

综述

蛋白质翻译后修饰与神经退行性疾病

刘帆^{1,2}, 曾雨冰^{1,2}, 王怡¹, 何学佳^{1,3}, 裴培¹, 张霆¹, 王珊^{1*}

(¹首都儿科研究所, 儿童发育营养组学北京市重点实验室, 北京 100020; ²北京协和医学院研究生院, 北京 100730; ³北京大学医学部, 北京 100191)

摘要: 神经退行性疾病是严重影响中枢神经系统的一类复杂、难治性疾病, 其特征是中枢神经系统不同区域神经元功能或者结构的进行性丧失。由于神经受损后难以再生、恢复, 目前尚无治疗神经退行性疾病的有效策略。神经退行性疾病患者逐渐增多, 给社会带来巨大经济负担, 找到神经退行性疾病的治疗新靶点、改善预后具有重要意义。蛋白质翻译后修饰可以调节各种细胞过程, 包括蛋白质-蛋白质相互作用、酶的活性和基因表达。神经退行性疾病的发生和进展与异常的蛋白质翻译后修饰有关。许多翻译后修饰, 如乙酰化、磷酸化和乳酸化修饰等, 被证实参与神经退行性疾病造成的脑认知损伤。本文综述了蛋白质翻译后修饰在神经退行性疾病中的重要作用, 同时总结了几种蛋白质翻译后修饰在神经退行性疾病发生、发展中的作用, 以期为研究神经退行性疾病的分子生物学机制提供新思路。

关键词: 神经退行性疾病; 蛋白质翻译后修饰; 磷酸化; 乙酰化; 乳酸化

Post-translational modification and neurodegenerative diseases

LIU Fan^{1,2}, ZENG Yubing^{1,2}, WANG Yi¹, HE Xuejia^{1,3}, PEI Pei¹, ZHANG Ting¹, WANG Shan^{1*}

(¹Beijing Municipal Key Laboratory of Child Development and Nutriomics, Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China; ²Graduate School of Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; ³Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China)

Abstract: Neurodegenerative diseases are a class of complex and difficult-to-treat disorders that severely affect the central nervous system. Their hallmark is the progressive loss of neuronal function or structure in various regions of the central nervous system. Due to the challenges in regenerating and restoring damaged neurons, effective treatment strategies for neurodegenerative diseases are currently lacking. The increasing number of neurodegenerative disease patients has imposed significant economic burdens on society, so finding new therapeutic targets and improving prognosis for neurodegenerative diseases are crucial. Protein post-translational modifications can regulate various cellular processes, including protein-protein interactions, enzyme activity, and gene expression. The occurrence and progression of neurodegenerative diseases are associated with abnormal protein post-translational modifications. Many post-translational modifications, such as acetylation, phosphorylation, and lactylation modifications, have been shown to contribute to the cognitive impairments caused by neurodegenerative diseases. In this work, we elucidate the significant role of protein post-translational modifications in neurodegenerative diseases and summarize the roles of several protein post-

收稿日期: 2024-02-26

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82071690); 首都儿科研究所级基金项目(CXYJ-2-21-09)

第一作者: E-mail: liufan5023@163.com

*通信作者: E-mail: wsaquarius@sina.com

translational modifications in the occurrence and development of neurodegenerative diseases, aiming to provide new insights into the molecular biology mechanisms underlying future research on neurodegenerative diseases.

Key Words: neurodegenerative diseases; post-translational modification; phosphorylation; acetylation; lactylation

神经退行性疾病(neurodegenerative diseases, NDD)是一种不可逆的、进行性的中枢神经系统疾病。NDD作为全球第二大死亡原因,每年会造成约700万人死亡,10亿人受到该疾病的影响^[1]。NDD的特点是神经元的功能障碍和死亡,导致中枢、周围神经系统的结构和功能进行性退化^[2]。目前,神经退行性疾病可以从三个方面进行分类。第一种可以根据主要临床特征进行分类,如帕金森病、痴呆或者运动神经元疾病等^[3-7]。第二种可以根据神经退行性病变的解剖分布进行分类,如锥体外系疾病、脊髓小脑变性和额颞叶变性。第三种则主要根据分子异常进行分类^[8]。各种神经退行性疾病和主要临床表现总结于表1。由于神经受损之后很难再生和恢复,所以相关的治疗主要在于减轻症状,缺乏阻止或有效减缓神经退行性疾病发生、进展的有效策略。因此,发现神经退行性疾病的新候选靶点至关重要。

目前,控制神经退行性疾病的机制大致分为三类:第一类是转录修饰,如DNA甲基化;第二类是mRNA水平的调控,如mRNA的降解;第三类是蛋白质翻译后修饰(post-translational modifications, PTMs),如乳酸化、乙酰化和磷酸化等。目前,国内外研究最为深入的两种修饰是磷酸化和乙酰化^[9]。PTMs显著影响调节神经退行性疾病认知受损的蛋白质结构和功能,异常发生

