

糖尿病脑部病变中蛋白质代谢与蛋白酶体降解途径的相关性总结

吴冬桂 赵贝

大理大学 基础医学院 云南 大理 671000

【摘要】糖尿病是一种慢性代谢性疾病，其危害主要在于引发的各种并发症。其中糖尿病可导致脑部发生系列病变，蛋白质代谢紊乱是其最重要的病变之一，且泛素-蛋白酶体系统 (Ubiquitin-proteasome system, UPS) 又是机体降解蛋白质的重要途径。因此现对糖尿病导致的脑部病变中蛋白质的代谢与蛋白酶体功能变化的相关作用进行综述。

【关键词】糖尿病；脑部病变；蛋白质代谢；蛋白酶体

1 糖尿病流行病学

糖尿病作为一种慢性代谢性疾病，以血糖升高、胰岛素分泌或功能障碍为主要特征。根据国际糖尿病联合会糖尿病地图集第9版的结果显示，2019年全球糖尿病患病率估计为9.3%，2030年预计上升到10.2%，2045年预计上升为10.9%^[1]。每年约有百万多人死于糖尿病，是全球致死率极高的疾病之一，因此糖尿病的发生发展日益威胁着人类的生命健康。

2 糖尿病脑内病变

2.1 一般表现

糖尿病导致的并发症危及机体重要器官，其中糖尿病导致的脑部病变是其最严重的并发症之一。临床上以认知功能障碍为主要表现。病理上高血糖导致葡萄糖代谢紊乱，胰岛素分泌受损，进而诱导线粒体功能损伤，氧化损伤加剧，造成某些神经元群体丢失，最终导致神经细胞的凋亡/坏死^[2]。影像学发现糖尿病患者较正常人更早出现脑萎缩，在病程较早期即出现明显白质和皮层的损伤，以及存在脑内微血管损伤和神经组织的病变^[3]。

2.2 常见类型

2.2.1 糖尿病脑病 (Diabetic encephalopathy, DE)

目前主流研究认为DE是指糖尿病引起的认知功能障碍以及改变了大脑的神经生理和结构。主要表现为学习记忆、言语表达、理解能力的减退，伴或不伴有行动迟缓、表情淡漠等。高血糖引起糖脂代谢紊乱，诱发脑

血管病变，破坏血脑屏障，导致脑内细胞稳态失衡，损伤神经元，进而导致糖尿病脑病的发生。另外脑内氧化应激、炎症反应、突触功能损伤等系列病变也推进认知功能障碍的发生，增加糖尿病脑病的发生风险^[4]。

2.2.2 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)

AD主要以Tau蛋白过磷酸化形成神经纤维缠结以及A β -淀粉样蛋白沉淀导致老年斑为特征的病理性变化，临床上以认知功能障碍为主要表现。研究发现T2D与AD拥有相同的发病机制，如胰岛素信号通路障碍、炎症反应、氧化应激等；研究证实糖尿病与AD的发病风险相关，2型糖尿病加剧认知能力下降和患痴呆症的风险^[5]。

3 糖尿病脑部病变中蛋白质代谢

糖尿病影响脑部的多种代谢变化，其中蛋白质代谢紊乱是最重要的病变之一。糖尿病脑内蛋白质表达异常一般包括三个方面：Tau蛋白磷酸化异常、脑内蛋白非糖基化及A β 沉积^[4]。其中氧化性损伤是糖尿病脑部病变中重要机制之一，研究发现大脑比机体其他部位更易受到氧化应激的影响，并且蛋白质对氧化应激诱导的损伤尤为敏感，不可逆的氧化损伤会导致蛋白质结构和功能的改变，从而加重错误折叠蛋白质的积累，加剧糖尿病脑部病变。另外氧化应激可产生过多自由基和分子氧，诱导线粒体DNA突变、膜通透性增大、钙稳态紊乱，增强脂质氧化和蛋白羰基化，最终导致脑部相关病变^[6]。

4 蛋白酶体

细胞内蛋白质平衡是维持细胞正常功能的重要前提，但在糖尿病脑内却经常发生蛋白质稳态的破坏，其

作者简介：第一作者：吴冬桂，女（1993.12—），汉族，福建三明人，硕士研究生，大理大学基础医学院硕士在读，研究方向：糖尿病脑部病变。
通讯作者：赵贝，男（1983.1—），汉族，山东枣庄人，博士，大理大学基础医学院副教授，研究方向：糖尿病脑部病变。

