

认知功能障碍中泛素蛋白酶体通路的作用

白银宝 刘友胜 金山

010050 呼和浩特, 内蒙古医科大学附属医院普外科

通信作者: 金山, Email: jinshangood@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.08.017

【摘要】 众多信号转导通路功能稳定是保持正常认知的生物学基础, 其中, 泛素蛋白酶体通路(UPP)功能障碍会导致蛋白质降解出现障碍, 神经元稳定性遭到破坏, 出现神经元变性坏死。现通过介绍突触可塑性中起关键作用的分子与 UPP 的相互关系, 阐述认知功能障碍中 UPP 的作用机制。

【关键词】 认知功能; 泛素蛋白酶体通路; 突触可塑性; 蛋白质降解; 综述

基金项目: 国家自然科学基金项目(81460157); 内蒙古自治区“草原英才”工程

Function of ubiquitin proteasome pathway in cognitive impairment Bai Yinbao, Liu Yousheng, Jin Shan
General Surgery Department, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China
Corresponding author: Jin Shan, Email: jinshangood@163.com

【Abstract】 The functional stability of many signal transduction pathways is the biological basis for maintaining normal cognitive function. Ubiquitin proteasome pathway (UPP) dysfunction will lead to protein degradation disorder, neuronal stability destruction, and neuronal degeneration and necrosis. In this paper, the mechanism of UPP in cognitive impairment is illustrated, through introducing the relationship between the key molecules in synaptic plasticity and UPP.

【Key words】 Cognitive function; Ubiquitin proteasome pathway; Synaptic plasticity; Protein degradation; Review

Fund Programs: National Natural Science Foundation of China(81460157); Grassland Talents Project of the Inner Mongolia Autonomous Region

认知功能包括注意、知觉、记忆、思维、语言等。记忆是产生认知能力的基础, 认知功能障碍主要表现为记忆力的损害。认知功能减退成为全球老年人的主要健康问题, 老年人认知功能减退往往表现为轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)^[1]。65 岁以上普通人群中 10%~20% 患有 MCI, 风险随着年龄增长而增加, 每年有 5%~10% 的 MCI 患者发展为痴呆症, 而正常人群为 1%~2%^[2]。阿尔茨海默病(AD)^[3]、帕金森病(PD)^[4]、亨廷顿舞蹈病^[5]、

甲状腺功能异常^[6]等疾病都有不同程度的认知功能障碍。据 WHO 统计, 全世界约有 4 700 万人患有认知功能障碍, 估计到 2030 年将增加到近 7 500 万, 到 2050 年增加到约 1.32 亿^[7]。引起认知功能障碍的危险因素主要分为社会人口学危险因素和临床危险因素^[8]。社会人口学危险因素包括年龄、性别、教育程度、种族、婚姻状况、地理区域和居住地; 临床危险因素包括高血压病、内分泌紊乱、卒中、高胆固醇血症、精神问题等。众多信号转导通路功能稳

[50] Thibaudeau E, Cellard C, Reeder C, et al. Improving Theory of Mind in Schizophrenia by Targeting Cognition and Metacognition with Computerized Cognitive Remediation: A Multiple Case Study[J]. Schizophr Res Treatment, 2017, 2017: 7203871. DOI: 10.1155/2017/7203871.

[51] Lahera G, Benito A, Montes JM, et al. Social cognition and interaction training (SCIT) for outpatients with bipolar disorder[J]. J Affect Disord, 2013, 146(1): 132-136. DOI: 10.1016/j.jad.2012.06.032.

[52] Henderson AR. The impact of social cognition training on recovery from psychosis[J]. Curr Opin Psychiatry, 2013, 26(5):

429-432. DOI: 10.1097/YCO.0b013e3283642cf1.

[53] Kurtz MM, Richardson CL. Social cognitive training for schizophrenia: a meta-analytic investigation of controlled research[J]. Schizophr Bull, 2012, 38(5): 1092-1104. DOI: 10.1093/schbul/sbr036.

[54] Varga E, Endre S, Bugya T, et al. Community-Based Psychosocial Treatment Has an Impact on Social Processing and Functional Outcome in Schizophrenia[J]. Front Psychiatry, 2018, 9: 247. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00247.