的PTMs可能导致生物功能障碍并引发多种疾病。目前,PTMs在中枢神经系统细胞功能和疾病中的重要性仍有待探索。认识掌握PTMs在NDD发生、发展中的作用,有望为未来找到治疗NDD的药物靶点提供可能。

1 翻译后修饰的重要性

PTMs是指在核糖体催化生物合成蛋白质后所发生的给予目标蛋白特定残基添加化学基团、糖或蛋白质的过程^[10,11]。PTMs通过调节蛋白质活性、蛋白质的相互作用和半衰期,在细胞功能中发挥重要作用。目前已报道的PTMs类型多达400多种^[12],常见的有甲基化、泛素化、丁酰化、磷酸化、乙酰化等。目前,人们对于PTMs许多靶点的全面识别、功能影响的认识尚浅,尤其是在神经系统方面。赖氨酸残基是许多PTMs的目标,赖氨酸的侧链是大多数PTMs发生的关键部位。除了赖氨酸,其他种类的氨基酸,如丝氨酸(serine, Ser/S)、苏氨酸(threonine, Thr/T)、酪氨酸(tyrosine, Tyr/Y)也可以发生PTMs。既往研究显示, Ser、Thr和Tyr发生的PTMs在神经递质释放、囊泡运输、大脑突触可塑性、突触体或突触体相关蛋白中发挥作用^[13]。随着高分辨率质谱技术的飞速发展、生物信息学的进步,人们通过组学技术可以绘制各疾病的器官、系统的PTMs表达谱。这使得PTMs成

表1 神经退行性疾病的病理生理学及临床表现

疾病	病理生理学	临床表现	参考文献
阿尔兹海默症	β淀粉样斑块; 神经原纤维缠结	认知衰退; 记忆丧失	[3]
帕金森病	多巴胺能神经元变性死亡; 纹状体多巴胺含量显著性减少; 路易小体形成	特征性运动症状(包括静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势平衡障碍等); 非运动症状(包括便秘、嗅觉障碍、睡眠障碍、自主神经功能障碍及精神、认知障碍)	[4]
亨廷顿舞蹈症	4号染色体短臂4p16.3的亨廷顿基因突变	运动障碍(舞蹈样动作); 认知障碍; 精神障碍(抑郁、双相情感障碍)	[5]
多发性硬化	自身免疫反应造成炎症脱髓鞘、神经元丧失	感觉异常; 运动障碍; 视力障碍; 肢体强直痉挛	[6]
肌萎缩侧索硬化症	运动神经退化	肌无力与肌萎缩; 麻木感觉	[7]

为一个热门领域。

PTMs可以让细胞对各种刺激做出迅速反应,这项功能对于神经元来说尤其重要,因为神经传递通常发生在毫秒时间的尺度上^[14]。在NDD中,许多PTMs类型均会导致蛋白质聚集和异常沉积,最终导致神经元死亡、中枢神经受损以及相关认知障碍,如阿尔茨海默病的主要病理特征是 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)的聚集和微管相关蛋白Tau(microtubule-associated protein Tau, Tau)的异常磷酸化^[15]。 α -突触核蛋白的异常泛素化和缺失与帕金森病的发病有关^[16]。其他神经退行性疾病如亨廷顿舞蹈病、肌萎缩侧索硬化症等也与异常PTMs相关。因此,掌握异常PTMs在NDD发生、发展过程中所发挥的作用,对于了解该疾病的发生机理、制定有效的治疗方案十分关键。

2 乙酰化修饰

赖氨酸乙酰化是一种广泛、可逆的PTMs类型,受到赖氨酸乙酰转移酶(lysine acetyltransferase, KAT)和赖氨酸脱乙酰化酶(lysinedeacetylase, KDAC)两种酶的调节。KAT负责催化乙酰基向赖氨酸残基转移, KDAC则负责催化乙酰基的去除^[17]。组蛋白乙酰化和非组蛋白乙酰化影响多种细胞和生理过程,包括转录、相分离、自噬、有丝分裂、分化和神经功能。KDAC和KAT的活性可以受到代谢状态、饮食和特定小分子的调节。有证据表明,使用饮食干预来操纵细胞的乙酰化修饰,可以减轻疾病风险^[18-20]。生酮饮食、热量限制,以及补充烟酰胺腺嘌呤二核苷酸前体的饮食都会影响KAT和/或KDAC活性^[21],从而有利于机体保持更健康的生理状态。某些肠道微生物群产生的代谢物能够影响肠道细胞中的KDAC活性。肠道微生物产生的丁酸代谢物具有组蛋白去乙酰化酶抑制活性。有研究显示,当给予丁酸盐药物干预,会抑制组蛋白去乙酰化酶3活性,最终帮助小鼠减重^[22,23]。近期一项研究通过对运动后小鼠海马乙酰化修饰组学图谱的探索,发现运动会扰乱海马组织总体乙酰化修饰水平的改变、刺激神经发生,最终增强小鼠的认知功能^[24]。

