DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20240110

视神经蛋白结构域的功能性作用

杨现飞，谭洁*

（桂林医学院 广西脑与认知神经科学重点实验室，广西 桂林 541199）

【摘要】视神经蛋白（OPTN）是一种多功能蛋白，与一系列蛋白质相互作用，参与多种细胞功能，与青光眼和肌萎缩侧索硬化症等神经退行性疾病有关。OPTN含有多个结构域使其能够参与多种细胞功能调节，包括NF-κB调节、膜运输、胞吐、囊泡运输、维持高尔基体形态、细胞周期控制、泛素化调节和自噬。OPTN结构和功能的多样性，为探讨其参与疾病的具体作用机制带来了挑战。本文梳理了近年来有关OPTN的研究文献，总结了OPTN各个结构域参与的功能性作用，为进一步理解OPTN在神经退行性疾病中所发挥的作用提供了思路和参考。

【关键词】视神经蛋白；结构域；自噬；泛素化

中图分类号：R34　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：2096−8965（2024）01−0086−06

Functional role of the optineurin protein domains

Yang Xianfei, Tan Jie*

(Guangxi Key Laboratory of Brain and Cognitive Neuroscience, Guilin Medical University, Guilin 541199, Guangxi, China)

【**Abstract**】Optineurin (OPTN) is a multifunctional protein that interacts with a range of proteins to participate in various cellular functions. OPTN is associated with neurodegenerative diseases such as glaucoma and amyotrophic lateral sclerosis. OPTN contains multiple protein domains that enable it to participate in a variety of cellular functions, including NF-κB regulation, membrane transport, exocytosis, vesicular transport, maintenance of Golgi apparatus morphology, cell cycle control, ubiquitination regulation, and autophagy. The diversity in structure and function of OPTN poses challenges for exploring its specific mechanisms in diseases. This article reviews recent literature on OPTN and summarizes the functional roles of various OPTN domains, providing insights and references for further understanding the roles of OPTN in neurodegenerative diseases.

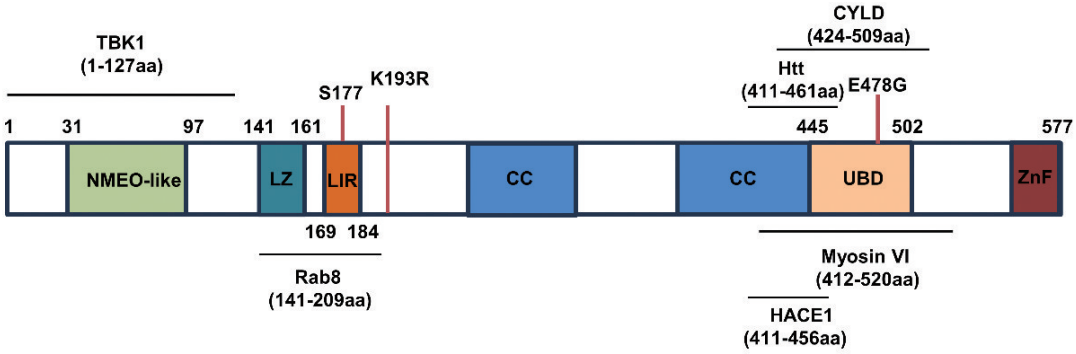
【**Keywords**】Optineurin; Protein domain; Autophagy; Ubiquitination

视神经蛋白（Optineurin，OPTN），首次被发现是作为一种保护宿主细胞免受病毒感染的病毒相互作用蛋白[1]。OPTN是一种胞质蛋白，包含577个氨基酸，OPTN被认为是一种多结构域蛋白（见图1），包括一个类似NEMO的结构域、一个亮氨酸拉链、多个螺旋状结构域、一个泛素结合结构域（Ubiquitin-Binding Domain，UBD）、一个微管相关蛋白1轻链3（Microtubule-associated Protein 1 Light Chain 3，LC3）相互作用区基序（LC3-Interaction Region，LIR）、以及一个羧基（C）末端C_2H_2型锌指结构等[2-4]。OPTN本身不携带任何酶活性，但可以与不同蛋白相互作用而发挥多种功能。目前研究

收稿日期：2024-01-26；**修回日期**：2024-03-06

基金项目：国家自然科学基金项目（32060185）；广西壮族自治区自然科学基金项目（2018GXNSFAA281359）

通信作者：谭　洁（1982-），女，广西桂林人，教授，硕士生导师，主要从事认知行为的神经环路、认知和行为异常相关的神经精神类疾病的发病机制及治疗手段的研究。E-mail：jietan03@outlook.com



