制的研究尽管已经取得了一些进展,但对其具体机制的理解仍有待进一步深化。未来的研究可以借助系统生物学和多组学技术,对脑内环境中UPS对多种底物蛋白的影响进行综合分析。还需要进一步探索这些底物蛋白的异常泛素化是如何共同导致AD病理发展的。这样的研究将有助于我们更好地理解AD的发病机制,为开发新的治疗策略和生物标志物提供理论基础,以更好地发挥泛素化修饰在AD疾病治疗中的作用。

参 考 文 献

- [1] WHO. Dementia[EB/OL]. (2023-03-15)[2024-02-18]. <https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.
- [2] 王刚,齐金蕾,刘馨雅,等. 中国阿尔茨海默病报告2024[J]. 诊断学理论与实践, 2024, 23(3): 219-256.
- [3] REN RJ, QI JL, LIN SH, et al. The China Alzheimer report 2022 [J]. Gen Psychiatr, 2022, 35(1): e100751.
- [4] 任汝静,殷鹏,王志会,等. 中国阿尔茨海默病报告2021[J]. 诊断学理论与实践, 2021, 20(4): 317-337.
- [5] JIA LF, DU YF, CHU L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study[J]. Lancet Public Health, 2020, 5(12): e661-e671.
- [6] GAIKWAD S, PUANGMALAI N, SONAWANE M, et al. Nasal tau immunotherapy clears intracellular tau pathology and improves cognitive functions in aged tauopathy mice[J]. Sci Transl Med, 2024, 16(754): eadj5958.
- [7] ZHANG Y, CHEN X, ZHAO YF, et al. The role of ubiquitin proteasomal system and autophagy - lysosome pathway in Alzheimer's disease[J]. Rev Neurosci, 2017, 28(8): 861-868.
- [8] SIMON PYR, BUS J, DAVID R. Alzheimer's disease, amyloid-b peptides and ubiquitin - proteasome system: Therapeutic perspectives[J]. Med Sci (Paris), 2023, 39(8/9): 643-649.
- [9] MAMUN AAL, RAHMAN MM, ZAMAN S, et al. Molecular insight into the crosstalk of UPS components and Alzheimer's disease[J]. Curr Protein Pept Sci, 2020, 21(12): 1193-1201.
- [10] MARTÍNEZ-FÉRRIZ A, FERRANDO A, FATHINAJAFABADI A, et al. Ubiquitin-mediated mechanisms of translational control [J]. Semin Cell Dev Biol, 2022, 132: 146-154.
- [11] NAKAMURA T, OH CK, LIAO LJ, et al. Noncanonical transnitrosylation network contributes to synapse loss in Alzheimer's disease[J]. Science, 2021, 371(6526): eaaw0843.
- [12] POPOVIC D, VUCIC D, DIKIC I. Ubiquitination in disease pathogenesis and treatment[J]. Nat Med, 2014, 20(11): 1242-1253.
- [13] TAYLOR JD, BARRETT N, MARTINEZ CUESTA S, et al. Targeted protein degradation using chimeric human E2 ubiquitin-conjugating enzymes[J]. Commun Biol, 2024, 7(1): 1179.
- [14] MEASHO HA, DAMMER EB, PING LY, et al. Quantitative analysis of the brain ubiquitylome in Alzheimer's disease[J]. Proteomics, 2018, 18(20): e1800108.
- [15] DE SILVA ARI, PAGE RC. Ubiquitination detection techniques [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2023, 248(15): 1333-1346.
- [16] BANCHER C, GRUNDKE-IQBAL I, IQBAL K, et al. Abnormal phosphorylation of tau precedes ubiquitination in neurofibrillary pathology of Alzheimer disease[J]. Brain Res, 1991, 539(1): 11-18.
- [17] GAUR A, RIVET L, MAH E, et al. Novel fluid biomarkers for mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis [J]. Ageing Res Rev, 2023, 91: 102046.
- [18] TRIVELLATO D, MUNARI F, ASSFALG M, et al. Untangling the complexity and impact of tau protein ubiquitination[J]. Chembiochem, 2024, 25(22): e202400566.
- [19] DRUMMOND E, PIRES G, MACMURRAY C, et al. Phosphorylated tau interactome in the human Alzheimer's disease brain[J]. Brain, 2020, 143(9): 2803-2817.
- [20] STEFANOSKA K, GAJWANI M, TAN ARP, et al. Alzheimer's disease: ablating single master site abolishes tau hyperphosphorylation[J]. Sci Adv, 2022, 8(27): eab18809.
- [21] BIANCHI C, ALVAREZ - CASTELAO B, SEBASTIÁN - SERRANO Á, et al. P2X7 receptor inhibition ameliorates ubiquitin - proteasome system dysfunction associated with Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Res Ther, 2023, 15(1): 105.
- [22] MCDADE E, LIU HY, BUI Q, et al. Ubiquitin - proteasome system in the different stages of dominantly inherited Alzheimer's disease[J/OL]. Res Sq. (2024-07-23)[2024-08-26]. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-4202125/v1>.
- [23] ZHANG ZY, HARISCHANDRA DS, WANG RF, et al. TRIM11 protects against tauopathies and is down - regulated in Alzheimer's disease[J]. Science, 2023, 381(6656): eadd6696.
- [24] XIONG J, PANG XP, SONG XH, et al. The coherence between

