

• 专题研究:神经系统疾病 •

Ataxin-3介导的蛋白质稳态失衡在神经退行性疾病中的作用研究进展

范雪, 谢鹏宇, 侯霞*

佳木斯大学基础医学院遗传学教研室, 黑龙江 佳木斯 154007

[摘要] 神经退行性疾病(neurodegenerative disease, NDD)是一类以神经元进行性丧失和功能衰退为特征的慢性疾病,包括阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)、肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)和脊髓小脑性共济失调3型(spinocerebellar ataxia type 3, SCA3)等。Ataxin-3是一种重要的去泛素化酶,通过编辑底物的泛素链构型参与蛋白质稳态调控。在生理状态下,Ataxin-3由Josephin结构域、泛素结合基序和多聚谷氨酰胺(polyglutamine, polyQ)序列组成,通过去泛素化功能调节泛素-蛋白酶体系统、自噬-溶酶体通路及内质网相关降解,进而维持细胞稳态。然而,当ATXN3基因的CAG重复序列异常扩增(>40次)时,Ataxin-3的polyQ片段延长,导致蛋白错误折叠、聚集并形成毒性包涵体,驱动SCA3的发生。此外,Ataxin-3的功能紊乱还与其他NDD密切相关:在AD中,其与tau蛋白的异常聚集和氧化应激相互促进;在PD中,突变型Ataxin-3通过干扰Parkin介导的泛素化-蛋白酶体通路,加剧 α -突触核蛋白的毒性聚集;在ALS中,Ataxin-3通过水解SOD1的K63泛素链,促进其自噬清除,发挥神经保护作用。这种“双重性”表明,Ataxin-3既是SCA3的致病因子,也可能成为其他NDD的潜在治疗靶点。未来研究需进一步解析Ataxin-3在NDD中的分子网络,开发针对其功能调控的小分子药物或基因疗法,为NDD的精准干预提供新策略。

[关键词] Ataxin-3; 神经退行性疾病; 去泛素化; 蛋白质稳态; 神经炎症

[中图分类号] R741.02

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2026)04-512-08

doi: 10.7655/NYDXBNSN251358

Research progress on the role of Ataxin - 3 mediated protein homeostasis disruption in neurodegenerative diseases

FAN Xue, XIE Pengyu, HOU Xia*

Department of Genetics, School of Basic Medical Sciences, Jiamusi University, Jiamusi 154007, China

[Abstract] Neurodegenerative diseases (NDDs) are a group of chronic diseases characterized by progressive neuronal loss and functional decline, including Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease (PD), amyotrophic lateral sclerosis (ALS), and spiny cerebellar ataxia type 3 (SCA3). Ataxin-3 is an important deubiquitinating enzyme, which participates in the regulation of protein homeostasis by editing the ubiquitin chain configuration of the substrate. In the physiological state, Ataxin-3 is composed of Josephin domain, ubiquitin binding motif and polyglutamine (polyQ) sequence. Ataxin-3 regulates the ubiquitin-proteasome system, autophagy-lysosomal pathway and endoplasmic reticulum associated degradation by deubiquitination function to maintain cell homeostasis. However, when the CAG repeat of ATXN3 gene is abnormally expanded (>40 times), the polyQ segment of Ataxin-3 is extended, which leads to protein misfolding, aggregation, and formation of toxic inclusion body, driving the occurrence of SCA3. In addition, Ataxin-3 dysfunction is closely related to other NDDs: in AD, it promotes with abnormal aggregation of tau protein and oxidative stress; Ataxin-3 mutant aggravated the toxic aggregation of α -synuclein by interfering with the Parkin-mediated ubiquitin-proteasome pathway in PD. Ataxin-3 plays a neuroprotective role in ALS by hydrolyzating the K63 ubiquitin chain of SOD1 and promoting its autophagic clearance. This “duality” suggests that Ataxin-3 is both a causative agent of SCA3 and a potential therapeutic target for other NDDs. In

[基金项目] 黑龙江省自然科学基金(LH2020H003); 黑龙江省省属高等学校基本科研业务费科研项目(2023-KYYWF-0596); 佳木斯大学“东极”学术团队建设(DJXSTD202403)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: houxia@jmsu.edu.cn (ORCID: 0009-0001-8951-8900)

the future, it is necessary to further analyze the molecular network of Ataxin-3 in NDDs and develop small molecule drugs or gene therapies targeting its functional regulation, so as to provide new strategies for precise intervention of NDDs.

[Key words] Ataxin-3; neurodegenerative disease; deubiquitination; protein homeostasis; neuroinflammation

[J Nanjing Med Univ, 2026, 46(04): 512-519]

神经退行性疾病 (neurodegenerative disease, NDD) 是指一类在中枢神经系统特定环路内出现神经元持续丧失与功能衰减的慢性疾病^[1-3]。其临床谱系可涉及记忆与执行功能受损、运动迟缓、步态异常等, 代表性疾病包括阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease, AD)、帕金森病 (Parkinson's disease, PD)、肌萎缩侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 及脊髓小脑性共济失调 3 型 (spinocerebellar ataxia type 3, SCA3) 等。伴随人口老龄化加速, NDD 在全球疾病负担中的占比不断上升, 发病与患病风险呈显著的年龄依赖性增长^[4]。尽管相关病理机制研究持续推进, 对于病程起始与进展的关键环节仍缺乏一致结论, 现有治疗多以症状控制为主, 因而对患者生活质量、家庭照护与社会卫生资源产生长期而沉重的压力。

