

蛋白质稳态失衡在衰老相关认知衰退中的作用机制研究

罗兰¹ 吉维忠^{2*}

1 青海大学 2 青海省人民医院

DOI:10.12238/bmtr.v7i3.14436

[摘要] 随着年龄的增长,人体内的蛋白质稳态逐渐受到挑战,进而影响细胞功能和组织健康。蛋白质稳态的失衡被认为是衰老相关认知衰退的重要机制之一。本研究旨在探讨蛋白质稳态失衡在衰老过程中的作用,尤其是其在认知功能衰退中的潜在影响。通过分析蛋白质合成、折叠、降解及其在衰老过程中的变化,本文阐述了蛋白质稳态失衡如何通过引发蛋白质聚集、神经元损伤以及细胞老化,进而导致认知功能的衰退。此外,本文还探讨了通过基因编辑、激活自噬等方法恢复蛋白质稳态的可能性,提出了多种潜在的干预策略。

[关键词] 蛋白质稳态; 认知衰退; 蛋白质聚集; 基因编辑; 干预策略

中图分类号: Q946.1 **文献标识码:** A

Mechanistic study of the role of protein homeostasis imbalance in aging-related cognitive decline

Lan Luo¹ Weizhong Ji^{2*}

1 Qinghai University 2 Qinghai Provincial People's Hospital

[Abstract] Protein homeostasis in the body is progressively challenged with age, which in turn affects cellular function and tissue health. Imbalance of protein homeostasis is considered to be one of the important mechanisms of aging-related cognitive decline. The aim of this study was to investigate the role of protein homeostasis imbalance in the aging process, especially its potential impact in cognitive decline. By analysing protein synthesis, folding, degradation and their changes during aging, this paper illustrates how protein homeostasis imbalance can lead to cognitive decline by triggering protein aggregation, neuronal damage, and cellular aging. In addition, this paper explores the possibility of restoring protein homeostasis through gene editing and activation of autophagy, and proposes a variety of potential intervention strategies.

[Key words] Protein homeostasis; cognitive decline; protein aggregation; gene editing; intervention strategies

引言

衰老是一个复杂的生物学过程,伴随着细胞、组织和器官功能的逐步退化,其中认知功能衰退尤为突出。近年来,越来越多的研究发现蛋白质稳态(proteostasis)在衰老过程中的重要作用。蛋白质稳态是指细胞通过精细调控蛋白质的合成、折叠、修饰及降解过程,保持细胞内蛋白质的正确结构和功能。然而,随着年龄的增长,蛋白质合成能力下降,折叠错误增加,蛋白质降解途径也发生衰退,从而导致蛋白质的错误折叠和聚集,这些改变会对神经元功能造成损害,最终引发认知衰退。尤其是在衰老相关的神经退行性疾病如阿尔茨海默病(AD)和帕金森病(PD)中,蛋白质聚集被认为是关键的致病因素。因此,探讨蛋白质稳态失衡在衰老相关认知衰退中的作用机制,以及如何通过干预恢复蛋白质稳态,为衰老相关认知障碍的治疗提供了新的研究方向。

1 蛋白质稳态与衰老相关认知衰退的关系

1.1 蛋白质稳态的基本概念与机制

蛋白质稳态是指细胞通过一系列调控机制,维持其内在蛋白质池的正确结构与功能,确保细胞能够有效执行其生理功能。这一过程包括蛋白质的合成、折叠、转运、修饰以及降解等环节。蛋白质合成通常由核糖体完成,折叠则依赖分子伴侣的帮助,以保证新合成蛋白的功能。与此同时,细胞还通过两大主要的降解途径——泛素-蛋白酶体系统和自噬途径,清除失去功能的、折叠错误的或过剩的蛋白质。蛋白质稳态的维持依赖于这些机制的精确协同,任何一环节的功能障碍都可能导致细胞内蛋白质水平的失衡,从而影响细胞功能和生理状态^[1]。

1.2 蛋白质稳态失衡与衰老的关系

衰老过程伴随着生理功能的逐渐退化,其中蛋白质稳态的丧失被认为是衰老的重要标志之一。随着年龄的增长,细胞内的

蛋白质合成能力下降, 分子伴侣和降解途径的效率也逐步衰退。研究表明, 衰老过程中, 蛋白质的错误折叠和聚集会显著增加, 这不仅加剧了细胞内环境的压力, 还可能引发细胞功能障碍。尤其在神经元中, 由于其长期的寿命和有限的再生能力, 蛋白质稳态的失衡更加容易导致功能衰退, 进而加速认知功能的下降^[2]。衰老过程中, 细胞内氧化应激、线粒体功能减退等因素也可能影响蛋白质折叠与降解, 进一步加剧蛋白质稳态的失衡。

