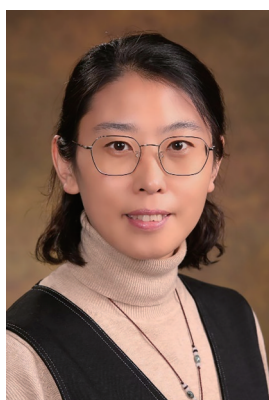




张令强 博士 军事科学院军事医学研究院生命组学研究所所长、党委书记、研究员、博士生导师，国家蛋白质科学中心（北京）主体设施主任，蛋白质组学国家重点实验室副主任。国家杰出青年基金、国防科技卓越青年基金、国务院政府特殊津贴、中国青年科技奖、中国科协求是杰出青年奖、谈家桢生命科学奖创新奖、树兰医学奖青年奖、贝时璋青年生物物理学家奖获得者，入选国家万人计划领军人才、国家百千万人才工程、国家科技部中青年领军人才、全军学科拔尖人才、北京市高创人才计划领军人才。主要研究方向为蛋白质泛素化修饰与疾病的发生机理与治疗。作为通讯和共同通讯作者在 Nature Cell Biology、Nature Medicine、Molecular Cell、Nature Communications、Advanced Science、Cell Research 等学术刊物发表论文 100 余篇。获得北京市科学技术奖一等奖（2013 年、2017 年，署名一）、中华医学科技奖二等奖（2014 年，署名一）、国家自然科学奖二等奖（2005 年、署名五）、国家科技进步奖创新团队奖（2013 年、署名七），获得 20 项中国发明专利授权（署名一）。兼任中国细胞生物学会理事。



崔春萍 博士 军事科学院军事医学研究院生命组学研究所研究员、博士生导师。入选国家“香江学者”计划、北京市科技新星计划。主要研究方向为蛋白质泛素化修饰与疾病靶向治疗。作为通讯和共同通讯作者在 Gut、Nature Communications、Advanced Science、Hepatology、Cell Death & Differentiation 和 Cell Reports 等学术刊物发表论文 30 余篇。获得北京市科学技术奖一等奖（2013 年，署名第四），获得中国发明专利授权 4 项，国际 PCT 专利授权 3 项。

解析泛素化修饰调控的“密码”

张令强 崔春萍

（军事科学院军事医学研究院生命组学研究所，国家蛋白质科学中心（北京），北京 102200）

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0101

泛素（ubiquitin）是真核生物中高度保守的一种由 76 个氨基酸组成的蛋白质，其与底物蛋白的赖氨酸残基共价结合的过程称作泛素化。泛素化作为一种功能多样的翻译后修饰，几乎参与所有细胞生命活动，其调控异常与肿瘤等重大疾病密切相关^[1-3]。泛素化主要由泛素活化酶（E1）、泛素结合酶（E2）、泛素连接酶（E3）和去泛素化酶

（DUB）介导的多酶级联反应实现，参与该过程调控的酶有 700 多种，总数超过磷酸化修饰途径的酶类^[4]。泛素可与底物共价结合，形成单泛素化和多聚泛素化修饰。泛素分子中的 7 个赖氨酸残基（K6、K11、K27、K29、K33、K48 和 K63）和 N 末端的甲硫氨酸（M1）残基，均可以形成泛素链，由此形成 8 种类型的泛素链，部分链型之间还可形

成杂合链^[5]。底物蛋白除了经典的赖氨酸外，丝氨酸、苏氨酸和半胱氨酸残基也可被泛素化^[6-7]，这赋予了泛素化修饰高度的复杂性和特异性。不同类型泛素链和泛素修饰位点对应了不同的“书写器”、“阅读器”和“擦除器”，高度动态可逆地调控泛素密码的生物学功能^[8]。泛素化机器作为疾病药物靶点的研究也受到广泛关注，蛋白酶体抑制剂硼替佐米于2003年被FDA批准，是治疗多发性骨髓瘤的一线药物。目前已有6种靶向蛋白酶体的药物获批上市，12种进入临床。更为重要的是，基于泛素-蛋白酶体降解系统开发的靶向蛋白降解的嵌合体（PROTAC）技术，使靶向“难成药靶点”成为可能，已经成为制药行业研究的热点和前沿问题。因此，揭示泛素化修饰机制及其生理和病理功能，对于发展新型的疾病诊疗技术具有重要意义。本期《生物化学与生物物理进展》以“泛素化修饰调控与疾病”为主题，共刊出13篇文章，包括10篇综述论文和3篇研究报告，主要涵盖3个方面的研究进展，分别是：泛素化修饰调控蛋白质稳态的机制、泛素化修饰与疾病治疗、泛素化修饰的识别和靶向技术。