最近,有关KAT和KDAC与大脑生理和病理生理功能相关的研究激增。组蛋白乙酰化在神经发

育和NDD中似乎发挥至关重要的作用^[25,26]。研究显示,异常的蛋白质乙酰化会导致神经变性,包括帕金森病、阿尔茨海默病和痴呆等^[27]。2017年,一项研究显示,海马组织中乙酰辅酶A合成酶2(acetyl-CoA synthetase 2, ACSS2)表达的减弱会损害哺乳动物的记忆能力,这是由于ACSS2对神经元中的组蛋白乙酰化修饰的调控造成的。有研究发现,酒精衍生的乙酸盐可用于海马神经元中的组蛋白乙酰化,从而导致与记忆、学习和成瘾相关的基因表达发生改变^[28,29]。以上结果证实了基因调控、细胞代谢和神经可塑性存在紧密联系。最近,越来越多的乙酰化修饰组学分析逐渐被用作鉴定潜在疾病生物标志物的手段。

3 磷酸化修饰

磷酸化被认为是目前分布最广泛的一种PTMs,它可以影响突触的形成和功能,导致神经元连接受损^[30]。在真核生物中,绝大多数蛋白质可以在任何时刻发生磷酸化修饰。磷酸化是通过蛋白激酶在底物蛋白的丝氨酸、苏氨酸或酪氨酸残基上添加磷酸基团,而去磷酸化是通过蛋白磷酸酶进行的^[31,32]。磷酸化具有调控细胞内信号转导(如营养代谢感知信号、免疫模式识别受体信号、细胞因子受体信号、神经活动相关信号、生物节律信号等)、调控转录、调控线粒体功能和能量代谢以及调控细胞骨架等作用。总之,磷酸化修饰几乎参与了所有蛋白质参与的生物过程。磷酸化修饰的失调可导致多种疾病,包括神经退行性疾病和糖尿病^[33,34]。调节细胞信号转导的一个重要机制是磷酸化,它能影响神经元功能和神经生物学过程的各个方面,如神经元的形态发生以及突触、神经胶质细胞和线粒体的功能^[35,36]。这不同于乙酰化修饰,乙酰化是通过改变蛋白质的结构和性质来提高蛋白质的稳定性和活性^[37-39]。

调节磷酸化修饰的酶有两类,一类被称作激酶,用来催化磷酸化修饰的发生;另一类是磷酸化酶,用来去除蛋白质的磷酸化修饰。磷酸激酶和磷酸化酶在NDD的发病机制中发挥着关键作用^[40]。既往研究发现,磷酸化磷酸酯酶与张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)通过激活下游磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide

3-kinases, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, PKB/AKT)通路, 进而促进小胶质细胞向M2型极化, 而激活的AKT又可以磷酸化糖原合酶激酶3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β), 有效减少整个外周和中枢神经系统的炎症^[41]。

目前, 磷酸化修饰的研究为NDD的治疗提供了更广泛的药物靶点。GSK3 β 抑制剂可以抑制中枢神经系统中小胶质细胞和星形胶质细胞产生的炎症因子, 有效减少整个外周和中枢神经系统的炎症^[42]。此外, 通过抑制GSK3 β 活性, 进而防止Tau过度磷酸化, 可以增强阿尔兹海默症小鼠模型的运动和认知功能^[43]。最近的一项研究发现, 化学敲除磷酸化p38丝裂原激活蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK), 可以改善阿尔兹海默症模型小鼠的空间学习和记忆, 可以作为治疗阿尔兹海默病的新方法^[44]。

然而, 目前对磷酸化修饰的研究主要集中在某些蛋白质的某种修饰位点, 对NDD中磷酸化修饰发挥的作用仍不够深入, 具有片面性。所以这一领域值得我们更加广泛地去探索。

4 泛素化和类泛素化修饰

作为一种重要的PTMs, 泛素化控制细胞内的多种信号转导事件, 包括蛋白酶体降解、DNA损伤修复、细胞周期进程等。泛素是一种小型、高度保守的蛋白质, 在所有真核细胞中表达。游离泛素在神经系统中含量很高(与肌肉相比>20倍), 并且可以在突触处检测到, 这意味着它是调节重要神经元过程的主要PTMs^[45]。泛素化由一系列泛素化酶促进, 并由去泛素化酶(deubiquitinating enzymes, DUBs)反向调节。研究显示, DUBs可调节ND相关致病蛋白的稳定性, 包括A β 、Tau蛋白和 α -突触核蛋白。此外, DUBs还影响ND相关的线粒体自噬、蛋白质分泌和神经炎症^[46]。在AD患者的脑匀浆和脑脊液样本中也检测到高水平的泛素化修饰^[47]。泛素化在神经元发育和突触修剪过程中发挥着重要作用, 而蛋白质泛素化稳态的紊乱会导致各种神经系统疾病^[48]。

