

颅脑创伤后泛素-蛋白酶体系统和自噬系统 机制研究进展

温兆孟 刘文虎 梁金 刘建雄

【摘要】 泛素-蛋白酶体系统和自噬系统是真核生物蛋白质质量控制的两个系统,二者既可独立发挥生物学作用,又存在密切关联,在颅脑创伤后清除异常蛋白质与神经细胞继发性损伤机制中发挥关键作用。本文综述颅脑创伤后神经细胞继发性损伤中泛素-蛋白酶体系统和自噬系统的作用机制及交互作用,为颅脑创伤后神经功能保护和预后改善提供理论依据。

【关键词】 脑损伤,创伤性; 泛素; 自噬; 综述

Research progress on the interaction mechanism between ubiquitin - proteasome system and autophagy system after traumatic brain injury

WEN Zhao-meng¹, LIU Wen-hu¹, LIANG Jin², LIU Jian-xiong²

¹Grade 2021, The First Clinical Medical College of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu, China

²Department of Neurosurgery, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, Gansu, China

Corresponding author: LIU Jian-xiong (Email: ljx626390@163.com)

【Abstract】 The ubiquitin - proteasome system (UPS) and autophagy system are two systems in eukaryotic protein quality control, both of which can play a biological role independently and also closely related, and play a key role in clearing abnormal proteins and secondary injury mechanism of nerve cells after traumatic brain injury (TBI). This article reviews the mechanism and interaction of UPS and autophagy system in secondary injury after TBI, in order to provide theoretical basis for protecting nerve function and improving prognosis after TBI.

【Key words】 Brain injuries, traumatic; Ubiquitin; Autophagy; Review

This study was supported by Gansu Provincial Science and Technology Plan Project (No. 21JR1RA019), and Scientific Research Fund of Gansu Provincial Hospital (No. 20GSSY3-16).

Conflicts of interest: none declared

颅脑创伤(TBI)系外力作用于头部引起、以神经元结构和功能破坏为主要病理学特征的神经系统疾病,是全球范围内病残和病死的主要原因之一,可遗留脑震荡后综合征、谵妄等急性精神障碍以及癫痫、抑郁等慢性精神障碍^[1],临床表现和创伤类型具有较大差异,给诊断与治疗带来重大挑战^[2]。颅脑创伤后神经元损伤机制分为原发性损伤和继

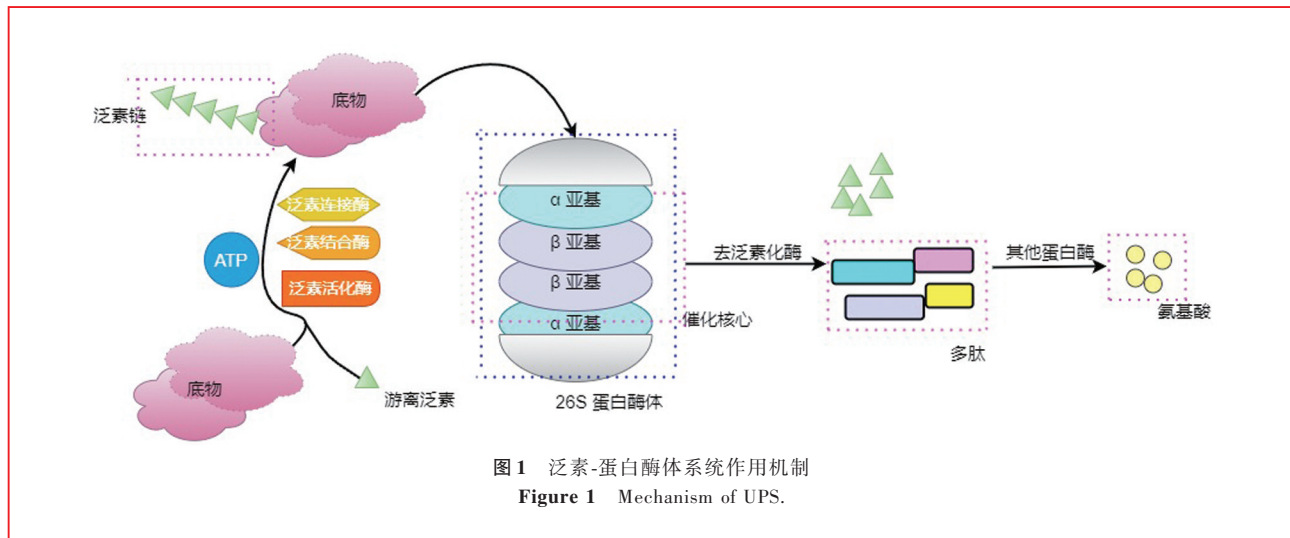
发性损伤,神经元在应激条件下对创伤性刺激具有一定耐受性,但在颅脑创伤后继发性损伤中,损伤的神经元通常超出自身修复能力,无法维持正常生理活动的动态平衡,而是激活一系列细胞死亡机制,如凋亡、程序性坏死和铁死亡等^[3]。继发性损伤刺激还可迅速破坏内质网准确合成蛋白质的能力,导致错误折叠蛋白在内质网累积,加重对神经元的损伤,激活未折叠蛋白反应(UPR)^[4-5]。泛素通过泛素-蛋白酶体系统(UPS)或自噬系统标记泛素链,在降解错误折叠蛋白中发挥重要作用^[6]。未折叠蛋白反应可上调伴侣蛋白表达以辅助调节蛋白质加工过程,延缓蛋白质合成速度,并通过内质网相关降解途径将内质网中异常蛋白质转运至细胞质,再通过泛素-蛋白酶体系统和自噬系统进一步降解。既