(收稿日期: 2018-05-20)

(本文编辑: 戚红丹)

定是保持正常认知的生物学基础,如泛素-蛋白酶体通路(ubiquitin-proteasome pathway, UPP)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, m-TOR)、环磷酸腺苷(cAMP)/蛋白激酶A(PKA)、N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)等信号通路^[9-11]。其中UPP对认知功能的影响越来越受重视。学习记忆的神经学特征为中枢神经系统的突触可塑性。突触可塑性的持久,形式的发展过程与认知功能密切相关。长时程增强(long-term potentiation, LTP)和长时程抑制(long-term depression, LTD)是突触可塑性的两种形式,也是研究学习和记忆的重要细胞模型,是神经科学研究中最活跃的领域之一。很多年来一直着重研究蛋白质合成在长期突触可塑性中的作用,直到20世纪90年代开始的研究才发现长期突触可塑性中调节蛋白质水解的作用,揭示了UPP在认知功能障碍中的作用机制。

一、UPP概述

UPP由泛素(ubiquitin, Ub)、泛素激活酶(E1)、泛素结合酶(E2)、泛素连接酶(E3)和蛋白酶体以及去泛素化酶(DUBs)构成。细胞内约80%的蛋白质被UPP降解,是最重要的蛋白质翻译后修饰过程。首先在ATP的作用下,Ub-C末端甘氨酸(Gly)残基被活化,形成Ub-腺苷酸复合物, E1通过半胱氨酸残基与Ub-C末端活化的甘氨酸残基形成高能硫酯键,随后通过转酰基的作用下,将活化的泛素转移至E2,在E1和E2酶物理相互作用的反应中产生相似的硫酯反应,随后通过E3使Ub-C末端与靶蛋白赖氨酸的 ϵ 氨基形成异肽键,促进活化的泛素从E2酶到靶蛋白的转移, E3为泛素结合反应提供特异性的步骤。已泛素化的蛋白质进入26S蛋白酶体降解成多肽或氨基酸再重复利用^[12]。蛋白质的泛素化是一种可逆的过程,可以被DUBs逆转,继而将泛素从靶蛋白上水解下来再循环利用。UPP通过控制关键蛋白的水平,调节几乎所有的细胞活动,如细胞周期增殖和细胞分化、细胞凋亡、转录、信号转导、细胞表面受体的调节以及内质网中的蛋白质质量控制^[13]。影响UPP的因素有很多,比如氧化应激、突变、细胞分化、细胞营养供应、甲状腺功能、蛋白酶体抑制剂等^[14]。UPP功能障碍导致受累区细胞内形成蛋白聚集体,错误折叠或聚集蛋白降解出现障碍,神经元内稳态定性遭到破坏,出现神经元变性坏死^[15]。在神经系统中UPP通过调节突触可塑性中起关键作用的分子而发挥重要的生物学功能。

二、UPP的作用

1. PKA与UPP: PKA调节神经元的多种关键功能,包括神经元兴奋性、蛋白质运输、蛋白质降解、

基因转录和突触可塑性。信号转导分子cAMP依赖性PKA由两个催化亚基C和两个调节亚基R构成。当细胞中cAMP水平升高时,cAMP与PKA的R亚基结合,导致它们发生构象变化,释放活性催化亚基C并磷酸化其底物。将PKA的催化亚基C直接注入感觉神经元,发现足以增强感觉神经元和运动神经元之间突触连接处神经递质的释放。有关海兔长时程易化(long-term facilitation, LTF)生化机制的研究表明,PKA在cAMP基线浓度下持续激活,这种激活是由于PKA的调节亚基R的选择性丢失,而催化亚基C没有任何变化,并确定R亚基是泛素蛋白酶体系统的底物^[16]。在感觉运动元突触处,注射蛋白酶体特异性抑制剂乳胞素(lactacystin)后阻断了LTF^[17]。由于R基因抑制PKA的C亚基活性,结果证明UPP通过去除对长期记忆形成的抑制性约束而发挥重要作用。Lopez-Salon等^[18]证实注射乳胞素到大鼠海马CA1区可导致逆行性遗忘;他们还表明训练4h后海马体中总泛素化水平增加。这些结果与在长期记忆形成中一些关键抑制蛋白减少由UPP介导的观点一致。