Ataxin-3 隶属 Machado-Joseph 病 (Machado-Joseph disease, MJD) 蛋白酶家族, 是人类细胞内重要的去泛素化因子, 通过编辑底物的泛素链构型以维系蛋白质与细胞稳态^[5]。健康人群的 ATXN3 基因多携带 12~40 个 CAG 重复; 而在 MJD 相关病理状态下, 重复数可扩展至 62~84 个甚至更高, 促使其 C 端多聚谷氨酰胺 (polyglutamine, polyQ) 片段异常延长, 进而诱发构象异常与聚集, 形成毒性包涵体并驱动 SCA3 的发生与发展^[6-7]。除 SCA3 外, 近年证据显示 Ataxin-3 功能或稳态失衡也介入多类 NDD 病程。基于此, 文章系统归纳 Ataxin-3 的结构与分子功能, 梳理其在典型 NDD 中的机制线索与研究进展, 以期为目标向 Ataxin-3 的干预策略与转化研究提供依据。

1 Ataxin-3 的基因定位与蛋白结构特征

人类 ATXN3 基因位于染色体 14q32.1, 含 11 个外显子, 编码分子量约 42 kDa 的 Ataxin-3 蛋白, 广泛表达于外周组织与中枢神经系统神经元中^[8-9]。Ataxin-3 的最长剪接变体由 376 个氨基酸组成, 典型结构包括: N 端 Josephin 结构域 (Josephin domain, JD)、C 端 3 段泛素结合基序 (ubiquitin-interacting motif, UIM), 以及 polyQ 重复序列^[8,10]。位于第 1~170 位氨基酸的 JD 含有保守的催化三联体 Cys14 (半胱氨酸)-

His119 (组氨酸)-Asn134 (天冬酰胺), 是其去泛素化活性的结构基础^[11-13]。该结构域含 2 个泛素结合位点: 位点 1 直接参与催化, 特异识别泛素分子 C 端并水解其异肽键; 位点 2 与泛素 Ile44 疏水面结合, 不直接催化, 但可增强对多聚泛素链 (尤其含 Lys63 连接) 的识别与装载, 从而拓展底物谱^[10]。UIM 主要分布于第 223~240 位与第 243~260 位, 作为泛素化蛋白的识别/锚定位点, 协同 JD 完成底物选择与链型编辑^[14-15]。值得注意的是, 细胞实验研究发现, 当 CAG 重复扩增导致 polyQ 延长时, UIM 的结合能力受到抑制, 影响对多聚泛素链的装配与处理^[12]。

Ataxin-3 经可变剪接形成多种亚型, 差异主要集中于 C 端序列。其中 Ataxin-3-3a 与 Ataxin-3-3c 的研究最为充分; 3a 进一步分为 3aL、3aS。细胞实验研究发现, 与 3aL、3c 相比, 3aS 的半衰期更短, 主要经蛋白酶体途径清除, 而其余亚型更多依赖自噬途径。蛋白互作方面, 3aL、3aS 与 Parkin 及高分子量泛素化底物的结合更为紧密, 而 3c 则可能具有与之不同的互作特异性^[16]。综上, Ataxin-3 的基因定位、蛋白结构域构成及主要剪接亚型可归纳为统一的结构框架模型 (图 1)。

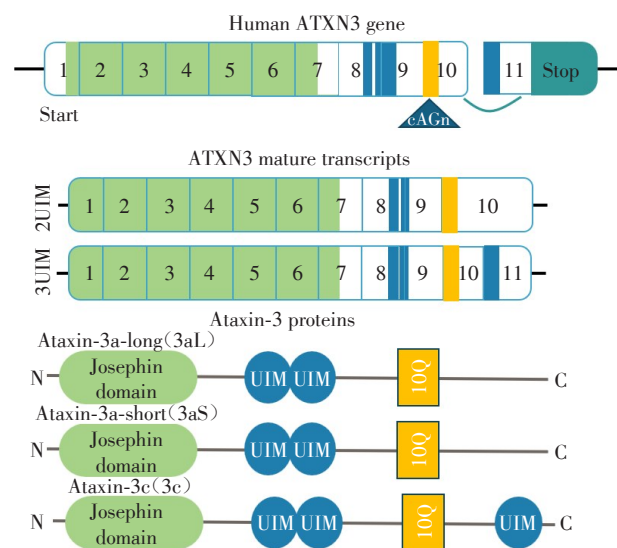


图 1 Ataxin-3 基因及蛋白结构示意图

Figure 1 Schematic diagram of the Ataxin-3 gene and protein structure

2 Ataxin-3介导蛋白质稳态的核心生物学功能

2.1 Ataxin-3的去泛素化功能

泛素化是细胞内维持蛋白质质量与信号稳态的核心机制,主要借助泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)对特定底物实施选择性降解^[17]。作为泛素特异性蛋白酶家族成员,Ataxin-3的核心作用在于依赖其特征结构域发挥去泛素化活性,进而调节UPS的动态平衡^[12,14]。在催化过程中,UIM区域提供对多聚泛素链的特异识别与装载能力,帮助Ataxin-3与底物或其泛素链形成稳固复合物;随后由JD催化切断泛素-底物或泛素-泛素之间的异肽键,实现链的水解与底物的去泛素化修饰^[18]。体外酶活实验及细胞实验证实,Ataxin-3对链型与链长具有偏好性:可结合K48/K63连接的多聚泛素链,在混合连接的链型中更倾向优先编辑K63片段,并更擅长识别至少含4个泛素单体的长链,从而实现“命运”(降解或非降解性信号)的精细化“编辑”^[19-20]。