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2023.10.004

基金项目:甘肃省科技计划项目(项目编号:21JR1RA019);甘肃省人民医院内科研基金资助项目(项目编号:20GSSY3-16)

作者单位:730000 兰州,甘肃中医药大学第一临床医学院 2021 级(温兆孟,刘文虎);730000 兰州,甘肃省人民医院神经外科(梁金,刘建雄)

通讯作者:刘建雄,Email:ljx626390@163.com



针对泛素-蛋白酶体系统与自噬系统交互作用的研究主要集中于脑缺血-再灌注损伤、神经系统变性疾病等方面,针对颅脑创伤的研究较少^[7-9]。本文拟对颅脑创伤后神经元继发性损伤中泛素-蛋白酶体系统和自噬系统作用机制及其交互作用进行综述,以期对颅脑创伤后神经功能保护和预后改善提供理论依据。

一、泛素-蛋白酶体系统与颅脑创伤

泛素-蛋白酶体系统是真核细胞特异性识别和处理非天然蛋白质的重要防御机制(图 1)。靶蛋白在泛素活化酶 E1、泛素结合酶 E2、泛素连接酶 E3 作用下,与泛素分子结合并被蛋白酶体水解,其中泛素连接酶可特异性精准识别靶蛋白^[10]。蛋白酶体是一个主要由 19S 和 20S 两种蛋白酶体亚基构成的庞大的多亚基组合,形成完整的 26S 结构,其中 19S 是蛋白酶体的调节部分,可识别、去折叠泛素化蛋白,并将其转移至 20S 蛋白酶体亚基进行酶切割^[11]。此外,就线粒体动态平衡而言,泛素-蛋白酶体系统参与蛋白质量控制和特定功能调节的多方面,维持线粒体完整性^[12]。泛素是一种在细胞应激反应致蛋白异常积累中发挥重要作用的小分子蛋白,根据泛素分子中赖氨酸残基结合位点分为 K6、K11、K27、K29、K33、K48、K63 共 7 种亚型,泛素链是泛素分子通过其羧基末端(C-端)甲基化的 7 种赖氨酸残基与下一个泛素分子氨基末端(N-端)甲基化的甘氨酸残基相连形成的链状结构,不同泛素链调节作用各异,K48 链是泛素化蛋白降解过程中最重要的调节因子^[5]。细胞内泛素包括泛素单体和泛素化蛋白,大多数泛素单体由泛素化蛋白在去泛素化酶作

用下降解形成;此外,真核生物细胞中 4 种泛素基因即 *Uba52*、*Uba80*、*Ubc*、*Ubb* 通过合成泛素,维持细胞内游离泛素水平。泛素动态平衡在细胞信号转导、细胞增殖和细胞周期调控中发挥重要作用。既往研究表明,应激状态时在核因子 E2 相关因子 1 和 2(Nrf1 和 Nrf2)、热休克转录因子 1(HSF1)作用下,*Ubc* 基因表达上调^[13-15];而泛素过表达时 *Ubc* 基因表达下调且二者呈负相关关系,提示细胞内存在泛素负反馈调节机制^[16]。动物模型显示,敲除小鼠 *Ubb* 和 *Ubc* 基因后分别出现神经退行性变以及不孕症和妊娠中期胚胎死亡现象,当其中一个泛素基因被破坏时,另一个泛素基因代偿性增加,导致泛素水平并不完全降低^[17-18]。一项体外研究利用 CRISPR/Cas9 系统同时敲除 HEK293T 和 HeLa 细胞 *Ubb* 和 *Ubc* 基因,发现与单基因敲除组相比,双基因敲除组细胞增殖速度减慢,蛋白酶体功能和游离泛素水平降低^[19]。

颅脑创伤后泛素-蛋白酶体系统功能障碍可使受损的大脑皮质神经元和神经胶质细胞显著表达异常泛素化蛋白,导致神经功能障碍^[20]。蝇、大鼠、小鼠等多种动物模型已经证实颅脑创伤后急性泛素化蛋白可在损伤周围脑组织中累积^[21-22]。颅脑创伤后数月仍可检测到神经元和神经胶质细胞中 K48 泛素链持续性增加,提示泛素-蛋白酶体系统在颅脑创伤后较长一段时间内处于活跃状态,游离泛素消耗的同时伴随泛素结合蛋白累积,提示蛋白调控过程障碍^[20]。E2Q1 是一种泛素结合酶,颅脑创伤模型大鼠损伤脑组织 E2Q1 水平降低且 P53 水平升高;通过 2 个针对 *E2Q1* 基因的小干扰 RNA(siRNA)对