2. 转录因子与UPP: cAMP反应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)是转录过程中非常重要的转录因子,CREB基因编码CREB1a激活剂和CREB1b阻遏物。转录调控模式代表了长期突触变化和记忆形成的分子特征,也是长期突触可塑性和长期记忆形成的分子必需品。CREB被认为是培养的海马神经元中蛋白酶体活性的下游影响因子^[19]。在海兔神经元中,阻遏物CREB1b通过UPP降解,而激活物CREB1a与阻遏物相比是稳定的^[20]。Dong等^[21]研究确定,泛素蛋白酶体抑制剂 β -内酯施用至海马切片可防止CREB阻遏物ATF4的降解。采用5-羟色胺(5-HT)刺激后,蛋白激酶C(PKC)被激活,导致泛素化和CREB降解增强。因此,通过PKC对CREB阻遏蛋白的蛋白水解的调节,可能对于确定诱导长期促进过程中CREB介导的基因表达是否向下游发展至关重要。

3. 突触后致密物质与UPP: 受体的丰度主要集中在突触后致密区(PDZ),这是一种高度组织化的蛋白质网络。突触后致密物质95(PSD-95)是一种膜结合鸟苷酸激酶,通过棕榈酰化直接与突触后膜相连,是PDZ中最主要的支架蛋白,可调节受体的定位和信号传导,是突触强度的有效调节剂。Colledge等^[22]通过体外泛素化测定显示PSD-95与E3连接酶Mdm2相互作用并被泛素化。Ehlers^[19]研究证明慢性刺激或抑制培养的海马神经元导致突触后蛋白质组成的动态变化,发现这些变化主要受多聚泛素化的增加或

减少以及蛋白酶体依赖性降解的调节。NMDA 单独诱导 PSD-95 总蛋白的丢失,为了检测蛋白酶体是否参与此过程,在 NMDA 刺激之前用细胞渗透性蛋白酶体抑制剂 MG132 处理原代海马神经元培养物,结果显示 MG132 可完全阻断这种作用。在结构上蛋白酶体抑制剂乳胞素也可阻断 NMDA 诱导的 PSD-95 的降解。所以在 NMDA 刺激后,泛素化的 PSD-95 被 26S 蛋白酶体降解^[22]。以上研究均表明 UPP 调节突触后致密物,在突触可塑性中起关键作用。

4. 轴突的生长发育与 UPP: 细胞骨架由微管、微丝及中间纤维组成的体系。他们共同作用以指导和支持轴突和树突的生长和分化。Tau 是含量最高的微管相关蛋白,由 tau 蛋白交联的微管束具有多种神经功能,包括保持轴突的机械完整性,促进轴突生长和促进物质运输,维持细胞骨架的稳定性。磷酸化的 tau 与 Hsc70 结合形成的复合物可能是 E3 连接酶 CHIP 的底物^[23]。Tau 降解被乳胞素阻断,并且被十二烷基硫酸钠(SDS)增强,表明 tau 是泛素蛋白酶体系统的关键底物。在 UPP 功能障碍时由于 tau 蛋白错误折叠,过度磷酸化和聚集而未被及时降解,出现神经系统障碍性疾病,统称为 Tau 蛋白病。肌动蛋白有两种亚型,β 和 γ 肌动蛋白。γ 肌动蛋白水平受 E3 泛素连接酶 TRIM3 调节^[24]。TRIM3 调节突触 γ 肌动蛋白周转和肌动蛋白丝稳定性。

生长相关蛋白-43(GAP-43)是一种突触前蛋白,在轴突生长发育、再生和调节突触形成中起关键作用。成熟神经元中的 GAP-43 基因表达对学习和建立新记忆至关重要。敲除该基因的小鼠表现出海马结构异常和空间学习能力受损^[25]。有学者^[26]研究了转染的 NIH 3T3 细胞和神经元培养物中 GAP-43 的降解,发现乳胞素和 MG132 增加细胞的 GAP-43 水平,导致该蛋白质的多聚泛素化形式在转染的细胞中积累。由此可知 GAP-43 是 UPP 的基板。

