·综述·

非组蛋白翻译后修饰在神经管畸形中的研究进展

梅含秋，黄琬淇，袁正伟，顾卉
（中国医科大学附属盛京医院国家卫生健康委小儿先天畸形重点实验室，沈阳 110004）

摘要 神经管闭合失败导致的神经管畸形（NTDs）是常见的出生缺陷，其致病因素和机制复杂且未完全明确。蛋白质翻译后修饰（PTMs）通过可逆或不可逆的化学修饰改变蛋白质稳定性和生物学功能，参与众多细胞过程和途径的调节。在胚胎早期神经发育时，非组蛋白PTMs通过调控细胞增殖、凋亡、细胞周期和细胞运动等细胞生物学途径参与神经管的闭合。本文系统阐述非组蛋白PTMs，包括磷酸化、泛素化/类泛素化、酰化修饰和N-同型半胱氨酸化、甲基化和糖基化在NTDs中的调控机制和重要功能，以及非组蛋白PTMs之间的串扰及其与NTDs的关系，旨在为明确NTDs的分子机制和治疗靶点提供新的思路。

关键词 神经管畸形；蛋白质翻译后修饰；非组蛋白；磷酸化；泛素化/类泛素化
中图分类号 R72 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646（2026）09-0851-07
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20260921.1352.002
DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2026.09.015

Research progress on non-histone post-translational modifications in neural tube defects

MEI Hanqiu，HUANG Wanqi，YUAN Zhengwei，GU Hui
（NHC Key Laboratory of Congenital Malformation，Shengjing Hospital of China Medical University，Shenyang 110004，China）

Abstract Neural tube defects（NTDs）resulting from failed neural tube closure are common birth defects with complex and incompletely understood etiological factors and mechanisms. Protein post-translational modifications（PTMs），which alter protein stability and biological functions through reversible or irreversible chemical modifications，influence the regulation of numerous cellular processes and pathways. During early embryonic neural development，non-histone PTMs participate in neural tube closure by regulating cellular processes such as cell proliferation，apoptosis，cell cycle，and cell motility. This review systematically describes the regulatory mechanisms and crucial functions of non-histone PTMs，including phosphorylation，ubiquitination/ubiquitin-like modifications，acylation，N-homocysteinylation，methylation，and glycosylation in NTDs，as well as the crosstalk among these non-histone PTMs and their relationship with NTDs，aiming to provide new insights into the molecular mechanisms and therapeutic targets of NTDs.

Keywords neural tube defect；protein post-translational modification；non-histone；phosphorylation；ubiquitination/ubiquitin-like

神经管畸形（neural tube defects，NTDs）是一种常见的中枢神经系统先天性结构异常，包括脊柱裂、无脑畸形和脑膨出。研究[1]显示，全球NTDs发病率约为1‰，而且NTDs致死率及治疗难度较大，为家庭和社会带来沉重的负担。NTDs是一种多基因遗传病，其病因复杂，涉及多种环境和遗传因素[2]。目前，NTDs的发病机制尚不明确。因此，全面了解NTDs的发病机制，对于预防和治疗具有重要意义。

蛋白质翻译后修饰（post-translational modifications，PTMs）是指在翻译后的蛋白质氨基酸残基上通过添加或移除特定的基团进行化学修饰，从而调节蛋白质的活性、定位、折叠，以及蛋白质与其他生物大分子间相互作用[3]。目前，已发现400余种PTMs，其中主要包括磷酸化、泛素化/类泛素化、酰化修饰、N-同型半胱氨酸化（N-homocysteinylation，N-Hcy）、甲基化和糖基化修饰等。PTMs参与各种生理过程，PTMs异常会导致细胞、代谢等生物学功能障碍，从而引发多种疾病。在神经管闭合时，非组蛋白PTMs主要参与细胞周期[4]、细胞信号通路和线粒体糖酵解[5]等细胞生物学的调控。此外，叶酸和肌醇缺乏等环境因素能通过PTMs改变非组蛋白的功能或活性，进而诱导NTDs发生，因此，非组蛋白PTMs在NTDs的发生发展中发挥着重要作用。本文系统阐述非组蛋白PTMs，包括磷酸化、泛素化/类泛素化、酰化修饰、N-Hcy、甲基化、糖基化，以及PTMs串扰在NTDs中作用，旨在阐明NTDs与非组蛋白PTMs之间的关系，为NTDs治疗研究提供新的思路。

基金项目：国家自然科学基金（82271730）；沈阳市科学技术计划（22-321-33-22）
作者简介：梅含秋（2001-），女，硕士研究生.
通信作者：顾卉，E-mail：huier.99@hotmail.com
收稿日期：2025-09-02
网络出版时间：2026-09-21 17:58:13

1　磷酸化修饰

蛋白质磷酸化是指在激酶的催化作用下，将ATP γ位的磷酸基团转移至蛋白质氨基酸侧链上的过程，是广泛存在的PTMs。在真核生物中，绝大多数蛋白可发生磷酸化修饰。磷酸化最常发生在丝氨酸上，其次是苏氨酸和酪氨酸[6]。磷酸化参与细胞信号传导、细胞生长和分化、调节线粒体功能及代谢等生物学过程[7]。在NTDs中，非组蛋白的磷酸化主要发挥调控细胞周期、细胞增殖和凋亡以及神经元迁移失调的作用，从而影响神经管的闭合。