1.3 蛋白质稳态失衡对认知功能的影响

在衰老相关的认知衰退中, 蛋白质稳态的失衡扮演着至关重要的角色。随着年龄的增长, 细胞内的蛋白质合成、折叠、降解等机制逐渐失去效率, 导致蛋白质折叠错误和聚集的现象日益严重。尤其在神经元中, 这些错误折叠的蛋白质不仅会形成不溶性纤维或聚集斑块, 还会逐渐积累成有毒的聚集体, 这些聚集体对神经元的正常功能产生显著干扰^[3]。它们不仅占据细胞内宝贵的空间, 还会导致细胞内的信号通路紊乱, 激活细胞应激反应, 进而引发神经退行性变化。以阿尔茨海默病(AD)为例, 淀粉样 β -蛋白(A β)的积累会形成斑块, 破坏神经元间的连接, 损害认知能力。在帕金森病(PD)中, α -突触核蛋白的聚集形成路易小体, 影响神经元的功能, 导致运动控制和认知功能的下降。这些病理特征的共同点在于蛋白质聚集体的存在, 并且这一现象也出现在其他神经退行性疾病中, 如亨廷顿病和肌萎缩侧索硬化症^[4]。蛋白质稳态失衡不仅导致神经元的损伤, 还可能通过改变神经元的可塑性、突触功能和神经传导等机制, 进一步削弱大脑的学习和记忆能力, 从而加剧认知衰退。因此, 恢复蛋白质稳态, 尤其是通过清除错误折叠和聚集的蛋白质, 可能是延缓认知衰退进程的有效途径, 为神经退行性疾病的治疗提供了新的方向和策略^[5]。

2 蛋白质稳态失衡在衰老相关认知衰退中的分子机制

2.1 蛋白质折叠与聚集在衰老过程中的作用

蛋白质折叠错误和聚集是衰老过程中的一个重要表现, 尤其是在神经系统中。这一现象源于随着年龄的增长, 细胞内的分子伴侣和折叠酶逐渐失去效率, 导致新合成的蛋白质无法正确折叠成其功能所需的三维结构。正常情况下, 分子伴侣如热休克蛋白(HSPs)和折叠酶能够帮助蛋白质顺利完成折叠, 避免其形成错误的构象。然而, 随着衰老, 分子伴侣的数量和活性逐渐下降, 使得细胞内蛋白质的折叠精度受到影响^[6]。错误折叠的蛋白质往往容易聚集形成不溶性纤维或斑块, 这些聚集体不仅占据了细胞内有限的空间, 还能干扰细胞的正常功能, 尤其是在神经元中, 错误折叠和聚集的蛋白质会通过多种途径激活细胞应激反应。氧化应激、钙离子稳态失衡、线粒体功能障碍等病理变化逐步加剧, 最终诱发神经退行性疾病的发生。诸如阿尔茨海默病、帕金森病等神经退行性疾病, 其共同病理特征即是由蛋白质聚集引起的神经元损伤^[7]。因此, 蛋白质折叠与聚集的异常不仅是衰老的普遍特征, 也是神经退行性疾病的重要发病机制。

2.2 蛋白酶体与自噬途径在衰老过程中的作用

蛋白质降解是细胞维持蛋白质稳态的关键机制, 主要通过两条途径: 蛋白酶体和自噬。蛋白酶体通过泛素-蛋白酶体途径识别并降解标记为“废弃”的蛋白质, 这一过程对清除错误折叠或损伤的蛋白质至关重要。而自噬则通过吞噬受损蛋白质、细胞器甚至整个细胞, 形成自噬小体与溶酶体融合, 从而进行降解。自噬不仅是细胞内垃圾清理系统, 还在维持细胞内环境稳态、调节能量代谢和促进抗衰老中发挥着重要作用。然而, 随着年龄的增长, 蛋白酶体和自噬的功能逐渐下降, 导致细胞无法及时清除积累的错误折叠蛋白质和损伤细胞器^[8]。蛋白质的积累和降解失衡在衰老过程中起着核心作用, 尤其是在神经退行性疾病中, 蛋白酶体和自噬的功能障碍已被确认是神经元损伤的关键因素之一。实验研究表明, 恢复这些降解途径的功能可以有效延缓衰老过程, 减缓神经退行性疾病的进展。例如, 激活自噬通路可以促进神经元清除聚集的毒性蛋白质, 减少细胞损伤, 并延缓认知衰退。因此, 恢复蛋白酶体和自噬途径的正常功能, 可能是衰老干预和神经退行性疾病治疗的重要方向^[9-10]。

