

综 述 DOI:10.13406/j.cnki.cyx.003760

泛素化和去泛素化在多发性硬化发病机制中的作用

者静甜¹, 李晓玲²

(1. 兰州大学第二临床医学院, 兰州 730000; 2. 兰州大学第二医院康复医学科, 兰州 730000)

【摘要】多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种慢性、免疫介导的中枢神经系统(central nervous system, CNS)炎症性脱髓鞘疾病,其发病原因尚不明确,仍是具有挑战性和致残性的疾病,因而会对家庭和社会造成极大的负担。现在越来越多研究表明,泛素化和去泛素化在MS神经炎症反应、免疫功能调节、髓鞘形成和修复中起着关键作用。泛素化和去泛素化是重要的蛋白质翻译后修饰方式,泛素化是泛素分子对靶蛋白进行特异性修饰的过程,不仅调节蛋白质的降解,还调控蛋白质的功能和定位;去泛素化是泛素分子从靶蛋白上移除的过程,对泛素化有着平衡作用。二者之间的动态平衡在MS发病中发挥着重要作用。本文将结合最新的研究进展,介绍泛素化酶和去泛素化酶(deubiquitination enzymes, DUBs)在MS发病机制的生物学作用及潜在的分子机制,探索MS潜在的治疗靶点。

【关键词】多发性硬化;泛素化酶;去泛素化酶;免疫炎症;髓鞘再生

【中图分类号】R744.5⁺1

【文献标志码】A

The role of ubiquitination and deubiquitination in the pathogenesis of multiple sclerosis

Zhe Jingtian¹, Li Xiaoling²

(1. Second Clinical Medical College of Lanzhou University; 2. Department of Rehabilitation Medicine, Second Hospital of Lanzhou University)

【Abstract】Multiple sclerosis (MS) is a chronic, immune-mediated inflammatory demyelinating disease of the central nervous system. With an unknown pathogenesis, MS remains a challenging and disabling condition that imposes a significant burden on families and society. Increasing evidence suggests that ubiquitination and deubiquitination are of pivotal significance in the neuroinflammatory responses, modulation of immune functions, as well as the formation and repair of myelin in MS. Ubiquitination and deubiquitination represent crucial post-translational modifications of proteins. Ubiquitination entails the specific modification of target proteins by ubiquitin molecules, which not only governs protein degradation but also orchestrates the functionality and localization of proteins. Conversely, deubiquitination is the process through which ubiquitin molecules are detached from target proteins, which serves as a counterbalance to ubiquitination. The dynamic balance between these two processes plays a pivotal role in MS pathogenesis. This article integrates the latest research advancements to elucidate the biological roles and underlying molecular mechanisms of ubiquitinating enzymes and deubiquitinating enzymes in the pathogenesis of MS, with the aim of uncovering potential therapeutic targets for this challenging disease.

【Key words】multiple sclerosis; ubiquitinating enzyme; deubiquitinating enzyme; immune-mediated inflammation; myelin regeneration

作者简介: 者静甜, Email: 18392233540@163.com,

研究方向: 神经感染与免疫。

通信作者: 李晓玲, Email: ery_lxlery@lzu.edu.cn。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 82360254); 甘肃省自然科学基金资助项目(编号: 24JRRA359); 城关区科技人才创新创业项目(编号: 2023RCCX0012)。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250217.0933.008>

(2025-02-17)

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是中枢神经系统(central nervous system, CNS)慢性炎症免疫相关疾病^[1],以脱髓鞘、胶质细胞改变和神经轴突损伤为基本特征。MS发病的主要驱动因素是抗原呈递细胞激活T细胞,使T细胞大量增殖,透过血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)激活小胶质细胞和巨噬细胞,T细胞还可以诱导CNS中的少突胶质细胞(oligodendrocytes, OLs)死亡、导致髓鞘脱失和神经元丢失。同时,活化的T细胞分泌多种促炎因子,导致BBB通透性增

加,促进免疫细胞渗透到 CNS,而这些免疫细胞所介导的炎症反应,又促使脑内神经胶质细胞发生改变,进一步影响 MS 的发展进程。据估计,全球约有 280 万人患有 MS^[2]。MS 通常引起肢体无力、视觉异常、感觉异常和共济失调等,是 18~40 岁患者非创伤性残疾最常见的原因之一^[3-4]。MS 的病因尚不明确,目前已知的潜在遗传和环境因素包括 EBV 感染、维生素 D 水平降低、日晒时间不足、吸烟和肥胖等^[5]。

泛素化是一种翻译后修饰 (post-translational modification, PTM),可调节神经元中的多种生物功能,如 DNA 损伤或修复、内吞作用、神经元发育形成、神经网络形态发生、突触重塑、核糖体生物发生、细胞适应和信号转导等^[6]。泛素化和去泛素化在调节中枢和外周免疫耐受中起着至关重要的作用,以防止自身免疫性疾病如 MS、系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE)、类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA)、帕金森病 (Parkinson's disease, PD)^[7] 等的发生。泛素化和去泛素化在 MS 中通过调节免疫细胞的功能,参与神经细胞的损伤应答,同时促进 OLs 的活化和增殖、调节神经元形态和突触可塑性,促进神经功能和髓鞘的修复。目前几种 E3 泛素连接酶 (E3 ubiquitin ligases, E3s) 和去泛素化酶 (deubiquitination enzymes, DUBs) 的表达已在 MS 中发现。本文对泛素化酶和 DUBs 在 MS 发病中的作用,从分子机制到可能的药物靶点进行综述。