研究[8-9]表明，神经细胞的细胞周期异常和过度凋亡会破坏细胞稳态并导致NTDs发生。Rb是关键的细胞周期调节蛋白，KIM等[10]发现，humdy突变后能够特异性地破坏Phactr4蛋白与PP1结合的能力，增加PP1 T320位点的磷酸化而抑制PP1的去磷酸化功能，抑制PP1对Rb去磷酸化，导致Rb S608和S807/811位点磷酸化水平增强，下游E2F靶标表达异常增加，最终致使细胞周期失调，导致胚胎外脑畸形。研究[11]发现，P21激活激酶2（P21-activated kinase 2，PAK2）通过磷酸化Smad9在Ser417位点来抑制Smad9在Ser465位点的磷酸化。而在基因捕获技术获得的*PAK2*敲除鼠胚胎中，BMP 信号传导的主要下游效应子Smad9（Ser465）的磷酸化水平显著升高，而BMP信号增强会抑制细胞增殖并诱导神经管中的细胞死亡，最终导致NTDs发生。据研究[12]报道，EphA2能够激活MEK通路中细胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase，ERK）的磷酸化，miR-26a通过抑制EphA2的表达，消除EphA2对ERK的磷酸化作用，调节SRF水平，从而抑制小鼠神经干细胞的增殖并增强细胞凋亡。

神经细胞的复杂运动对神经管的形成起到十分关键的作用，其中涉及细胞迁移、汇聚延伸和顶端收缩，任何一个过程发生失调，都会影响神经管的正常闭合[13]。MARCKS 是一种F-肌动蛋白结合蛋白，是蛋白激酶C（protein kinase C，PKC）的主要底物，也是小鼠等动物原肠胚形成和神经形成过程中的形态发生运动所必需的。研究[14]表明，PMA通过激活PKC激酶，促进MARCKS磷酸化和亚细胞定位改变，进而影响F-肌动蛋白的稳定性，导致神经上皮细胞极性发生严重损伤，最终引起雏鸡胚胎中广泛的神经管闭合缺陷。MARCKS样蛋白1（myristoylated alanine-rich C-kinase substrate-like protein 1，MARCKSL1）在神经组织中广泛表达，它是神经管形成所必需的，MARCKSL1在C端残基（S120、T148和T183）上能够被JNK直接磷酸化。这种磷酸化使MARCKSL1能够束缚和稳定F-肌动蛋白，并延缓神经元的迁移，从而导致NTDs[15]。TWIST1磷酸化通过调节其与E-box元件或其他因子的同源二聚化和异源二聚化以控制基因表达等多种细胞活性，S18/20和S68 2个磷酸化位点对颅面发育中的TWIST1活性至关重要，小鼠体内TWIST1的异常磷酸化可导致表皮起泡、水肿、神经管缺陷和颅神经嵴细胞衍生的结构[16]。因此，神经管闭合过程中非组蛋白的异常磷酸化，会破坏神经细胞增殖和凋亡的平衡并导致神经细胞异常运动，引起神经管闭合失败，诱导NTDs发生。

2　泛素化/类泛素化修饰

2.1　泛素化修饰

蛋白质泛素化是一种可逆的、动态的多方面PTMs，可在1个或多个赖氨酸残基上修饰，通过泛素化酶和去泛素化酶参与泛素-蛋白酶体降解（ubiquitin-proteasome system，UPS）、转录、DNA修复等生物学过程[17]。胚胎发育的许多方面都受泛素化过程控制[18]，而蛋白质泛素化稳态的紊乱会导致胚胎发育过程异常，出现胎儿畸形。

人类流行病学数据[19]表明，缺锌是NTDs的危险因素之一。母体在锌存在下，Mdm2蛋白可以结合并泛素化 p53，导致p53降解、维持细胞存活和适当的神经管闭合。缺锌会减弱Mdm2对p53的结合和泛素化修饰，导致p53稳定和p53转录活性增加，最终引起细胞死亡和NTDs[20]。已有研究[21]报道，OCT6在外胚层和早期神经外胚层中特异性表达，是神经诱导不可或缺的。环境应激触发的OCT6泛素化降解的级联反应，导致SIRT1/OCT6轴失调从而引发体内和体外发生神经发育缺陷和神经管缺陷样表型。研究[22]发现，在视黄酸（retinoic acid，RA）致畸的NTDs样本中，RA通过泛素化FBXO30，使其表达降低，并伴有*BMP*基因表达异常。此外，由于UPS受损，母体高血糖诱导的NTDs胚胎神经组织中发现整体蛋白泛素化水平显著升高。UBE3D是神经形成过程的

关键因素，*Ube3d*敲除小鼠胚胎在E9.5到E11.5时期出现严重的生长迟缓和畸形，Ube3d的缺失减弱了其对核酸内切酶 CPSF3的去泛素化作用，并使其蛋白表达水平降低，而CPSF3缺陷会导致同源框基因（*EMX2*、*LHX2*、*HOXA5*、*HOXA10*和*HOXA11*）mRNA水平降低，从而影响神经管的发育[23]。