除直接作用于底物外,Ataxin-3还通过去泛素化调节E3泛素连接酶自身的泛素化状态,从而间接影响底物谱。其与Parkin相互作用并对其进行去泛素化修饰^[21]。细胞实验研究表明,在一般条件下,Parkin以K27/K29链为主的自泛素化有助于其稳定与功能维持;而当Ataxin-3 polyQ片段异常延长时,其对Parkin的去泛素化活性增强,优先切除K27/K29链,促使Parkin更易经自噬途径清除,总体水平下降,由此与MJD患者中可见的PD样病理改变相呼应^[21]。另一方面,Hsp70相互作用蛋白的羧基末端(carboxyl terminus of HSP70-interacting protein, CHIP)与Ataxin-3构成双向调控:细胞实验证实,CHIP通过U-box结构域介导Ataxin-3的K48链泛素化,促进其被蛋白酶体降解以维持稳态;而Ataxin-3则可去除CHIP底物(如错误折叠蛋白、与Hsp70结合的异常蛋白)的过度泛素化,从而抑制非必要的降解,平衡CHIP的E3活性。相对地,突变型Ataxin-3会降低Parkin水平并破坏上述精细调控,最终破坏蛋白质稳态^[22]。

2.2 Ataxin-3参与蛋白质折叠与质量控制

蛋白质稳态依赖于对错误折叠产物的及时处置,以保障细胞存活与功能。常规情况下,异常构象蛋白要么在分子伴侣协助下重新折叠,要么被标记后进入UPS降解^[23]。作为去泛素化酶,Ataxin-3介入多条稳态轴:UPS、自噬-溶酶体通路以及内质

网相关降解(ER-associated degradation, ERAD)。其中,UPS是真核细胞维系蛋白质稳态的核心机制;细胞实验中,过表达Ataxin-3可显著降低多类底物的泛素化水平,提示其对UPS的动态平衡具有调节作用^[19]。在ERAD环节,Ataxin-3与VCP/p97相互作用,协助其将内质网来源的错误折叠底物转运至蛋白酶体降解。然而,Ataxin-3与VCP/p97的结合可削弱VCP/p97与泛素识别因子1的相互作用,进而降低VCP/p97对泛素化底物的装载能力,导致内质网内错误折叠蛋白的积累^[24]。另一方面,自噬通路是清除polyQ扩增相关异常蛋白的重要屏障。细胞实验证实,Ataxin-3可与自噬相关蛋白LC3C、GABARAP结合,并充当选择性自噬受体,促进泛素化聚集体的清除,从而维持整体蛋白质稳态;而突变型Ataxin-3的介入可能干扰上述选择性自噬过程,破坏稳态并诱发神经系统病理改变^[24]。

2.3 Ataxin-3影响细胞内信号转导

作为一种去泛素化酶,Ataxin-3通过稳定或编辑关键信号分子的泛素链型,影响其半衰期与活性,从而重塑多条信号轴的输出。免疫细胞在受体激活后常由氧化磷酸化迅速转向糖酵解,以满足炎症反应时机体对能量与生物合成底物的需求。巨噬细胞体外培养实验显示,在核苷酸结合寡聚化结构域蛋白2(nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2, NOD2)或Toll样受体2刺激的巨噬细胞中,缺失Ataxin-3会显著降低白细胞介素-6等炎症因子的产生;机制上,Ataxin-3通过去泛素化抑制缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)-1 α 的蛋白酶体降解,提高其稳态水平,从而推动糖酵解程序与炎症效应的维持^[25]。除代谢-炎症耦合外,Ataxin-3也直接连接至促炎/致癌信号。其去泛素化活性可稳定S100钙结合蛋白A8(S100 calcium binding protein A8, S100A8),提升后者蛋白丰度并持续激活核因子(nuclear factor, NF)- κ B通路,进而促进细胞增殖与迁移,证明Ataxin-3在特定情境下具致癌驱动潜能。质谱学证据进一步证实S100A8为Ataxin-3的下游相互作用靶分子,二者的稳定复合有助于维持NF- κ B的激活态^[26]。

2.4 Ataxin-3的转录调控作用

Ataxin-3除去泛素化功能外也直接参与转录调控。细胞实验研究发现,其与组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)相互作用并将其募集至染色质,增强核小体致密化;在Ataxin-3缺失时,HDAC3的染色质定位受扰,继而波及DNA复制与

转录过程^[27-28]。同时, 体外结合实验及细胞转录实验证实, Ataxin-3的C端(含polyQ区)可结合CREB结合蛋白(CREB-binding protein, CBP)/E1A结合蛋白p300(E1A binding protein p300, p300)/p300/CBP相关因子(p300/CBP-associated factor, PCAF)等共激活因子, 削弱CREB在CRE增强子上的共激活体募集与环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)反应基因的转录输出^[27]; 其N端还能直接结合组蛋白并抑制蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferase, HAT)介导的乙酰化修饰。鉴于组蛋白