2.3 小分子与药物对蛋白质稳态的调节

近年来, 研究者们已经发现一些小分子和药物能够有效调节蛋白质稳态, 恢复细胞内蛋白质的正常折叠与降解功能。这些小分子包括分子伴侣的激活剂、蛋白酶体增强剂以及自噬诱导剂等。某些药物如利普昔莫(Lidocaine)和利多卡因(Lidocaine)等被证明能够通过增强蛋白酶体活性, 促进错误折叠蛋白的降解, 从而减缓衰老相关的认知衰退。自噬激活剂如雷帕霉素(Rapamycin)和恢复自噬功能的药物也被证实能够在动物模型中减缓衰老进程, 并在一定程度上改善认知功能。然而, 尽管这些药物在临床前研究中展现出潜力, 但它们的临床效果和长期使用安全性仍需进一步验证。因此, 深入探索调节蛋白质稳态的有效药物仍是未来研究的一个重要方向^[11]。

3 蛋白质稳态失衡与衰老相关认知衰退的干预策略

3.1 基因编辑与蛋白质稳态的恢复

基因编辑技术, 特别是CRISPR-Cas9系统, 近年来为蛋白质稳态的恢复提供了新的视角和潜力。通过精准编辑基因, 科学家能够直接修复与蛋白质折叠相关的突变基因, 甚至有望通过激活或抑制特定基因的表达, 恢复蛋白质合成和降解的正常功能。基因编辑在神经退行性疾病的研究中显示出巨大的潜力, 例如, 修复突变型淀粉样前体蛋白基因(APP)或 α -突触核蛋白基因(SNCA), 可以减少有毒的聚集体, 减缓神经退行性病变的进展^[12]。尽管基因编辑技术的潜力巨大, 但其应用仍面临着技术难题, 如靶向效率、长期安全性等问题, 需要更多的临床前和临床研究来验证其可行性与安全性。

3.2 激活自噬与蛋白质稳态的调节

自噬作为细胞内的自我清除机制, 在维持蛋白质稳态和细胞健康方面具有重要作用。近年来的研究表明, 激活自噬途径能够有效清除错误折叠或聚集的蛋白质, 从而缓解因蛋白质稳态失衡引起的神经元损伤。自噬的激活剂如雷帕霉素(Rapamycin)和其衍生物, 通过抑制mTOR信号通路来启动自噬过程, 已被证明

在动物模型中可以减缓衰老相关的认知衰退^[13]。除此之外,一些天然产物如白藜芦醇、绿茶多酚等也被发现能够通过促进自噬,减轻神经退行性疾病的病理表现。尽管这些干预策略在基础研究中取得了积极进展,但其临床应用仍面临疗效评估和安全性保障的挑战。因此,未来的研究将集中在优化自噬激活剂的治疗效果,并探索其在临床中的实际应用。

3. 3临床转化与蛋白质稳态失衡的治疗

尽管目前针对蛋白质稳态失衡的研究已经取得了一些进展,但将这些发现转化为临床治疗依然面临不少困难。首先,评估蛋白质稳态失衡的临床指标和早期标志物仍是一个亟待解决的问题^[14-15]。其次,针对蛋白质聚集体的靶向治疗尚未获得广泛的临床应用,现有的一些治疗策略,如抗聚集小分子、蛋白酶体激活剂和自噬诱导剂,仍处于临床前或早期临床阶段。因此,未来的研究不仅需要进一步探索蛋白质稳态失衡的具体机制,还应注重寻找有效的治疗方案并验证其临床安全性和效果。通过结合基因治疗、小分子药物以及干预蛋白质稳态的其他策略,可能为衰老相关认知衰退的治疗提供新的突破口^[16]。