2.2　类泛素化修饰

除了泛素化修饰外，细胞内还存在与泛素化修饰在结构上十分相似，但在生物学调控和功能上存在显著差异的PTMs，小泛素（small ubiquitin-like modifier，SUMO）化修饰是一种由SUMO 特异性蛋白酶家族所介导的将SUMO与目标蛋白的赖氨酸残基共价结合的PTMs，广泛参与靶蛋白亚细胞定位、生物学构象和蛋白质间相互作用调节细胞分裂、DNA复制和修复、信号转导及细胞代谢等多种生物学过程[24]。SUMO化过程主要由 SUMO 特异性蛋白酶家族所介导。研究[25-26]表明，胚胎发育过程中，异常表达的SUMO活化酶也会导致胚胎发育缺陷发生。

母体叶酸不足是最常见的导致NTDs发生的危险因素，叶酸缺乏不仅会导致DNA低甲基化、也会阻断dTMP的合成，导致碱基错配和DNA断裂等基因组不稳定的情况发生[27]。参与从头胸腺苷酸途径的叶酸依赖酶包括细胞质丝氨酸羟甲基转移酶（cytosolic serine hydroxymethyltransferase，cSHMT）、胸腺苷酸合成酶（thymidylate synthase，TS；K292位点）和二氢叶酸还原酶（dihydrofolate reductase，DHFR；K179位点）在单碳代谢过程中都会受SUMO修饰，若发生异常的SUMO化，cSHMT、TS和DHFR可能会因此受到影响而限制其功能，导致DNA损伤引发NTDs[28]。研究[29]发现，在非洲爪蟾胚胎中注射腺病毒蛋白Gam1能触发E1 SUMO活化酶的蛋白水解破坏，抑制整体蛋白或特定蛋白SUMOylation活性直至晚期神经膜（26 hpf），最终致使心脏和神经管发育异常。

3　酰化修饰

蛋白质酰化修饰是一类重要的PTMs，主要指在蛋白质的特定氨基酸残基（最常见的是赖氨酸的ε–氨基）上共价连接1个酰基基团的过程。除了已被广泛研究的乙酰化外，其他几种新型赖氨酸酰化修饰，包括巴豆酰化（crotonylation，Kcr）、琥珀酰化、S–棕榈酰化、乳酰化、2–羟基异丁酰化、β–羟基丁酰化和丙二酰化，已成为近年来代谢研究的热点。这种修饰可以显著改变蛋白质的结构、功能、定位和稳定性[30]。

3.1　乙酰化修饰

蛋白质乙酰化是指蛋白质在乙酰基转移酶或非生物催化剂的催化下，将乙酰基团转移并添加在蛋白N端或蛋白赖氨酸残基上的过程，在调节蛋白质功能方面起着重要的作用[31]。在真核生物中，90%的新生蛋白发生N端的乙酰化修饰，这是不可逆的过程，主要由N乙酰转移酶（N-terminal acetyltransferases，NATs）负责新生蛋白的成熟和细胞定位。而赖氨酸乙酰化修饰是可逆的PTMs过程，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可催化乙酰基部分转移到赖氨酸残基中，KDAC负责乙酰基的去除。非组蛋白的乙酰化修饰影响多种细胞生理过程，包括能量代谢、氧化应激等方面[32]。

乙酰化修饰在NTDs的发生发展中起着重要作用。已有研究[33]报道赖氨酸乙酰转移酶KAT5的剪接亚型Tip55在发育基因调控和器官发生中起着重要作用，在发育停滞之前，Tip55 突变的胚胎具有明显的心脏和神经管缺陷表型。YANG等[34]发现，高葡萄糖水平通过乙酰转移酶Tip60以剂量依赖性和时间依赖性方式触发小鼠神经干细胞K165位点MARCKS乙酰化，同时，母体糖尿病在体内胚胎的神经形成阶段MARCKS乙酰化修饰水平升高，这种乙酰化是其发生磷酸化的先决条件，磷酸化的MARCKS与细胞器解离，导致线粒体异常和内质网应激，从而引发NTDs。已有研究[35]报道，丙戊酸（valproic acid，VPA）在发育系统中通过潜在氧化应激机制诱导畸形发生。VPA本身是一种脱乙酰酶抑制剂，可促进线粒体超氧化物歧化酶2（superoxide dismutase 2，SOD2）K68位点的乙酰化，降低SOD2活性并增加ROS水平，最终导致神经发育异常。

3.2　Kcr修饰

2011年，TAN等[36-37]首次报道了蛋白质赖氨酸Kcr。Kcr是赖氨酸酰化修饰的一种，在巴豆酰转移酶的作用下，巴豆酰辅酶 A 作为底物将巴豆酰基转移到赖氨酸残基上。2017年，研究[38]报道Kcr存在于非组蛋白上；越来越多的蛋白质组学分析表

明，非组蛋白也会发生Kcr，并参与许多生理和病理相关的生物过程。通过母体低叶酸建立的NTDs小鼠模型，在NTDs脑组织和母体血清样品中，检测到巴豆酰基辅酶A合成酶短链家族成员 2（acetyl-CoA synthetase 2，ACSS2）和整体蛋白赖氨酸Kcr水平异常升高，研究结果表明，ACSS2 水平上调通过调节蛋白质Kcr水平导致叶酸缺乏诱导的小鼠 NTDs的发生[39]。因此，Kcr在胚胎神经管发育和功能中可能发挥重要作用。