乙酰化可降低DNA-组蛋白亲和力、促使染色质松弛并利于转录因子与RNA聚合酶II的进入, Ataxin-3对乙酰化的抑制最终体现为对转录起始与延伸的整体负向调控^[27, 29]。综上, Ataxin-3通过“募集去乙酰化-限制共激活-抑制乙酰化”的串联机制重塑染色质状态并限制基因转录。

综观上述去泛素化、蛋白质质量控制、信号传导及转录调控环节, Ataxin-3构成了连接UPS、自噬/ERAD与炎症、代谢及表观遗传调控的多层级网络(图2)。

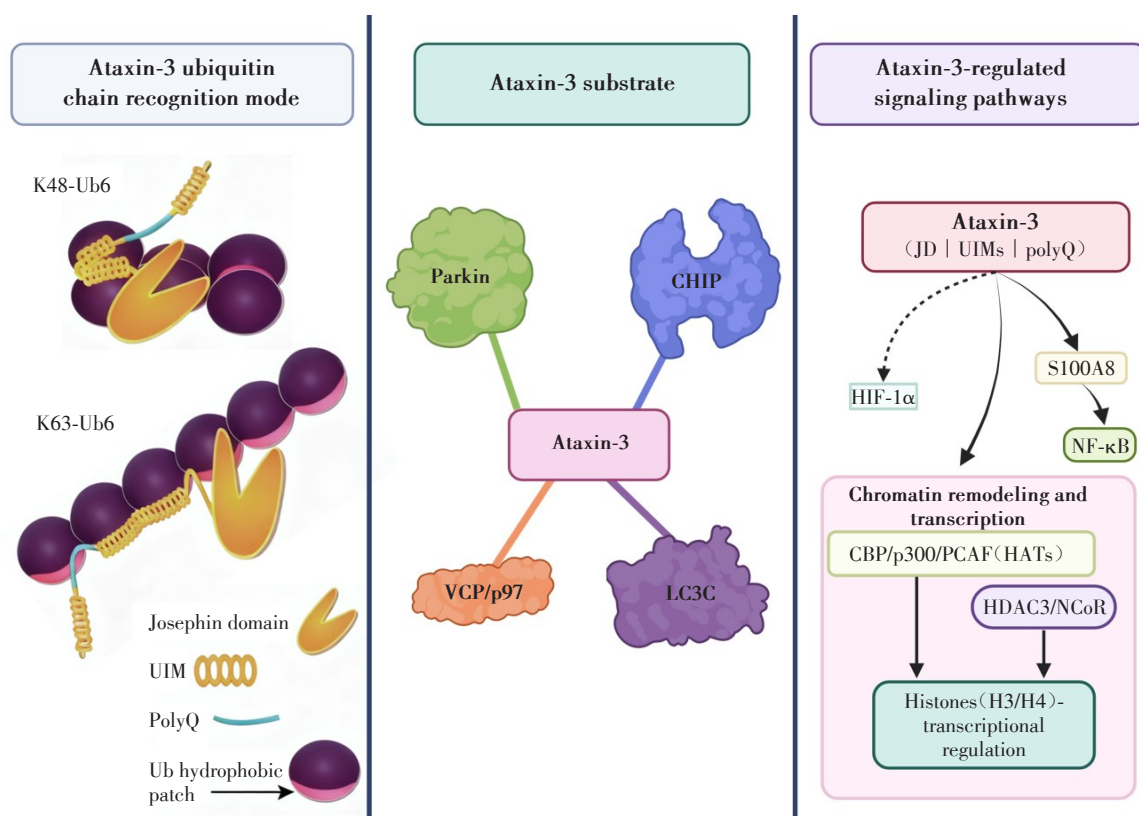


图2 Ataxin-3介导的蛋白质稳态与细胞信号/转录综合调控网络示意图

Figure 2 Schematic diagram of Ataxin-3-mediated protein homeostasis and integrated regulatory network of cellular signaling/transcription

3 Ataxin-3功能失衡在神经退行性疾病中的作用机制

Ataxin-3作为关键的去泛素化酶, 其功能与稳态失衡是多种NDD共享的病理环节^[30-32]。其突变可直接导致SCA3, 而其异常调节或相互作用则深度参与AD、PD、ALS等疾病的蛋白聚集、清除障碍与神经元毒性进程^[33]。

3.1 Ataxin-3与SCA3

SCA3是由ATXN3基因CAG重复异常扩增(>40次)

直接引起的常染色体显性遗传病。细胞实验及动物模型研究证实, 突变型Ataxin-3因其延长的polyQ片段而发生构象不稳定、错误折叠, 并形成核内包涵体, 产生直接的蛋白毒性, 导致小脑、脑干等部位神经元死亡^[7]。其致病机制远不止于物理性聚集: 首先, SCA3模型小鼠实验显示, Ataxin-3突变体损害线粒体功能, 在小鼠纹状体中导致复合体II活性下降、ATP生成减少及氧化应激增强, 从而诱发细胞凋亡^[34]。其次, 它通过表观遗传机制干扰神经元功能。在SCA3转基因小鼠的浦肯野细胞中, 突变型