1 泛素化与去泛素化

MS 是一种炎症性脱髓鞘疾病,自身抗原和炎症因子会引发炎症反应、神经变性和组织损伤等,进一步会触发多种病理事件的发生,包括线粒体功能障碍、内质网应激、氧化应激和神经元炎症等。泛素化和去泛素化之间的动态平衡在 MS 发病中发挥着重要作用。

泛素 (ubiquitin, Ub) 是一种 8.5 kDa 的小蛋白,在翻译后与靶蛋白共价结合,通过改变靶蛋白的活性、稳定性和相互作用网络等来调节各种细胞及生理过程。泛素化过程受到严格的酶级联反应控制,包括 E1 泛素激活酶 (ubiquitin-activating enzymes, E1s)、E2 泛素结合酶 (ubiquitin-conjugating enzymes, E2s) 和 E3 泛素连接酶 (E3s)。泛素分子的 C 末端甘氨酸残基在 ATP 供能下被 E1s 激活,随后被转移到 E2s 的活性位点半胱氨酸残基上,最后通过 E3s 将泛素转移到底物蛋白的赖氨酸残基上。E3s 根据其催化机制可分为 3 类: 环指型 (really interesting new gene, RING)、E6AP 羧基末端同源型 (homologous to E6AP C-terminus, HECT) 和环-连接环-环型 (RING-between-RING, RBP)^[8-9]。E3s 有高度的底物特异性,几乎参与了所有的生物过程,其中 RNF157、Cbl-b、Hectd3 等与 MS 密切相关。蛋白质泛素化是一个可逆的过程,通过去泛素化将泛素从自身和底物蛋白中分离出来,可以抵抗泛素化的影响。DUBs 是一类能够去除靶蛋白泛素链

上的泛素酶,在调节蛋白质稳定性和细胞内信号转导中起着重要作用。人类基因组大约编码了 100 个 DUBs,分为 7 个家族: 泛素 C 端水解酶 (ubiquitin C-terminal hydrolase, UCH)、泛素特异性蛋白酶 (ubiquitin-specific protease, USP)、Machado-Josephin 结构域蛋白酶 (machado-Josephin domain protease, MJD)、卵巢肿瘤蛋白酶 (ovarian tumor-related protease, OTU)、含锌脂的泛素肽酶 (zinc-containing ubiquitin peptidase, ZUP)、含泛素的新型 DUB 家族 (novel ubiquitin-containing DUB family, MINDY) 和 Jab1-Mov34-MPN+蛋白酶家族 (Jab1-Mov34-MPN+protease family, JAMM)^[10-12]。它们在人类健康中有着不同作用,其中 USP16、UCHL1、OTUB1、A20 在 MS 中发挥关键作用。

泛素化和去泛素化是细胞内蛋白质降解和调控的关键部分,它们之间的平衡对于维持蛋白质水平及其功能至关重要^[13],且与多种疾病相关,包括癌症、神经退行性疾病、心血管疾病等^[7,14-16]。现在,越来越多的证据证实泛素化和去泛素化参与 MS 的发病过程^[17]。泛素化和去泛素化通过调控转录因子或关键信号分子影响免疫细胞发生自身免疫反应,造成组织损伤,被认为是 MS 发病机制的关键因素 (图 1)。

2 泛素化酶影响 MS 神经炎症和髓鞘再生

MS 及其小鼠模型实验性自身免疫性脑脊髓炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) 是一种以 T 细胞介导的免疫炎症反应和髓鞘脱失为特征的 CNS 退行性自身免疫性疾病,其发病机制与神经炎症异常激活以及髓鞘再生受阻紧密相关。髓鞘是神经纤维的保护层,具有保护轴突和加速神经冲动传递的作用^[17],由 OLs 产生和维持,负责加速神经信号的传导,OLs 的丢失和功能障碍会导致正常髓鞘再生失败和神经元损伤。泛素化酶作为一种重要的蛋白质修饰酶,近年来被发现与神经炎症和髓鞘再生密切相关。

2.1 RNF157

RNF157 是 E3s 之一,在调控神经元存活和形态、细胞周期、巨噬细胞 M2 极化等方面发挥着重要作用^[18-19]。研究发现 RNF157 是 CD4⁺T 细胞分化的重要调节因子,促进 Th1 和 Th2 的分化,RNF157 通过介导 K48 促进组蛋白去乙酰化酶 1 (histone deacetylase1, HDAC1) 的泛素化和降解,以 T 细胞固有的方式减弱 Th17 的分化和 CD4⁺T 细胞中 CCR4、CXCR3 的表达,从而限制 EAE 的发生和发展^[20]。HDAC1 是一种关键的表观遗传调控因子,对 Th1、Th2、Th17 等 Th 细胞的功能和分化起着关键的作用^[21]。所以,RNF157 可能是针对 MS 或其他自身免疫性疾病适应性免疫应答的潜在靶点。

2.2 Cbl-b

Cbl-b 是一种负责调控 T 细胞活化的 E3s,在人类和小鼠的 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞中均高水平表达,并阻止 T 细胞过度活化,从而限制 T 细胞介导的自身免疫^[22]。在 MS 患者全基因