蛋白质组学技术的全面发展为一些新型的酰化修饰（如乳酸化、琥珀酸化）在NTDs或结构性出生缺陷中的致病机制提供了新的切入点，而这些非组蛋白酰化修饰的研究仍是空白，需要进一步深入探索。

4　其他翻译后修饰

4.1　N-Hcy修饰

N-Hcy修饰是指同型半胱氨酸硫内酯（Hcy thiolactone，HTL）与底物蛋白赖氨酸残基的ε-氨基形成共价化合物的过程，HTL是蛋白质生物合成过程中，由甲硫氨酰t-RNA合成酶在错误编辑反应中产生的同型半胱氨酸（homocysteine，Hcy）代谢物，N-Hcy会导致蛋白质功能丧失和聚集[40]，这与NTDs的发展密切相关，因此体内Hcy和HTL异常升高已被确定为NTDs的危险因素[41]。研究[41]显示，HTL能使底物蛋白SOD1（K23、K122、K128）和SOD2（K44、K51、K98、K106、K178）发生N-Hcy修饰，这种修饰会使SOD1/2失活，致使细胞内ROS积累，进而诱导细胞凋亡引起NTDs和先天性心脏病的发生。此外，给予小鼠母体RA后，小鼠的母体肝脏整体蛋白的N-Hcy水平与胎儿NTDs发生率呈正相关，但相关机制尚不明确[41]。母体早期叶酸和维生素B_{12}的缺乏使下丘脑糖皮质激素受体（glucocorticoid receptors，*GR*）mRNA和蛋白表达水平降低，并导致叶酸介导的一碳代谢失调，增加了体内循环和组织中的Hcy水平，诱导GR K699位点发生N-Hcy，这种修饰损害了配体结合和GR的活化，导致GR通路失调以及下丘脑中GR靶标AgRP的表达降低，可能会引发胚胎神经发育异常[42]。

4.2　甲基化修饰

甲基化修饰也是一种较为广泛的PTMs类型，通常在赖氨酸、精氨酸、组氨酸残基上观察到，并且具有不同的强度，包括单甲基化、二甲基化和三甲基化。甲基化在很大程度上发生在非组蛋白的底物上，由多种甲基转移酶介导[43]。同时，叶酸缺乏会引发叶酸代谢紊乱和S-腺苷甲硫氨酸水平降低，导致甲基供体减少和甲基化修饰障碍[44]。研究[45]显示，叶酸通过调节septin2各位点不同程度的甲基化来调节纤毛的形成和Shh信号通路，促进胚胎中的正常神经管闭合，而叶酸缺乏NTDs的胚胎未能充分甲基化 septin2（K183），导致初级纤毛和Shh信号通路失调，从而影响正常神经管闭合和纤毛生成。在初级神经管形成过程中，神经管发育的信号可被细胞骨架感知并传递到邻近细胞。已有研究[46]报道，细胞骨架蛋白在胚胎发育过程中发生甲基化修饰，叶酸缺乏导致细胞骨架元件中关键位点的甲基化降低，细胞骨架元件在神经组织中的定位失败，以及细胞收缩和运动失败，这会影响细胞在发育过程中的内陷，进一步导致NTDs发生。

4.3　糖基化修饰

蛋白质糖基化是最普遍和最复杂的PTMs，主要发生在内质网和高尔基体中，在糖基转移酶的干预下，将聚糖连接到蛋白质分子残基上。糖基化修饰包括N-糖基化、O-糖基化、C-甘露糖基化和糖基磷脂酰肌醇（glycosylphosphatidylinositol，GPI）锚定蛋白的形成，其中最常见的是N-糖基化和O-糖基化[47]。KIM等[48]发现，在母体糖尿病诱发胎儿NTDs的模型中，具有磷酸化活性的O-连接N-乙酰葡萄糖胺转移酶（O-GlcNAc transferase，OGT）能够显著增加整体蛋白O-GlcNAcylation的水平并诱导ROS过度产生，促进氧化应激以及高尔基体应激。抑制OGT磷酸化活性能够有效降低NTDs发生率以及高尔基体应激和细胞死亡。这提示磷酸化的OGT是预防妊娠期母体糖尿病引起的NTDs的潜在治疗靶点。

5　PTMs串扰

PTMs串扰是多个PTMs之间复杂而动态的相互作用[49]。基于质谱的蛋白质组学已在整个蛋白质组中鉴定出数以万计的PTMs位点。但PTMs并不是孤立存在的，蛋白质在多个位点同时能够被多种PTMs修饰。PTMs串扰增加了一层额外的功能性蛋白质调节，并导致蛋白质组信息含量的扩展。目前，PTMs串扰主要分为2类：蛋白内和蛋白间PTMs串扰。蛋白

内和蛋白间PTMs串扰既可以是激活型的也可以是抑制型的，通过不同蛋白质的PTMs协同调控其功能，使细胞能够快速构建复杂的信号处理模块，从而参与调节复杂的蛋白质网络功能及信号通路。