Ataxin-3通过抑制组HAT活性,降低突触可塑性相关基因启动子区的组蛋白乙酰化水平,进而损害长期突触抑制;使用HAT激动剂(如丁酸盐)可部分逆转这一缺陷,提示了表观遗传干预的治疗潜力^[35]。

3.2 Ataxin-3与AD

AD的核心病理特征包括淀粉样蛋白($\text{amyloid } \beta, \text{A}\beta$)斑块沉积和由过度磷酸化tau蛋白构成的神经原纤维缠结。近年研究表明,Ataxin-3与AD关键病理蛋白tau存在交叉调控。细胞共表达实验证实,在SCA3背景下,突变的Ataxin-3聚集可引发氧化应激,升高的活性氧促进tau异常聚集;反之,tau聚集也会加剧氧化损伤,形成正反馈循环^[36]。临床样本检测研究显示,在尚未出现明显临床症状的年轻SCA3携带者中,其血浆与脑脊液内的tau水平已显著升高,且随病程进展而变化,提示tau可能成为SCA3早期病理的体液标志物,也印证了Ataxin-3病理与tau代谢之间的密切联系^[37]。现尚未有研究证实Ataxin-3能直接去泛素化tau或 $\text{A}\beta$,但其可能通过多条间接通路参与AD病理进程,主要体现为对上下游关键调控节点的作用。Ataxin-3可能通过调控周期素依赖性激酶5间接影响tau磷酸化;通过调节分子伴侣-E3连接酶复合物影响tau代谢;突变型Ataxin-3的“毒性挟持”效应可能广泛破坏蛋白质稳态。

3.3 Ataxin-3与PD

PD以黑质多巴胺能神经元丢失和 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -SYN)聚集形成的路易小体为特征。Ataxin-3通过调节泛素化稳态与互作网络参与PD相关病理。一方面,Ataxin-3能调节细胞氧化还原状态。 α -SYN过表达细胞模型实验显示,过表达野生型Ataxin-3可上调谷胱甘肽水平,增强抗氧化防御;而突变型Ataxin-3则主要加剧氧化损伤^[38-40]。另一方面,Ataxin-3与PD关键E3连接酶Parkin存在功能互作。细胞共转染实验证实,Parkin可泛素化突变型Ataxin-3并促进其通过蛋白酶体降解,从而减轻毒性^[41]。反之,细胞实验研究发现,突变型Ataxin-3会增强对Parkin的去泛素化,加速Parkin的自噬性清除,导致其稳态水平下降,进而削弱细胞清除错误折叠蛋白的能力^[21]。这种双向调节构成一个精细的平衡,Ataxin-3突变会破坏此平衡,加剧 α -SYN等蛋白的毒性聚集。

3.4 Ataxin-3与ALS

ALS与运动神经元中超氧化物歧化酶1(superoxide dismutase 1, SOD1)、TAR DNA结合蛋白43(TAR DNA-binding protein 43, TDP-43)等蛋白的异

常聚集密切相关。研究揭示,Ataxin-3通过编辑特异性泛素链在ALS模型中发挥神经保护作用。细胞实验及体外结合实验证实,无论是野生型还是突变型SOD1,都能直接结合Ataxin-3的UIM结构域。Ataxin-3通过其去泛素化酶活性,特异性水解SOD1蛋白上K63连接的多聚泛素链。这一修饰变化减少了SOD1的泛素化水平,并促进其通过自噬途径而非聚集途径被清除,从而有效减少突变SOD1在运动神经元样细胞中形成的聚集体^[42]。体内实验进一步支持了这一机制,在过表达突变SOD1的转基因果蝇中,过表达野生型Ataxin-3能减少运动神经元内的SOD1聚集,改善运动功能并延长寿命^[42]。

4 总结与展望

Ataxin-3作为UPS中的重要去泛素化酶,依托其N端JD结构域、C端UIM泛素结合结构域及polyQ重复序列,在多种NDD的发生与进展中呈现出典型的“双重性”。一方面,当Ataxin-3自身结构或功能异常时,可转变为致病因子:在SCA3中,其C端polyQ片段异常扩增,诱导蛋白构象不稳定与聚集,形成具有细胞毒性的包涵体,继而破坏线粒体功能,放大氧化应激反应并激活炎症通路,最终打破细胞稳态。另一方面,在其他NDD情境下,Ataxin-3通过UIM介导对K63型多聚泛素链的识别与编辑,促进致病相关蛋白经自噬通路清除,抑制蛋白错误折叠与异常聚集,从而发挥神经保护效应。正因如此,Ataxin-3既是多种NDD的关键致病节点,也具备潜在保护作用,其结构与功能状态有望成为诊断与预后评估的分子标志,并为靶向干预策略的设计提供重要靶点。基于此,可构建Ataxin-3在SCA3及其他NDD中由“致病”与“保护”两端驱动的整体机制模型,并将其与潜在靶向干预策略相衔接(图3)。

尽管Ataxin-3在SCA3、AD、PD、ALS等多种NDD中均被报道,但其在不同疾病背景下的底物谱、相互作用网络及信号通路调控是否存在差异,尚缺乏系统性的比较研究。尤其是Ataxin-3在神经元与胶质细胞中的功能可能具有细胞类型特异性,这对其在神经炎症与微环境中的作用解读带来挑战。在病理状态下,Ataxin-3何时以及如何从维持蛋白质稳态的保护性酶转变为促进蛋白聚集的毒性因子,其调控机制尚未明确。polyQ扩增以外的翻译后修饰(如磷酸化、乙酰化)、亚细胞定位变化、不同剪接体表达失衡等,均可能影响其功能转换。Ataxin-3在多种NDD中均与氧化应激、线粒体功能