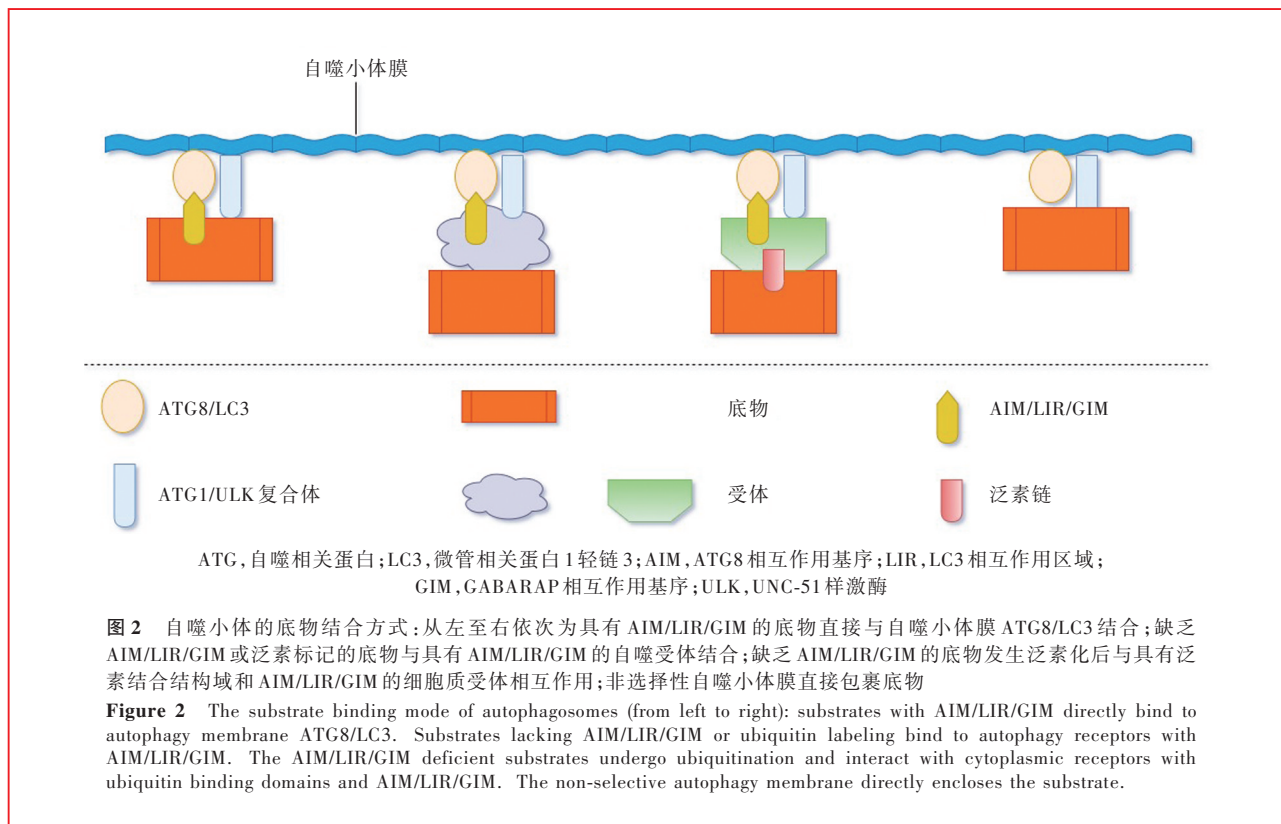
PC12 细胞进行转染并抑制 *E2Q1* 基因表达后,同样发现 P53 表达增加,并出现氧化应激状态下的神经元凋亡,推测颅脑创伤后 E2Q1 水平降低可能通过泛素-蛋白酶体途径减弱 P53 泛素化,导致 P53 过度累积和神经元凋亡^[23]。Nrf2 是一种细胞防御有害刺激的转录因子,敲除颅脑创伤模型小鼠 *Nrf2* 基因可加重脑水肿程度和异常泛素化蛋白累积,促使神经细胞凋亡,应用蛋白酶体抑制剂 MG132 后泛素化蛋白无明显变化,提示 Nrf2 参与 MG132 对泛素-蛋白酶体系统的抑制^[24]。泛素特异性酶 22(USP22)是一种去泛素化酶,小鼠胚胎干细胞(ESCs)体内体外研究均发现 USP22 可以促进神经干细胞(NSCs)增殖,并通过持续性抑制颅脑创伤后海马齿状回干细胞分化影响认知功能,但该项研究未能确认 USP22 所调节的底物,尚待进一步探究 USP22 的时间和空间调节机制及其在成人神经发生过程中减轻神经损伤和保护突触可塑性的潜力^[25]。多项流行病学调查显示,不同严重程度颅脑创伤可增加帕金森病、阿尔茨海默病等多种神经系统变性疾病的发生风险^[26]。生理状态下,泛素-蛋白酶体系统功能随年龄增长而逐渐减弱,异常蛋白降解能力亦随之下降,导致异常蛋白质累积,引起神经退行性变,颅脑创伤后泛素-蛋白酶体系统蛋白调控能力障碍同样可以导致异常蛋白质累积。然而,对颅脑创伤后受损脑组织的研究发现,泛素-蛋白酶体系统长期激活可能与预后不良密切相关,但尚待更多病例对照研究进一步证实^[27]。上述研究证实,神经系统泛素-蛋白酶体系统功能变化不仅是颅脑创伤后损伤应激的一种早期反应,而且在继发性和持续性神经损伤中发挥重要作用。

二、自噬系统与颅脑创伤

自噬包括经典自噬和非经典自噬,其中,经典自噬(亦称巨自噬)是主要自噬途径;非经典自噬则包括微自噬和分子伴侣介导的自噬两种。自噬受体与泛素化蛋白之间的相互作用构成选择性自噬的分子基础,且自噬在降解大的蛋白质聚集体方面较泛素-蛋白酶体系统更具优势^[28]。自噬过程包括启动、扩展、成熟和裂解阶段。自噬诱导因子负责启动阶段,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)是自噬的关键调节因子,其活性在细胞接受应激信号后受到抑制,随后自噬相关蛋白 13(ATG13)去磷酸化并结合 UNC-51 样激酶 1(ULK1)、ATG101、FIP200 形成 ULK1 复合体(ULK1-ATG13-ATG101-FIP200),