非组蛋白PTMs串扰在NTDs中也备受关注。在母体糖尿病诱导致畸的模型中，乙酰化状态下的MARCKS是其发生磷酸化的前提，MARCKS 磷酸化位点结构域中的磷酸化位点是S152、S156、S160和S163，乙酰化残基K165与这4个丝氨酸残基相邻，K165位点的乙酰化引入了另一个负电荷，该负电荷可能会中和附近氨基酸残基中的正电荷，导致MARCKS 蛋白具有更开放的结构，这种结构变化可能使 PKC 更容易接近4个丝氨酸位点，并促进这些位点被磷酸化，因此MARCKS的乙酰化修饰激活了其被磷酸化的能力[34]。此外，在同样的致畸模型研究[48]中发现，磷酸化激活状态的OGT在NTDs中高表达，并提高整体蛋白的O–糖基化水平，即OGT的磷酸化修饰增强了其对O–糖基化修饰的调控。异常升高的VPA和HTL分别通过乙酰化和N-Hcy修饰作用于SOD2并使其失活，参与ROS积累所致NTDs的发生[35-41]。环境压力在神经管发育过程中可过度激活SIRT1，活化的SIRT1使POU结构域转录因子OCT6发生去乙酰化同时诱导其泛素化/降解级联反应，最终导致NTDs发生[21]。因此，蛋白质PTMs串扰对神经管发育乃至胚胎发育都至关重要，PTMs串扰也不局限于乙酰化、磷酸化和泛素化等研究比较广泛的PTMs，随着蛋白质组学技术的发展，未来对NTDs中的PTMs串扰机制将有更加深入的研究。

6　结语和展望

在脊椎动物中，神经管闭合是一个高度复杂和协调的过程，涉及多基因遗传、表观遗传和环境因素控制的多个精确细胞事件。研究[13]表明，遗传因素及母体糖尿病、叶酸缺乏、Hcy水平升高、必需元素缺乏和长期过量接触VPA或维生素A等环境因素都会影响非组蛋白PTMs的改变，从而引发NTDs。

全面探索非组蛋白PTMs在NTDs中的作用机制对于NTDs的预防和治疗意义重大。然而，与磷酸化、泛素化/类泛素化和乙酰化相比，其他非组蛋白PTMs（包括糖基化、新兴酰化）以及这些PTMs之间的串扰在NTDs中的作用机制研究仍不够深入。近年来，随着高通量质谱（mass spectrometry，MS）技术的发展，蛋白质组学技术已成为非组蛋白PTMs类型和位点功能研究的关键工具。基于MS的蛋白质组学、基于抗体的方法、化学标记、生物信息学、X 射线晶体学、核磁共振波谱法（nuclear magnetic resonance spectroscopy，NMR）和自上而下蛋白质组学（top-down proteomics，TDP）技术的突破，显著增强了研究人员对各种PTMs及其在蛋白质生物学和疾病机制中作用的理解。未来有必要应用这些前沿蛋白质组学技术来探究不同非组蛋白在PTMs中精确的功能位点和作用机制，为NTDs的靶向分子治疗开拓新的途径。不同非组蛋白PTMs之间的串扰参与了胚胎早期神经形成的各个细胞信号通路和蛋白质调节网络[47]，因此，明确不同类型的PTMs、PTMs的功能位点和PTMs之间的串扰对NTDs的机制研究是必不可少的。

PTMs在药物设计领域具有广泛的应用。乙酰基硫代醚（acetyl Hcy thioether，AHT）是Hcy的类似物，AHT能有效减少HTL的产生，剂量依赖性地抑制小鼠神经干细胞中的N-Hcy水平并激活SOD1/2的活性，从而降低NTDs的发生[41]。OGT的磷酸化抑制剂ST045849能通过防止OGT磷酸化，减少NTDs的发生[48]。此外，在MARCKS失活突变（MARCKS-PD）的转基因小鼠中观察到，MARCKS-PD通过结合线粒体和高尔基体来阻断MARCKS 磷酸化诱导的线粒体异常，因而降低糖尿病所致NTDs的发生率[34]。这些研究结果均表明非组蛋白PTMs可用于设计针对关键蛋白质靶标的创新疗法，为NTDs的精准治疗提供了更多维度的干预策略。

参考文献：

[1] LEE S，GLEESON JG. Closing in on mechanisms of open neural tube defects [J]. Trends Neurosci，2020，43 (7)：519-532. DOI：10.1016/j.tins.2020.04.009.

[2] BHASKER A，VELERI S. Fundamental origins of neural tube defects with a basis in genetics and nutrition [J]. Exp Brain Res，2025，243 (4)：79. DOI：10.1007/s00221-025-07016-9.

[3] LEE JM，HAMMARÉN HM，SAVITSKI MM，et al. Control of protein stability by post-translational modifications [J]. Nat Commun，2023，14：201. DOI：10.1038/s41467-023-35795-8.

[4] RANI N，SAHU M，AMBASTA RK，et al. Triaging between post-translational modification of cell cycle regulators and their therapeutics in neurodegenerative diseases [J]. Ageing Res Rev，2024，94：102174. DOI：10.1016/j.arr.2023.102174.

[5] PETRELLI F，SCANDELLA V，MONTESSUIT S，et al. Mitochondrial

pyruvate metabolism regulates the activation of quiescent adult neural stem cells [J]. Sci Adv, 2023, 9 (9): eadd5220. DOI: 10.1126/sciadv.add5220.