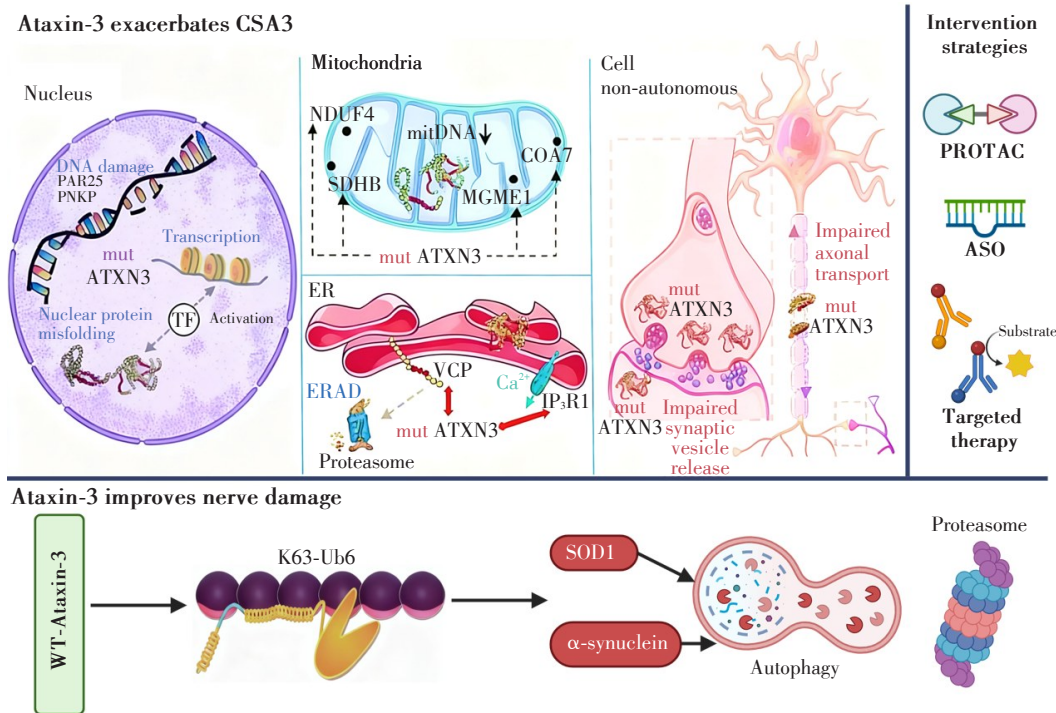


图3 Ataxin-3在神经退行性疾病中的“双重作用”及靶向干预策略示意图

Figure 3 Schematic diagram of the “dual roles” of Ataxin-3 in neurodegenerative diseases and targeted intervention strategies

障碍、自噬失调等过程相关,提示其可能位于多条病理通路的上游或交汇点。然而,目前大多数研究仍局限于单一疾病模型,缺乏跨疾病的系统生物学整合分析,难以揭示Ataxin-3是否作为中枢节点连接不同NDD的共享机制。由于Ataxin-3在不同NDD甚至同一疾病不同阶段可能具有相反的作用,单纯增强或抑制其活性均可能带来不可预测的作用。例如,在SCA3中需抑制突变蛋白毒性,而在ALS中则需保留或增强其清除SOD1的功能,这对药物设计提出了高度情境化的要求。此外,目前尚缺乏能够特异性调节Ataxin-3活性或促进其正确折叠、减少聚集的小分子化合物,且基因治疗手段在体内的递送效率、长期安全性及对正常功能的影响仍需深入评估。目前关于Ataxin-3的研究大多停留在细胞与动物模型阶段,其在患者体液(如脑脊液、外周血)中的表达水平、构象状态或酶活性能否作为疾病诊断、分期或疗效评估的生物标志物,仍有待大样本临床研究验证。未来应利用多组学技术与高分辨率结构生物学手段,绘制Ataxin-3在生理与病理条件下的动态互作图谱与构象变化;开发疾病阶段特异性的Ataxin-3调节工具,明确其在疾病不同时期的角色转换;推动跨疾病比较研究与人群队列验证,发掘Ataxin-3作为广谱NDD治疗靶标的潜力与局限;结合人工智能辅助药物设计与递送技

术,开发能够精准调节Ataxin-3功能或降解突变蛋白的新疗法。

利益冲突声明:

所有作者均无相关利益冲突。

Conflict of Interests:

All authors disclosed no relevant conflict of interests.

作者贡献声明:

范雪负责文章撰写及图表制作;谢鹏宇负责论文修订;侯霞负责对论文整体把控及最终版本修订。

Author's Contributions:

FAN Xue was responsible for writing the article and creating the charts; XIE Pengyu was responsible for revising the thesis; HOU Xia was responsible for overseeing the overall content of the thesis and making final revisions to the version.