进而启动自噬^[29]。自噬启动后,ULK1 复合体磷酸化 Ambra1 蛋白并介导 Beclin1 - VPS34 复合体(Beclin1-VPS34-VPS15-ATG14L)形成。自噬扩展阶段,VPS34 催化产生 3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇(PIP_3)以募集效应蛋白双 FYVE 结构域蛋白 1(DFCP1),后者在自噬小体形成中具有促进自噬体膜发育作用,自噬扩展依赖 ATG12-ATG5-ATG16L 复合体和磷脂酰乙醇胺(PE)-微管相关蛋白 1 轻链 3(LC3)系统两个相互依赖的泛素样共轭体系^[30],ATG4B 将 LC3 前体裂解之后可生成胞质型 LC3(LC3-I),随后 ATG7 和 ATG3 将 LC3-I 耦联至 PE 形成膜型 LC3(LC3-II)并锚定至自噬小泡,通过募集其他膜结构促进自噬小泡扩展,从而将底物紧密包裹在细胞质中形成自噬小体^[31]。自噬小体成熟与裂解阶段,由突触融合蛋白 17(STX17)-突触相关蛋白 25(SNAP25)-囊泡相关膜蛋白 8(VAMP8)复合体和突触素同源蛋白 6(YKT6)-SNAP29-STX7 复合体与溶酶体脂质成分共同介导自噬体与溶酶体融合,其中 STX17 和 YKT6 为两种可溶性 N-乙酰马来酰亚胺敏感因子连接物复合体(SNARE)^[32],这一过程中 Mon1-Ccz1 复合体招募并激活 Ras 相关 GTP 结合蛋白 7(Rab7),调节囊泡的双向运输^[33],可使多聚蛋白和受损细胞器被溶酶体降解后输送至细胞质作为原料,当细胞在新的物质合成时被再次利用。

颅脑创伤后自噬活性增强还是抑制,以及其对神经系统的作用机制尚存一定争议:一方面,颅脑创伤后自噬可减少异常蛋白质累积,从而发挥神经保护作用^[34];另一方面,自噬过度激活可以诱导自噬性细胞死亡,引起神经细胞裂解,从而加重脑损伤^[35]。以控制性皮质撞击法构建的轻型颅脑创伤模型小鼠损伤皮质处 LC3-II 和 ATG6 水平显著升高,P62 显著降低,提示轻型颅脑创伤后自噬系统持续激活,予以自噬抑制剂氯喹降低自噬通量后,自噬被抑制^[36]。亦有研究在控制性皮质撞击法构建的颅脑创伤模型大鼠损伤周围脑组织中检测到自噬小体聚集,但自噬启动阶段标志性蛋白如 VPS34、ATG6、磷酸化 ULK1 和 ATG12-ATG5-ATG16L 复合体于模型制备后 7 天内保持恒定,而溶酶体中组织蛋白酶 D 水平于模型制备第 1 天略有下降、LC3-II 和 P62 水平升高至峰值,提示溶酶体功能障碍可能是导致自噬小体聚集的主要原因之一^[37]。最新一项动物实验发现,颅脑创伤模型小鼠神经元和小胶



质细胞中的自噬受到抑制,并诱导神经炎症反应,抑制自噬或特异性敲除必需性自噬基因 *ATG6* 可进一步加重颅脑创伤后炎症反应^[38]。桑黄素具有促进自噬、降低炎症因子和细胞凋亡水平的作用,可改善轻型颅脑创伤后记忆力损害^[39]。替拉替尼是一种实验性抗肿瘤药物,可促进颅脑创伤后自噬活性,减少脑组织含水量和神经元死亡,促进运动功能恢复^[40]。对颅脑创伤模型小鼠经鼻腔予以分泌型糖蛋白 Wnt-3 α ,可抑制自噬系统,减少神经元死亡^[41]。纤维母细胞生长因子-2(FGF-2)通过抑制自噬过程减少细胞凋亡,吸入麻醉药七氟烷通过上调 FGF-2 改善轻型颅脑创伤早期神经功能,而自噬激动剂雷帕霉素则可消除该作用^[42]。3-甲基腺嘌呤(3-MA)是临床广泛应用的自噬抑制剂,Wu 等^[43]发现,小鼠胚胎或纤维母细胞(MEF)、L929 细胞、HEK293T 细胞和 HeLa 细胞等培养液中予 3-MA 连续培养 9 小时后,细胞自噬标志物 LC3-II、P62 水平显著升高,且证实是自噬通量增加的结果,但 3-MA 对 VPS34/磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)-I 和 PI3K-III 的抑制作用有时效差异性,可持续性阻断 PI3K-I,而短暂性抑制 PI3K-III。《自噬监测方法的使用和解释指南(第 4 版)》^[44]指出,目前尚无一种单独的检测方法可以适用于各种情况,需采用多种技术监测每