5. 神经递质及受体与 UPP: 乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)是中枢神经系统中必需的兴奋性神经递质,ACh 可改变神经元兴奋性,影响突触传递,诱导突触可塑性并协调神经元组的激发,在注意力、学习与记忆中起重要作用。有学者^[27]用不同剂量的乳胞素处理培养的胆碱能细胞,发现低剂量的乳胞素足以诱导细胞凋亡,干扰线粒体膜电位,并引起氧化应激。尽管多聚泛素化蛋白在高剂量时显著增加,但细胞的损害并没有相应的增加,结果表明胆碱能细胞对 UPP 功能障碍极其敏感,其通过线粒体功能障碍和氧化应激发挥毒性作用,而不是多聚泛素化蛋白质的积累。存在于质膜上的神经元烟碱乙酰胆碱受体(nAChR)的数量影响生理条件和疾病中的胆碱

能功能,nAChR 活性可影响神经发生、细胞迁移和分化以及突触发生,了解 nAChR 水平的调节过程有助于确定神经系统疾病的生理病理机制。Rezvani 等^[28]研究结果表明 UPP 在内质网相关蛋白降解(ERAD)水平上调节 α3, β2 和 β4 nAChR 亚基的更新,并且泛素化是降解所必需的。选择性蛋白酶体抑制剂 PS-341 提高了 nAChR 亚基的总量和泛素化水平。通过 PS-341 暴露不能被蛋白酶体降解的泛素化 nAChR 可以通过去泛素化“再循环”并免除降解作用,进而受体水平增加。

γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric acid, GABA)是神经系统内重要的抑制性神经递质,通过抑制局部信号传导,有效促进突触的收缩和消除。蛋白酶体抑制剂阻止内化的 GABAA 受体的降解^[29]。GABAA 受体是通常由 2 个 α 亚基、2 个 β 亚基和 1 个 γ 亚基组成的异五聚蛋白质。在大脑中,GABAA 的 β 亚基受体是 β2 或 β3,泛素化位点为受体的 β3 亚基。活性阻断减少含 β3 的 GABAA 受体的插入,但不包含不能被泛素化的突变体 β3 的受体^[30]。Bedford 等^[31]研究表明,与泛素高度同源性的泛素样蛋白 plic-1 调控 GABAA 受体细胞表面数目和亚单位稳定性,说明 UPP 与该蛋白有相关。蛋白酶体通过 ERAD 机械的数量决定细胞表面 GABAB 受体的降解介导神经抑制。蛋白酶体降解 GABAB 受体需要蛋白酶体 AAA-ATPase Rpt6^[32],该蛋白酶体缺乏或 ATPase 活性的突变阻止 GABAB 受体降解,减弱 Rtp6 与 GABAB 受体之间的相互作用,导致 GABAB 受体的细胞表面表达增加。

α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(AMPA)是负责脑中兴奋性神经传递的离子型谷氨酸受体。如果突触后 AMPAR 被阻断,则可以影响 LTP 和 LTD 以及空间信息的学习。UPP 直接或间接调节突触功能的许多方面,例如在秀丽隐杆线虫中,GluR1 亚基被泛素化后被蛋白酶体降解^[33]。AMPA 受到 E3 连接酶 Nedd4 的泛素化作用,从而导致在细胞表面受体表达的减少和抑制性突触传递^[34]。USP46 是在体内和体外特异性去泛素化 AMPAR 的酶。USP46 过量表达导致 AMPAR 泛素化减少,而小干扰 RNA(siRNA) 或短发夹 RNA(shRNA) 对 USP46 的敲低可导致 AMPAR 泛素化的显著增加。表明泛素化促进 AMPAR 降解,抑制 USP46 的去泛素化,减弱降解作用并延长了 AMPAR 的半衰期^[35]。PSD-95 的泛素化对于 AMPAR 内吞作用是必需的,阻止 PSD-95 泛素化的因素会影响 NMDA 诱导的 AMPA 受体胞吞作用^[28]。