可能的原因是蛋白质生成与降解失衡,致使异常蛋白清除障碍;而介导蛋白质降解途径之一即为泛素-蛋白酶体系统^[7]。

蛋白酶体是由20S核心颗粒和调节颗粒构成的一种多蛋白复合物。20S核心颗粒为一分子质量约700kDa的复合七聚体结构,一般按 α - β - β - α 序列排列,外环 α 负责识别、结合并引导底物入核心蛋白水解室;内环 β 则负责水解底物。调节颗粒则进行识别、展开、去泛素化并将底物到核心颗粒,这种由蛋白酶体主导降解细胞不需要的或损伤的蛋白质,是细胞调控特定蛋白质和去除错误折叠蛋白质的主要机制^[8]。因此这中由泛素和蛋白酶体共同参与降解蛋白质的途径即为泛素-蛋白酶体系统(UPS)。

5 脑内蛋白质代谢与蛋白酶体功能变化的关系

蛋白质对氧化应激诱导的损伤特别敏感,不可逆氧化损伤可导致蛋白质结构和功能的改变,加重氧化损伤蛋白质的积累,氧化损伤蛋白一旦超载可能损伤蛋白酶体并抑制降解,蛋白酶体功能损害进一步减少错误折叠蛋白降解,最终导致氧化损伤蛋白的恶性积累^[6]。

蛋白质代谢异常和蛋白降解系统紊乱与认知功能障碍的发生发展密切相关。其中DE和AD病变中都有淀粉样蛋白(A β)斑块和tau蛋白过磷酸化异常聚集的表现,A β 沉淀和tau过磷酸化使得这些蛋白水解功能减弱,蛋白质降解功能的下降进一步加剧异常蛋白集聚,最终导致神经细胞的凋亡/坏死。在糖尿病脑部病变的患者中,由于UPS超载或功能障碍或蛋白质底物的构象改变,可造成大脑中不溶性蛋白的积累,从而阻止UPS的识别和降解,最终损伤认知功能。另外,在AD患者中发现其脑内氧化损伤增加,氧化应激后的蛋白异常积聚对UPS系统进一步造成损害^[6],所以在AD脑内异常蛋白的积累既是损伤发生增加的结果,也是降解系统效率降低的结果。综上可知UPS的失调降低氧化损伤蛋白的降解以及加重糖尿病脑部病变中认知功能的衰退及损害。

总结与展望

综上,蛋白质代谢异常是糖尿病脑部病变发生的重要因素,且蛋白酶体降解蛋白途径对机体维持蛋白质稳态起重要作用。因此在糖尿病脑部病变中明确蛋白质相关代谢以及与蛋白酶体功能变化的相关性对认识和治疗糖尿病脑部病变是十分必要的。通过本篇综述,希望能够从蛋白质代谢角度进一步认识糖尿病脑部病变的相关发病机制,为预防和治疗糖尿病脑部病变的提供参考。

【参考文献】

- [1]Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2019,157:107843.
- [2]Guo F, Liu X, Cai H, et al. Autophagy in neurodegenerative diseases: pathogenesis and therapy[J]. BRAIN
- [3]谭欣. 2型糖尿病患者脑部结构改变的影像学[D]. 广州: 南方医科大学, 2015.
- [4]曹月盈, 赵欣, 蒲小平. 糖尿病脑病的发病机制和药物治疗新进展[J]. 中国新药杂志, 2019,28(09):1065-1069.
- [5]Simo R, Ciudin A, Simo-Servat O, et al. Cognitive impairment and dementia: a new emerging complication of type 2 diabetes-The diabetologist's perspective[J]. ACTA DIABETOL, 2017,54(5):417-424.
- [6]Tramutola A, Di Domenico F, Barone E, et al. It Is All about (U) biquitin: Role of Altered Ubiquitin-Proteasome System and UCHL1 in Alzheimer Disease[J]. OXID MED CELL LONGEV, 2016,2016:2756068.
- [7]Cheng J, North B J, Zhang T, et al. The emerging roles of protein homeostasis-governing pathways in Alzheimer's disease[J]. AGING CELL, 2018,17(5):e12801.
- [8]Hipp M S, Bersuker K, Kopito R R. Live-cell imaging of ubiquitin-proteasome system function[J]. Methods Mol Biol, 2012,832:463-472.

课题项目: 国家自然科学基金“PA28在糖尿病大鼠脑内氧化损伤蛋白质代谢调节中作用的研究”编号: 81760236