种实验环境中的细胞自噬。

三、泛素-蛋白酶体系统与自噬系统的交互作用

泛素-蛋白酶体系统与自噬系统之间既相互补充又相互调节。有研究显示,自噬活性上调是一种泛素-蛋白酶体系统损伤后减少细胞内泛素-蛋白酶体系统底物累积的补偿机制,是二者关联性的重要体现^[45]。ATG8 相互作用基序(AIM)/LC3 相互作用区域(LIR)与其底物或受体的相互作用主要是由 ATG8/LC3 或 GABARAP 相互作用基序(GIM)介导(图 2),P62 是形成泛素化蛋白聚合物的主要驱动力,也是泛素-蛋白酶体系统与自噬系统相互作用的重要调节因子,其细胞内表达水平取决于转录调节和翻译后的自噬降解。作为泛素-蛋白酶体系统与自噬系统之间的重要桥梁,蛋白酶体抑制剂可以上调 P62 表达并减弱泛素化蛋白聚集所引起的毒性应激^[46]。在颅脑创伤后氧化应激、脑缺氧等多种细胞应激条件下,ULK1 可使 P62 磷酸化,从而增加与泛素的亲和力,使泛素化蛋白聚合物有效降解;同时,抑制蛋白酶体还可以激活 Nrf2 的适应性转录,促进 P62 合成^[47]。组蛋白去乙酰化酶 6(HDAC6)是另一种连接泛素-蛋白酶体系统与自噬系统的关键蛋白,不仅参与泛素化蛋白聚合物形成,还可促使其向自噬小体转运,参与自噬小体和溶酶体的结合,抑制

HDAC6 可以增强蛋白酶抑制剂细胞毒性作用,但这一作用尚待基础和临床研究进一步验证^[48]。

泛素羧基末端水解酶 L1 (UCH-L1) 功能障碍与细胞中泛素累积和自噬抑制有关联。通过反式激活蛋白 (TAT) 转导结构域与 UCH-L1 结合形成的 TAT-UCH-L1 处理颅脑创伤模型小鼠,发现 ATG6 和 LC3-II 水平降低,与自噬受到抑制相符,并可显著减少创伤后 K48 连锁泛素化蛋白聚合物在损伤脑区的聚集,促进神经细胞存活,表明 TAT-UCHL1 可增强泛素-蛋白酶体系统活性且间接减少自噬系统激活^[49]。Mi 等^[50]通过将 UCH-L1 第 152 位半胱氨酸点突变为丙氨酸以降低颅脑创伤后 UCH-L1 与活性脂质的结合能力,发现泛素化蛋白累积减少,自噬标志物 Beclin1 和 LC3-II 水平降低,异常轴突数目减少,神经细胞死亡减少,运动和认知功能改善。线粒体自噬是一种特殊的自噬,通过清除受损的线粒体以维持细胞正常功能。颅脑创伤后脑低灌注可以导致脑缺氧,使氧化磷酸化和活性氧超过阈值,并伴随大脑线粒体膜电位降低,促进线粒体损伤,激活线粒体自噬相关通路,同时与泛素-蛋白酶体系统协同介导受损线粒体的降解^[51]。氧化应激诱导的线粒体自噬可分为两个连续步骤,首先是依赖于泛素-蛋白酶体系统的线粒体外膜蛋白被选择性泛素化,促进线粒体碎片化;随后是不依赖于泛素-蛋白酶体系统的受损线粒体吞噬^[52],例如 PTEN 诱导激酶 1 (PINK1) 在正常生理状态下以低水平存在于线粒体外膜,当线粒体受损或线粒体膜电位降低时,PINK1 在线粒体外膜中累积并磷酸化,随后将一种具有泛素-蛋白连接酶活性的蛋白 Parkin 募集到线粒体膜并诱导其激活和线粒体蛋白泛素化,以及随后的自噬^[53]。分子伴侣和泛素连接酶是通过蛋白酶体途径降解错误折叠蛋白的关键,分子伴侣介导的自噬降解溶酶体中并无自噬相关基因的细胞质蛋白。DNAJ 热休克蛋白家族成员 B1 (DNAJB1) 是编码热休克蛋白 40 (HSP40) 复合体的一个亚单位,并作为一种分子伴侣。沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 可以通过去乙酰化调节 HSP70,慢病毒载体转染颅脑创伤模型小鼠使其过表达 SIRT1 后,发现其 DNAJB1 去乙酰基水平升高,并通过泛素化抑制 DNAJB1 降解,使 DNAJB1 蛋白水平显著升高,从而有效增强分子伴侣介导的自噬活性,改善神经功能,减弱星形胶质细胞的激活^[54]。

