PIBB 生物化学与生物物理进展
Progress in Biochemistry and Biophysics
2023,50(4):795~807
www.pibb.ac.cn

泛素连接酶和去泛素化酶在帕金森病中的作用*

贾凤菊[1)] 傅 琳[2)] 焦 倩[2)] 杜希恂[2)] 陈 曦[2)] 姜 宏[2,3)**]

([1)] 青岛大学护理学院，青岛 266071；
[2)] 青岛大学基础医学院，山东省神经相关疾病的机制与重点防治实验室，山东省沿海地区神经退变疾病协同创新中心，青岛 266071；
[3)] 康复大学（筹），青岛 266000）

摘要 中脑黑质多巴胺能神经元特异性损伤和α突触核蛋白聚集的分子机制是帕金森病（Parkinson's disease，PD）研究领域亟待解决的问题。蛋白质异常聚集很大程度上是由于泛素-蛋白酶体系统（ubiquitin-proteasome system，UPS）功能障碍引起的。蛋白质泛素化由一系列泛素化酶级联反应促进，并受去泛素化酶（deubiquitylases，DUBs）的反向调节。泛素化和去泛素化过程异常导致蛋白质异常聚集和包涵体形成，进而损伤神经元。近来研究报道，蛋白质的泛素化和去泛素化修饰在PD的发病机制中发挥重要作用。E3泛素连接酶促进蛋白质的泛素化，有利于α突触核蛋白的清除、促进多巴胺能神经元的存活、维持线粒体的功能等。DUBs可以去掉底物蛋白质的泛素化修饰，抑制α突触核蛋白的降解，调控线粒体的功能和神经元内铁的稳态。本文以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。

关键词 帕金森病，E3泛素连接酶，去泛素化酶，泛素-蛋白酶体系统，泛素化
中图分类号 R742.5，R338.2 **DOI**：10.16476/j.pibb.2022.0570

帕金森病（Parkinson's disease，PD）是第二大常见的神经退行性疾病，包括运动症状（如静止性震颤、肌强直、运动迟缓和姿势不稳）和非运动症状（如自主神经功能障碍、认知异常、抑郁、胃肠道功能障碍、嗅觉减退和睡眠障碍等）。PD的特征性病理改变是黑质多巴胺（dopamine，DA）能神经元死亡和残存的神经元内出现路易小体（Lewy bodies，LBs），LBs含有α突触核蛋白和其他蛋白质，如泛素、泛素化蛋白、Parkin等。LBs在细胞内累积，进而导致神经元死亡。在PD小鼠模型中，E3泛素连接酶的敲除导致泛素化包涵体的减少，伴随着DA能神经元死亡的增加[1]。具有去泛素化活性的多泛素结合蛋白以蛋白酶体依赖性方式抑制DA能神经元的神经变性。这表明包涵体形成和泛素-蛋白酶体降解之间平衡的改变可能影响疾病进展。作为大多数细胞蛋白质降解的主要途径，泛素-蛋白酶体系统（ubiquitin-proteasome system，UPS）占细胞蛋白质水解的80%~90%。它不仅在蛋白质质量控制中具有关键作用，而且还通过特定细胞表面、细胞质和核蛋白的降解来调节许多其他细胞功能，如DNA修复、增殖、凋亡、转录、内吞作用和细胞信号传导免疫[2]。已证实UPS受损导致异常蛋白质聚集、LBs形成和DA能细胞死亡，被认为是PD发病机制的驱动因素。因此，本文综述了UPS中蛋白质泛素化和去泛素化修饰参与DA能神经元损伤的机制。

1 蛋白质泛素化和去泛素化

泛素化是一种蛋白质翻译后修饰，其过程是在泛素活化酶（ubiquitin-activating enzymes，E1s）、泛素缀合酶（ubiquitin-conjugating enzymes，E2s）、泛素连接酶（ubiquitin ligases，E3s）的作用下使泛素分子发生一系列的酶促反应，最终使泛素分子

* 国家自然科学基金（32171131，82171570）和山东省自然科学基金（2021ZDSYS11，ZR2019ZD31，ZR2020QC088）资助项目。
** 通讯联系人。
Tel：0532-82991205
E-mail：hongjiang@qdu.edu.cn；hongjiang@uor.edu.cn
收稿日期：2022-12-20，接受日期：2023-03-17

的碳端甘氨酸共价连接到相应底物蛋白的赖氨酸位点上。在极少数情况下，泛素还可以与靶蛋白的丝氨酸、苏氨酸和半胱氨酸残基结合。底物蛋白可以被单个泛素分子（单泛素化）、几个单个泛素分子（多泛素化）或多聚泛素链泛素化。泛素化位点为N端甲硫氨酸残基（M1）或7个赖氨酸残基（K），形成特定的K6、K11、K27、K29、K33、K48和K63型泛素链。泛素化调节参与细胞的很多生物活性，如蛋白质降解、膜内吞、DNA修复等。

E3s赋予泛素化底物特异性，是调节蛋白质活化、功能和降解的关键分子。800个不同的E3s通过其空间、时间和底物特异性，以及多种泛素化类型（单、多、聚）和泛素链形式，提供了一种精巧、精确和多样的细胞控制模式[3]。它分为HECT（homologousto E6-AP carboxyl terminus）、RING（really interesting new gene）和RING-HECT杂交E3s[4]三大类。HECT类E3s催化泛素与底物的连接，而RING类E3s由单体RINGs、二聚体RINGs或围绕Cullin亚基组装的多亚基RINGs形成，作为支架桥接E2和底物，将泛素从E2转移到底物上。RING-HECT类E3s，以RING类E3s的形式与E2相互作用，但以类似于HECT的机制传递泛素。

泛素化是一个可逆的过程，可被DUBs逆转[5]。DUBs作用于泛素化修饰的蛋白质底物，切断泛素链与底物蛋白之间以及泛素化链之间的连接，使泛素分子从泛素化蛋白底物上或从蛋白酶体降解底物中脱离出来，重新进入细胞内蛋白质循环。目前发现的人类DUBs大约有100种，可分为泛素特异性蛋白酶（ubiquitin-specific proteases，USPs）、卵巢肿瘤相关蛋白酶（ovarian tumor-related proteases，OTUs）、泛素羧基端水解酶家族（ubiquitin C-terminal hydrolases，UCHs）、含Machado-Joseph结构域的MJD蛋白酶、单核细胞趋化蛋白诱导蛋白和JAB1/MPN/MOV34金属蛋白酶。蛋白质的泛素化和去泛素化修饰是高度动态的，对维持正常的神经元功能非常关键，这种复杂网络的紊乱与PD的发病机制高度相关[6]。

2　E3s

编码E3泛素连接酶Parkin的基因发生异常突变是导致常染色体隐性遗传性PD最常见的原因。最近的一项研究中系统检测了E3s基因在早发性PD中的富集情况，其中*HERC1*、*IRF2BPL*、*KMT2D*、*RAPSN*、*RLIM*、*RNF168*和*RNF216*与PD的相关性最强[7]。从1997年在青少年型PD中，发现*Parkin*存在致病性突变以来，E3s在PD中发挥的作用日益显现（图1）。