小泛素样修饰(small ubiquitin-like modifier, SUMO)是关键的类泛素PTMs之一, 在脑相关疾病

中发挥关键作用。SUMO与靶蛋白的赖氨酸残基共价结合, 称为SUMO化修饰^[49]。AD中涉及的一些主要蛋白质, 包括淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)和Tau, 也被证明可以发生SUMO化修饰^[50]。此外, 神经胶质瘤细胞系中三种SUMO亚型的过度表达均会上调 β -分泌酶水平, 从而导致APP改变和A β 生成。SUMO也被证实是短暂性脑缺血后的一种内源性神经保护机制^[51]。SUMO化修饰也参与神经炎症的发生发展。有研究发现, 肝X受体- α (liver X receptor-alpha, LXR- α)和肝X受体- β (liver X receptor-beta, LXR- β)蛋白的变异SUMO化修饰能够抑制脑星形胶质细胞中信号转导和转录激活因子1(signal transducer and activator of transcription 1, STAT1)依赖性炎症反应^[52]。

随着研究人员对NDD和脑相关疾病中泛素化和类泛素化的兴趣日益增加, 泛素化修饰和类泛素化修饰有望成为药物治疗新靶点。

5 乳酸化修饰

2019年, *Nature*杂志报道, 乳酸化修饰可以作为一种新的组蛋白修饰^[53]。该研究团队用质谱法鉴定了人宫颈癌细胞和骨髓源性巨噬细胞中与赖氨酸乳酸化相关的四种组蛋白, 并找到了核心组蛋白上的28个赖氨酸乳酸化位点。乳酸可以通过组蛋白乳酸化影响基因转录, 这是一种独特的翻译后修饰^[54]。当人类细胞系暴露于某种促使细胞乳酸水平提高的条件下, 组蛋白乳酸化会增加^[53]。研究者同时发现, 赖氨酸乳酸化的减少可以通过糖酵解抑制剂消耗乳酸来实现, 其增加则可以通过线粒体抑制剂或缺氧增加乳酸产生来实现, 表明外源性和内源性乳酸都有助于赖氨酸乳酸化^[53]。乳酸来源于糖酵解过程, 是一种重要的能量来源。赖氨酸乳酸化可以受葡萄糖、乳酸水平的代谢动力学变化所控制, 是新陈代谢和细胞信号转导之间的一个有力联系^[55]。

小胶质细胞可以表达和分泌促炎细胞因子, 是在中枢神经系统中发挥免疫防御作用的主要细胞。大脑中小胶质细胞激活, 被认为与很多NDD发生有关^[56,57]。小胶质细胞可以经历从线粒体氧化磷酸化到有氧糖酵解的代谢转换以应对刺激, 尽管早期会产生免疫保护作用, 但是持续的应激和

有氧糖酵解会导致乳酸大量增加、进一步刺激炎症因子产生、加剧神经炎症,造成脑损伤^[56,58,59]。一项对阿尔兹海默症小鼠模型的研究显示,通过降低组蛋白H4赖氨酸12位点乳酸化(lysine 12 on histone H4, H4K12)水平,可以抑制一组糖酵解基因,从而降低乳酸水平,促进小胶质细胞功能恢复,改善小鼠的空间记忆和学习等认知功能障碍^[56]。此外,改变生活方式(包括增加体力活动)是延缓神经退行性疾病进展的有效策略。研究显示,运动训练和认知改善之间可能存在紧密联系^[60,61]。运动也可以调节小胶质细胞的激活状态^[62],造成多种细胞因子、体液因子释放,以及代谢物水平改变,最终起到保护中枢神经系统、改善认知能力的作用^[60,63,64]。乳酸是运动的主要产物,通过血液输送到全身各个组织^[64,65],尤其是包括海马体在内的多个大脑区域^[66,67]。运动会诱导海马体内乳酸积累,通过SIRT1依赖性诱导过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助因子1- α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, coactivator 1 alpha, PGC-1 α)/含Ⅲ型纤连蛋白域蛋白5(fibronectin type Ⅲ domain-containing protein 5, FNDC5)通路,增加脑源性神经营养因子表达,从而促进学习和记忆形成^[68]。星型胶质细胞也在NDD和乳酸代谢中发挥重要作用。星型胶质细胞可以产生乳酸并通过星型胶质细胞-神经元乳酸穿梭为神经元供能;另一方面产生的乳酸也可以激活神经胶质细胞,从而引发神经炎症,导致NDD^[69]。乳酸代谢、神经炎症和NDD的关系如图1所示。

这些研究打破了乳酸是糖酵解废物的传统观点,表明乳酸可能作为中枢神经系统中的信号分

子发挥重要作用。代谢物可以诱导组蛋白的翻译后修饰,并通过改变染色质结构来调节基因转录和表达,包括乳酸诱导的乳酸化^[70]。有研究显示,炎症刺激的巨噬细胞中乳酸水平升高,促使H3K18乳酸化修饰富集,最终促进基因表达以维持机体稳态^[53]。由于小胶质细胞也是吞噬细胞,运动引起的乳酸水平升高可能通过表观遗传修饰的调节,诱导神经退行性疾病中小胶质细胞的表型转变^[71]。

总之,对组蛋白乳酸化修饰的研究可能会揭示NDD中未被认识的致病机制,为NDD治疗提供新思路。但是目前关于乳酸化修饰和影响认知功能的研究非常少,且全部集中在组蛋白的乳酸化修饰。在NDD领域,关于非组蛋白的乳酸化修饰知之甚少。随着蛋白质组学的技术的进展,对于NDD和非组蛋白乳酸化修饰的探索需要进一步深入。