综上所述,泛素-蛋白酶体系统和自噬系统是真

核生物蛋白质质量控制的两个系统,二者既可独立发挥生物学作用,又存在密切关联。积极探索颅脑创伤后泛素-蛋白酶体系统和自噬系统及二者相互作用机制,寻找潜在治疗靶点,为早期建立颅脑创伤综合治疗方案提供重要的理论依据。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Su XZ, Yang F, Wu HH, Chen GZ. Recent advance in depression after traumatic brain injury [J]. *Zhonghua Shen Jing Yi Xue Za Zhi*, 2022, 21:721-726. [苏秀珠, 杨菲, 吴黄辉, 陈国忠. 创伤性颅脑损伤后抑郁的研究新进展 [J]. *中华神经医学杂志*, 2022, 21:721-726.]
- [2] Robinson CP. Moderate and severe traumatic brain injury [J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2021, 27:1278-1300.
- [3] Pang Q, Zheng L, Ren Z, Xu H, Guo H, Shan W, Liu R, Gu Z, Wang T. Mechanism of ferroptosis and its relationships with other types of programmed cell death: insights for potential therapeutic benefits in traumatic brain injury [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022:1274550.
- [4] Kelly JW. Pharmacologic approaches for adapting proteostasis in the secretory pathway to ameliorate protein conformational diseases [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2020, 12:a034108.
- [5] Qu J, Zou T, Lin Z. The roles of the ubiquitin-proteasome system in the endoplasmic reticulum stress pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22:1526.
- [6] Reiss Y, Gur E, Ravid T. Releasing the lockdown: an emerging role for the ubiquitin-proteasome system in the breakdown of transient protein inclusions [J]. *Biomolecules*, 2020, 10:1168.
- [7] Liu X, Yamashita T, Shang J, Shi X, Morihara R, Huang Y, Sato K, Takemoto M, Hishikawa N, Ohta Y, Abe K. Molecular switching from ubiquitin-proteasome to autophagy pathways in mice stroke model [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020, 40:214-224.
- [8] Santos-Galdiano M, González-Rodríguez P, Font-Belmonte E, Ugidos IF, Anunciabay-Soto B, Pérez-Rodríguez D, Fernández-López A. Celecoxib-dependent neuroprotection in a rat model of transient middle cerebral artery occlusion (tMCAO) involves modifications in unfolded protein response (UPR) and proteasome [J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58:1404-1417.
- [9] Filippone A, Esposito E, Mannino D, Lyssenko N, Praticò D. The contribution of altered neuronal autophagy to neurodegeneration [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 238:108178.
- [10] Kong KE, Fischer B, Meurer M, Kats I, Li Z, Rühle F, Barry JD, Kirmaier D, Chevyreva V, San Luis BJ, Costanzo M, Huber W, Andrews BJ, Boone C, Knop M, Khmelinskii A. Timer-based proteomic profiling of the ubiquitin-proteasome system reveals a substrate receptor of the GID ubiquitin ligase [J]. *Mol Cell*, 2021, 81:2460-2476.e11.
- [11] Mao Y. Structure, dynamics and function of the 26S proteasome [J]. *Subcell Biochem*, 2021, 96:1-151.
- [12] Kodroń A, Mussulini BH, Pilecka I, Chacińska A. The ubiquitin-proteasome system and its crosstalk with mitochondria as therapeutic targets in medicine [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 163:105248.
- [13] Lee D, Ryu KY. Effect of cellular ubiquitin levels on the regulation of oxidative stress response and proteasome function via Nrf1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 485:234-240.
- [14] Kim MN, Choi J, Ryu HW, Ryu KY. Disruption of