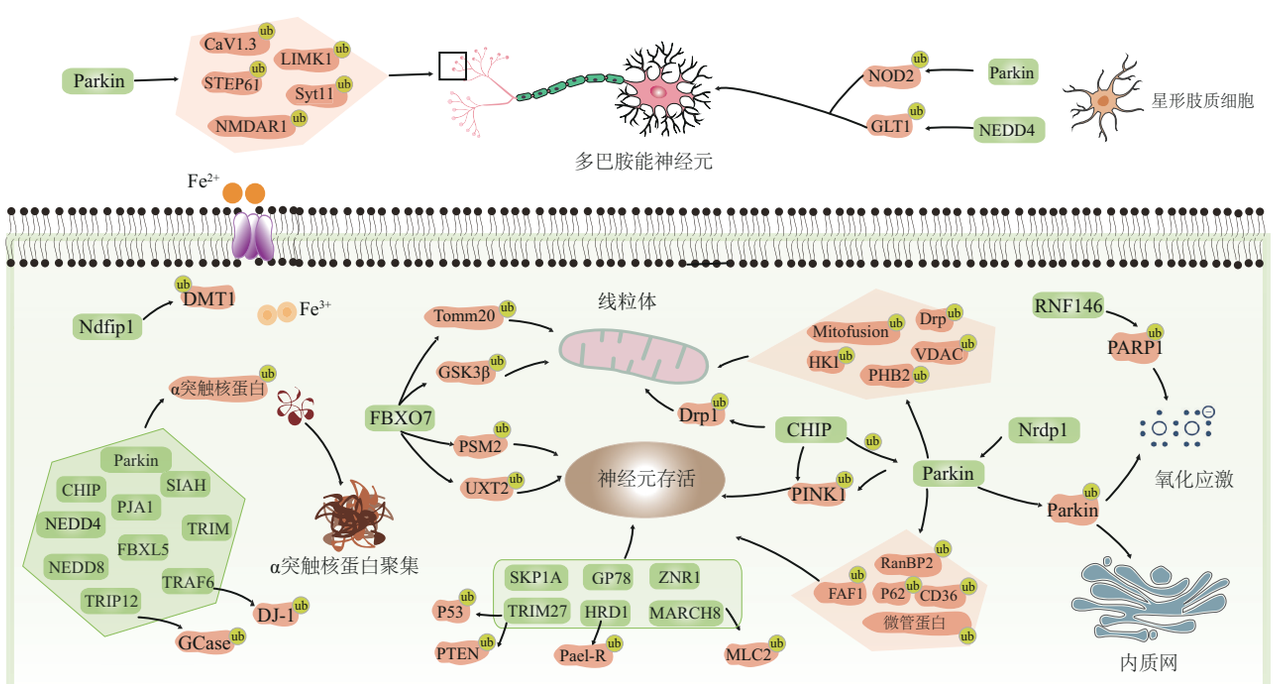


Fig. 1　The mechanism of E3 ubiquitin ligases in Parkinson's disease

图1　E3泛素连接酶在帕金森病中的作用机制

2.1　α突触核蛋白的清除

PD患者的典型病理特征之一，即残存的DA能神经元内会出现以α突触核蛋白异常聚集为主要成分的LBs。清除α突触核蛋白，减少其异常聚集将有效延缓PD进程。

2.1.1　Parkin

Parkin是第一个被报道的在体外泛素化α突触核蛋白的E3[8]，也可以蛋白酶体非依赖性方式泛素化修饰α突触核蛋白的相互作用蛋白synphilin-1[9]。

2.1.2　神经前体细胞表达发育下调蛋白4-1（neural precursor cell expressed developmentally downregulated protein 4-1，NEDD4-1）

泛素连接酶NEDD4-1具有4个富含双色氨酸（WW）的结构域，介导其与底物蛋白xPxY（PY）基序的相互作用。α突触核蛋白不含PY序列，但在其C端附近有富含脯氨酸的区域，可能介导NEDD4-1蛋白识别α突触核蛋白。NEDD4-1多聚泛素化α突触核蛋白并促进其溶酶体途径降解[10]。在果蝇中，过表达NEDD4-1可挽救α突触核蛋白过表达诱导的粗糙眼表型。在大鼠中，NEDD4-1过表达可挽救人A53T α突触核蛋白过表达诱导的中脑DA能神经元的缺失[11]。

2.1.3　SIAH（seven in absentia homologue）家族

SIAH-1可以单泛素化和双泛素化修饰α突触核蛋白。SIAH-1介导的泛素化并不靶向α突触核蛋白的蛋白酶体途径降解，而是促进α突触核蛋白的聚集，从而增强α突触核蛋白的毒性[12-13]。A30P突变的α突触核蛋白不能被SIAH-1泛素化，而A53T突变的α突触核蛋白则仍会被其泛素化修饰[12]。SIAH-1抗体可以降低α突触核蛋白的泛素化和聚集[14]。由于SIAH-1蛋白也是LBs的组成成分，在氧化应激引起的细胞凋亡中发挥作用[15]。因此，SIAH-1介导的α突触核蛋白泛素化可能在LBs形成和PD发病机制中均发挥作用。此外，SIAH家族的两个成员SIAH-1和SIAH-2均可通过UPS途径促进synphilin-1降解[16]。

2.1.4　三结构域蛋白（tripartite motif，TRIM）家族

TRIM家族是RING型E3s的最大亚家族，成员有60多个。TRIM1可以将LRRK2招募到微管细胞骨架进行泛素化修饰和蛋白酶体途径降解[17]。TRIM1可以挽救LRRK2突变引起的PD[18]。TRIM17可抑制转录因子ZSCAN21和NFATc3的降解，促进编码α突触核蛋白*SNCA*基因的表达，进而参与α突触核蛋白诱导的PD中脑DA能神经元变性[19]。

2.1.5　其他与X突触核蛋白相关的E3s

Hsc70羧基末端相互作用蛋白（carboxy-terminus of Hsc70 interacting protein，CHIP）可以选择性地减少α突触核蛋白寡聚化和毒性[20]。泛素连接酶PJA1又称RNF70，可以与α突触核蛋白结合，并抑制其聚集[21]。过度磷酸化的BMI-1会丧失E3连接酶功能，从而减少组蛋白2A的单泛素化（H2AK 119ub），最终导致第129位丝氨酸磷酸化的α突触核蛋白在细胞中的积累[22]。肿瘤坏死因子受体相关因子6（tumor necrosis factor-receptor associated factor 6，TRAF6）能够结合错误折叠的突变体DJ-1和α突触核蛋白[23]。一种由S期激酶相关蛋白（SKP1）、cullin-1（Cul1，一种锌结合环指蛋白）和F-box富含亮氨酸重复蛋白5（F-box and leucine-rich repeats protein 5，FBXL5）组装的SCF E3s（SCF-FXBL5）复合体被证明能够靶向外源性α突触核蛋白并抑制聚集[24]。有研究报道，在LBs中还发现泛素连接酶NEDD8[25]，提示其可能与PD相关。

2.2　多巴胺能神经元的存活

2.2.1　Parkin

*Parkin*基因敲除小鼠DA能神经元明显丢失并伴随黑质区和纹状体区p62水平的升高[26]。Parkin可以直接和p62相互作用，促进其泛素化和蛋白酶体降解，参与PD发病过程中神经元的选择性死亡。此外，RanBP2的异常积累也可导致PD相关的神经元死亡。而RanBP2能够被Parkin泛素化修饰，随后进入蛋白酶体降解[27]。错误折叠的微管蛋白单体具有高毒性，Parkin在4℃秋水仙碱存在的情况下，能够与微管蛋白紧密结合，进而导致其泛素化增加和降解加速。而在PD患者中Parkin突变体无法泛素化和降解微管蛋白[28]。在人神经母细胞瘤细胞SH-SY5Y中敲除Parkin后，促死亡蛋白Fas相关因子1（FAF1）的泛素化和降解受到抑制，导致FAF1表达升高和细胞死亡加剧[29]。Parkin通过其C端直接与抗凋亡蛋白Bcl-2结合，介导Bcl-2的单泛素化，从而增加Bcl-2的稳态水平[30]。此外，Parkin不仅在DA能神经元高表达，而且在星形胶质细胞大量富集。*Parkin*缺陷的星形胶质细胞表现出内质网应激诱导的核苷酸寡聚化结构域受体2（nucleotide-oligomerization domain receptor 2，

NOD2）的升高[31]。因此，*Parkin*缺失的星形胶质细胞比野生型细胞更容易产生内质网应激诱导的细胞凋亡[31]。在细胞应激下，Parkin被招募到线性泛素组装复合物中，增加NF-κB必需调节剂（NF-κB essential modulator，NEMO）的线性泛素化[32]。在TNF-α刺激下，*Parkin*缺陷导致细胞NEMO的线性泛素化和NF-kB显著减少，具有促凋亡的作用[33]。

2.2.2 CHIP

CHIP促进PINK1（PTEN-induced putative kinase 1）泛素化，降低其蛋白质表达水平[34]。在凋亡诱导剂诱导的细胞死亡过程中，CHIP通过降低PINK1，发挥保护细胞的功能。此外，CHIP能够促进LRRK2的泛素化和蛋白酶体途径的降解[35]。敲除CHIP加剧LRRK2产生的细胞毒性[36]。CHIP还可以增强Parkin介导的Pael-R泛素化，进而减弱Pael-R诱导的DA能神经元内质网应激导致的神经退行性变，发挥保护神经元的作用[37]。