6 蛋白质翻译后修饰的串扰

PTMs串扰是指多种PTMs类型对各种相同或者不同蛋白质的联合作用^[72]。PTMs并不是孤立存在的^[73]。蛋白质的多个位点可以同时被各种PTMs类型修饰;一个PTMs也可以直接影响另一个PTMs的添加、删除^[74]。PTMs串扰增加了一层额外的功能性蛋白质调节,大大扩展了蛋白质组学的信息内容^[75]。目前,PTMs串扰可以分为两大类,第一类是蛋白质内PTMs串扰,第二类是蛋白质间的PTMs串扰^[73]。在蛋白质内PTMs串扰中,修饰发生在同一蛋白质上;而在蛋白质间PTMs串扰中,修饰发生在不同的蛋白质上。两种类型的PTMs串扰既可以是“正向的”也可以是“负向的”^[76];其中一

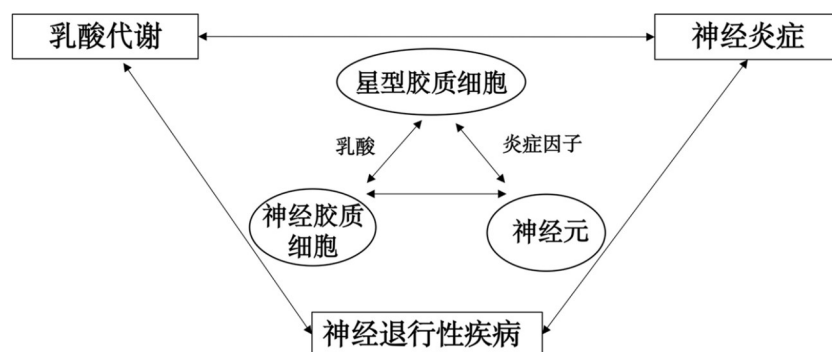


图1 乳酸代谢、神经炎症和NDD的关系

种PTMs既可以触发、也可以阻止另一种PTMs的调节。

蛋白质间的PTMs串扰颇受关注。 α -syn可以聚集形成淀粉样原纤维,与NDD疾病密切相关,且 α -syn存在许多PTMs。Kosten等^[77]发现, α -syn的Y125位点的磷酸化修饰可以启动酪蛋白激酶1(Casein kinase 1, CK1)活性,从而促进 α -syn蛋白S129位点磷酸化,加强了Y125-S129磷酸化串扰与帕金森疾病病理学之间的联系。一项对路易体痴呆脑病的相关研究发现,蛋白激酶CK2在体外通过启动S129磷酸化,进而磷酸化 α -syn的Y125和Y136位点;而Y136磷酸化可阻止S129磷酸化和体外 α -syn聚集体形成^[78]。Tau过度磷酸化被认为是AD发病机制中的最重要的翻译后修饰^[79]。有研究发现,通过在S188处诱导Ras同源基因家族成员A(Ras homolog family member A, RhoA)蛋白磷酸化,使RhoA-GSK3 β 通路失活,可以改善神经元中的Tau磷酸化^[80]。此外, Samuel等^[81]发现,在神经胶质母细胞瘤细胞系中,精氨酸甲基化和赖氨酸乙酰化翻译后修饰存在相互串扰。在更复杂的情况下,修饰基团本身也可以发生修饰,如在生物学中很常见的多聚泛素化和多聚腺苷二磷酸核糖基化等聚合PTMs^[82,83]。

7 结论与展望

各种PTMs类型和它们之间的相关串扰,在NDD的发生、发展中发挥关键作用。在外界压力刺激或者病理条件下,多种类型的PTMs被激活,这些修饰复杂的相互作用会发挥特定的功能,进而使细胞适应环境的变化。研究掌握PTMs在中枢神经系统疾病中的功能,对于成果转化和NDD的药物开发也有着广泛的应用前景。药物诱导的修饰可用作PTMs靶向药物,也可验证药理学重要蛋白质靶点的抑制作用^[84]。未来的研究需要确定哪种类型的PTMs的变化或PTMs之间的相互串扰在NDD的病理生理中发挥了作用。考虑到这些修饰的复杂性和相互作用,为实现显著的治疗效果,或许需要考虑同时利用多个PTMs靶点进行药物干预。