- polyubiquitin gene UbC leads to attenuated resistance against arsenite-induced toxicity in mouse embryonic fibroblasts [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1853:996-1009.
- [15] Bianchi M, Crinelli R, Arbore V, Magnani M. Induction of *ubiquitin C (UBC)* gene transcription is mediated by HSF1: role of proteotoxic and oxidative stress[J]. *FEBS Open Bio*, 2018, 8: 1471-1485.
- [16] Bianchi M, Crinelli R, Giacomini E, Carloni E, Radici L, Scarpa ES, Tasini F, Magnani M. A negative feedback mechanism links UbC gene expression to ubiquitin levels by affecting RNA splicing rather than transcription [J]. *Sci Rep*, 2019, 9:18556.
- [17] Ryu KY, Garza JC, Lu XY, Barsh GS, Kopito RR. Hypothalamic neurodegeneration and adult-onset obesity in mice lacking the *Ubb* polyubiquitin gene [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105:4016-4021.
- [18] Ryu KY, Maehr R, Gilchrist CA, Long MA, Bouley DM, Mueller B, Ploegh HL, Kopito RR. The mouse polyubiquitin gene *UbC* is essential for fetal liver development, cell-cycle progression and stress tolerance [J]. *EMBO J*, 2007, 26:2693-2706.
- [19] Park CW, Bae JS, Ryu KY. Simultaneous disruption of both polyubiquitin genes affects proteasome function and decreases cellular proliferation [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2020, 78:321-329.
- [20] Sakai K, Fukuda T, Iwadata K. Immunohistochemical analysis of the ubiquitin proteasome system and autophagy lysosome system induced after traumatic intracranial injury: association with time between the injury and death [J]. *Am J Forensic Med Pathol*, 2014, 35:38-44.
- [21] Anderson EN, Gochenaur L, Singh A, Grant R, Patel K, Watkins S, Wu JY, Pandey UB. Traumatic injury induces stress granule formation and enhances motor dysfunctions in ALS/FTD models [J]. *Hum Mol Genet*, 2018, 27:1366-1381.
- [22] Begum G, Yan HQ, Li L, Singh A, Dixon CE, Sun D. Docosahexaenoic acid reduces ER stress and abnormal protein accumulation and improves neuronal function following traumatic brain injury [J]. *J Neurosci*, 2014, 34:3743-3755.
- [23] Wan C, Chen J, Hu B, Zou H, Li A, Guo A, Jiang J. Downregulation of *UBE2Q1* is associated with neuronal apoptosis in rat brain cortex following traumatic brain injury [J]. *J Neurosci Res*, 2014, 92:1-12.
- [24] Ding H, Wang X, Wang H, Zhu L, Wang Q, Jia Y, Wei W, Zhou C, Wu H, Ding K. *Nrf2* - ARE signaling provides neuroprotection in traumatic brain injury via modulation of the ubiquitin proteasome system [J]. *Neurochem Int*, 2017, 111:32-44.
- [25] Zhang Z, Li J, Wang B, Hou C, Liu Q, Wang W, Zhao Y, Yin Q, Yang S, Zhang H, Yang X. Ubiquitin-specific protease 22 promotes neural stem cells stemness maintenance and adult hippocampal neurogenesis, contributing to cognitive recovery following traumatic brain injury [J]. *Neuroscience*, 2022, 496: 219-229.
- [26] Brett BL, Gardner RC, Godbout J, Dams-O'Connor K, Keene CD. Traumatic brain injury and risk of neurodegenerative disorder [J]. *Biol Psychiatry*, 2022, 91:498-507.
- [27] Saikumar J, Bonini NM. Synergistic effects of brain injury and aging: common mechanisms of proteostatic dysfunction [J]. *Trends Neurosci*, 2021, 44:728-740.
- [28] Vainshtein A, Grumati P. Selective autophagy by close encounters of the ubiquitin kind [J]. *Cells*, 2020, 9:2349.
- [29] Gonzalez Porras MA, Sieck GC, Mantilla CB. Impaired autophagy in motor neurons: a final common mechanism of injury and death [J]. *Physiology (Bethesda)*, 2018, 33:211-224.
- [30] Wang JT, Yu ZY, Tao YH, Liu YC, Wang YM, Guo QL, Xue JZ, Wen XH, Zhang Q, Xu XD, He CF, Xue WJ, Guo JC, Zhou HG. A novel palmitic acid hydroxy stearic acid (5 - PAHSA) plays a neuroprotective role by inhibiting phosphorylation of the m - TOR - ULK1 pathway and regulating autophagy [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2021, 27:484-496.
- [31] Li X, He S, Ma B. Autophagy and autophagy-related proteins in cancer [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19:12.
- [32] Mizushima N, Matsui T, Yamamoto H. YKT6 as a second SNARE protein of mammalian autophagosomes [J]. *Autophagy*, 2019, 15:176-177.
- [33] Hegedűs K, Takáts S, Boda A, Jipa A, Nagy P, Varga K, Kovács AL, Juhász G. The *Ccz1-Mon1-Rab7* module and *Rab5* control distinct steps of autophagy [J]. *Mol Biol Cell*, 2016, 27: 3132-3142.
- [34] Wu J, Lipinski MM. Autophagy in neurotrauma: good, bad, or dysregulated [J]. *Cells*, 2019, 8:693.
- [35] Jiang WW, Huang BS, Han Y, Deng LH, Wu LX. Sodium hydrosulfide attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury by suppressing overactivated autophagy in rats [J]. *FEBS Open Bio*, 2017, 7:1686-1695.
- [36] Zeng XJ, Li P, Ning YL, Zhao Y, Peng Y, Yang N, Zhao ZA, Chen JF, Zhou YG. Impaired autophagic flux is associated with the severity of trauma and the role of *A2AR* in brain cells after traumatic brain injury [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9:252.
- [37] Quan X, Song L, Zheng X, Liu S, Ding H, Li S, Xu G, Li X, Liu L. Reduction of autophagosome overload attenuates neuronal cell death after traumatic brain injury [J]. *Neuroscience*, 2021, 460:107-119.
- [38] Hegdekar N, Sarkar C, Bustos S, Ritzel RM, Hanscom M, Ravishankar P, Philkana D, Wu J, Loane DJ, Lipinski MM. Inhibition of autophagy in microglia and macrophages exacerbates innate immune responses and worsens brain injury outcomes [J]. *Autophagy*, 2023, 19:2026-2044.
- [39] El-Gazar AA, Soubh AA, Mohamed EA, Awad AS, El-Abhar HS. Morin post-treatment confers neuroprotection in a novel rat model of mild repetitive traumatic brain injury by targeting dementia markers, *APOE*, autophagy and *Wnt/β* - catenin signaling pathway [J]. *Brain Res*, 2019, 1717:104-116.
- [40] Ma L, Li Z, Liu Z, Li M, Sui D, Liu Y, Shao W, Wang B, Liu P, Li G. *17AAG* improves histological and functional outcomes in a rat CCI model through autophagy activation and apoptosis attenuation [J]. *Neurosci Lett*, 2015, 599:1-6.
- [41] Zhang JY, Lee JH, Gu X, Wei ZZ, Harris MJ, Yu SP, Wei L. Intranasally delivered *Wnt3a* improves functional recovery after traumatic brain injury by modulating autophagic, apoptotic, and regenerative pathways in the mouse brain [J]. *J Neurotrauma*, 2018, 35:802-813.
- [42] Wang Z, Wang Z, Wang A, Li J, Wang J, Yuan J, Wei X, Xing F, Zhang W, Xing N. The neuroprotective mechanism of sevoflurane in rats with traumatic brain injury via *FGF2* [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19:51.
- [43] Wu YT, Tan HL, Shui G, Bauvy C, Huang Q, Wenk MR, Ong CN, Codogno P, Shen HM. Dual role of 3 - methyladenine in modulation of autophagy via different temporal patterns of inhibition on class I and III phosphoinositide 3-kinase [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285:10850-108561.
- [44] Klionsky DJ, Abdel-Aziz AK, Abdelfatah S. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (4th edition) [J]. *Autophagy*, 2021, 17:1-382.
- [45] Pohl C, Dikic I. Cellular quality control by the ubiquitin - proteasome system and autophagy [J]. *Science*, 2019, 366:818-