[6] BILBROUGH T, PIEMONTESE E, SEITZ O. Dissecting the role of protein phosphorylation: a chemical biology toolbox [J]. Chem Soc Rev, 2022, 51 (13): 5691-5730. DOI: 10.1039/d1cs00991e.

[7] VERCELLINO I, SAZANOV LA. The assembly, regulation and function of the mitochondrial respiratory chain [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2022, 23: 141-161. DOI: 10.1038/s41580-021-00415-0.

[8] HUANG WQ, HUANG TC, LIU YS, et al. Nuclear factor I-C disrupts cellular homeostasis between autophagy and apoptosis via miR-200b-Ambra1 in neural tube defects [J]. Cell Death Dis, 2021, 13 (1): 17. DOI: 10.1038/s41419-021-04473-2.

[9] CAO XY, TIAN T, STEELE JW, et al. Loss of RAD9B impairs early neural development and contributes to the risk for human spina Bifida [J]. Hum Mutat, 2020, 41 (4): 786-799. DOI: 10.1002/humu.23969.

[10] KIM TH, GOODMAN J, ANDERSON KV, et al. Phactr4 regulates neural tube and optic fissure closure by controlling PP1-, Rb-, and E2F1-regulated cell-cycle progression [J]. Dev Cell, 2007, 13 (1): 87-102. DOI: 10.1016/j.devcel.2007.04.018.

[11] WANG Y, ZHANG KF, GUO J, et al. Loss-of-function of p21-activated kinase 2 links BMP signaling to neural tube patterning defects [J]. Adv Sci (Weinh), 2023, 10 (4): e2204018. DOI: 10.1002/advs.202204018.

[12] CHI B, DENG LJ, ZHI ZF, et al. Upregulation of miRNA-26a enhances the apoptosis of cerebral neurons by targeting EphA2 and inhibiting the MAPK pathway [J]. Dev Neurosci, 2022, 44 (6): 615-628. DOI: 10.1159/000526666.

[13] 黄琬淇, 顾卉, 袁正伟. 神经细胞的生物学功能与神经管的形成与闭合[J]. 发育医学电子杂志, 2021, 9 (5): 371-380. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5340.2021.05.009.

[14] APARICIO G, ARRUTI C, ZOLESSI FR. MARCKS phosphorylation by PKC strongly impairs cell polarity in the chick neural plate [J]. Genesis, 2018, 56 (4): e23104. DOI: 10.1002/dvg.23104.

[15] BJÖRKBLOM B, PADZIK A, MOHAMMAD H, et al. C-Jun N-terminal kinase phosphorylation of MARCKSL1 determines actin stability and migration in neurons and in cancer cells [J]. Mol Cell Biol, 2012, 32 (17): 3513-3526. DOI: 10.1128/MCB.00713-12.

[16] BERTOL JW, JOHNSTON S, AHMED R, et al. TWIST1 interacts with β/δ-catenins during neural tube development and regulates fate transition in cranial neural crest cells [J]. Development, 2022, 149 (15): dev200068. DOI: 10.1242/dev.200068.

[17] BASAR MA, BECK DB, WERNER A. Deubiquitylases in developmental ubiquitin signaling and congenital diseases [J]. Cell Death Differ, 2021, 28 (2): 538-556. DOI: 10.1038/s41418-020-00697-5.

[18] LI M, LIU YB, XU CX, et al. Ubiquitin-binding domain in ABIN1 is critical for regulating cell death and inflammation during development [J]. Cell Death Differ, 2022, 29 (10): 2034-2045. DOI: 10.1038/s41418-022-00994-1.

[19] HUANG WQ, FU JL, YUAN ZW, et al. Impact of prenatal exposure to metallic elements on neural tube defects: insights from human investigations [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2023, 255: 114815. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2023.114815.

[20] LI HL, ZHANG J, NISWANDER L. Zinc deficiency causes neural tube defects through attenuation of p53 ubiquitylation [J]. Development, 2018, 145 (24): dev169797. DOI: 10.1242/dev.169797.

[21] LI GP, JIAPAER Z, WENG R, et al. Dysregulation of the SIRT1/OCT6 axis contributes to environmental stress-induced neural induction defects [J]. Stem Cell Reports, 2017, 8 (5): 1270-1286. DOI: 10.1016/j.stemcr.2017.03.017.

[22] ZHAO ZY, CAO LX, REECE EA. Formation of neurodegenerative aggresome and death-inducing signaling complex in maternal diabetes-induced neural tube defects [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114 (17): 4489-4494. DOI: 10.1073/pnas.1616119114.

[23] MI YW, YAN L, WU Y, et al. Deficiency of UBE3D in mice leads to severe embryonic abnormalities and disrupts the mRNA of Homeobox genes via CPSF3 [J]. Cell Death Discov, 2025, 11 (1): 99. DOI: 10.1038/s41420-025-02387-y.

[24] VERTEGAAL ACO. Signalling mechanisms and cellular functions of SUMO [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2022, 23 (11): 715-731. DOI: 10.1038/s41580-022-00500-y.

[25] TALAMILLO A, BARROSO-GOMILA O, GIORDANO I, et al. The role of SUMOylation during development [J]. Biochem Soc Trans, 2020, 48 (2): 463-478. DOI: 10.1042/BST20190390.