6. 甲状腺激素与 UPP: 甲状腺激素(thyroid

hormones, TH)与脑内学习、记忆及脑的突触可塑性相关基因、蛋白的表达密不可分^[36]。另外,TH对神经生长,尤其是记忆相关脑区的神经生长有重要的作用,是维持正常认知功能的重要条件^[37]。过量的甲状腺激素可能产生氧化应激损害,导致神经元破坏和凋亡,而神经元凋亡是认知功能损害的物质基础^[38]。Dace等^[39]确定三碘甲状腺原氨酸(T3)通过UPP诱导甲状腺激素受体(TR)的快速降解。T3的结合诱导TR同工体TR α 1和TR β 1结构重组。结构重组可以促进泛素化TR与蛋白酶体的对接并促进易位,解折叠或底物与蛋白酶体相互作用^[40]。脱碘酶通过影响细胞内T3水平从而影响细胞特异性基因表达,在甲状腺激素稳态、发育、生长和代谢控制中发挥作用。当用蛋白酶体阻断剂MG-132处理II型脱碘酶(D2)后阻止D2的损失和延长半衰期,证实了蛋白酶体系统的参与^[41]。甲状腺衰老相关的转录组学变化与线粒体和蛋白酶体功能障碍,分化丧失和自身免疫过程的激活有联系^[42]。Budny等^[43]研究证明蛋白酶体相关基因的突变与甲状腺偏侧缺如症有关。LMP2是一种免疫蛋白酶体亚基,参与了桥本甲状腺炎小鼠模型中甲状腺功能减退症的产生,在人类肿瘤细胞病变中也有表达^[44]。泛素连接酶WSB-1调节TH激活和甲状旁腺激素相关肽(parathyroid hormone related peptide, PTHrP)的分泌^[45]。TH在脑内通过细胞质或细胞器膜而介导激活UPP,TH的改变会引起UPP功能障碍^[36]。

综上所述,现有证据进一步支持了局部蛋白质降解在突触可塑性的重要性。虽然神经元不同部位的蛋白酶体存在差异调节,但这种调节的机制尚未完全确定。在未来几年里,可能会看到许多关于UPP在突触可塑性和神经系统功能中的作用的新发现,预期将UPP缺陷与神经退行性疾病中观察到的突触功能障碍联系起来。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 资料收集为白银宝、刘友胜;综述撰写为白银宝,金山审校

参 考 文 献

- [1] Schmitter-Edgecombe M, Woo E, Greeley DR. Characterizing multiple memory deficits and their relation to everyday functioning in individuals with mild cognitive impairment [J]. *Neuropsychology*, 2009, 23(2): 168-177. DOI: 10.1037/a0014186.
- [2] Petersen RC. Clinical practice. Mild cognitive impairment [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(23): 2227-2234. DOI: 10.1056/NEJMc0910237.
- [3] Nelson PT, Alafuzoff I, Bigio EH, et al. Correlation of Alzheimer disease neuropathologic changes with cognitive status: a review of the literature [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2012, 71(5): 362-381. DOI: 10.1097/NEN.0b013e31825018f7.
- [4] Aarsland D, Creese B, Politis M, et al. Cognitive decline in Parkinson disease [J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(4): 217-231. DOI: 10.1038/nrneuro.2017.27.
- [5] Finkbeiner S. Huntington's Disease [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2011, 3(6). DOI: 10.1101/cshperspect.a007476.
- [6] Moon JH. Endocrine Risk Factors for Cognitive Impairment [J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2016, 31(2): 185-192. DOI: 10.3803/EnM.2016.31.2.185.
- [7] Wallin A, Kettunen P, Johansson PM, et al. Cognitive medicine—a new approach in health care science [J]. *BMC Psychiatry*, 2018, 18(1): 42. DOI: 10.1186/s12888-018-1615-0.
- [8] Jutkowitz E, MacLehose RF, Gaugler JE, et al. Risk Factors Associated With Cognitive, Functional, and Behavioral Trajectories of Newly Diagnosed Dementia Patients [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2017, 72(2): 251-258. DOI: 10.1093/gerona/glw079.
- [9] Puighermanal E, Busquets-Garcia A, Maldonado R, et al. Cellular and intracellular mechanisms involved in the cognitive impairment of cannabinoids [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2012, 367(1607): 3254-3263. DOI: 10.1098/rstb.2011.0384.
- [10] Troca-Marín JA, Alves-Sampaio A, Montesinos ML. Deregulated mTOR-mediated translation in intellectual disability [J]. *Prog Neurobiol*, 2012, 96(2): 268-282. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2012.01.005.
- [11] Ménard C, Quirion R. Successful cognitive aging in rats: a role for mGluR5 glutamate receptors, homer 1 proteins and downstream signaling pathways [J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e28666. DOI: 10.1371/journal.pone.0028666.
- [12] Kleiger G, Mayor T. Perilous journey: a tour of the ubiquitin-proteasome system [J]. *Trends Cell Biol*, 2014, 24(6): 352-359. DOI: 10.1016/j.tcb.2013.12.003.
- [13] Staszczak M. Ubiquitin-proteasome pathway as a target for therapeutic strategies [J]. *Postepy Biochem*, 2017, 63(4): 287-303.
- [14] Ben-Nissan G, Sharon M. Regulating the 20S proteasome ubiquitin-independent degradation pathway [J]. *Biomolecules*, 2014, 4(3): 862-884. DOI: 10.3390/biom4030862.
- [15] Hegde AN. The ubiquitin-proteasome pathway and synaptic plasticity [J]. *Learn Mem*, 2010, 17(7): 314-327. DOI: 10.1101/lm.1504010.
- [16] Huang H, Wang H, Figueiredo-Pereira ME. Regulating the ubiquitin/proteasome pathway via cAMP-signaling: neuroprotective potential [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2013, 67(1): 55-66. DOI: 10.1007/s12013-013-9628-2.
- [17] Fioravante D, Liu RY, Byrne JH. The ubiquitin-proteasome system is necessary for long-term synaptic depression in Aplysia [J]. *J Neurosci*, 2008, 28(41): 10245-10256. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2139-08.2008.
- [18] Lopez-Salon M, Alonso M, Vianna MR, et al. The ubiquitin-proteasome cascade is required for mammalian long-term memory formation [J]. *Eur J Neurosci*, 2001, 14(11): 1820-1826.
- [19] Ehlers MD. Activity level controls postsynaptic composition and signaling via the ubiquitin-proteasome system [J]. *Nat Neurosci*, 2003, 6(3): 231-242. DOI: 10.1038/nn1013.
- [20] Upadhyya SC, Smith TK, Hegde AN. Ubiquitin-proteasome-mediated CREB repressor degradation during induction of long-