2.2.3 其他与多巴胺能神经元存活相关的E3s

MARCH8能够泛素化修饰肌球蛋白轻链MLC2并促进其降解。敲低MARCH8可阻断TNF-α诱导的caspase-3活化和凋亡信号[38]。与健康对照组相比，TRIM27在PD患者中表达上调。TRIM27能够泛素化修饰PTEN、PPARγ和P53，进而发挥促进凋亡的功能[39]。HRD1在黑质致密部DA能神经元中表达，能够泛素化修饰Pael-R，进而促进其降解。敲低内源性HRD1可导致Pael-R积累和caspase-3活化，引起内质网应激和细胞凋亡[40]。因此，HRD1对内质网应激诱导的细胞凋亡具有保护作用[41]。

SKP1A是泛素连接酶SCF复合物的必需组分，尸检发现它在PD患者大脑黑质致密部显著低表达。敲低SKP1A导致多巴胺转运蛋白和囊泡单胺转运蛋白2的表达下降，进而增强神经毒素1-甲基-4-苯基吡啶离子（1-methyl-4-phenylpyridinium ion，MPP^+）诱导的神经元损伤[42]。在PD细胞和动物模型，泛素连接酶GP78的表达显著低于正常组，过表达GP78可保护神经元免受MPP^+诱导的细胞死亡[43]。FBXO7又称为PARK15，是SCF E3s复合物的一个亚基。FBXO7参与UXT亚型2（ubiquitously expressed transcript isoform 2，UXT-V2）蛋白酶体的形成[44]。神经元细胞特异性FBXO7条件性敲除小鼠表现出蛋白酶体活性降低和幼年时运动功能障碍，包括后肢缺陷和DA能神经元数量减少[45]。NADPH氧化酶产生的活性氧（reactive oxygen species，ROS）诱导泛素连接酶ZNRF1的激活，促进神经元变性[46]。

2.3 维持线粒体功能

线粒体自噬可以选择性地降解线粒体，是线粒体质量控制的主要途径之一。线粒体有氧呼吸产生的副产物ROS就是危害DA能神经元的主要有毒物质。在线粒体损伤时，Parkin转位到膜电位较低的线粒体，从而激活蛋白质的潜在酶活性[47]。Parkin可以通过线粒体自噬消除受损的线粒体。Parkin与泛素样蛋白FAT10的E2酶结合，自身被FAT10修饰，同时促进Parkin底物线粒体融合蛋白2（mitofusin 2）的FAT10修饰[48]。Parkin的FAT10修饰抑制其活化和泛素连接酶活性，阻滞线粒体自噬，从而加重鱼藤酮介导的DA能神经元死亡。Parkin还可以和线粒体自噬所必需的线粒体内膜受体抗增殖蛋白2（prohibitin 2，PHB2）结合，并促进PHB2泛素化，从而增强与自噬体的亲和力[33]。Parkin的敲除可增加LC3II的水平。另外，Parkin能够泛素化修饰UCH-L1，进而促进其通过自噬-溶酶体途径发生降解[49]。在*UCH-L1*敲除的细胞中，细胞丙酮酸生成和ATP水平减弱，腺苷酸活化蛋白激酶（AMPK）的活性上升，促进线粒体自噬[50]。负责细胞摄取和利用葡萄糖的己糖激酶I（hexokinaseI，HKI），也可被Parkin泛素化并最终降解。Parkin介导的HKI降解可能抑制糖酵解过程。Parkin可以泛素化动力蛋白相关蛋白1（dynamin-related protein 1，Drp1）并促进其降解。Parkin的突变或敲低会导致Drp1水平增加[51]。

除了Parkin，泛素连接酶TRIP12、CHIP和FBXO7也在维持线粒体功能中发挥作用。葡糖脑苷脂酶（glucocerebrosidase，GCase）的损害与PD的发生密切相关[52]。甲状腺激素受体相互作用蛋白12（thyroid hormone receptor interacting protein 12，TRIP12）能够泛素化修饰并下调GCase的表达水平。TRIP12在PD患者和小鼠模型中高表达会引起线粒体功能障碍[52]。在氧糖剥夺后，CHIP和自噬标志物LC3的表达增加，CHIP从胞质重新定位到线粒体，从而维持线粒体完整性和神经元的存活。Tom20是一种线粒体外膜转位酶，SCF-FBXO7可以泛素化修饰线粒体Tom20，从而促进线粒体自噬[53]。

2.4　突触传递

电压门控CaV1.3型Ca^{2+}通道对于黑质DA能神经元的电活动十分重要，PD患者黑质DA能神经元CaV1.3通道活性增加，最新的研究显示Parkin可以促进CaV1.3通道泛素化降解[54]。Parkin通过促进蛋白激酶C相互作用蛋白1（protein interacting with c-kinase 1，PICK1）单泛素化，调节酸感应离子通道（acid-sensing ion channel，ASIC）的功能。敲除Parkin后，ASIC的电流显著增强[55]。突触结合蛋白11（synaptotagmin-11，Syt11）的表达与PD显著相关，Parkin可以促进神经元中Syt11的降解，调节神经元和神经胶质细胞中的多种膜运输途径[56]。蛋白酪氨酸磷酸酶$STEP_{61}$位于后突触末端，影响突触增强的形成，调控NMDA受体的内化。Parkin可以泛素化修饰$STEP_{61}$。*Parkin*敲除大鼠纹状体中$STEP_{61}$的蛋白质水平显著升高[57]。Parkin还可以和LIM激酶1（LIM kinase 1，LIMK1）相互结合，提高其泛素化水平[58]，导致囊泡转运受损[28]。Parkin在谷氨酸能神经元的突触中高表达，它的突变或功能丧失可以通过影响兴奋性神经传递从而导致PD的发生。四种PD相关*Parkin*点突变（T240M、R275W、R334C、G430D）均可破坏其泛素连接酶活性，进而改变神经元NMDA和AMPA受体介导的电流水平[59]。此外，在MPP^+处理的星形胶质细胞和1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶（1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine，MPTP）制备的PD小鼠模型中，泛素连接酶NEDD4-2均可介导谷氨酸转运体GLT-1的泛素化[60]，敲除*NEDD4-2*可改善PD小鼠模型的运动障碍[61]。

2.5　氧化应激

泛素连接酶Nrdp1（neuregulin receptor degradation protein 1）能够泛素化Parkin形成多聚泛素链，从而发挥负向调节Parkin的作用，提示Nrdp1可能在PD中发挥作用[62]。多聚ADP核糖聚合酶1（ADP-ribosepolymerase 1，PARP1）过度激活介导PD中DA能神经元的凋亡和坏死。泛素连接酶RNF146可特异性识别PARP1促进其降解，从而阻止PD的神经退行性变[63]。RNF146表达水平的增加还可以抑制6-羟基多巴胺诱导的氧化应激[63]。

2.6　铁代谢

PD患者黑质铁浓度的增加与DA能神经元中Ndfip1水平的上调有关[64]。Ndfip1能够泛素化修饰二价金属转运蛋白1（divalent metal transporter 1，DMT1）。敲除*Ndfip1*，DMT1的蛋白质水平增加，DA能神经元内铁浓度增加[64]。Parkin的S-亚硝基化和磷酸化修饰，能够使Parkin的E3活性失活，DMT1泛素化水平下降，从而导致PD中神经元内铁的沉积[65-66]。

3　DUBs

PD中α突触核蛋白的异常聚集在很大程度上归因于降解减少，该过程不仅受到泛素化的严格调控，还与DUBs介导的去泛素化过程密切相关（图2）。全基因组关联研究显示，去泛素化酶USP24[67]、USP37[68]和USP40[67]的单核苷酸多态性与PD易感性相关。此外，与健康对照组相比，PD患者血液中的去泛素化酶A20表达显著降低[69]。阐明这些DUBs在PD发生发展中的功能将有利于发现PD的新型治疗靶点[70]。