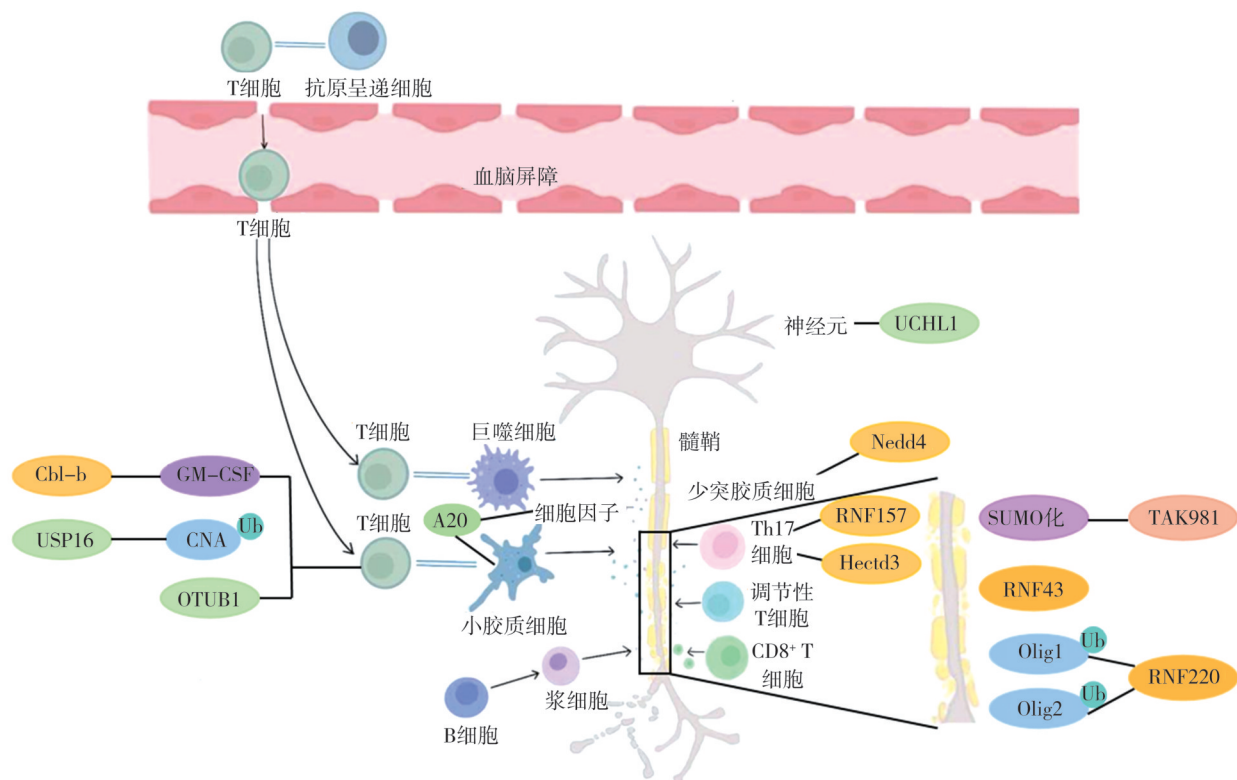


图 1 泛素化酶及去泛素化酶在多发硬化中的作用靶点

组关联研究中发现, Cbl-b 的表达水平与人群患 MS 的风险存在相关性^[23], 在复发缓解型 MS (relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS) 患者发病期间, CD4⁺T 细胞中的 Cbl-b 表达明显减少。研究发现 Cbl-b 基因敲除小鼠在体外和体内均表现出 EAE 严重程度的明显增加, T 细胞向 CNS 的浸润增强, T 细胞在炎症环境中产生的粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) 也明显增加^[24-25]。这表明在 Cbl-b 缺失时, T 细胞更容易被活化, 更易导致免疫反应的过度激活和自身免疫性疾病的发生。因此, Cbl-b 缺失成为推动神经炎症反应的潜在关键因素。

2.3 Hectd3

Hectd3 是一种 E3s, 在调节 CNS 炎症细胞功能方面发挥着作用。MALT1 是胱天蛋白酶募集结构域蛋白 1-B 细胞淋巴瘤 10-黏膜相关淋巴瘤组织淋巴瘤易位蛋白 1 复合物 (CARMA1-BCL10-MALT1, CBM) 复合物的组成部分, 在 EAE 中与相关的致病性 Th17 细胞共同发挥作用。研究表明, 在 EAE 中 E3 泛素连接酶 Hectd3 是致病性 Th17 细胞生成所必需的, Hectd3 通过介导 K27 和 K29 的多泛素链促进 MALT1 泛素化, 导致 NF- κ B 通路的激活, 促进 EAE 致病性 Th17 细胞的分化, 在 Hectd3 缺陷小鼠 EAE 模型中, 其症状和炎症的严重程度明显降低, Th17 细胞的生成和分化效率下降, 从而限制了 EAE 的发展^[26]。所以, Hectd3 可能是 MS 治疗的潜在有利靶点。