- PSMC6 and α -ring in the 26S proteasome is associated with Alzheimer's disease[J]. *Front Mol Neurosci*, 2024, 16: 1330853.
- [25] LIANG LL, CHEN S, SU WL, et al. Integrated transcriptomic and proteomic study of the mechanism of action of the novel small-molecule positive allosteric modulator 1 in targeting PAC1-R for the treatment of D-gal-induced aging mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(7): 3872.
- [26] SCHALER AW, RUNYAN AM, CLELLAND CL, et al. PAC1 receptor-mediated clearance of tau in postsynaptic compartments attenuates tau pathology in mouse brain[J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(595): eaba7394.
- [27] WEI Z, ZENG K, HU JC, et al. USP10 deubiquitinates tau, mediating its aggregation[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(8): 726.
- [28] LEE JH, YANG DS, GOULBOURNE CN, et al. Faulty autolysosome acidification in Alzheimer's disease mouse models induces autophagic build-up of A β in neurons, yielding senile plaques[J]. *Nat Neurosci*, 2022, 25(6): 688-701.
- [29] LOIX M, ZELCER N, BOGIE FJ, et al. The ubiquitous role of ubiquitination in lipid metabolism[J]. *Trends Cell Biol*, 2024, 34(5): 416-429.
- [30] GAO F, ZHANG MG, WANG Q, et al. Associations of CSF BACE1 with amyloid pathology, neurodegeneration, and cognition in Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathol*, 2024, 147(1): 97.
- [31] ZHOU HY, GAO F, YANG XL, et al. Endothelial BACE1 impairs cerebral small vessels via tight junctions and eNOS[J]. *Circ Res*, 2022, 130(9): 1321-1341.
- [32] ZHAO YN, ZHOU HY, ZHAO Y, et al. BACE1 SUMOylation deregulates phosphorylation and ubiquitination in Alzheimer's disease pathology[J]. *J Neurochem*, 2023, 166(2): 318-327.
- [33] VERGALLO A, HOUOT M, CAVEDO E, et al. Brain A β load association and sexual dimorphism of plasma BACE1 concentrations in cognitively normal individuals at risk for AD[J]. *Alzheimers Dement*, 2019, 15(10): 1274-1285.
- [34] MANIV I, SARJI M, BDARNEH A, et al. Altered ubiquitin signaling induces Alzheimer's disease-like hallmarks in a three-dimensional human neural cell culture model[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 5922.
- [35] NDOJA A, REJA R, LEE SH, et al. Ubiquitin ligase COP1 suppresses neuroinflammation by degrading c/EBP β in microglia[J]. *Cell*, 2020, 182(5): 1156-1169.e12.
- [36] ZHOU KL, WANG L, SUN ZY, et al. COP1 acts as a ubiquitin ligase for PCDH9 ubiquitination and degradation in human glioma[J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(4): 2378-2388.
- [37] WANG XQ, TOKHEIM C, GU SS, et al. *In vivo* CRISPR screens identify the E3 ligase Cop1 as a modulator of macrophage infiltration and cancer immunotherapy target[J]. *Cell*, 2021, 184(21): 5357-5374.e22.
- [38] ZGORZYNSKA E, DZIEDZIC B, MARKIEWICZ M, et al. Omega-3 PUFAs suppress IL-1 β -induced hyperactivity of immunoproteasomes in astrocytes[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5410.
- [39] WANG YB, LI X, YANG B, et al. Inhibition of the CEBP β -NF κ B interaction by nanocarrier-packaged Carnosic acid ameliorates glia-mediated neuroinflammation and improves cognitive function in an Alzheimer's disease model[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(4): 318.
- [40] HEGDEKAR N, SARKAR C, BUSTOS S, et al. Inhibition of autophagy in microglia and macrophages exacerbates innate immune responses and worsens brain injury outcomes[J]. *Autophagy*, 2023, 19(7): 2026-2044.
- [41] WU ZR, CHEN C, KANG SS, et al. Neurotrophic signaling deficiency exacerbates environmental risks for Alzheimer's disease pathogenesis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(25): e2100986118.
- [42] WANG ZH, XIANG J, LIU X, et al. Deficiency in BDNF/TrkB neurotrophic activity stimulates δ -secretase by upregulating C/EBP β in Alzheimer's disease[J]. *Cell Rep*, 2019, 28(3): 655-669.e5.
- [43] XU J, YU T, PIETRONIGRO EC, et al. Peli1 impairs microglial A β phagocytosis through promoting C/EBP β degradation[J]. *PLoS Biol*, 2020, 18(10): e3000837.
- [44] ZHANG C, JIA QQ, ZHU LH, et al. Suppressing UBE2N ameliorates Alzheimer's disease pathology through the clearance of amyloid beta[J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(9): 6287-6304.
- [45] CHAN WC, LIU XX, MAGIN RS, et al. Accelerating inhibitor discovery for deubiquitinating enzymes[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 686.
- [46] ZHAO L, ZHAO J, ZHONG KH, et al. Targeted protein degradation: mechanisms, strategies and application[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 113.
- [47] DEWSON G, EICHHORN PJA, KOMANDER D. Deubiquitinases in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2023, 23(12): 842-862.
- [48] CONG YF, LIU FW, XU L, et al. Risperidone ameliorates memory deficits and depression-like behavior in APP/PS1/tau triple transgenic mice: involvement of neuroinflammation and apoptosis via cAMP signaling[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2023, 26(9): 585-598.
- [49] YEATES EFA, TESCO G. The endosome-associated deubiquitinating enzyme USP8 regulates BACE1 enzyme ubiquitination and degradation[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(30): 15753-15766.
- [50] LIU CJ, LI PJ, ZHENG JJ, et al. Role of necroptosis in airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease: focus on small-airway disease and emphysema[J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 363.
- [51] YAO F, PENG JJ, ZHANG ED, et al. Pathologically high intraocular pressure disturbs normal iron homeostasis and leads to retinal ganglion cell ferroptosis in glaucoma[J]. *Cell Death Differ*, 2023, 30(1): 69-81.
- [52] LIU X, GENG Y, LIANG JR, et al. HER2 drives lung fibrosis by activating a metastatic cancer signature in invasive lung fibroblasts[J]. *J Exp Med*, 2022, 219(10): e20220126.
- [53] YAN Y, WANG XM, CHAPUT D, et al. X-linked ubiquitin-specific peptidase 11 increases tauopathy vulnerability in women[J]. *Cell*, 2022, 185(21): 3913-3930.e19.
- [54] GUO Y, CAI CB, ZHANG BJ, et al. Targeting USP11 regulation by a novel lithium-organic coordination compound improves neuropathologies and cognitive functions in Alzheimer