3.1　抑制α突触核蛋白降解

3.1.1　UCH-L1

UCH-L1，又称为PARK5，是一种在脑内高度表达的神经元特异性DUB，参与维持神经元突触的正常形态及功能。*UCH-L1*基因I93M突变是继α突触核蛋白突变之后发现的第二个PD遗传缺陷[71]。引起PD的原因可能是I93M突变降低了UCH-L1的DUB活性。然而，DUB活性缺失的*UCH-L1*小鼠并未显示PD的症状，表明*UCH-L1* I93M突变对PD的作用不应完全归因于DUBs活性降低。有研究表明，I93M突变改变了UCH-L1的构象，进而可能产生毒性[72]。携带*UCH-L1* I93M突变的转基因小鼠表现出PD的病理学标志，包括DA能神经元的年龄依赖性丢失[73]。有趣的是，二聚化的UCH-L1还可以作为E3泛素连接酶多聚泛素化α突触核蛋白形成K63型泛素链，阻止蛋白酶体介导的α突触核蛋白的降解。*UCH-L1*基因的S18T多态性与某些人群中PD易感性降低相关，该突变抑制了UCH-L1的二聚化及其E3活性，但保留了DUBs活性[74]。此外，过表达UCH-L1在蛋白酶体抑制剂的作用下可以形成被微管蛋白包裹的聚集体，这可能与PD中包涵体的形成有关[75]。

3.1.2　OTUB1

质谱分析确定OTUB1是α突触核蛋白的相互作用蛋白[76]，提示OTUB1可能在PD中发挥作用。OTUB1自身也可以形成富含β片层结构的聚集体[77]。OTUB1的低聚物和原纤维形式能够提高

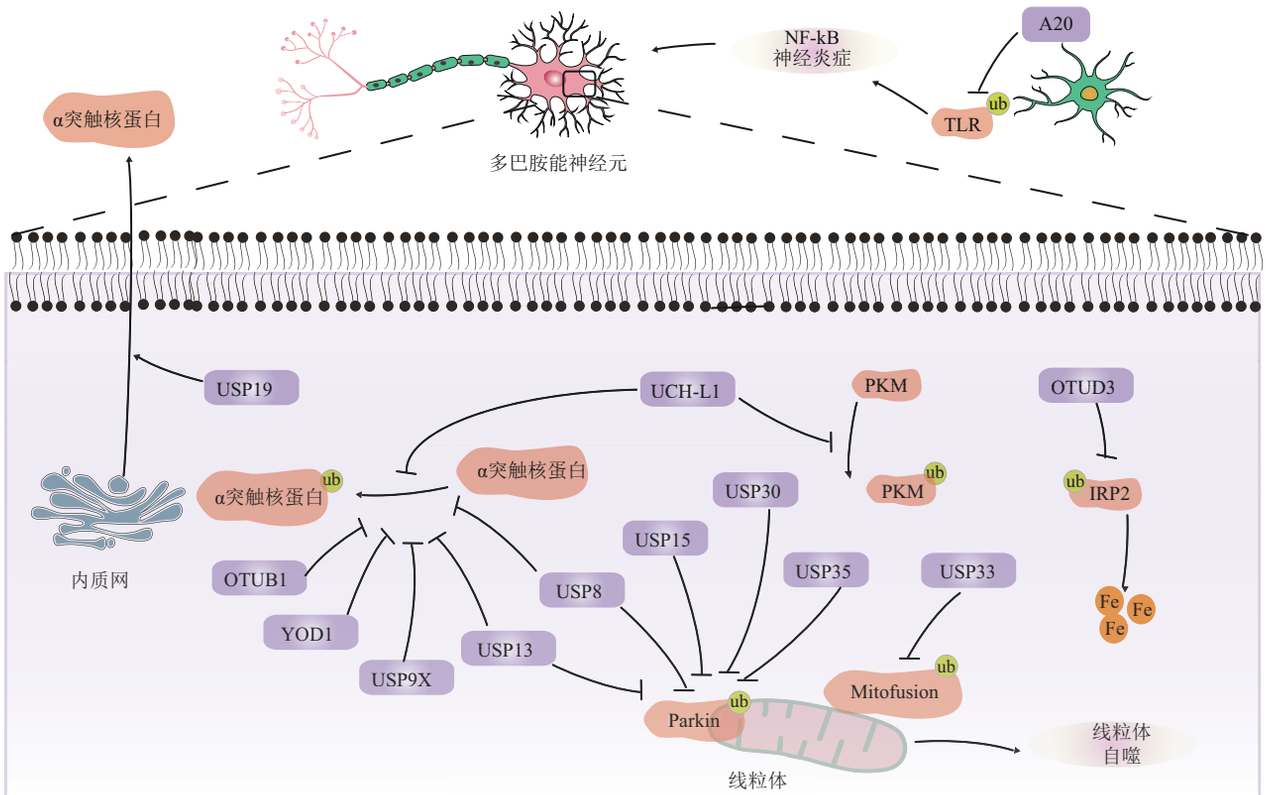


Fig. 2　The mechanism of deubiquitylases in Parkinson's disease

图2　去泛素化酶在帕金森病中的生物学作用机制

SH-SY5Y 细胞α突触核蛋白和病理形式pS129-α突触核蛋白的表达水平[77]。

3.1.3　OTUD2

OTUD2 也称为 YOD1。与健康对照组相比，在PD患者脑中OTUD2的蛋白质水平上调，同时OTUD2与PD患者脑中LBs共定位[78]。野生型而不是酶失活型的OTUD2能够减少LBs样聚集[78]。OTUD2可以和α突触核蛋白直接相互作用，去除其K6、K11、K29、K33和K63泛素链修饰[79]。有趣的是，α突触核蛋白的过表达能够上调OTUD2的表达，而高表达的OTUD2能够以负反馈的方式改善PD症状。

3.1.4　USP8

除了K48连接的泛素化，K63连接的多聚泛素化也可以诱导α突触核蛋白的降解，这是由溶酶体而不是蛋白酶体所介导的[80]。免疫组化显示，在大脑中α突触核蛋白存在K63型多聚泛素化修饰，并且泛素化程度与USP8的含量呈负相关[81]。机制研究表明，USP8与α突触核蛋白相互作用，减少其K63型多聚泛素化水平，从而增加α突触核蛋白的稳定性和毒性[81]。

3.1.5　USP9X

除多聚泛素化外，α突触核蛋白还可被SIAH单泛素化[82]。USP9X可以特异性的去除这种单泛素化修饰。除蛋白酶体降解外，α突触核蛋白也可通过自噬降解。USP9X对α突触核蛋白的去泛素化通过自噬途径介导其降解[83]。因此，PD患者黑质中USP9X水平降低，可能导致α突触核蛋白聚集和LBs形成[82]。

3.1.6　USP13

USP13在PD患者脑中高表达。过表达USP13能够降低α突触核蛋白的泛素化水平。敲低USP13可以促进α突触核蛋白的清除。而且USP13对α突触核蛋白的去泛素化作用与Parkin无关[84]。

3.1.7　USP19

分泌也可作为消除细胞中错误折叠蛋白的替代方法。USP19是一种定位在内质网上的DUB，能够招募错误折叠的α突触核蛋白到内质网中进行去泛素化，随后分泌到胞外[85-86]。值得注意的是，α突触核蛋白的细胞间传递被认为有助于PD的发

生发展[87-88]。因此，尽管USP19介导的α突触核蛋白分泌对单个神经元有益，但从长远来看可能对全脑有害。

3.2　调控线粒体自噬

Parkin能够泛素化线粒体外膜蛋白进而触发受损线粒体的自噬清除，这一过程与PD发病机制有关[89]。Parkin本身也可以被泛素化，其K6型泛素化能够被USP8特异性抑制[90]。USP8介导的Parkin中K6型泛素化的去除有利于Parkin易位到受损的线粒体和随后的线粒体自噬过程[91]。Parkin的泛素化还可以被位于线粒体外膜上的USP33去除[92]。敲除*USP33*可以增加Parkin蛋白的稳定及其向去极化线粒体的转位，导致线粒体自噬的增强。此外，敲低USP33能够保护SH-SY5Y细胞免受MPTP诱导的细胞凋亡[92]。

与USP8和USP33直接靶向Parkin调节线粒体自噬相比，去泛素化酶USP15、USP30和USP35能够对抗Parkin介导的泛素链形成，从而抑制线粒体自噬。敲低USP15可以挽救*Parkin*突变的PD患者成纤维细胞的线粒体自噬缺陷。敲除果蝇中*USP15*的同源物DUB *CG8334*，也可挽救Parkin RNAi果蝇的线粒体损伤和行为缺陷[93]。敲低USP30可以增强线粒体上Parkin底物的泛素化，进而促进神经元的线粒体自噬[94-95]。在果蝇PD模型中，敲除USP30可挽救神经化学和行为的缺陷[95-96]。与USP30相似，敲低USP35促进线粒体自噬，过表达USP35损害线粒体自噬[94]。然而，仍然没有USP35参与PD的直接证据。