[26] QUEIROZ LY, KAGEYAMA R, CIMAROSTI HI. SUMOylation effects on neural stem cells self-renewal, differentiation, and survival [J]. Neurosci Res, 2024, 199: 1-11. DOI: 10.1016/j.neures.2023.09.006.

[27] WANG XW, YU JL, WANG JH. Neural tube defects and folate deficiency: is DNA repair defective? [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24 (3): 2220. DOI: 10.3390/ijms24032220.

[28] ANDERSON DD, WOELLER CF, STOVER PJ. Small ubiquitin-like modifier-1 (SUMO-1) modification of thymidylate synthase and dihydrofolate reductase [J]. Clin Chem Lab Med, 2007, 45 (12): 1760-1763. DOI: 10.1515/CCLM.2007.355.

[29] BERTKE MM, DUBIAK KM, CRONIN L, et al. A deficiency in SUMOylation activity disrupts multiple pathways leading to neural tube and heart defects in Xenopus embryos [J]. BMC Genomics, 2019, 20 (1): 386. DOI: 10.1186/s12864-019-5773-3.

[30] WANG M, LIN HN. Understanding the function of mammalian sirtuins and protein lysine acylation [J]. Annu Rev Biochem, 2021, 90: 245-285. DOI: 10.1146/annurev-biochem-082520-125411.

[31] ZHOU MM, COLE PA. Targeting lysine acetylation readers and writers [J]. Nat Rev Drug Discov, 2025, 24 (2): 112-133. DOI: 10.1038/s41573-024-01080-6.

[32] SHVEDUNOVA M, AKHTAR A. Modulation of cellular processes by histone and non-histone protein acetylation [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2022, 23 (5): 329-349. DOI: 10.1038/s41580-021-00441-y.

[33] ACHARYA D, NERA B, MILSTONE ZJ, et al. TIP55 a splice isoform of the KAT5 acetyltransferase, is essential for developmental gene regulation and organogenesis [J]. Sci Rep, 2018, 8 (1): 14908. DOI: 10.1038/s41598-018-33213-4.

[34] YANG PH, XU C, REECE EA, et al. Tip60- and sirtuin 2-regulated MARCKS acetylation and phosphorylation are required for diabetic embryopathy [J]. Nat Commun, 2019, 10 (1): 282. DOI: 10.1038/s41467-018-08268-6.

[35] HANSEN JM, LUCAS SM, RAMOS CD, et al. Valproic acid promotes SOD2 acetylation: a potential mechanism of valproic acid-induced oxidative stress in developing systems [J]. Free Radic Res, 2021, 55 (11/12): 1130-1144. DOI: 10.1080/10715762.2021.2017913.

[36] TAN MJ, LUO H, LEE S, et al. Identification of 67 histone marks and histone lysine crotonylation as a new type of histone modification [J]. Cell, 2011, 146 (6): 1016-1028. DOI: 10.1016/j.cell.2011.08.008.

[37] ZHANG ZH, TAN MJ, XIE ZY, et al. Identification of lysine succinylation as a new post-translational modification [J]. Nat Chem Biol, 2011, 7 (1): 58-63. DOI: 10.1038/nchembio.495.

[38] XU WZ, WAN JH, ZHAN J, et al. Global profiling of crotonylation

on non-histone proteins [J]. Cell Res, 2017, 27 (7): 946-949. DOI: 10.1038/cr.2017.60.
[39] WANG S, ZENG YB, HE XJ, et al. Folate-deficiency induced acyl-CoA synthetase short-chain family member 2 increases lysine crotonylome involved in neural tube defects [J]. Front Mol Neurosci, 2022, 15: 1064509. DOI: 10.3389/fnmol.2022.1064509.
[40] HOU SR, LIU H, HU YH, et al. Discovery of a novel homocysteine thiolactone hydrolase and the catalytic activity of its natural variants [J]. Protein Sci, 2024, 33 (8): e5098. DOI: 10.1002/pro.5098.
[41] MEI XY, QI DS, ZHANG T, et al. Inhibiting MARSs reduces hyperhomocysteinemia-associated neural tube and congenital heart defects [J]. EMBO Mol Med, 2020, 12 (3): e9469. DOI: 10.15252/emmm.201809469.
[42] MICHEL A, KOKTEN T, SABER-CHERIF L, et al. Folate and cobalamin deficiencies during pregnancy disrupt the glucocorticoid response in hypothalamus through N-homocysteinilation of the glucocorticoid receptor [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24 (12): 9847. DOI: 10.3390/ijms24129847.
[43] DI BLASI R, BLYUSS O, TIMMS JF, et al. Non-histone protein methylation: biological significance and bioengineering potential [J]. ACS Chem Biol, 2021, 16 (2): 238-250. DOI: 10.1021/acschembio.0c00771.
[44] SEYOUM TOLA F. The concept of folic acid supplementation and its role in prevention of neural tube defect among pregnant women: PRISMA [J]. Medicine, 2024, 103 (19): e38154. DOI: 10.1097/MD.0000000000038154.
[45] TORIYAMA M, TORIYAMA M, WALLINGFORD JB, et al. Folate-dependent methylation of septins governs ciliogenesis during neural tube closure [J]. FASEB J, 2017, 31 (8): 3622-3635. DOI: 10.1096/fj.201700092R.
[46] CAO R, XIE J, ZHANG L. Abnormal methylation caused by folic acid deficiency in neural tube defects [J]. Open Life Sci, 2022, 17 (1): 1679-1688. DOI: 10.1515/biol-2022-0504.
[47] ZHONG JM, LI JL, BURTON GJ, et al. The functional roles of protein glycosylation in human maternal-fetal crosstalk [J]. Hum Reprod Update, 2024, 30 (1): 81-108. DOI: 10.1093/humupd/dmad024.
[48] KIM G, CAO LX, REECE EA, et al. Impact of protein O-GlcNAcylation on neural tube malformation in diabetic embryopathy [J]. Sci Rep, 2017, 7 (1): 11107. DOI: 10.1038/s41598-017-11655-6.
[49] LI YX, HUANG YH, LI TT. PTM-X: prediction of post-translational modification crosstalk within and across proteins [J]. Methods Mol Biol, 2022, 2499: 275-283. DOI: 10.1007/978-1-0716-2317-6_14.