- term facilitation[J]. *J Neurochem*, 2004, 91(1): 210-219. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2004.02707.x.
- [21] Dong C, Upadhy SC, Ding L, et al. Proteasome inhibition enhances the induction and impairs the maintenance of late-phase long-term potentiation[J]. *Learn Mem*, 2008, 15(5): 335-347. DOI: 10.1101/lm.984508.
- [22] Colledge M, Snyder EM, Crozier RA, et al. Ubiquitination regulates PSD-95 degradation and AMPA receptor surface expression[J]. *Neuron*, 2003, 40(3): 595-607.
- [23] Soss SE, Rose KL, Hill S, et al. Biochemical and Proteomic Analysis of Ubiquitination of Hsc70 and Hsp70 by the E3 Ligase CHIP[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0128240. DOI: 10.1371/journal.pone.0128240.
- [24] Schreiber J, Végh MJ, Dawitz J, et al. Ubiquitin ligase TRIM3 controls hippocampal plasticity and learning by regulating synaptic γ -actin levels[J]. *J Cell Biol*, 2015, 211(3): 569-586. DOI: 10.1083/jcb.201506048.
- [25] Zaccaria KJ, Lagace DC, Eisch AJ, et al. Resistance to change and vulnerability to stress: autistic-like features of GAP43-deficient mice[J]. *Genes Brain Behav*, 2010, 9(8): 985-996. DOI: 10.1111/j.1601-183X.2010.00638.x.
- [26] De Moliner KL, Wolfson ML, Perrone BN, et al. Growth-associated protein-43 is degraded via the ubiquitin-proteasome system[J]. *J Neurosci Res*, 2005, 79(5): 652-660. DOI: 10.1002/jnr.20388.
- [27] Zhou HY, Tan YY, Wang ZQ, et al. Proteasome inhibitor lactacystin induces cholinergic degeneration[J]. *Can J Neurol Sci*, 2010, 37(2): 229-234.
- [28] Rezvani K, Teng Y, De Biasi M. The ubiquitin-proteasome system regulates the stability of neuronal nicotinic acetylcholine receptors[J]. *J Mol Neurosci*, 2010, 40(1/2): 177-184. DOI: 10.1007/s12031-009-9272-x.
- [29] Saliba RS, Michels G, Jacob TC, et al. Activity-dependent ubiquitination of GABA(A) receptors regulates their accumulation at synaptic sites[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(48): 13341-13351. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3277-07.2007.
- [30] Rudolph U, Möhler H. GABA-based therapeutic approaches: GABAA receptor subtype functions[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2006, 6(1): 18-23. DOI: 10.1016/j.coph.2005.10.003.
- [31] Bedford FK, Kittler JT, Muller E, et al. GABA(A) receptor cell surface number and subunit stability are regulated by the ubiquitin-like protein Plic-1[J]. *Nat Neurosci*, 2001, 4(9): 908-916. DOI: 10.1038/nn0901-908.
- [32] Zemoura K, Benke D. Proteasomal degradation of γ -aminobutyric acid B receptors is mediated by the interaction of the GABAB2 C terminus with the proteasomal ATPase Rtp6 and regulated by neuronal activity[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(11): 7738-7746. DOI: 10.1074/jbc.M113.541987.