- 822.
- [46] Kumar AV, Mills J, Lapierre LR. Selective autophagy receptor p62/SQSTM1: a pivotal player in stress and aging [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10:793328.
- [47] Dikic I, Elazar Z. Mechanism and medical implications of mammalian autophagy[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19:349-364.
- [48] Kulka LAM, Fangmann PV, Panfilova D, Olzscha H. Impact of HDAC inhibitors on protein quality control systems: consequences for precision medicine in malignant disease [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:425.
- [49] Liu H, Rose ME, Ma X, Culver S, Dixon CE, Graham SH. In vivo transduction of neurons with TAT-UCH-L1 protects brain against controlled cortical impact injury [J]. *PLoS One*, 2017, 12:e0178049.
- [50] Mi Z, Liu H, Rose ME, Ma J, Reay DP, Ma X, Henchir JJ, Dixon CE, Graham SH. Mutation of a ubiquitin carboxy terminal hydrolase L1 lipid binding site alleviates cell death, axonal injury, and behavioral deficits after traumatic brain injury in mice[J]. *Neuroscience*, 2021, 475:127-136.
- [51] Jain V, Choudhary J, Pandit R. Blood pressure target in acute brain injury[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2019, 23(Suppl 2):S136-S139.
- [52] Sulkshane P, Ram J, Thakur A, Reis N, Kleinfeld O, Glickman MH. Ubiquitination and receptor-mediated mitophagy converge to eliminate oxidation-damaged mitochondria during hypoxia[J]. *Redox Biol*, 2021, 45:102047.
- [53] Bandaru LJM, Ayyalasomayajula N, Murumulla L, Dixit PK, Challa S. Defective mitophagy and induction of apoptosis by the depleted levels of PINK1 and Parkin in Pb and β -amyloid peptide induced toxicity [J]. *Toxicol Mech Methods*, 2022, 32: 559-568.
- [54] Zhang Z, Zhang X, Wu X, Zhang Y, Lu J, Li D. Sirt1 attenuates astrocyte activation via modulating Dnajb1 and chaperone-mediated autophagy after closed head injury [J]. *Cereb Cortex*, 2022, 32:5191-5205.

(收稿日期:2023-07-02)

(本文编辑:柏钰)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(四)

- 热休克蛋白 40 heat shock protein 40(HSP40)
- DNAJ 热休克蛋白家族成员 B1
DNAJ heat shock protein family member B1(DNAJB1)
- 热休克蛋白 70-羧基末端相互作用蛋白
carboxyl terminus of HSP70-interacting protein(CHIP)
- 热休克转录因子 1 heat shock transcription factor 1(HSF1)
- 认知行为疗法 cognitive behavioral therapy(CBT)
- 乳头体角 mammillary body angle(MBA)
- 乳头状型颅咽管瘤 papillary craniopharyngioma(PCP)
- 三碘甲状腺原氨酸 tri-iodothyronine(T_3)
- 3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇
phosphatidylinositol 3, 4, 5-triphosphate(PIP3)
- 摄动复杂性指数 perturbation complexity index(PCI)
- 深静脉血栓 deep venous thrombosis(DVT)
- 神经干细胞 neural stem cells(NSCs)
- 神经丝蛋白 neurofilament protein(NFP)
- 神经丝轻链 neurofilament light chain(NFL)
- 神经丝中链 neurofilament middle chain(NfM)
- 神经丝重链 neurofilament heavy chain(NfH)
- 神经元特异性烯醇化酶 neuron-specific enolase(NSE)
- 肾素-血管紧张素系统 renin-angiotensin system(RAS)
- 失匹配负波 mismatch negativity(MMN)
- 事件相关电位 event-related potential(ERP)
- 视觉诱发电位 visual-evoked potential(VEP)
- 视频脑电图 video electroencephalography(VEEG)
- 受试者工作特征曲线
receiver operating characteristic curve(ROC 曲线)
- 双 FYVE 结构域蛋白 1
double FYVE-containing protein 1(DFCP1)
- 水通道蛋白 4 aquaporin 4(AQP4)
- 丝裂原激活蛋白激酶
mitogen-activated protein kinase(MAPK)
- 酸性磷酸酶 acid phosphatase(ACP)
- 髓鞘碱性蛋白 myelin basic protein(MBP)
- 髓鞘少突胶质细胞糖蛋白
myelin oligodendrocyte glycoprotein(MOG)
- 髓样分化因子 88 myeloid differentiation factor 88(MyD88)
- 体感诱发电位 somatosensory-evoked potential(SEP)
- 同型半胱氨酸 homocysteine(Hcy)
- 突触相关蛋白 25
synaptosomal-associated protein 25(SNAP25)
- 晚期糖基化终末产物受体
receptor for advanced glycation end product(RAGE)
- 晚期阳性电位 late positive potential(LPP)
- 威塞克斯头部损伤矩阵量表
Wessex Head Injury Matrix(WHIM)
- 微管相关蛋白 1 轻链 3
microtubule-associated protein 1 light chain 3(LC3)
- β 2 微球蛋白 β 2-microglobulin(β 2-MG)
- 微小 RNA microRNA(miRNA)
- 微意识状态 minimally conscious state(MCS)
- 未折叠蛋白反应 unfolded protein response(UPR)
- 细胞程序性死亡蛋白 1
programmed cell death protein 1(PD1)
- 细胞程序性死亡蛋白配体 1
programmed cell death protein ligand 1(PDL1)