（编辑　武玉欣）

（上接第851页）

本研究还发现，TAO患者的OSDI评分、CFS评分、睑板腺缺失率、睑脂质量评分及睑板腺表达能力评分分别与眼球突出度、睑裂高度呈正相关，NIT-BUTf、NITBUTav、LTMH、SIT分别与眼球突出度、睑裂高度呈负相关，这表明随眼球突出度和睑裂高度增加，TAO患者眼表不适感加重，泪膜稳定性更差，角膜上皮损伤更重，泪液分泌量及储蓄量更少，睑板腺受损程度也更明显。

综上所述，TAO患者存在眼表损伤，表现为眼表不适主观症状加重，泪膜稳定性下降，角膜上皮损伤，泪液分泌不足，LTMH降低，睑板腺缺失及功能障碍，且活动期TAO患者的眼表损伤程度较静止期更为显著，而眼表暴露增加是TAO眼表损伤的一个重要因素。

参考文献：

[1] BURCH HB, PERROS P, BEDNARCZUK T, et al. Management of thyroid eye disease: a consensus statement by the American Thyroid Association and the European Thyroid Association [J]. Thyroid, 2022, 32 (12): 1439-1470. DOI: 10.1089/thy.2022.0251.
[2] NESET MT, NILSEN RM, LØVÅS K, et al. Exploring tear fluid biomarkers and the ocular surface in thyroid eye disease [J]. Acta Ophthalmol, 2026, 104 (1): e28-e38. DOI: 10.1111/aos.17556.
[3] 中华医学会眼科学分会眼整形眼眶病学组，中华医学会内分泌学分会甲状腺学组，范先群，等. 中国甲状腺相关眼病诊断和治疗指南（2022年）[J]. 中华眼科杂志，2022，58（9）：646-668. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20220421-00201.
[4] LIAO X, LAI KKH, ALI ABDULLA ALJUFAIRI FM, et al. Ocular surface changes in treatment-naive thyroid eye disease [J]. J Clin Med, 2023, 12 (9): 3066. DOI: 10.3390/jcm12093066.
[5] NIVEAN PD, SHETTY R, SETHU S, et al. Role of biomarkers in south Indian thyroid eye disease study (SITED) [J]. Orbit, 2025, 44 (5): 489-497. DOI: 10.1080/01676830.2025.2453536.
[6] KIYAT P, SEMIZ G. Selenium: could it be the game-changer for ocular surface and anterior chamber in Graves' disease? [J]. Beyoglu Eye J, 2025, 10 (3): 181-187. DOI: 10.14744/bej.2025.38700.
[7] MAGLIONICO MN, LANZOLLA G, FIGUS M, et al. Ocular surface disease index in Graves' orbitopathy: a cross-sectional study [J]. Front Endocrinol, 2024, 15: 1428185. DOI: 10.3389/fendo.2024.1428185.
[8] RANA K, CALTABIANO C, BEECHER M, et al. Lacrimal gland enlargement in thyroid eye disease [J]. Int Ophthalmol, 2024, 44 (1): 431. DOI: 10.1007/s10792-024-03352-x.
[9] CHENG SN, YU YQ, CHEN J, et al. In vivo confocal microscopy assessment of meibomian glands microstructure in patients with Graves' orbitopathy [J]. BMC Ophthalmol, 2021, 21 (1): 261. DOI: 10.1186/s12886-021-02024-z.
[10] YOU Y, CHEN J, CHEN H, et al. Investigation of conjunctival goblet cell and tear MUC5AC protein in patients with Graves' ophthalmopathy [J]. Trans Vis Sci Tech, 2023, 12 (10): 19. DOI: 10.1167/tvst.12.10.19.
[11] SATITPITAKUL V, RATTANAPHONG T, PRUKSAKORN V. Meibomian glands dropout in patients with inactive thyroid related orbitopathy [J]. PLoS One, 2021, 16 (4): e0250617. DOI: 10.1371/journal.pone.0250617.
[12] LAI KKH, LIAO XL, ALI ABDULLA ALJUFAIRI FM, et al. Ocular surface and meibomian gland evaluation in euthyroid Graves' ophthalmopathy [J]. Int Ophthalmol, 2024, 44 (1): 124. DOI: 10.1007/s10792-024-02919-y.

（编辑　王又冬）