4 结论

蛋白质稳态的失衡是衰老相关认知衰退的重要病理机制之一。随着衰老过程的推进,细胞内蛋白质合成、折叠、降解的能力逐渐减弱,导致错误折叠的蛋白质在神经元中积累,进而损害细胞功能,最终引发认知衰退。通过深入理解蛋白质稳态的调节机制,特别是在蛋白质折叠与聚集、蛋白酶体和自噬途径中的变化,我们可以为开发新的治疗策略提供理论基础。基因编辑、激活自噬和小分子药物等方法的研究为恢复蛋白质稳态、减缓衰老进程提供了潜在的干预途径。然而,尽管这些策略在实验室研究中取得了一定成果,但其临床转化仍面临许多挑战。未来的研究应进一步探索蛋白质稳态失衡的早期标志物,并着重开发更加安全和有效的治疗方法,以期在衰老相关认知衰退的临床治疗带来新的希望。

[参考文献]

- [1]付宇珊,周南,齐艳华.晶状体衰老机制的研究[J].国际眼科纵览,2021,45(6):6.
- [2]骆诗凌,袁源,刘新光.蛋白酶体与衰老的研究进展[J].中国细胞生物学学报,2023,45(2):258-265.
- [3]Bregman-Yemini N,Nitzan K,Franko M,et al.Connecting the emotional-cognitive puzzle: The role of tyrosine kinase B(TrkB) receptor isoform imbalance in age-related emotional and cognitive impairments[J].Ageing Research Reviews,2024,99.
- [4]Umeda T,Sakai A,Uekado R,et al.Simply crushed zizyphi spinosi semen prevents neurodegenerative diseases and reverses age-related cognitive decline in mice[J].eLife,2025.
- [5]Mayszko J.The Potential Role of Microbiota in Age-Related Cognitive Decline: A Narrative Review of the Underlying Molecular Mechanisms[J].International Journal of Molecular Sciences,2025,26.

[6]Brito D V C,Esteves F,Rajado A T,et al.Assessing cognitive decline in the aging brain: lessons from rodent and human studies[J].npj Aging and Mechanisms of Disease,2023,9(1):11.

[7]Ronat L,Hoang V,Hanganu A .Impact of neuropsychiatric symptoms on limbic structures in age-related cognitive decline[J].2022.DOI:10.1101/2022.06.29.22277055.

[8]Morrison C,Dadar M,Villeneuve S,et al.White matter hyperintensities may be an early marker for age-related cognitive decline in the ADNI cohort[J].Cold Spring Harbor Laboratory,2021.

[9]Peterson, Rachel L.Fain, Mindy J.Butler, Emily A.Ehiri, John E.Carvajal, Scott C.The role of social and behavioral risk factors in explaining racial disparities in age-related cognitive impairment: a structured narrative review[J].Mathematical research letters:MRL,2020,27(2).

[10]Thompson T B,Meisl G,Knowles T,et al.The role of clearance mechanisms in the kinetics of toxic protein aggregates involved in neurodegenerative diseases[J].2020.

[11]Ouellette A R,Neuner S M,Dumitrescu L ,et al.Cross-Species Analyses Identify Dlgap2 as a Regulator of Age-Related Cognitive Decline and Alzheimer's Dementia[J].Cell Reports,2020,32(9):108091.

[12]Mere1 V A, Van S N M,Korten N C,et al.The Association Between High-Molecular-Weight Adiponectin,Ghrelin and Leptin and Age-Related Cognitive Decline: Results From Longitudinal Aging Study Amsterdam[J].The Journals of Gerontology: Series A,2020.

[13]Bialecka-Dbek A , Granda D,Pietruszka B.The role of docosahexaenoic acid(DHA) in the prevention of cognitive impairment in the elderly[J].Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej,2021,75:345-361.

[14]Bindu G S S,Thekkekkara D,Narayanan T L,et al.The Role of TGF- β in Cognitive Decline Associated with Radiotherapy in Brain Tumor[J].Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics,2022,13(2):10.

[15]L.F,Y.Z,Y.L,et al.Hair Zinc and Chromium Levels Were Associated with a Reduced Likelihood of Age Related Cognitive Decline in Centenarians and Oldest-Old Adults[J].The journal of nutrition, health & aging.2023(11):27.

[16]Ghaderi S,Komaki A,Salehi I,et al.RETRACTED: Possible mechanisms involved in the protective effects of chrysin against lead-induced cognitive decline: An in vivo study in a rat model[J].Biomedicine & Pharmacotherapy, 2023,157.

作者简介:

罗兰(1999—),女,汉族,陕西凤翔人,硕士研究生在读,研究方向:神经病学,低氧与认知。