2.4 CLEC16A

CLEC16A 是一种膜相关 C 型凝集素蛋白, 功能为 E3s, 是 MS 的易感基因, CD4⁺T 细胞在 T 细胞活化时会诱导 CLEC16A 的表达^[27]。CLEC16A 与其他 CLEC 蛋白不同, 它缺乏活性碳水化合物识别结构域, 并作为 E3s 参与自噬的调节^[28]。在 CLEC16A 基因敲除小鼠中, 神经元细胞的分泌能力受损导致内质网应激, 因而 CLEC16A 缺陷小鼠表现为更为严重的神经退行性变^[29]。内质网的生理应激反应是正常大脑发育过程中必不可少的, 它作为蛋白质合成和代谢稳态的保护性和内在调节剂, 然而, 内质网应激水平的增加会导致胚胎发育过程中的神经变性和神经元缺失^[30]。研究证明 CLEC16A 在小鼠 CNS 中的功能对神经变性疾病具有保护作用。

2.5 TAK981

小泛素样修饰剂 (small ubiquitin like modifiers, SUMO) 是细胞内蛋白的翻译后修饰剂。SUMO 蛋白包括 SUMO 激活酶 E1、共轭酶 E2 和连接酶 E3, 通过酶联反应与靶蛋白结合发挥作用。髓鞘碱性蛋白 (myelin basic protein, MBP) 是髓鞘形成过程中的重要成分。TAK981 是 SUMO 化途径 E1 酶的同类抑制剂, TAK981 通过与 SUMO 蛋白形成复合物, 阻止 E1 酶的激活, 从而阻止 SUMO 化的进程^[31]。研究表明, TAK981 存在时可抑制 SUMO 化使 MBP 的表达增加, 导致脱髓鞘区域的再髓鞘形成增加, 并可减少 Th17 细胞的表达, 减轻了 EAE 脱髓鞘和免疫反应的严重程度^[32]。因此, TAK981

通过促进髓鞘修复和减少 T 细胞反应,为解决髓鞘再生和炎症损伤提供了新的方法。

2.6 Nedd4

支架蛋白 Daam2 与缺氧相关的 VHL 之间存在拮抗关系,二者调节 OLs 发育过程中的分化^[33]。E3 泛素连接酶 Nedd4 通过 K63 连锁泛素化稳定 VHL,从而调节 OLs 发育过程中 Damm2 和 VHL 的表达,对 OLs 特异性 Nedd4 敲减小鼠的进一步研究表明,Nedd4 的缺失会抑制少突胶质前体细胞 (oligodendrocyte progenitor cells, OPCs) 在发育过程中的分化和髓鞘形成,并抑制损伤后髓鞘的修复^[34]。因此,E3 泛素连接酶 Nedd4 介导的翻译后修饰是损伤后髓鞘再生的关键机制。

2.7 RNF43

RNF43 是一种 DNA 损伤应答蛋白,具有 E3s 的功能。在 MS 中,髓鞘的脱失是通过成熟 OLs 的损伤或自身免疫损伤发生的,其特征是 OPCs 无法增殖分化为成熟的 OLs。研究发现 RNF43 是 OPCs 中 Wnt 信号通路的靶标,可被 Wnt 信号在受损的 OPCs 中强烈激活,并标记激活的 OPCs,但 RNF43 蛋白作为一种负反馈机制,需要通过抑制 OPCs 中的 Wnt 信号传导来促进髓鞘再生过程中的 OLs 分化^[35]。RNF43 只在损伤病变中特异性表达,在周围正常区域中不表达,且只表达于 OPCs 中^[36]。在健康大脑发育期间,OPC 分化为 OLs 不需要 RNF43,但在损伤修复过程中,RNF43 的缺失会导致髓鞘形成的明显延长和永久性缺陷^[35]。所以,RNF43 是损伤后髓鞘再生的关键调节因子,为促进髓鞘再生提供了治疗靶点。

2.8 RNF220

RNF220 是一种参与神经发育的 E3s^[37],是 OLs 发育所必需的,它在 OLs 谱系细胞中的特异性缺失会影响 OPC 的增殖、分化、随后的髓鞘形成以及脱髓鞘损伤后的再髓鞘形成,导致学习和记忆能力下降^[38]。ZC4H2 是 RNF220 的伴侣蛋白,起到稳定 RNF220 的作用,同时在某些情况下还充当 RNF220 和靶蛋白之间相互作用的介质^[39-41]。研究表明,在人类中,RNF220 和 ZC4H2 的突变都与伴有复杂神经缺陷的疾病有关。在 1 项研究中,Olig1 和 Olig2 是参与大脑 OLs 发育和髓鞘形成的基因调控网络的关键特定转录因子,也是 RNF220 的 2 个直接泛素化底物,RNF220 通过 K63 多泛素化维持这 2 个特定转录因子的蛋白稳定性、OLs 的发育和髓鞘形成以及再髓鞘形成^[38]。因此,RNF220 在 OLs 的发育进程以及髓鞘再生的环节中发挥着至关重要的保障功能。

3 DUBs 参与 MS 免疫功能调节

泛素化是 1 个高度动态化和可逆的过程,可以通过 DUBs 进行反调控,DUBs 通过直接去除靶蛋白中的泛素或阻断泛素链的延伸来降低泛素化^[42]。DUBs 在中枢和外周免疫

耐受中调节免疫细胞的功能,恢复免疫耐受,以延缓自身免疫性疾病的发展,因此为自身免疫性疾病的治疗提供了潜在的治疗靶点。DUBs 在 T 细胞介导的免疫反应中发挥重要作用,通过调节 T 细胞的功能,影响 MS 的发展。