- transgenic mice[J]. *EMBO Mol Med*, 2024, 16(11): 2856-2881.
- [55] KIPROWSKA MJ, STEPANOVA A, TODARO DR, et al. Neurotoxic mechanisms by which the USP14 inhibitor IU1 depletes ubiquitinated proteins and tau in rat cerebral cortical neurons: relevance to Alzheimer's disease[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(6): 1157-1170.
- [56] BOSELLI M, LEE BH, ROBERT J, et al. An inhibitor of the proteasomal deubiquitinating enzyme USP14 induces tau elimination in cultured neurons[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(47): 19209-19225.
- [57] ZHENG QY, SONG BB, LI GL, et al. USP25 inhibition ameliorates Alzheimer's pathology through the regulation of APP processing and A β generation[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(5): e152170.
- [58] LIU N, LIANG XH, CHEN Y, et al. Recent trends in treatment strategies for Alzheimer's disease and the challenges: a topical advancement[J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 94: 102199.
- [59] YOUNES K, SHA SJ. The most valuable player or the tombstone: is tau the correct target to treat Alzheimer's disease?[J]. *Brain*, 2023, 146(6): 2211-2213.
- [60] MOU Y, DU Y, ZHOU LX, et al. Gut microbiota interact with the brain through systemic chronic inflammation: implications on neuroinflammation, neurodegeneration, and aging[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 796288.

责任编辑:龚学民