首先，泛素化修饰是蛋白质稳态调控的重要方式之一，泛素-蛋白酶体系统（UPS）是真核细胞内蛋白质降解的主要方式之一。泛素连接酶E3决定了底物识别的特异性，去泛素化酶DUB特异性剪切和加工泛素链，促进泛素分子的循环利用，蛋白酶体负责细胞内大多数蛋白质的降解。但它们如何有机协作控制底物蛋白的命运一直是领域内研究的热点。“泛素化修饰调控蛋白质稳态的机制”部分包括5篇综述和2篇研究报告：针对磷酸化与泛素化修饰的相互作用，季然等总结了泛素蛋白已知的磷酸化修饰位点，梳理了泛素蛋白T12、S57、S65等位点的磷酸化修饰对其生物物理特性带来的改变；姚怡辰等综述了磷酸化和泛素化修饰在TORC1信号通路中的重要作用，为药物靶点的发现提供新思路。针对泛素连接酶的和去泛素化酶的重要作用，周璐等梳理了动植物中COP1泛素连接酶介导的信号转导与蛋白质稳态调控机制；黄彬等探索了线性泛素化连接酶LUBAC介导RabGEF1的线性泛素化修饰；张新等揭示了去泛素化酶USP10通过稳定泛素连接酶Smurf1抑制TGF- β /BMP信号通路的作用，为进一步理解泛素化修饰机制提供了

认识；应淑敏等总结了过氧化物酶体的稳态维持与膜接触位点的研究进展，戴炜等综述了原核生物中Pup-蛋白酶体系统的作用机制和生物学功能，并对该系统在生物技术研发中的应用前景进行了展望。

其次，蛋白质泛素化修饰异常是肿瘤等重大疾病发生发展的重要因素，理解泛素化修饰控制和参与疾病进程的功能，对发展疾病治疗策略至关重要。“泛素化修饰与疾病治疗”部分包括4篇综述：曹心怡等探讨了SPOP对前列腺癌（PCa）分层治疗的重要意义，提出在治疗早期对PCa患者进行基因检测，根据分子分型确定不同个性化的分层治疗方案，这可能对改善PCa的预后状况产生有利影响；彭韵桦等分析了靶向蛋白质泛素化修饰在PCa治疗中的机遇与挑战；郑雅文等综述了蛋白质拟素化和去拟素化在肺癌发生发展中的作用，详细介绍了拟素化调节肺癌细胞的生长、存活和肺癌微环境以及免疫反应的功能和机制，进一步探讨了靶向拟素化对肺癌临床治疗的价值。针对神经退行性疾病，贾凤菊等以E3泛素连接酶和DUBs为切入点，综述了蛋白质泛素化和去泛素化修饰参与多巴胺能神经元损伤机制的最新研究进展。

最后，泛素化机器作为疾病药物靶点的研究受到广泛关注，发展基于泛素化机器的靶向技术，将为发展新的疾病治疗药物奠定基础。“泛素化修饰的识别和靶向技术”部分包括1篇综述和1篇研究报告：泛素链的分型检测及动态追踪一直是泛素研究技术上的难点，化学探针作为一类可用于探测活性酶的工具，近期被发展并愈来愈多的用于研究泛素化过程的微观机制，梁家伟等总结了针对泛素化与去泛素化酶的化学探针及其应用，为认识并发展泛素特异的化学探针提供了基础；刘明秋等建立了一种联合Nanoluc技术和荧光分析的PROTAC筛选策略，为PROTAC的开发应用提供新的技术策略。

以上论文选题和内容属于当前泛素化修饰研究领域的前沿进展，希望这些作者的专业视野或研究结果能够为深入理解和认识泛素化修饰在疾病发生发展中的作用和精准靶向提供新的思路和有益参考。

致谢 感谢国家重点研发计划（2021YFA1300200，2022YFC3401500）资助。

参 考 文 献

[1]

邱小波,张弘,王琛,等.泛素家族介导的蛋白质降解和细胞自噬.北京:科学出版社,2020

Qiu X B, Zhang H, Wang C, *et al.* Beijing: Science Press, 2020

[2]

Sharma A, Khan H, Singh T G, *et al.* Pharmacological modulation of ubiquitin-proteasome pathways in oncogenic signaling. Int J Mol Sci, 2021, **22**(21): 11971

[3]

Narayanan S, Cai C Y, Assaraf Y G, *et al.* Targeting the ubiquitin-proteasome pathway to overcome anti-cancer drug resistance. Drug Resist Updat, 2020, **48**: 100663

[4]

Mevissen T E, Hospenthal M K, Geurink P P, *et al.* OTU deubiquitinases reveal mechanisms of linkage specificity and enable ubiquitin chain restriction analysis. Cell, 2013, **154**(1): 169-184

[5]

Rape M. Ubiquitylation at the crossroads of development and disease. Nat Rev Mol Cell Biol, 2018, **19**(1): 59-70

[6]

Beck D B, Werner A, Kastner D L, *et al.* Disorders of ubiquitylation: unchained inflammation. Nat Rev Rheumatol, 2022, **18**(8): 435-447

[7]

Balaji V, Pokrzywa W, Hoppe T. Ubiquitylation pathways in insulin signaling and organismal homeostasis. Bioessays, 2018, **40**(5): e1700223

[8]

Tang M, Li S, Chen J. Ubiquitylation in DNA double-strand break repair. DNA Repair (Amst), 2021, **103**: 103129