3.1 USP16

USP16 是一种 DUBs,研究表明,自身免疫性疾病患者的 T 细胞中 USP16 的表达明显升高^[43]。细胞内钙在受刺激后,lys29 钙调磷酸酶 A (calcalcineurin A, CNA) 的多泛素化可以阻断活化 T 细胞核因子 (nuclear factor of activated T-cells, NFAT) 诱导基因的募集,而 USP16 可以减少这种多泛素化。USP16 的缺失增加了 CNA 的泛素化,从而减少了 NFAT 诱导基因的转录。因此,在 T 细胞特异性 USP16 敲除小鼠中,T 细胞的维持和增殖都存在缺陷,并且这类小鼠在应对由 T 细胞所驱动的一系列自身免疫性疾病 (包括炎症性肠病和 EAE 等) 时,表现出明显的难治性^[43]。特异性 USP16 抑制剂可能对治疗由 T 细胞介导的自身免疫性疾病有潜在疗效。

3.2 UCHL1

UCHL1 是在大脑和脊髓的神经元中高度表达的 DUBs 成员之一^[44]。UCHL1 密切参与多种神经退行性疾病和中枢神经系统创伤性疾病,对神经系统功能至关重要,通过泛素-蛋白酶体系统 (ubiquitin-proteasome system, UPS) 途径去除受损蛋白,保护神经元免受损伤,保护轴突功能以及改善中枢神经系统损伤后的感觉运动恢复,并在轴突完整性、轴突转运和突触功能中也起关键作用^[44-46]。研究发过表面等离子体共振成像 (surface plasmon resonance imaging, SPR1) 生物传感器对 100 例 RRMS 患者和 46 名健康志愿者进行蛋白质浓度评估,发现 RRMS 患者血浆中 UCHL1 浓度高于对照组,UCHL1 的浓度可能是区分 RRMS 患者和健康个体的高灵敏度生物标志物^[47]。UCHL1 容易受到活性氧、活性脂质和一氧化氮的遗传修饰和翻译后修饰,从而损害其活性,导致其溶解度和聚集性降低^[48]。因此,恢复 UCHL1 活性并防止 UCHL1 的错误修饰可能是治疗神经退行性疾病和脑损伤的有效策略。

3.3 A20

A20 是一种泛素修饰蛋白,负责调控 NF- κ B 信号转导。与神经元一样,泛素化也在星形胶质细胞和小胶质细胞等胶质细胞中起作用,以维持大脑中的蛋白质稳态、细胞因子平衡和健康环境^[49]。编码 A20 的 TNFAIP3 基因的突变与 MS 易感性有关。研究发现 CNS 内皮细胞中 A20 的缺失增加了 EAE 的发生^[50]。A20 通过抑制 NF- κ B 和 JAK-STAT 信号通路抑制星形胶质细胞细胞因子和趋化因子的产生,限制 EAE 的发展^[50]。除星形胶质细胞外,EAE 中小胶质细胞的功能也受到 A20 的调控,小胶质细胞中 A20 缺失增加了小胶质细胞的数量,影响了小胶质细胞对神经元突触功能的调节,也加重了 EAE 的严重程度^[51-52]。所以,在星形胶质细胞或小胶质细胞中特异性缺失 A20 进一步证明了 A20 在活动性

EAE 和自发性神经炎症的保护功能。

3.4 OTUB1

OTUB1 是 OUT 家族的成员之一,与其他 DUBs 不同,OTUB1 不仅具有典型 DUBs 活性,还可直接去除 K48 链接的多泛素化链,而且具有非典型 DUB 活性,可抑制 K48 或 K63 特异性泛素从 E2s 转移到 E3s,从而阻碍蛋白的泛素化。OTUB1 在调节参与各种细胞活动的关键分子方面具有多功能性^[53-54],研究表明 OTUB1 通过抑制 IL-15R 信号通路抑制 T 细胞和 NK 细胞的活化^[55],通过调节 T 细胞和 NK 细胞的功能来影响 EAE 的严重程度,选择性 OTUB1 缺乏的小鼠通常会发生更严重的 EAE^[54]。OTUB1 通过抑制星形胶质细胞中干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ) 所诱导的促炎因子和趋化分子的产生来改善 EAE^[54]。OTUB1 在 MS 患者的星形胶质细胞中高表达,可能是改善神经炎症的机制。这表明星形胶质细胞特异性 OTUB1 可能参与了 MS 的发生和发展。

4 泛素化和去泛素化在 MS 中的潜在治疗靶点

现在针对 MS 的治疗包括疾病修饰治疗 (disease-modifying therapies, DMTs)、对症治疗、生活方式的改变、心理支持治疗和康复干预等^[1]。目前多种泛素蛋白酶抑制剂、E3s 抑制剂和 DUBs 抑制剂已被研究用于癌症相关治疗^[56]。由于 E3s 的高度特异性,可以更精准地识别靶蛋白,使之在蛋白修饰中发挥更广泛的作用^[9],也提高了选择性 E3s 抑制剂的可能性,为泛素化治疗 MS 提供了可能。目前没有明确的证据表明泛素化抑制剂可用于 MS 的治疗,但泛素化在调节 MS 神经炎症反应、免疫细胞功能和髓鞘修复中发挥着关键作用,针对泛素化途径的药物可能对 MS 有潜在的治疗作用。

培维酮他司他 (Pevonedistat /TAK-924/MLN4924) 是一种小分子的 NEDD8 激活酶 (NEDD8-activating enzyme, NAE) 抑制剂,通过阻断特定蛋白的泛素化修饰,影响细胞周期和