CC：卷曲；LZ：亮氨酸拉链；LIR：LC3相互作用基序；UBD：泛素结合域；ZnF：锌指结构；aa：氨基酸。

图1　OPTN的结构域和相互作用蛋白的结合，突变，磷酸化位点

Figure 1　Schematic representation of optineurin protein domains and the binding sites of optineurin-interacting proteins, mutation, phosphorylation site

已发现，OPTN与肌球蛋白Ⅵ（Myosin Ⅵ）、Rab8、亨廷顿蛋白和Tank结合激酶1（TANK-Binding kinase，TBK1）等蛋白相互作用，参与基本的细胞功能，包括蛋白质运输、高尔基体的维持、NF-κB通路、抗病毒和抗菌信号传导[5]。由于OPTN蛋白自身结构的复杂性，使其在相关疾病中发挥多种功能，本文通过对OPTN的结构域参与其本身的功能性作用进行总结，希望能够为研究OPTN蛋白在疾病中发挥作用的具体机制提供参考。

1　视神经蛋白

OPTN蛋白的分子量为67 kDa，首次是以腺病毒蛋白E3-14.7K为诱饵在酵母双杂交筛选中分离而来[1]。最初OPTN被认为是NF-κB和干扰素信号的调节因子，由于其与NF-κB必须调节剂（NF-κB Essential Modulator，NEMO）密切相关，具有较强的同源性，也被称为NEMO相关蛋白[6]。后来发现*OPTN*基因与原发性开角型青光眼相关，因此将OPTN正式命名为视神经蛋白[7]。在早期研究中发现OPTN存在于房水中，因此推测它是一种分泌蛋白[8]。然而，在随后的分泌分析中，发现在人小梁网和视网膜色素上皮培养物中不分泌OPTN，甚至用心肌素之类的蛋白质去促进分泌或OPTN蛋白在过度表达的情况下也不会检测到OPTN的分泌[9]。随着研究发现，在肌萎缩侧索硬化症（Amyotrophic Lateral Sclerosis，ALS）的病理结构、阿尔茨海默病的神经元纤维缠结、营养不良性神经炎、帕金森病中的路易小体、克雅氏病中的神经元膨胀、多系统萎缩中的胶质细胞质包涵体、皮克病中的皮克小体中都有OPTN的存在[10-12]。

OPTN在许多组织中存在表达，包括心脏、大脑、胎盘、骨骼肌、肾脏、胰腺、肾上腺皮质、肝脏和眼睛[13]。目前，OPTN已经引起了不同领域研究人员的广泛关注。近年来的研究表明[14-15]，OPTN与肿瘤、免疫性疾病及神经退行性疾病等多种疾病有密切联系。因此，进一步了解OPTN蛋白的功能、靶向特异性和作用机制，对探讨它在人类疾病中的作用至关重要。

2　OPTN的结构域和其生物学功能的关系

2.1　LIR结构域和自噬功能

自噬是指细胞自身将胞内物质运输至溶酶体内降解，是细胞内的主要降解途径。在自噬的过程中会形成一个双膜囊泡的自噬体，最后被转移至核内的溶酶体进行降解[16]。LC3是一种自噬蛋白，是自噬体形成所必需的[17]。最近研究发现[2]，OPTN与LC3可以相互结合，并且确定是OPTN的LIR结构与LC3进行相互作用，OPTN的LIR结构域位于氨基酸序列169-209的卷曲结构域之间，该结构序列为169-184。其中LIR结构包含一个线性四肽序列，该序列也存在于已知的NBR1、P62/SQSTM1、NIX/BNIP3L和CALR等自噬受体中[18]。目前对OPTN最为广泛的研究就是作为自噬受体，在自噬清除病原体、受损的线粒体和蛋白质聚集中发挥重要作用。OPTN作为一种选择性自噬受体，在选择性自噬中起核心作用[4]。OPTN的LIR结构在自噬过程发挥重要的作用，研究发现[19]，OPTN通过其C末端卷曲螺旋结构域识别蛋白质聚集体，再通过其LIR结构将LC3招募到蛋白质聚集体中，最终通过自噬清除蛋白质聚集体。自噬受体内的LIR基序被广泛认为是选择性隔离货物所必需的，研究表明[2]，OPTN和NDP52中的LIR基序对于PINK1/Parkin线粒体自噬期间Atg8的招募和选择性也是必不可少的，更加证明了OPTN的LIR结构域对其本