参考文献

- [1] 朱莉, 幸佳佳, 魏娟芳, 等. 短链脂肪酸在神经退行性疾病中的相关机制研究进展. *中国全科医学*, 2023, 26(24): 3061-3066
- [2] Erkkinen MG, Kim MO, Geschwind MD. Clinical neurology and epidemiology of the major neurodegenerative diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(4): a033118
- [3] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*, 2021, 397(10284): 1577-1590
- [4] Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet*, 2015, 386(9996): 896-912
- [5] Jimenez-Sanchez M, Licitra F, Underwood BR, et al. Huntington's disease: mechanisms of pathogenesis and therapeutic strategies. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2017, 7(7): a024240
- [6] Klineova S, Lublin FD. Clinical course of multiple sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2018, 8(9): a028928
- [7] Feldman EL, Goutman SA, Petri S, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*, 2022, 400(10360): 1363-1380
- [8] Dugger BN, Dickson DW. Pathology of neurodegenerative diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2017, 9(7): a028035
- [9] Yang Y, Gibson GE. Succinylation links metabolism to protein functions. *Neurochem Res*, 2019, 44(10): 2346-2359
- [10] Peng N, Liu J, Hai S, et al. Role of post-translational modifications in colorectal cancer metastasis. *Cancers*, 2024, 16(3): 652
- [11] Suskiewicz MJ. The logic of protein post-translational modifications (PTMs): chemistry, mechanisms and evolution of protein regulation through covalent attachments. *Bioessays*, 2024, 46(3): e2300178
- [12] Ramazi S, Zahiri J. Post-translational modifications in proteins: resources, tools and prediction methods. *Data-base*, 2021, 2021: baab012
- [13] Sunyer B, Diao W, Lubec G. The role of post-translational modifications for learning and memory formation. *Electrophoresis*, 2008, 29(12): 2593-2602
- [14] Junqueira SC, Centeno EGZ, Wilkinson KA, et al. Post-translational modifications of Parkinson's disease-related proteins: phosphorylation, SUMOylation and ubiquitination. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(8): 2001-2007
- [15] Gong CX, Iqbal K. Hyperphosphorylation of microtubule-associated protein tau: a promising therapeutic target for Alzheimer disease. *Curr Med Chem*, 2008, 15(23): 2321-2328
- [16] Dawson TM. Parkin and defective ubiquitination in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl*, 2006(70): 3061-3066

- 209-213
- [17] Shvedunova M, Akhtar A. Modulation of cellular processes by histone and non-histone protein acetylation. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23(5): 329-349
- [18] Chen D, Bruno J, Easlon E, et al. Tissue-specific regulation of SIRT1 by calorie restriction. *Genes Dev*, 2008, 22(13): 1753-1757
- [19] Campisi J, Kapahi P, Lithgow GJ, et al. From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing. *Nature*, 2019, 571(7764): 183-192
- [20] Frederick DW, Loro E, Liu L, et al. Loss of NAD homeostasis leads to progressive and reversible degeneration of skeletal muscle. *Cell Metab*, 2016, 24(2): 269-282
- [21] Lin SJ, Defossez PA, Guarente L. Requirement of NAD and *SIR2* for life-span extension by calorie restriction in *Saccharomyces cerevisiae*. *Science*, 2000, 289(5487): 2126-2128
- [22] Whitt J, Woo V, Lee P, et al. Disruption of epithelial HDAC3 in intestine prevents diet-induced obesity in mice. *Gastroenterology*, 2018, 155(2): 501-513
- [23] Ríos-Covián D, Ruas-Madiedo P, Margolles A, et al. Intestinal short chain fatty acids and their link with diet and human health. *Front Microbiol*, 2016, 7: 185
- [24] Qian P, Ma F, Zhang W, et al. Chronic exercise remodels the lysine acetylome in the mouse hippocampus. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15: 1023482
- [25] Fallah MS, Szarics D, Robson CM, et al. Impaired regulation of histone methylation and acetylation underlies specific neurodevelopmental disorders. *Front Genet*, 2020, 11: 613098
- [26] Gupta R, Ambasta RK, Kumar P. Histone deacetylase in neuropathology. *Adv Clin Chem*, 2021, 104: 151-231
- [27] Li L, Ghorbani M, Weisz-Hubshman M, et al. Lysine acetyltransferase 8 is involved in cerebral development and syndromic intellectual disability. *J Clin Invest*, 2020, 130(3): 1431-1445
- [28] Mews P, Egervari G, Nativio R, et al. Alcohol metabolism contributes to brain histone acetylation. *Nature*, 2019, 574(7780): 717-721
- [29] Mews P, Donahue G, Drake AM, et al. Acetyl-CoA synthetase regulates histone acetylation and hippocampal memory. *Nature*, 2017, 546(7658): 381-386
- [30] Perlini LE, Botti F, Fornasiero EF, et al. Effects of phosphorylation and neuronal activity on the control of synapse formation by synapsin I. *J Cell Sci*, 2011, 124(21): 3643-3653
- [31] Ardito F, Giuliani M, Perrone D, et al. The crucial role of protein phosphorylation in cell signaling and its use as targeted therapy (Review). *Int J Mol Med*, 2017, 40(2): 271-280
- [32] Chakraborty J, Basso V, Ziviani E. Post translational modification of Parkin. *Biol Direct*, 2017, 12(1): 6
- [33] Bellier J, Cai Y, Alam SM, et al. Uncovering elevated tau TPP motif phosphorylation in the brain of Alzheimer's disease patients. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(3): 1573-1585
- [34] Kenwood BM, Weaver JL, Bajwa A, et al. Identification of a novel mitochondrial uncoupler that does not depolarize the plasma membrane. *Mol Metab*, 2014, 3(2): 114-123
- [35] Pang K, Wang W, Qin J, et al. Role of protein phosphorylation in cell signaling, disease, and the intervention therapy. *MedComm*, 2022, 3(4): e175
- [36] Lee MJ, Yaffe MB. Protein regulation in signal transduction. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2016, 8(6): a005918
- [37] Geng H, Liu Q, Xue C, et al. HIF1 α protein stability is increased by acetylation at lysine 709. *J Biol Chem*, 2012, 287(42): 35496-35505
- [38] Li K, Wang R, Lozada E, et al. Acetylation of wrn protein regulates its stability by inhibiting ubiquitination. *PLoS One*, 2010, 5(4): e10341
- [39] Drazic A, Myklebust LM, Ree R, et al. The world of protein acetylation. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1864(10): 1372-1401
- [40] Jope RS, Cheng Y, Lowell JA, et al. Stressed and inflamed, can GSK3 be blamed? *Trends Biochem Sci*, 2017, 42(3): 180-192
- [41] Fan Q, Liu Y, Sheng L, et al. Chaihu-Shugan-San inhibits neuroinflammation in the treatment of post-stroke depression through the JAK/STAT3-GSK3 β /PTEN/Akt pathway. *Biomed Pharmacother*, 2023, 160: 114385
- [42] Beurel E, Michalek SM, Jope RS. Innate and adaptive immune responses regulated by glycogen synthase kinase-3 (GSK3). *Trends Immunol*, 2010, 31(1): 24-31
- [43] Giovinazzo D, Bursac B, Sbodio JI, et al. Hydrogen sulfide is neuroprotective in Alzheimer's disease by sulphydrating GSK3 β and inhibiting Tau hyperphosphorylation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(4): e2017225118
- [44] Son SH, Lee NR, Gee MS, et al. Chemical knockdown of phosphorylated p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) as a novel approach for the treatment of Alzheimer's disease. *ACS Cent Sci*, 2023, 9(3): 417-426
- [45] Mabb AM. Historical perspective and progress on protein ubiquitination at glutamatergic synapses. *Neuropharmacology*, 2021, 196: 108690
- [46] Liu B, Ruan J, Chen M, et al. Deubiquitinating enzymes (DUBs): decipher underlying basis of neurodegenerative diseases. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(1): 259-268
- [47] Tramutola A, Triani F, Di Domenico F, et al. Poly-