细胞增殖。研究表明在 EAE 中使用 Pevonedistat,可抑制泛素化修饰,减少神经系统炎症来减轻 EAE 的严重程度^[57]。尽管 Pevonedistat 最初是作为一种治疗癌症的药物^[58],但最近的研究提示它对免疫细胞功能也有着重要作用,该药物可作为自身免疫性疾病的潜在药物治疗靶点。姜黄素是一种多酚化合物,被认为具有抑制 UPS 的功能^[59],通过降低特异性 T 细胞的增殖,减少促炎因子的分泌以及减少 EAE 模型中的脱髓鞘和神经炎症反应,大大降低了 EAE 的严重程度^[60],因此可能会成为 MS 新的治疗药物。泛素化和去泛素化过程可以调节免疫细胞的活化、增殖和分化,还可调节神经元中的蛋白质稳态及调节髓鞘细胞的分化和成熟,从而影响 MS 的发病进程,泛素化酶和 DUBs 等都可能成为 MS 的治疗靶点,通过抑制或调节这些靶点的活性,可以调节免疫反应、保护神经元和促进髓鞘再生,从而为 MS 的治疗提供新的策略和方法。泛素化酶和去泛素化酶与 MS 的关系及参与发病的分子机制见表 1。

5 小结与展望

本文就泛素化酶和 DUBs 在 MS 发生发展中的作用进行综述。MS 是一种病因复杂 CNS 疾病,T 细胞和 B 细胞组成的特异性免疫应答在 MS 的发病机制中起着关键作用。泛素化酶和 DUBs 介导的蛋白质降解和调控参与神经炎症调节、免疫功能调节、髓鞘形成和修复影响了 MS 的发展。泛素化酶和 DUBs 的表达或缺失对 MS 及其动物模型 EAE 的严重程度具有重要影响,因此泛素化被认为是 MS 的潜在的发病机制和治疗靶点,尤其是 E3s 和 DUBs,在抑制 T 细胞过度活化、抑制炎症因子及趋化因子的产生、促进 OPCs 分化及髓鞘再生方面发挥重要作用,它们具有很高的选择性,在候选药物中具有广阔的前景。目前的研究对泛素化和去泛素化在 MS 疾病发生发展的作用提供了有效的观点,监测泛素化酶和 DUBs 的变化水平可以帮助患者提供更有效的治疗方

表 1 泛素化酶和去泛素化酶与 MS 的关系及参与发病的分子机制

与 MS 的关系	泛素酶	类型	分子机制	参考文献
正相关	RNF157	E3s	抑制 Th17 细胞的分化和趋化因子的表达	[18-21]
	Cbl-b	E3s	抑制 T 细胞过度活化及 GM-CSF 的增加	[22-25]
	CLEC16A	E3s	抑制内质网过度应激	[27-30]
	TAK981	SUMO	促进髓鞘再生和减少 Th17 细胞的表达	[31-32]
	Nedd4	E3s	促进 OPCs 的分化和髓鞘的形成	[33-34]
	RNF43	E3s	促进损伤后的髓鞘再生	[35-36]
	RNF220	E3s	促进 OPCs 增殖和髓鞘再生	[37-41]
	UCHL1	DUBs	促进神经功能的恢复	[44-48]
	A20	DUBs	抑制炎症因子和趋化因子的产生	[49-52]
	OTUB1	DUBs	抑制 T 细胞和 NK 细胞的活化	[53-54]
负相关	Hectd3	E3s	促进致病性 Th17 细胞的分化	[26]
	USP16	DUBs	促进活化 T 细胞核因子的转录	[43]

案和对治疗效果进行评估,更好地判断疾病进展和预后情况。随着蛋白质组学技术的进步,未来罹患 MS 或其他自身免疫性疾病的患者将会有更多的治疗选择。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 者静甜:方案设计、论文撰写;李晓玲:论文指导与修改