身参与自噬调节的重要性。

OPTN的LIR序列上不同位点的突变或者修饰，对OPTN的功能有重要影响。研究发现[20]，TBK1与OPTN共定位于蛋白聚集体上，并且在通过自噬-溶酶体途径清除蛋白聚集体中起重要作用，TBK1磷酸化OPTN的Ser177，该位点位于OPTN的LIR结构域中，调节OPTN与自噬修饰物相互作用的能力。此外，TBK1磷酸化OPTN的Ser177，也可以增强OPTN与LC3的结合，促进沙门氏菌的自噬清除[18]。在急性髓性白血病中构建的OPTN的F178A位点突变，可以导致OPTN介导的自噬功能障碍[21]。同时在靠近OPTN的LIR结构的Lys193是一种泛素化位点，OPTN在K193R位点的突变体不能被泛素修饰，从而损害OPTN的自噬活性[22]。在家族性ALS患者中发现了Q165X（X表示终止密码子）位点突变[23]，该位点也位于LIR结构域附近，但是否是通过自噬影响ALS发病还未见报道。

Rab属于一种小鸟苷三磷酸酶（GTPases），参与和调节各种膜运输途径，Rab8是OPTN的结合伙伴，二者相互结合作用，已被证明可以调节从高尔基复合体到细胞表面的极化膜的运输途径[24]。而Rab8与OPTN141-209序列进行结合，而该序列也包含OPTN的LIR结构域。OPTN通过与GAP蛋白TBC1D17相互作用，在自噬中发挥重要作用[25]，但TBC1D17如何介导OPTN的自噬机制尚不清楚。TBC1D17可以调节Rab8的活性[26]，它很可能通过Rab8来调节OPTN介导的自噬。OPTN与Rab8结合也可调节囊泡运输过程[4]。研究者猜测这都可能与Rab8和OPTN的LIR结构域结合相关。

2.2 UBD结构域和泛素化功能

泛素化修饰是一种在细胞内广泛存在的蛋白质翻译后修饰，在信号转导、转录调节、蛋白酶活化过程中起重要调节作用。泛素蛋白酶体系统（Ubiquitin Proteasome System，UPS）和自噬被认为是细胞内最重要的两大降解途径，对细胞稳态及细胞正常生理功能的维持都具有十分重要的作用。OPTN的另一个主要功能就是它的UBD结构域，能够被泛素化，并通过泛素-蛋白酶体途径进行加工[27]，OPTN的UBD结构序列为445-502。UPS和自噬最初被认为是独立和分离的途径，但最近发现它们密切相关，并且相互串扰[28]。OPTN可以通过UBD结构域的泛素结合能力介导泛素依赖的选择性自噬，在泛素依赖的选择性自噬中，细菌、因蛋白质错误折叠而导致的蛋白聚集体、有缺陷的线粒体被泛素包裹后通过UBD与OPTN结合，随后再与LC3结合并形成双层膜结构的吞噬体，从而引发自噬过程[29]。同时，在线粒体自噬中，OPTN的UBD结构域中S473和其附近的S513位点的双磷酸化在体外激活多聚泛素链（poly-UB）的结合，在体内促进TBK1的激活、受损线粒体上OPTN的保留和线粒体自噬[30]。此外，TBK1磷酸化OPTN的UBAN结构域的Ser473和Ser513位点，增强了OPTN与多泛素链的结合亲和力，从而促进线粒体自噬的选择[31]。

OPTN包含两个泛素结合基元，分别是UBD结构域和锌指结构域[32]。近年来，越来越多的研究发现非降解蛋白泛素化参与先天性免疫的调节。在先天性免疫调节中，结合toll样受体或白细胞介素-1受体的配体可以诱导泛素连接酶TRAF6（TNF Receptor Associated Factor 6）的激活，TRAF6是一种E3泛素连接酶，催化赖氨酸63链的形成[33]，而OPTN通过其UBD结合赖氨酸63链和线性（从头到尾连接）多泛素链[34]，这些多泛素链通过与多泛素结合蛋白相互作用可以调控TNF-α的信号传导[35]。有文献表明，OPTN作用于NF-κB的上游，负向调节其活性，OPTN的UBD结构域在其中发挥重要作用[36]。OPTN还参与信号传导到干扰素调节因子-3（IRF-3）磷酸化和干扰素-β（IFN-β）的产生，OPTN的UBD对这种信号传导至关重要[37]。显然OPTN参与免疫调节与其自身的UBD结构密切相关。