[参考文献]

[1] AGNELLO L, GAMBINO C M, LO SASSO B, et al. Neurogranin as a novel biomarker in Alzheimer's disease[J]. Lab Med, 2021, 52(2): 188-196

[2] ZHOU Z D, KIHARA A H. Neurodegenerative diseases: molecular mechanisms and therapies 2nd edition[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(21): 11334

[3] CHENG Y J, LIN C H, LANE H Y. From menopause to neurodegeneration-molecular basis and potential therapy[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(16): 8654

[4] PALMISANI J, ARESTA A M, VERGARO V, et al. Volatile

- organic compounds (VOCs) in neurodegenerative diseases (NDDs): diagnostic potential and analytical approaches[J]. *Molecules*, 2025, 30(19): 4028
- [5] POTAPENKO A, DAVIDSON J M, LEE A, et al. The deubiquitinase function of ataxin-3 and its role in the pathogenesis of Machado-Joseph disease and other diseases[J]. *Biochem J*, 2024, 481(6): 461–480
- [6] EVERS M M, TOONEN L J A, VAN ROON-MOM W M C. Ataxin-3 protein and RNA toxicity in spinocerebellar ataxia type 3: current insights and emerging therapeutic strategies[J]. *Mol Neurobiol*, 2014, 49(3): 1513–1531
- [7] PAULINO R, NÓBREGA C. Autophagy in spinocerebellar ataxia type 3: from pathogenesis to therapeutics[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(8): 7405
- [8] DO CARMO COSTA M, PAULSON H L. Toward understanding Machado-Joseph disease [J]. *Prog Neurobiol*, 2012, 97(2): 239–257
- [9] PAULSON H L, DAS S S, CRINO P B, et al. Machado-Joseph disease gene product is a cytoplasmic protein widely expressed in brain[J]. *Ann Neurol*, 1997, 41(4): 453–462
- [10] NICASTRO G, MASINO L, ESPOSITO V, et al. Josephin domain of ataxin-3 contains two distinct ubiquitin-binding sites[J]. *Biopolymers*, 2009, 91(12): 1203–1214
- [11] ALBRECHT M, GOLATTA M, WÜLLNER U, et al. Structural and functional analysis of ataxin-2 and ataxin-3[J]. *Eur J Biochem*, 2004, 271(15): 3155–3170
- [12] BURNETT B. The polyglutamine neurodegenerative protein ataxin-3 binds polyubiquitylated proteins and has ubiquitin protease activity[J]. *Hum Mol Genet*, 2003, 12(23): 3195–3205
- [13] NICASTRO G, MENON R P, MASINO L, et al. The solution structure of the Josephin domain of ataxin-3: structural determinants for molecular recognition [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(30): 10493–10498
- [14] CHOW M K M, MACKAY J P, WHISSTOCK J C, et al. Structural and functional analysis of the Josephin domain of the polyglutamine protein ataxin-3[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 322(2): 387–394
- [15] BERKE S J S, CHAI Y H, MARRS G L, et al. Defining the role of ubiquitin-interacting motifs in the polyglutamine disease protein, ataxin-3[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(36): 32026–32034
- [16] WEISHÄUPL D, SCHNEIDER J, PEIXOTO PINHEIRO B, et al. Physiological and pathophysiological characteristics of ataxin-3 isoforms[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(2): 644–661
- [17] BUCHBERGER A. From UBA to UBX: new words in the ubiquitin vocabulary[J]. *Trends Cell Biol*, 2002, 12(5): 216–221
- [18] HOFMANN K, FALQUET L. A ubiquitin-interacting motif conserved in components of the proteasomal and lysosomal protein degradation systems[J]. *Trends Biochem Sci*, 2001, 26(6): 347–350
- [19] WINBORN B J, TRAVIS S M, TODI S V, et al. The deubiquitinating enzyme ataxin-3, a polyglutamine disease protein, edits Lys63 linkages in mixed linkage ubiquitin chains[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(39): 26436–26443
- [20] REYES-TURCU F E, VENTII K H, WILKINSON K D. Regulation and cellular roles of ubiquitin-specific deubiquitinating enzymes [J]. *Annu Rev Biochem*, 2009, 78: 363–397
- [21] DURCAN T M, KONTOGIANNEA M, THORARINSDOTTIR T, et al. The Machado-Joseph disease-associated mutant form of ataxin-3 regulates parkin ubiquitination and stability[J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(1): 141–154
- [22] DURCAN T M, FON E A. Ataxin-3 and its E3 partners: implications for Machado-Joseph disease[J]. *Front Neurol*, 2013, 4: 46
- [23] HERNÁNDEZ-CARRALERO E, QUINET G, FREIRE R. ATXN3: a multifunctional protein involved in the polyglutamine disease spinocerebellar ataxia type 3 [J]. *Expert Rev Mol Med*, 2024, 26: e19
- [24] ZHONG X Y, PITTMAN R N. Ataxin-3 binds VCP/p97 and regulates retrotranslocation of ERAD substrates [J]. *Hum Mol Genet*, 2006, 15(16): 2409–2420
- [25] CHAPMAN T P, CORRIDONI D, SHIRAIISHI S, et al. Ataxin-3 links NOD2 and TLR2 mediated innate immune sensing and metabolism in myeloid cells[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1495
- [26] BAI J X, HAN J R, FAN J Y, et al. ATXN3 promotes proliferation, stemness and motility of clear cell renal cell carcinoma cells by regulating S100A8 ubiquitination[J]. *PhysInt*, 2023, 110(4): 311–325
- [27] LI F S, MACFARLAN T, PITTMAN R N, et al. Ataxin-3 is a histone-binding protein with two independent transcriptional corepressor activities [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(47): 45004–45012
- [28] HERNÁNDEZ-CARRALERO E, CABRERA E, RODRÍGUEZ-TORRES G, et al. ATXN3 controls DNA replication and transcription by regulating chromatin structure[J]. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51(11): 5396–5413
- [29] YANG X J, SETO E. Collaborative spirit of histone deacetylases in regulating chromatin structure and gene expression[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2003, 13(2): 143–153
- [30] REITH W. Neurodegenerative erkrankungen [J]. *Radio-*