3.3　铁代谢

除了α突触核蛋白，铁沉积也是PD的一个重要病理标志。铁调节蛋白2（iron regulatory protein 2，IRP2）是调节脑铁稳态的关键因素。OTU结构域蛋白3（OTU domain-containing protein 3，OTUD3）与细胞质中的IRP2相互作用，去除多聚泛素化修饰，并以一种不依赖铁的方式稳定IRP2蛋白[97]。在表达人α突触核蛋白A53T突变体的转基因PD小鼠中检测到OTUD3水平降低。*OTUD3*基因敲除小鼠表现出黑质铁沉积、运动缺陷和黑质-纹状体系统DA能神经元变性，这与PD的病理特征相似[97]。

4　总结和展望

本文以E3s和DUBs为切入点，综述了蛋白质泛素化和去泛素化修饰参与DA能神经元损伤机制的最新研究进展。E3s和DUBs不仅调节α突触核蛋白，而且调控PD发生发展过程中的其他多种相关蛋白（图3）。然而，E3s的单敲除小鼠中尚未出现非常明确的PD表型。一些全身敲除E3s（*SIAH1b*、*NEDD4-1*和*NEDD4-2*）的小鼠出现胚胎致死。采用条件性敲除方法将有助于发现这些基因相关的PD表型[98-99]。值得注意的是，由于E3s常缺乏确定的催化残基，DUBs更适合作为药物开发的靶标。而且，某些DUBs的催化基团具有明显的差异，这使得开发特异性DUBs抑制剂个性化治

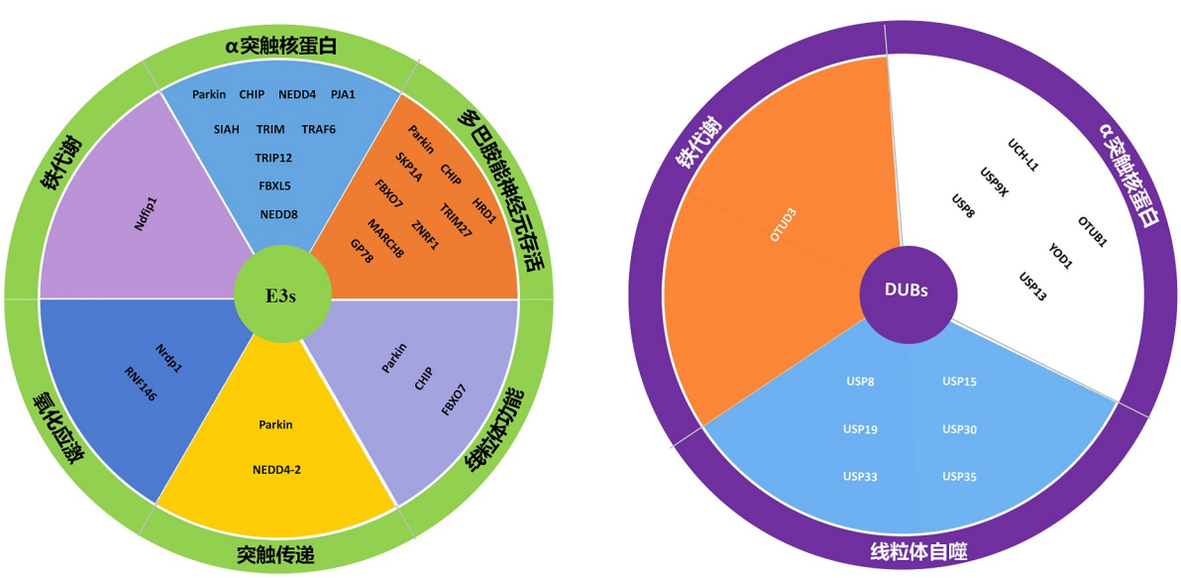


Fig. 3　The biological roles of E3 ubiquitin ligases and deubiquitylases in Parkinson's disease

图3　E3泛素连接酶和去泛素化酶在帕金森病中的生物学作用机制

疗PD成为可能。很多DUBs抑制剂目前已被开发用于癌症治疗，然而DUBs抑制剂在PD中的研究仍处于起步阶段[100]。如在细胞水平，用USP14的小分子抑制剂IU1处理细胞可增强与PD有关的几种蛋白质的降解[101]。在果蝇PD模型中，IU1还可以纠正线粒体功能障碍和运动损伤[102]。

E3s和DUBs已成为PD的关键调节因子，尽管在阐明它们的功能和机制等方面取得了重大进展，但对E3s和DUBs在PD中作用的理解仍然有限。到目前为止，仅有少数DUBs被证实参与PD。因此，需要亟需寻找参与PD的新DUBs。另外，线粒体自噬、氧化应激、铁代谢、神经炎症也是影响PD发生发展的重要因素，E3s和DUBs可能通过调控这些过程参与PD。此外，一种E3s或DUBs可能有多种底物，共同调节PD的病理过程。同时PD发生发展过程中的关键蛋白质可能受到不同的E3s或DUBs调控。因此，E3s和DUBs在发挥功能上常存在协调或相互排斥的作用，深入研究泛素化/去泛素化的平衡可以为PD的治疗提供新的思路。

参 考 文 献

[1] Zhang C, Chen S, Li X, *et al*. Progress in Parkinson's disease animal models of genetic defects: characteristics and application. Biomed Pharmacother, 2022, **155**: 113768

[2] Swatek K N, Komander D. Ubiquitin modifications. Cell Res, 2016, **26**(4): 399-422

[3] Kwon Y T, Ciechanover A. The ubiquitin code in the ubiquitin-proteasome system and autophagy. Trends Biochem Sci, 2017, **42**(11): 873-886

[4] Zheng N, Shabek N. Ubiquitin ligases: structure, function, and regulation. Annu Rev Biochem, 2017, **86**: 129-157

[5] Lescouzeres L, Bomont P. E3 ubiquitin ligases in neurological diseases: focus on gigaxonin and autophagy. Front Physiol, 2020, **11**: 1022

[6] Suresh K, Mattern M, Goldberg M S, *et al*. The ubiquitin proteasome system as a therapeutic area in Parkinson's disease. Neuromolecular Med, 2023. doi: 10.1007/s12017-023-08738-1

[7] Gu X, Hou Y, Chen Y, *et al*. Enrichment of rare variants in E3 ubiquitin ligase genes in early onset Parkinson's disease. Neurobiol Aging, 2022, **109**: 273-278

[8] Shimura H, Schlossmacher M G, Hattori N, *et al*. Ubiquitination of a new form of alpha-synuclein by parkin from human brain: implications for Parkinson's disease. Science, 2001, **293**(5528): 263-269

[9] Lim K L, Chew K C, Tan J M, *et al*. Parkin mediates nonclassical, proteasomal-independent ubiquitination of synphilin-1: implications for Lewy body formation. J Neurosci, 2005, **25**(8): 2002-2009

[10] Mund T, Masuda-Suzukake M, Goedert M, *et al*. Ubiquitination of alpha-synuclein filaments by Nedd4 ligases. PLoS One, 2018, **13**(7): e0200763

[11] Davies S E, Hallett P J, Moens T, *et al*. Enhanced ubiquitin-dependent degradation by Nedd4 protects against alpha-synuclein accumulation and toxicity in animal models of Parkinson's disease. Neurobiol Dis, 2014, **64**(100): 79-87

[12] Lee J T, Wheeler T C, Li L, *et al*. Ubiquitination of alpha-synuclein by Siah-1 promotes alpha-synuclein aggregation and apoptotic cell death. Hum Mol Genet, 2008, **17**(6): 906-917

[13] Rott R, Szargel R, Haskin J, *et al*. Monoubiquitylation of alpha-synuclein by seven in absentia homolog (SIAH) promotes its aggregation in dopaminergic cells. J Biol Chem, 2008, **283**(6): 3316-3328

[14] Cai Z L, Xu J, Xue S R, *et al*. The E3 ubiquitin ligase seven in absentia homolog 1 may be a potential new therapeutic target for Parkinson's disease. Neural Regen Res, 2015, **10**(8): 1286-1291