*CYLD*为家族性圆柱瘤（头巾瘤综合征）中突变的肿瘤抑制基因，该基因编码一种细胞质蛋白，其功能相当于去泛素化酶。CYLD可以与NEMO蛋白相互作用，被认为是NF-κB激活的负调节因子[38]。通过酵母双杂交筛选，鉴定CYLD可以与OPTN蛋白相互作用，CYLD与OPTN的C端含有UBD的结构域424-509氨基酸序列相互结合作用，然后抑制NF-κB的激活[6]。肌球蛋白VI是一种基于肌动蛋白的多功能运动蛋白，存在于包括内噬囊泡在内的许多细胞内区室中[39]。OPTN被认为介导了肌球蛋白VI对高尔基复合体的靶向，并在高尔基体的组织和胞吐作用中发挥作用[40]。肌球蛋白VI与OPTN的412-520序列结合，因此我们猜测这一功能可能与OPTN的UBD结构密切相关。亨廷顿舞蹈症蛋白HTT与OPTN的结合序列为411-461，有文献表明，OPTN与该蛋白的结合可以独立于自噬之外，保护神经元细胞和非神经元细胞免受聚集体引起的细胞毒性，这也与OPTN的UBD结构域泛素化相关[41]。OPTN的UBD结构域E478G突变体

在泛素结合和自噬方面存在缺陷，在家族性和散发性ALS病例中也发现该突变[42]。另外，在ALS患者中也发现OPTN的UBD结构域486位点以及附近的545位点的突变[23]。有研究构建了D474N突变的OPTN，该位点也位于OPTN的UBD结构域，该突变基本完全消除了OPTN的泛素结合功能[36]。总之，OPTN的UBD结构域的泛素结合功能在自噬与免疫功能中发挥重要作用。

2.3 NEMO-like结构域和NF-κB信号通路的关系

NF-κB是一种转录因子，控制许多基本的细胞功能，包括免疫反应、细胞增殖和抗凋亡。NF-κB在细胞质中以无活性的形式存在，被激活后，它的IκB家族的抑制蛋白被丝氨酸蛋白激酶IKK复合物磷酸化后降解，NF-κB随后与抑制剂分离并转移到细胞核以触发靶基因的转录。OPTN与NEMO具有较强的同源性，OPTN调节NF-κB可能与IKK复合物的催化单元NEMO有关[43]，OPTN的31-97序列为NEMO-like结构域。上文描述了OPTN的泛素结构域在NF-κB信号通路中的作用，而它也与OPTN的NEMO-like结构域密切相关，二者共同起作用，发挥OPTN在NF-κB信号通路中的作用。最近研究发现，TBK1可以与OPTN结合，TBK1与OPTN的结合序列为1-127，包含了NEMO-like结构域[44]。在非降解蛋白质泛素化中，OPTN的NEMO-like结构域与TBK1的结合可以增强TBK1的激活，这是IRF3最佳磷酸化和IFN-β产生所必需的，在免疫调节中发挥重要作用[45]。同时上文叙述的TBK1对于OPTN的磷酸化在自噬中的作用，研究人员猜测这也可能与OPTN的NEMO-like结构域与TBK1结合相关。OPTN在该结构域50位点以及附近的26、98位点的突变与青光眼相关[23]，但OPTN的NEMO-like结构域在其中如何发挥作用还未见报道。

2.4 锌指结构

OPTN在其C端含有锌指结构，该结构域序列为532-557。据报道，锌指结构有助于K63-pUb链与NEMO结合[34]，也有文献表明，C端锌指结构的完整性是NEMO活性所必需的[46]。同时OPTN的锌指结构也是进行泛素结合的基元[32]，与OPTN的UBD结构域共同在泛素化中发挥重要作用。Rab1a是一种小三磷酸鸟苷（GTP）酶，是哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体1（mTORC1）的激活因子，同时也是*Ras*致癌基因超家族的一员，是一种高度保守的蛋白，已经被证实参与调节内质网至高尔基体的囊泡运输。Rab1a可以与OPTN的锌指结构进行结合，因此OPTN对于囊泡运输的作用很可能与其自身的锌指结构与Rab1a结合相关。最近的研究表明，OPTN通过与Rab1a相互作用参与神经元自噬体的成熟[47]。但OPTN的锌指结构域在自噬中的具体功能性作用还不清楚。