- loge, 2018, 58(3): 241-258
- [31] RUZ C, ALCANTUD J L, VIVES MONTERO F, et al. Proteotoxicity and neurodegenerative diseases [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(16): 5646
- [32] SCHMITT I, LINDEN M, KHAZNEH H, et al. Inactivation of the mouse ATXN3 (ataxin-3) gene increases protein ubiquitination [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 362(3): 734-739
- [33] MAURI P L, RIVA M, AMBU D, et al. Ataxin-3 is subject to autolytic cleavage [J]. FEBS J, 2006, 273(18): 4277-4286
- [34] LAÇO M N, OLIVEIRA C R, PAULSON H L, et al. Compromised mitochondrial complex II in models of Machado-Joseph disease [J]. Biochim Biophys Acta BBA Mol Basis Dis, 2012, 1822(2): 139-149
- [35] CHOU A H, CHEN Y L, HU S H, et al. Polyglutamine-expanded ataxin-3 impairs long-term depression in Purkinje neurons of SCA3 transgenic mouse by inhibiting HAT and impairing histone acetylation [J]. Brain Res, 2014, 1583: 220-229
- [36] STAHL F, EVERT B O, HAN X Y, et al. Spinocerebellar ataxia type 3 pathophysiology-implications for translational research and clinical studies [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(7): 3984
- [37] GARCIA - MORENO H, PRUDENCIO M, THOMAS - BLACK G, et al. Tau and neurofilament light-chain as fluid biomarkers in spinocerebellar ataxia type 3 [J]. Euro J Neurology, 2022, 29(8): 2439-2452
- [38] PACHECO L S, DA SILVEIRA A F, TROTT A, et al. Association between Machado-Joseph disease and oxidative stress biomarkers [J]. Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen, 2013, 757(2): 99-103
- [39] BETTENCOURT C, SANTOS C, COUTINHO P, et al. Parkinsonian phenotype in Machado - Joseph disease (MJD/SCA3): a two-case report [J]. BMC Neurol, 2011, 11(1): 131
- [40] EVERT B O. High level expression of expanded full-length ataxin-3 *in vitro* causes cell death and formation of intranuclear inclusions in neuronal cells [J]. Hum Mol Genet, 1999, 8(7): 1169-1176
- [41] TSAI Y C, FISHMAN P S, THAKOR N V, et al. Parkin facilitates the elimination of expanded polyglutamine proteins and leads to preservation of proteasome function [J]. J Biol Chem, 2003, 278(24): 22044-22055
- [42] WANG H F, YING Z, WANG G H. Ataxin-3 regulates aggresome formation of copper-zinc superoxide dismutase (SOD1) by editing K63-linked polyubiquitin chains [J]. J Biol Chem, 2012, 287(34): 28576-28585
- (收稿: 2025-12-08; 修回: 2026-01-04; 录用: 2026-01-20)
(本文编辑: 蒋莉)

(上接第511页)

- d-amino acids in saliva for gastric cancer diagnosis using Pt/MXene plasmonic nanozymes [J]. Anal Chem, 2025, 97(19): 10289-10298
- [85] ZHANG S, HE Z T, ZHAO W J, et al. Innovative material-based wearable non-invasive electrochemical sweat sensors towards biomedical applications [J]. Nanomaterials, 2024, 14(10): 857
- [86] RAJAGOPALAN P, JAHANSHAD N, STEIN J L, et al. Common folate gene variant, MTHFR C677T, is associated with brain structure in two independent cohorts of people with mild cognitive impairment [J]. NeuroImage Clin, 2012, 1(1): 179-187
- [87] CHANG R Y K, NOUWENS A S, DODD P R, et al. The synaptic proteome in Alzheimer's disease [J]. Alzheimers Dement, 2013, 9(5): 499-511
- [88] HAINSWORTH A H, YEO N E, WEEKMAN E M, et al. Homocysteine, hyperhomocysteinemia and vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID) [J]. Biochim Biophys Acta BBA Mol Basis Dis, 2016, 1862(5): 1008-1017
- [89] PARK J, WANG J, GUAN W, et al. Integrated platform for multiscale molecular imaging and phenotyping of the human brain [J]. Science, 2024, 384(6701): eadh9979
- [90] CHENG S, XU Z, BIAN S Z, et al. The STROMICS genome study: deep whole-genome sequencing and analysis of 10K Chinese patients with ischemic stroke reveal complex genetic and phenotypic interplay [J]. Cell Discov, 2023, 9: 75
- (收稿: 2025-12-07; 修回: 2026-03-10; 录用: 2026-03-16)
(本文编辑: 蒋莉)