- ubiquitin profile in Alzheimer disease brain. *Neurobiol Dis*, 2018, 118: 129-141
- [48] Hallengren J, Chen PC, Wilson SM. Neuronal ubiquitin homeostasis. *Cell Biochem Biophys*, 2013, 67(1): 67-73
- [49] Hay RT. SUMO. *Mol Cell*, 2005, 18(1): 1-12
- [50] Hoppe J. SUMOylation: novel neuroprotective approach for Alzheimer's disease? *Aging Dis*, 2015, 322-330
- [51] Silveirinha V, Stephens GJ, Cimarosti H. Molecular targets underlying SUMO-mediated neuroprotection in brain ischemia. *J Neurochem*, 2013, 127(5): 580-591
- [52] Lee JH, Park SM, Kim OS, et al. Differential sumoylation of LXR α and LXR β mediates transrepression of START1 inflammatory signaling in IFN- γ -stimulated brain astrocytes. *Mol Cell*, 2009, 35(6): 806-817
- [53] Zhang D, Tang Z, Huang H, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation. *Nature*, 2019, 574 (7779): 575-580
- [54] Liberti MV, Locasale JW. Histone lactylation: a new role for glucose metabolism. *Trends Biochem Sci*, 2020, 45(3): 179-182
- [55] Trefely S, Lovell CD, Snyder NW, et al. Compartmentalised acyl-CoA metabolism and roles in chromatin regulation. *Mol Metab*, 2020, 38: 100941
- [56] Pan RY, He L, Zhang J, et al. Positive feedback regulation of microglial glucose metabolism by histone H4 lysine 12 lactylation in Alzheimer's disease. *Cell Metab*, 2022, 34 (4): 634-648
- [57] Chen ML, Gou JM, Meng XL, et al. Cepharanthine, a bisbenzylisoquinoline alkaloid, inhibits lipopolysaccharide-induced microglial activation. *Die Pharmazie*, 2019, 74(10): 606-610
- [58] Pan RY, Ma J, Kong XX, et al. Sodium rutin ameliorates Alzheimer's disease-like pathology by enhancing microglial amyloid- β clearance. *Sci Adv*, 2019, 5(2): eaau6328
- [59] Hu Y, Mai W, Chen L, et al. mTOR-mediated metabolic reprogramming shapes distinct microglia functions in response to lipopolysaccharide and ATP. *Glia*, 2020, 68 (5): 1031-1045
- [60] Lu Y, Dong Y, Tucker D, et al. Treadmill exercise exerts neuroprotection and regulates microglial polarization and oxidative stress in a streptozotocin-induced rat model of sporadic Alzheimer's disease. *J Alzheimer Dis*, 2017, 56 (4): 1469-1484
- [61] Zhang S, Zhu L, Peng Y, et al. Long-term running exercise improves cognitive function and promotes microglial glucose metabolism and morphological plasticity in the hippocampus of APP/PS1 mice. *J Neuroinflamm*, 2022, 19(1): 34
- [62] Jiang T, Zhang L, Pan X, et al. Physical exercise improves cognitive function together with microglia phenotype modulation and remyelination in chronic cerebral hypoperfusion. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11: 404
- [63] De Miguel Z, Khoury N, Betley MJ, et al. Exercise plasma boosts memory and dampens brain inflammation via clusterin. *Nature*, 2021, 600(7889): 494-499
- [64] Horowitz AM, Fan X, Bieri G, et al. Blood factors transfer beneficial effects of exercise on neurogenesis and cognition to the aged brain. *Science*, 2020, 369(6500): 167-173
- [65] Lønbro S, Wiggins JM, Wittenborn T, et al. Reliability of blood lactate as a measure of exercise intensity in different strains of mice during forced treadmill running. *PLoS One*, 2019, 14(5): e0215584
- [66] Pierre K, Pellerin L. Monocarboxylate transporters in the central nervous system: distribution, regulation and function. *J Neurochem*, 2005, 94(1): 1-14
- [67] Coco M. The brain behaves as a muscle? *Neurol Sci*, 2017, 38(10): 1865-1868
- [68] El Hayek L, Khalifeh M, Zibara V, et al. Lactate mediates the effects of exercise on learning and memory through SIRT1-dependent activation of hippocampal brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *J Neurosci*, 2019, 39(13): 2369-2382
- [69] Yang C, Pan RY, Guan F, et al. Lactate metabolism in neurodegenerative diseases. *Neural Regeneration Res*, 2024, 19(1): 69-74
- [70] Diskin C, Ryan TAJ, O'Neill LAJ. Modification of proteins by metabolites in immunity. *Immunity*, 2021, 54(1): 19-31
- [71] Han H, Zhao Y, Du J, et al. Exercise improves cognitive dysfunction and neuroinflammation in mice through histone H3 lactylation in microglia. *Immun Ageing*, 2023, 20(1): 63
- [72] Cuijpers SAG, Vertegaal ACO. Guiding mitotic progression by crosstalk between post-translational modifications. *Trends Biochem Sci*, 2018, 43(4): 251-268
- [73] Leutert M, Entwistle SW, Villén J. Decoding post-translational modification crosstalk with proteomics. *Mol Cell Proteomics*, 2021, 20: 100129
- [74] Venne AS, Kollipara L, Zahedi RP. The next level of complexity: crosstalk of posttranslational modifications. *Proteomics*, 2014, 14(4-5): 513-524
- [75] Zhang Y, Zeng L. Crosstalk between ubiquitination and other post-translational protein modifications in plant immunity. *Plant Commun*, 2020, 1(4): 100041
- [76] Hunter T. The age of crosstalk: phosphorylation, ubiquitination, and beyond. *Mol Cell*, 2007, 28(5): 730-738
- [77] Kosten J, Binolfi A, Stuiver M, et al. Efficient modification of alpha-synuclein serine 129 by protein kinase CK1 requires phosphorylation of tyrosine 125 as a priming event. *ACS Chem Neurosci*, 2014, 5(12): 1203-1208