参 考 文 献

- [1] McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis: a review[J]. *JAMA*, 2021, 325(8): 765–779.
- [2] Eshaghi A, Young AL, Wijeratne PA, et al. Identifying multiple sclerosis subtypes using unsupervised machine learning and MRI data [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2078.
- [3] Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis—a review[J]. *Euro J Neurology*, 2019, 26(1): 27–40.
- [4] de la Maza SS, Maurino J, Borges M, et al. Measuring productivity loss in early relapsing–remitting multiple sclerosis[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2022, 58: 103398.
- [5] Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, et al. Multiple sclerosis[J]. *Lancet*, 2018, 391(10130): 1622–1636.
- [6] Kwon YT, Ciechanover A. The ubiquitin code in the ubiquitin–proteasome system and autophagy[J]. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42(11): 873–886.
- [7] 贾凤菊,傅琳,焦倩,等.泛素连接酶和去泛素化酶在帕金森病中的作用[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2023, 50(4): 795–807.
- [8] Jia FJ, Fu L, Jiao Q, et al. Roles of ubiquitin ligases and deubiquitylases in Parkinson’s disease[J]. *Prog Biochem Biophys*, 2023, 50(4): 795–807.
- [9] Goto J, Otaki Y, Watanabe T, et al. The role of HECT–type E3 ligase in the development of cardiac disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 6065.
- [10] Toma–Fukai S, Shimizu T. Structural diversity of ubiquitin E3 ligase[J]. *Molecules*, 2021, 26(21): 6682.
- [11] Clague MJ, Urbé S, Komander D. Breaking the chains: deubiquitylating enzyme specificity begets function[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(6): 338–352.
- [12] Lange SM, Armstrong LA, Kulathu Y. Deubiquitinases: From mechanisms to their inhibition by small molecules[J]. *Mol Cell*, 2022, 82(1): 15–29.
- [13] Snyder NA, Silva GM. Deubiquitinating enzymes (DUBs): regulation, homeostasis, and oxidative stress response[J]. *J Biol Chem*, 2021, 297(3): 101077.
- [14] Luo WX, Zhang GR, Wang ZQ, et al. Ubiquitin–specific proteases: Vital regulatory molecules in bone and bone–related diseases[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 118: 110075.
- [15] Hwang JT, Lee A, Kho C. Ubiquitin and ubiquitin–like proteins in cancer, neurodegenerative disorders, and heart diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9): 5053.
- [16] Parihar N, Bhatt LK. Deubiquitylating enzymes: potential target in autoimmune diseases[J]. *Inflammopharmacology*, 2021, 29(6): 1683–1699.
- [17] Do HA, Baek KH. Cellular functions regulated by deubiquitinating enzymes in neurodegenerative diseases[J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 69: 101367.
- [18] Yadav D, Lee JY, Puranik N, et al. Modulating the ubiquitin–proteasome system: a therapeutic strategy for autoimmune diseases[J]. *Cells*, 2022, 11(7): 1093.
- [19] Guan H, Mao LK, Wang JF, et al. Exosomal RNF157 mRNA from prostate cancer cells contributes to M2 macrophage polarization through destabilizing HDAC1[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1021270.
- [20] Qi TT, Jing RH, Ma B, et al. The E3 ligase RNF157 inhibits lens epithelial cell apoptosis by negatively regulating p53 in age–related cataracts[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022, 63(4): 11.
- [21] Wang P, Zhao JJ, Tan YK, et al. RNF157 attenuates CD4⁺ T cell–mediated autoimmune response by promoting HDAC1 ubiquitination and degradation[J]. *Theranostics*, 2023, 13(11): 3509–3523.
- [22] Wang YF, Wang HY. The emerging role of histone deacetylase 1 in allergic diseases[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1027403.
- [23] Tang R, Langdon WY, Zhang J. Regulation of immune responses by E3 ubiquitin ligase Cbl–b[J]. *Cell Immunol*, 2019, 340: 103878.
- [24] Jafari D, Mousavi MJ, Keshavarz Shahbaz S, et al. E3 ubiquitin ligase Casitas B lineage lymphoma–b and its potential therapeutic implications for immunotherapy[J]. *Clin Exp Immunol*, 2021, 204(1): 14–31.
- [25] Peer S, Cappellano G, Hermann–Kleiter N, et al. Regulation of lymphatic GM–CSF expression by the E3 ubiquitin ligase cbl–b[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2311.
- [26] Martin SJ, Brand–Arzamendi K, Saab G, et al. GM–CSF is a marker of compartmentalised intrathecal inflammation in multiple sclerosis[J]. *Mult Scler*, 2023, 29(11/12): 1373–1382.
- [27] Cho JJ, Xu ZW, Parthasarathy U, et al. Hectd3 promotes pathogenic Th17 lineage through Stat3 activation and Malt1 signaling in neuroinflammation[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 701.
- [28] Eriksson AM, Leikfoss IS, Abrahamsen G, et al. Exploring the role of the multiple sclerosis susceptibility gene *CLEC16A* in T cells[J]. *Scand J Immunol*, 2021, 94(1): e13050.
- [29] Pearson G, Chai BX, Vozheiko T, et al. Clec16a, Nrdp1, and USP8 form a ubiquitin–dependent tripartite complex that regulates β –cell mitophagy[J]. *Diabetes*, 2018, 67(2): 265–277.
- [30] Hain HS, Pandey R, Bakay M, et al. Inducible knockout of Clec16a in mice results in sensory neurodegeneration[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 9319.
- [31] Passemard S, Perez F, Gressens P, et al. Endoplasmic reticulum and Golgi stress in microcephaly[J]. *Cell Stress*, 2019, 3(12): 369–384.
- [32] Langston SP, Grossman S, England D, et al. Discovery of TAK–981, a first–in–class inhibitor of SUMO–activating enzyme for the treatment of cancer[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(5): 2501–2520.
- [33] Kim KW, Ljunggren–Rose Å, Matta P, et al. Inhibition of SU–