[15] Franck T, Krueger R, Woitalla D, *et al*. Mutation analysis of the seven in absentia homolog 1 (SIAH1) gene in Parkinson's disease. J Neural Transm (Vienna), 2006, **113**(12): 1903-1908

[16] Szargel R, Shani V, Abd Elghani F, *et al*. The PINK1, synphilin-1 and SIAH-1 complex constitutes a novel mitophagy pathway. Hum Mol Genet, 2016, **25**(16): 3476-3490

[17] Stormo A E D, Shavarebi F, FitzGibbon M, *et al*. The E3 ligase TRIM1 ubiquitinates LRRK2 and controls its localization, degradation, and toxicity. J Cell Biol, 2022, **221**(4): e202010065

[18] Tanji K, Kamitani T, Mori F, *et al*. TRIM9, a novel brain-specific E3 ubiquitin ligase, is repressed in the brain of Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. Neurobiol Dis, 2010, **38**(2): 210-218

[19] Caraveo G, Auluck P K, Whitesell L, *et al*. Calcineurin determines toxic versus beneficial responses to alpha-synuclein. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, **111**(34): E3544-E3552

[20] Tetzlaff J E, Putcha P, Outeiro T F, *et al*. CHIP targets toxic alpha-synuclein oligomers for degradation. J Biol Chem, 2008, **283**(26): 17962-17968

[21] Watabe K, Niida-Kawaguchi M, Tada M, *et al*. Praja1 RING-finger E3 ubiquitin ligase is a common suppressor of neurodegenerative disease-associated protein aggregation. Neuropathology, 2022, **42**(6): 488-504

[22] Srivastava A K, Choudhury S R, Karmakar S. Neuronal Bmi-1 is critical for melatonin induced ubiquitination and proteasomal degradation of alpha-synuclein in experimental Parkinson's disease models. Neuropharmacology, 2021, **194**: 108372

[23] Zucchelli S, Codrich M, Marcuzzi F, *et al*. TRAF6 promotes atypical ubiquitination of mutant DJ-1 and alpha-synuclein and is localized to Lewy bodies in sporadic Parkinson's disease brains. Hum Mol Genet, 2010, **19**(19): 3759-3570

[24] Gerez J A, Prymaczok N C, Rockenstein E, *et al*. A cullin-RING ubiquitin ligase targets exogenous alpha-synuclein and inhibits Lewy body-like pathology. Sci Transl Med, 2019, **11**(495): eaau6722

[25] Mori F, Nishie M, Piao Y S, *et al*. Accumulation of NEDD8 in neuronal and glial inclusions of neurodegenerative disorders. Neuropathol Appl Neurobiol, 2005, **31**(1): 53-61

[26] Song P, Li S, Wu H, *et al*. Parkin promotes proteasomal degradation of p62: implication of selective vulnerability of neuronal cells in the pathogenesis of Parkinson's disease. Protein Cell, 2016, **7**(2): 114-129

[27] Um J W, Min D S, Rhim H, *et al*. Parkin ubiquitinates and promotes the degradation of RanBP2. J Biol Chem, 2006, **281**(6): 3595-3603

[28] Ren Y, Zhao J, and Feng J. Parkin binds to alpha/beta tubulin and increases their ubiquitination and degradation. J Neurosci, 2003, **23**(8): 3316-3324

[29] Sul J W, Park M Y, Shin J, *et al*. Accumulation of the parkin substrate, FAF1, plays a key role in the dopaminergic neurodegeneration. Hum Mol Genet, 2013, **22**(8): 1558-1573

[30] Chen D, Gao F, Li B, *et al*. Parkin mono-ubiquitinates Bcl-2 and regulates autophagy. J Biol Chem, 2010, **285**(49): 38214-38223

[31] Singh K, Han K, Tilve S, *et al*. Parkin targets NOD2 to regulate astrocyte endoplasmic reticulum stress and inflammation. Glia, 2018, **66**(11): 2427-2437

[32] Muller-Rischart A K, Pilsl A, Beaudette P, *et al*. The E3 ligase parkin maintains mitochondrial integrity by increasing linear ubiquitination of NEMO. Mol Cell, 2013, **49**(5): 908-921

[33] Sun S, Hou H, Ma G, *et al*. The interaction between E3 ubiquitin ligase Parkin and mitophagy receptor PHB2 links inner mitochondrial membrane ubiquitination to efficient mitophagy. J Biol Chem, 2022, **298**(12): 102704

[34] Yoo L, Chung K C. The ubiquitin E3 ligase CHIP promotes proteasomal degradation of the serine/threonine protein kinase PINK1 during staurosporine-induced cell death. J Biol Chem, 2018, **293**(4): 1286-1297

[35] Ko H S, Bailey R, Smith W W, *et al*. CHIP regulates leucine-rich repeat kinase-2 ubiquitination, degradation, and toxicity. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, **106**(8): 2897-2902

[36] Ding X, Goldberg M S. Regulation of LRRK2 stability by the E3 ubiquitin ligase CHIP. PLoS One, 2009, **4**(6): e5949

[37] Imai Y, Soda M, Hatakeyama S, *et al*. CHIP is associated with Parkin, a gene responsible for familial Parkinson's disease, and enhances its ubiquitin ligase activity. Mol Cell, 2002, **10**(1): 55-67

[38] Guo S, Zhang Y, Wei C, *et al*. The E3 ubiquitin ligase MARCH8 regulates TNF-alpha-induced apoptosis in hippocampal neurons by targeting myosin light chain 2 for degradation. Anat Rec (Hoboken), 2019, **302**(12): 2271-2278

[39] Liu Y, Zhu M, Lin L, *et al*. Deficiency of Trim27 protects dopaminergic neurons from apoptosis in the neurotoxin model of Parkinson's disease. Brain Res, 2014, **1588**: 17-24

[40] Omura T, Kaneko M, Okuma Y, *et al*. A ubiquitin ligase HRD1 promotes the degradation of Pael receptor, a substrate of Parkin. J Neurochem, 2006, **99**(6): 1456-1469

[41] Omura T, Kaneko M, Tabei N, *et al*. Immunohistochemical localization of a ubiquitin ligase HRD1 in murine brain. J Neurosci Res, 2008, **86**(7): 1577-1587

[42] Fishman-Jacob T, Reznichenko L, Youdim M B, *et al*. A sporadic Parkinson disease model *via* silencing of the ubiquitin-proteasome/E3 ligase component SKP1A. J Biol Chem, 2009, **284**(47): 32835-32845

[43] Wang Q, Jiao F, Zhang P, *et al*. CDK5-mediated phosphorylation-dependent ubiquitination and degradation of E3 ubiquitin ligases GP78 accelerates neuronal death in Parkinson's disease. Mol Neurobiol, 2018, **55**(5): 3709-3717

[44] Spagnol V, Oliveira C A B, Randle S J, *et al*. The E3 ubiquitin ligase SCF(Fbxo7) mediates proteasomal degradation of UXT isoform 2 (UXT-V2) to inhibit the NF-kappaB signaling pathway. Biochim Biophys Acta Gen Subj, 2021, **1865**(1): 129754

[45] Noda S, Sato S, Fukuda T, *et al*. Impaired mitochondrial accumulation and Lewy pathology in neuron-specific FBXO7-deficient mice. Mol Brain, 2022, **15**(1): 54

[46] Wakatsuki S, Araki T. Novel insights into the mechanism of reactive oxygen species-mediated neurodegeneration. Neural Regen Res, 2023, **18**(4): 746-749

[47] Glauser L, Sonnay S, Stafa K, *et al*. Parkin promotes the ubiquitination and degradation of the mitochondrial fusion factor mitofusin 1. J Neurochem, 2011, **118**(4): 636-645

[48] Roverato N D, Sailer C, Catone N, *et al*. Parkin is an E3 ligase for the ubiquitin-like modifier FAT10, which inhibits Parkin activation and mitophagy. Cell Rep, 2021, **34**(11): 108857

[49] McKeon J E, Sha D, Li L, *et al*. Parkin-mediated K63-polyubiquitination targets ubiquitin C-terminal hydrolase L1 for degradation by the autophagy-lysosome system. Cell Mol Life Sci, 2015, **72**(9): 1811-1824