- [33] Burbea M, Dreier L, Dittman JS, et al. Ubiquitin and AP180 regulate the abundance of GLR-1 glutamate receptors at postsynaptic elements in *C. elegans*[J]. *Neuron*, 2002, 35(1): 107-120.
- [34] Lin A, Hou Q, Jarzylo L, et al. Nedd4-mediated AMPA receptor ubiquitination regulates receptor turnover and trafficking[J]. *J Neurochem*, 2011, 119(1): 27-39. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2011.07221.x.
- [35] Huo Y, Khatri N, Hou Q, et al. The deubiquitinating enzyme USP46 regulates AMPA receptor ubiquitination and trafficking[J]. *J Neurochem*, 2015, 134(6): 1067-1080. DOI: 10.1111/jnc.13194.
- [36] Davis PJ, Zhou M, Davis FB, et al. Mini-review: Cell surface receptor for thyroid hormone and nongenomic regulation of ion fluxes in excitable cells[J]. *Physiol Behav*, 2010, 99(2): 237-239. DOI: 10.1016/j.physbeh.2009.02.015.
- [37] Bauer M, Silverman DH, Schlagenhauf F, et al. Brain glucose metabolism in hypothyroidism: a positron emission tomography study before and after thyroid hormone replacement therapy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(8): 2922-2929. DOI: 10.1210/jc.2008-2235.
- [38] Davis JD, Podolanczuk A, Donahue JE, et al. Thyroid hormone levels in the prefrontal cortex of post-mortem brains of Alzheimer's disease patients[J]. *Curr Aging Sci*, 2008, 1(3): 175-181.
- [39] Dace A, Zhao L, Park KS, et al. Hormone binding induces rapid proteasome-mediated degradation of thyroid hormone receptors[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(16): 8985-8990. DOI: 10.1073/pnas.160257997.
- [40] Baxter JD, Goede P, Apriletti JW, et al. Structure-based design and synthesis of a thyroid hormone receptor (TR) antagonist[J]. *Endocrinology*, 2002, 143(2): 517-524. DOI: 10.1210/endo.143.2.8617.
- [41] Steinsapir J, Harney J, Larsen PR. Type 2 iodothyronine deiodinase in rat pituitary tumor cells is inactivated in proteasomes[J]. *J Clin Invest*, 1998, 102(11): 1895-1899. DOI: 10.1172/JCI4672.
- [42] Cho BA, Yoo SK, Song YS, et al. Transcriptome Network Analysis Reveals Aging-Related Mitochondrial and Proteasomal Dysfunction and Immune Activation in Human Thyroid[J]. *Thyroid*, 2018, 28(5): 656-666. DOI: 10.1089/thy.2017.0359.
- [43] Budny B, Szczepanek-Parulska E, Zemojtel T, et al. Mutations in proteasome-related genes are associated with thyroid hemiagenesis[J]. *Endocrine*, 2017, 56(2): 279-285. DOI: 10.1007/s12020-017-1287-4.
- [44] Kimura HJ, Chen CY, Tzou SC, et al. Immunoproteasome overexpression underlies the pathogenesis of thyroid oncocytes and primary hypothyroidism: studies in humans and mice[J]. *PLoS One*, 2009, 4(11): e7857. DOI: 10.1371/journal.pone.0007857.
- [45] Dentice M, Bandyopadhyay A, Gereben B, et al. The Hedgehog-inducible ubiquitin ligase subunit WSB-1 modulates thyroid hormone activation and PTHrP secretion in the developing growth plate[J]. *Nat Cell Biol*, 2005, 7(7): 698-705. DOI: 10.1038/ncb1272.

(收稿日期: 2018-07-02)

(本文编辑: 赵静姝)