- [78] Sano K, Iwasaki Y, Yamashita Y, et al. Tyrosine 136 phosphorylation of α -synuclein aggregates in the Lewy body dementia brain: involvement of serine 129 phosphorylation by casein kinase 2. [Acta Neuropathol Commun](#), 2021, 9(1): 182
- [79] Savastano A, Flores D, Kadavath H, et al. Disease-associated Tau phosphorylation hinders tubulin assembly within Tau condensates. [Angew Chem Int Ed](#), 2021, 60(2): 726-730
- [80] Zhang X, Tang L, Yang J, et al. Soluble TREM2 ameliorates Tau phosphorylation and cognitive deficits through activating transgelin-2 in Alzheimer's disease. [Nat Commun](#), 2023, 14(1): 6670
- [81] Samuel S, Marsden A, Deepak S, et al. Inhibiting arginine methylation as a tool to investigate cross-talk with methylation and acetylation post-translational modifications in a glioblastoma cell line. [Proteomes](#), 2018, 6(4): 44
- [82] Aberle L, Krüger A, Reber JM, et al. PARP1 catalytic variants reveal branching and chain length-specific functions of poly(ADP-ribose) in cellular physiology and stress response. [Nucleic Acids Res](#), 2020, 48(18): 10015-10033
- [83] French ME, Koehler CF, Hunter T. Emerging functions of branched ubiquitin chains. [Cell Discov](#), 2021, 7(1): 6
- [84] Zafar S, Fatima SI, Schmitz M, et al. Current technologies unraveling the significance of post-translational modifications (PTMS) as crucial players in neurodegeneration. [Biomolecules](#), 2024, 14(1): 118