[50] Ham S J, Lee D, Xu W J, *et al*. Loss of UCHL1 rescues the defects related to Parkinson's disease by suppressing glycolysis. Sci Adv, 2021, **7**(28): eabg4574

[51] Wang H, Song P, Du L, *et al*. Parkin ubiquitinates Drp1 for proteasome-dependent degradation: implication of dysregulated mitochondrial dynamics in Parkinson disease. J Biol Chem, 2011, **286**(13): 11649-11658

[52] Seo B A, Kim D, Hwang H, *et al*. TRIP12 ubiquitination of glucocerebrosidase contributes to neurodegeneration in Parkinson's disease. Neuron, 2021, **109**(23): 3758-3774. e11

[53] Teixeira F R, Randle S J, Patel S P, *et al*. Gsk3beta and Tomm20 are substrates of the SCFFbxo7/PARK15 ubiquitin ligase associated with Parkinson's disease. Biochem J, 2016, **473**(20): 3563-3580

[54] Grimaldo L, Sandoval A, Duran P, *et al*. The ubiquitin E3 ligase Parkin regulates neuronal Ca(V)1.3 channel functional expression. J Neurophysiol, 2022, **128**(6): 1555-1564

[55] Joch M, Ase A R, Chen C X, *et al*. Parkin-mediated monoubiquitination of the PDZ protein PICK1 regulates the activity of acid-sensing ion channels. Mol Biol Cell, 2007, **18**(8): 3105-3118

[56] Wang Y, Yan S, Zhang F, *et al*. Parkin-dependent and -independent degradation of synaptotagmin-11 in neurons and astrocytes. Neurosci Lett, 2020, **739**: 135402

[57] Kurup P K, Xu J, Videira R A, *et al*. STEP61 is a substrate of the E3

ligase parkin and is upregulated in Parkinson's disease. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, **112**(4): 1202-1207

[58] Lim M K, Kawamura T, Ohsawa Y, *et al*. Parkin interacts with LIM Kinase 1 and reduces its cofilin-phosphorylation activity *via* ubiquitination. Exp Cell Res, 2007, **313**(13): 2858-2874

[59] Zhu M, Cortese G P, Waites C L. Parkinson's disease-linked Parkin mutations impair glutamatergic signaling in hippocampal neurons. BMC Biol, 2018, **16**(1): 100

[60] Zhang Y, He X, Meng X, *et al*. Regulation of glutamate transporter trafficking by Nedd4-2 in a Parkinson's disease model. Cell Death Dis, 2017, **8**(2): e2574

[61] Garcia-Tardon N, Gonzalez-Gonzalez I M, Martinez-Villarreal J, *et al*. Protein kinase C (PKC)-promoted endocytosis of glutamate transporter GLT-1 requires ubiquitin ligase Nedd4-2-dependent ubiquitination but not phosphorylation. J Biol Chem, 2012, **287**(23): 19177-19187

[62] Yu F, Zhou J. Parkin is ubiquitinated by Nrdp1 and abrogates Nrdp1-induced oxidative stress. Neurosci Lett, 2008, **440**(1): 4-8

[63] Kim H, Park J, Leem H, *et al*. Rhododendrin-induced RNF146 expression *via* estrogen receptor beta activation is cytoprotective against 6-OHDA-induced oxidative stress. Int J Mol Sci, 2019, **20**(7): 1772

[64] Howitt J, Gysbers A M, Ayton S, *et al*. Increased Ndfip1 in the substantia nigra of Parkinsonian brains is associated with elevated iron levels. PLoS One, 2014, **9**(1): e87119

[65] Zhong Y, Li X, Du X, *et al*. The S-nitrosylation of parkin attenuated the ubiquitination of divalent metal transporter 1 in MPP(+) -treated SH-SY5Y cells. Sci Rep, 2020, **10**(1): 15542

[66] Bi M, Du X, Jiao Q, *et al*. Alpha-synuclein regulates iron homeostasis *via* preventing Parkin-mediated DMT1 ubiquitylation in Parkinson's disease models. ACS Chem Neurosci, 2020, **11**(11): 1682-1691

[67] Li Y, Schrodi S, Rowland C, *et al*. Genetic evidence for ubiquitin-specific proteases USP24 and USP40 as candidate genes for late-onset Parkinson disease. Hum Mutat, 2006, **27**(10): 1017-1023

[68] Martins M, Rosa A, Guedes L C, *et al*. Convergence of miRNA expression profiling, alpha-synuclein interacton and GWAS in Parkinson's disease. PLoS One, 2011, **6**(10): e25443

[69] Perga S, Martire S, Montarolo F, *et al*. A20 in multiple sclerosis and Parkinson's disease: clue to a common dysregulation of anti-inflammatory pathways?. Neurotox Res, 2017, **32**(1): 1-7

[70] Liu B, Ruan J, Chen M, *et al*. Deubiquitinating enzymes (DUBs): decipher underlying basis of neurodegenerative diseases. Mol Psychiatry, 2022, **27**(1): 259-268

[71] Leroy E, Boyer R, Auburger G, *et al*. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. Nature, 1998, **395**(6701): 451-452

[72] Kabuta T, Furuta A, Aoki S, *et al*. Aberrant interaction between Parkinson disease-associated mutant UCH-L1 and the lysosomal receptor for chaperone-mediated autophagy. J Biol Chem, 2008, **283**(35): 23731-23738

[73] Setsuie R, Wang Y L, Mochizuki H, *et al*. Dopaminergic neuronal loss in transgenic mice expressing the Parkinson's disease-associated UCH-L1 I93M mutant. Neurochem Int, 2007, **50**(1): 119-129

[74] Liu Y, Fallon L, Lashuel H A, *et al*. The UCH-L1 gene encodes two opposing enzymatic activities that affect alpha-synuclein degradation and Parkinson's disease susceptibility. Cell, 2002, **111**(2): 209-218

[75] Ardley H C, Scott G B, Rose S A, *et al*. UCH-L1 aggresome formation in response to proteasome impairment indicates a role in inclusion formation in Parkinson's disease. J Neurochem, 2004, **90**(2): 379-391

[76] Xia Q, Liao L, Cheng D, *et al*. Proteomic identification of novel proteins associated with Lewy bodies. Front Biosci, 2008, **13**: 3850-3856

[77] Kumari R, Kumar R, Kumar S, *et al*. Amyloid aggregates of the deubiquitinase OTUB1 are neurotoxic, suggesting that they contribute to the development of Parkinson's disease. J Biol Chem, 2020, **295**(11): 3466-3484

[78] Tanji K, Mori F, Miki Y, *et al*. YOD1 attenuates neurogenic proteotoxicity through its deubiquitinating activity. Neurobiol Dis, 2018, **112**: 14-23

[79] Park S S, Do H A, Park H B, *et al*. Deubiquitinating enzyme YOD1 deubiquitinates and destabilizes alpha-synuclein. Biochem Biophys Res Commun, 2023, **645**: 124-131

[80] Tofaris G K, Kim H T, Hourez R, *et al*. Ubiquitin ligase Nedd4 promotes alpha-synuclein degradation by the endosomal-lysosomal pathway. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, **108**(41): 17004-17009

[81] Alexopoulou Z, Lang J, Perrett R M, *et al*. Deubiquitinase Usp8 regulates alpha-synuclein clearance and modifies its toxicity in Lewy body disease. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, **113**(32): E4688-E4697

[82] Rott R, Szargel R, Haskin J, *et al*. Alpha-synuclein fate is determined by USP9X-regulated monoubiquitination. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, **108**(46): 18666-18671

[83] Szargel R, Rott R, Eyal A, *et al*. Synphilin-1A inhibits seven in absentia homolog (SIAH) and modulates alpha-synuclein monoubiquitylation and inclusion formation. J Biol Chem, 2009, **284**(17): 11706-11716

[84] Liu X, Hebron M, Shi W, *et al*. Ubiquitin specific protease-13 independently regulates parkin ubiquitination and alpha-synuclein clearance in alpha-synucleinopathies. Hum Mol Genet, 2019, **28**(4): 548-560

[85] Hassink G C, Zhao B, Sompallae R, *et al*. The ER-resident ubiquitin-specific protease 19 participates in the UPR and rescues ERAD substrates. EMBO Rep, 2009, **10**(7): 755-761