- MOylation promotes remyelination and reduces IL-17 mediated autoimmune inflammation: Novel approach toward treatment of inflammatory CNS demyelinating disease[J]. *J Neuroimmunol*, 2023, 384:578219.
- [33] Zhu WY, Krishna S, Garcia C, et al. Daam2 driven degradation of VHL promotes gliomagenesis[J]. *Elife*, 2017, 6:e31926.
- [34] Ding XY, Jo J, Wang CY, et al. The Daam2-VHL-Nedd4 axis governs developmental and regenerative oligodendrocyte differentiation [J]. *Genes Dev*, 2020, 34(17/18): 1177-1189.
- [35] Niu JQ, Yu GD, Wang XR, et al. Oligodendroglial ring finger protein Rnf43 is an essential injury-specific regulator of oligodendrocyte maturation[J]. *Neuron*, 2021, 109(19): 3104-3118.
- [36] Sardar D, Deneen B. Rnf43 is "lord of the ring" finger proteins in remyelination[J]. *Neuron*, 2021, 109(19): 3069-3071.
- [37] Ma PC, Mao BY. The many faces of the E3 ubiquitin ligase, RNF220, in neural development and beyond[J]. *Dev Growth Differ*, 2022, 64(2): 98-105.
- [38] Li YW, Wan LP, Song NN, et al. RNF220-mediated K63-linked polyubiquitination stabilizes Olig proteins during oligodendroglial development and myelination[J]. *Sci Adv*, 2024, 10(6): eadk3931.
- [39] Kim J, Choi TI, Park S, et al. *Rnf220* cooperates with *Zc4h2* to specify spinal progenitor domains[J]. *Development*, 2018, 145(17): dev165340.
- [40] Ma PC, Song NN, Cheng XN, et al. ZC_4H_2 stabilizes RNF220 to pattern ventral spinal cord through modulating Shh/Gli signaling[J]. *J Mol Cell Biol*, 2020, 12(5): 337-344.
- [41] Song NN, Ma PC, Zhang Q, et al. Rnf220/Zc4h2-mediated monoubiquitylation of Phox2 is required for noradrenergic neuron development[J]. *Development*, 2020, 147(6): dev185199.
- [42] Mevissen TET, Komander D. Mechanisms of deubiquitinase specificity and regulation[J]. *Annu Rev Biochem*, 2017, 86: 159-192.
- [43] Zhang Y, Liu RB, Cao Q, et al. USP16-mediated deubiquitination of calcineurin A controls peripheral T cell maintenance[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(7): 2856-2871.
- [44] Wang KK, Yang ZH, Sarkis G, et al. Ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 (UCH-L1) as a therapeutic and diagnostic target in neurodegeneration, neurotrauma and neuro-injuries[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2017, 21(6): 627-638.
- [45] Graham SH, Liu H. Life and death in the trash heap: the ubiquitin proteasome pathway and UCHL1 in brain aging, neurodegenerative disease and cerebral ischemia[J]. *Ageing Res Rev*, 2017, 34: 30-38.
- [46] Liu H, Povysheva N, Rose ME, et al. Role of UCHL1 in axonal injury and functional recovery after cerebral ischemia[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(10): 4643-4650.
- [47] Górska E, Tylicka M, Hermanowicz A, et al. UCHL1, besides leptin and fibronectin, also could be a sensitive marker of the relapsing-remitting type of multiple sclerosis[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 3423.
- [48] Mi ZP, Graham SH. Role of UCHL1 in the pathogenesis of neurodegenerative diseases and brain injury[J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 86: 101856.
- [49] Kumar D, Ambasta RK, Kumar P. Ubiquitin biology in neurodegenerative disorders: from impairment to therapeutic strategies[J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 61: 101078.
- [50] Johann L, Soldati S, Müller K, et al. A20 regulates lymphocyte adhesion in murine neuroinflammation by restricting endothelial ICOSL expression in the CNS[J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(24): e168314.
- [51] Voet S, Guire CM, Hagemeyer N, et al. A20 critically controls microglia activation and inhibits inflammasome-dependent neuroinflammation[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2036.
- [52] Montarolo F, Perga S, Tessarolo C, et al. TNFAIP3 deficiency affects monocytes, monocytes-derived cells and microglia in mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8): 2830.
- [53] Pasupala N, Morrow ME, Que LT, et al. OTUB1 non-catalytically stabilizes the E2 ubiquitin-conjugating enzyme UBE2E1 by preventing its autoubiquitination[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(47): 18285-18295.
- [54] Wang X, Mulas F, Yi WJ, et al. OTUB1 inhibits CNS autoimmunity by preventing IFN- γ -induced hyperactivation of astrocytes[J]. *EMBO J*, 2019, 38(10): e100947.
- [55] Zhou XF, Yu JY, Cheng XH, et al. The deubiquitinase Otub1 controls the activation of CD8⁺ T cells and NK cells by regulating IL-15-mediated priming[J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(7): 879-889.
- [56] Dagar G, Kumar R, Yadav KK, et al. Ubiquitination and deubiquitination: implications on cancer therapy[J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2023, 1866(4): 194979.
- [57] Kim K, Pröbstel AK, Baumann R, et al. Cell type-specific transcriptomics identifies neddylation as a novel therapeutic target in multiple sclerosis[J]. *Brain*, 2021, 144(2): 450-461.
- [58] Soucy TA, Smith PG, Milhollen MA, et al. An inhibitor of NEDD8-activating enzyme as a new approach to treat cancer[J]. *Nature*, 2009, 458(7239): 732-736.
- [59] Banerjee S, Ji CG, Mayfield JE, et al. Ancient drug curcumin impedes 26S proteasome activity by direct inhibition of dual-specificity tyrosine-regulated kinase 2[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(32): 8155-8160.
- [60] Amiri Z, Jalili S, Tarahomi M, et al. Curcumin's spice-infused therapeutic promise: disease severity alleviation in a mouse model of multiple sclerosis via modulation of immune responses[J]. *Mol Biol Rep*, 2023, 50(11): 8843-8853.

(收稿:2024-11-09;修回:2025-01-03;录用:2025-01-09)

(责任编辑:曾玲)

本文引用格式:

者静甜,李晓玲,等.泛素化和去泛素化在多发硬化发病机制中的作用[J].重庆医科大学学报,2026,51(4):529-535.