[86] Lee J G, Takahama S, Zhang G, *et al*. Unconventional secretion of misfolded proteins promotes adaptation to proteasome dysfunction in mammalian cells. Nat Cell Biol, 2016, **18**(7): 765-776

[87] Desplats P, Lee H J, Bae E J, *et al*. Inclusion formation and neuronal cell death through neuron-to-neuron transmission of alpha-synuclein. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, **106**(31): 13010-

13015

[88] Hansen C, Angot E, Bergstrom A L, *et al*. alpha-Synuclein propagates from mouse brain to grafted dopaminergic neurons and seeds aggregation in cultured human cells. J Clin Invest, 2011, **121**(2): 715-725

[89] Sarraf S A, Raman M, Guarani-Pereira V, *et al*. Landscape of the PARKIN-dependent ubiquitylome in response to mitochondrial depolarization. Nature, 2013, **496**(7445): 372-376

[90] Durcan T M, Tang M Y, Perusse J R, *et al*. USP8 regulates mitophagy by removing K6-linked ubiquitin conjugates from parkin. EMBO J, 2014, **33**(21): 2473-2491

[91] Durcan T M, Fon E A. USP8 and PARK2/parkin-mediated mitophagy. Autophagy, 2015, **11**(2): 428-429

[92] Niu K, Fang H, Chen Z, *et al*. USP33 deubiquitinates PRKN/parkin and antagonizes its role in mitophagy. Autophagy, 2020, **16**(4): 724-734

[93] Cornelissen T, Haddad D, Wauters F, *et al*. The deubiquitinase USP15 antagonizes Parkin-mediated mitochondrial ubiquitination and mitophagy. Hum Mol Genet, 2014, **23**(19): 5227-5242

[94] Wang Y, Serricchio M, Jauregui M, *et al*. Deubiquitinating enzymes regulate PARK2-mediated mitophagy. Autophagy, 2015, **11**(4): 595-606

[95] Bingol B, Tea J S, Phu L, *et al*. The mitochondrial deubiquitinase USP30 opposes parkin-mediated mitophagy. Nature, 2014, **510**(7505): 370-375

[96] Cunningham C N, Baughman J M, Phu L, *et al*. USP30 and parkin homeostatically regulate atypical ubiquitin chains on mitochondria. Nat Cell Biol, 2015, **17**(2): 160-169

[97] Jia F, Li H, Jiao Q, *et al*. Deubiquitylase OTUD3 prevents Parkinson's disease through stabilizing iron regulatory protein 2. Cell Death Dis, 2022, **13**(4): 418

[98] Kawabe H, Neeb A, Dimova K, *et al*. Regulation of Rap2A by the ubiquitin ligase Nedd4-1 controls neurite development. Neuron, 2010, **65**(3): 358-372

[99] Boase N A, Rychkov G Y, Townley S L, *et al*. Respiratory distress and perinatal lethality in Nedd4-2-deficient mice. Nat Commun, 2011, **2**: 287

[100] Harrigan J A, Jacq X, Martin N M, *et al*. Deubiquitylating enzymes and drug discovery: emerging opportunities. Nat Rev Drug Discov, 2018, **17**(1): 57-78

[101] Lee B H, Lee M J, Park S, *et al*. Enhancement of proteasome activity by a small-molecule inhibitor of USP14. Nature, 2010, **467**(7312): 179-184

[102] Chakraborty J, von Stockum S, Marchesan E, *et al*. USP14 inhibition corrects an *in vivo* model of impaired mitophagy. EMBO Mol Med, 2018, **10**(11): e9014

Roles of Ubiquitin Ligases and Deubiquitylases in Parkinson's Disease*

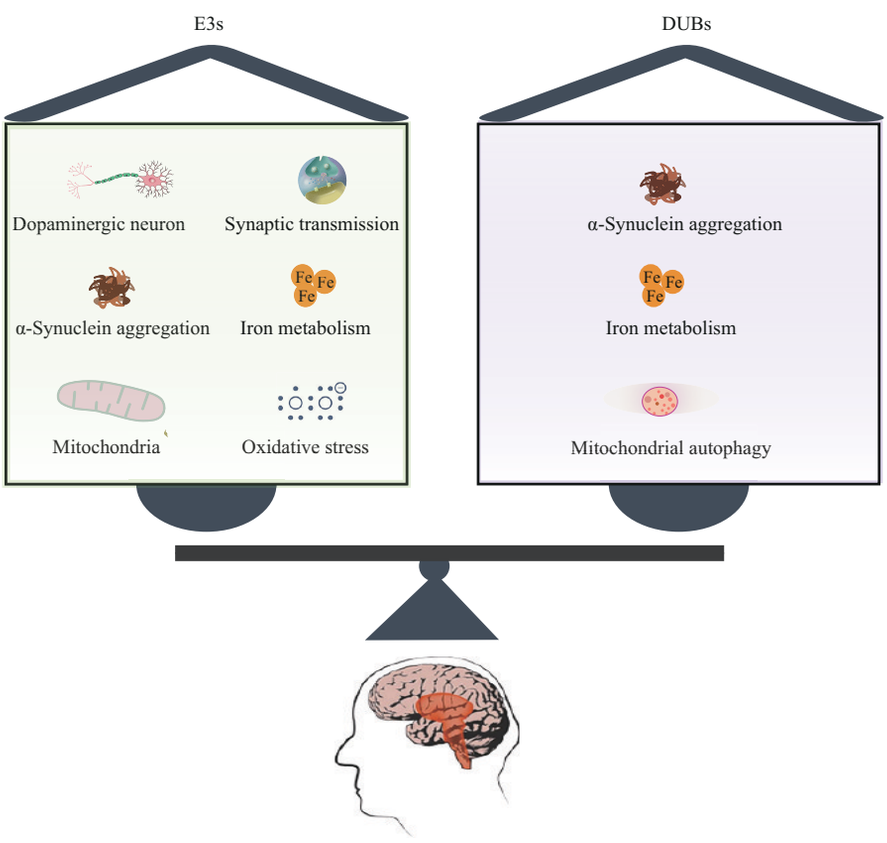
JIA Feng-Ju[1)], FU Lin[2)], JIAO Qian[2)], DU Xi-Xun[2)], CHEN Xi[2)], JIANG Hong[2,3)]**

([1)]*School of Nursing, Qingdao University, Qingdao* 266071, China;

[2)]*School of Basic Medicine, Qingdao University, Shandong Provincial Key Laboratory of Pathogenesis and Prevention of Neurological Disorder and State Key Disciplines: Physiology, Shandong Provincial Collaborative Innovation Center for Neurodegenerative Disorders, Qingdao* 266071, China;

[3)]*University of Health and Rehabilitation Sciences, Qingdao* 266000, China)

Graphical abstract



Abstact　The mechanisms underlying of the specific loss of dopaminergic neurons and α-synuclein aggregation in the substantia nigra in Parkinson's disease (PD) is still an enigma. Abnormal protein aggregation is largely caused by dysfunction of the ubiquitin-proteasome system (UPS). Protein ubiquitination is promoted by a cascade

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (32171131, 82171570) and Natural Science Foundation of Shandong Province (2021ZDSYS11, ZR2019ZD31, ZR2020QC088).

** Corresponding author.

Tel：86-532-82991205，E-mail：hongjiang@qdu.edu.cn；hongjiang@uor.edu.cn

Received：December 20，2022，　Accepted：March 17，2023

of ubiquitinating enzymes, and is reverse-regulated by deubiquitylases (DUBs). Abnormal process in ubiquitination and deubiquitination leads to abnormal protein aggregation and inclusion body formation, which will cause the neuronal damage. Recent studies have reported that protein ubiquitination and deubiquitination play an important role in the pathogenesis of PD. E3 ubiquitin ligases, which promote protein ubiquitination, are beneficial to α-synuclein clearance, promote the survival of dopaminergic neurons, and maintain mitochondrial function, *etc*. DUBs, which remove ubiquitin of substrate proteins, inhibit α-synuclein degradation, regulate mitochondrial function and iron metabolic homeostasis in neurons. In this review, we summarized the mechanism of protein ubiquitination and deubiquitination involved in dopaminergic neuronal injury through E3 ubiquitin ligase and DUBs.

Key words Parkinson’s disease, E3 ubiquitin ligases, deubiquitylases, ubiquitin-proteasome system, ubiquitination

DOI：10.16476/j.pibb.2022.0570