2.5 OPTN其他结构和功能

OPTN蛋白由577个氨基酸组成，以上仅仅总结了OPTN研究比较广泛的结构，但OPTN蛋白其余结构序列研究还较少。有文献报道，肿瘤抑制因子HACE1是一种泛素连接酶，可使OPTN泛素化从而加速自噬通量，该研究发现了HACE1与OPTN的相互作用区为OPTN的HIR结构域，该序列为411-456[22]。上述已经阐述了TBK1与OPTN的结合区域，该区域也包含OPTN的N端区域[44]，而OPTN的N端区域介导的功能性作用还未见报道。OPTN蛋白也被认为对细胞具有保护功能，有研究发现OPTN蛋白在视网膜中具有细胞保护功能[48]。OPTN还具有抗氧化应激功能，对氧化应激诱导的细胞死亡具有保护作用[49]。然而，OPTN具体哪一结构域与相应蛋白相互作用参与上述细胞的保护作用还不清楚。也有研究表明，在缺乏OPTN的情况下，突变蛋白聚集体具有高毒性，通过构建缺乏自噬所需的LC3相互作用区域但保留OPTN的C端结构域，是降低mHtt和mAtax-3聚集体细胞毒性的必要和充分条件，揭示了OPTN独立于自噬外的细胞保护功能，该功能由其C端结构域介导[41]。但是这些结构域具体如何发挥作用去保护细胞免受毒性的作用还未阐明。另外，OPTN的其余已确定的结构域，例如亮氨酸拉链、多个螺旋状的结构都未见报道其发挥的功能性作用。

3 小结

近年来，关于OPTN蛋白的研究取得了较大的进展，OPTN的结构、互作蛋白以及它在高尔基体维持、蛋白质运输和细胞信号转导中的作用逐渐被发现。尽管如此，我们仍不清楚OPTN在疾病中如何发挥作用。例如，已确定的突变如何影响OPTN蛋白的细胞功能并导致疾病表型，是否有其他新的相互作用的结合蛋白和尚未发现的OPTN蛋白功能参与调节疾病的发病和进展。OPTN作为一种多结构域蛋白，对其结构域参与的功能性作用探讨，为理解其在疾病中发挥怎样的作用至关重要。未来我们可以从OPTN结构域的作用出发，对OPTN的某些功能位点进行编辑或药物设计，从而实现对其单一功能的调控，同时保留其他结构域的功能。这对于靶向治疗的设计至关重要，并且在治疗和预防

OPTN相关疾病方面具有很高的转化价值。

参考文献

[1] LI Y, KANG J, HORWITZ M S. Interaction of an adenovirus E3 14.7-kilodalton protein with a novel tumor necrosis factor alpha-inducible cellular protein containing leucine zipper domains[J]. Mol Cell Biol, 1998, 18(3): 1601-1610.

[2] PADMAN B S, NGUYEN T N, UOSELIS L, et al. LC3/GABARAPs drive ubiquitin-independent recruitment of Optineurin and NDP52 to amplify mitophagy[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 408.

[3] TAN L X, GERMER C J, THAMBAN T, et al. Optineurin tunes outside-in signaling to regulate lysosome biogenesis and phagocytic clearance in the retina[J]. Curr Biol, 2023, 33(18): 3805-3820. e7.

[4] RYAN T A, TUMBARELLO D A. Optineurin: A coordinator of membrane-associated cargo trafficking and autophagy[J]. Front Immunol, 2018, 9: 1024.

[5] SWARUP G, SAYYAD Z. Altered functions and interactions of glaucoma-associated mutants of optineurin[J]. Front Immunol, 2018, 9: 1287.

[6] NAGABHUSHANA A, BANSAL M, SWARUP G. Optineurin is required for CYLD-dependent inhibition of TNFα-induced NF-κB activation[J]. PLoS One, 2011, 6 (3): e17477.

[7] TIRENDI S, DOMENICOTTI C, BASSI A M, et al. Genetics and glaucoma: The state of the art[J]. Front Med (Lausanne), 2023, 10: 1289952.

[8] SHI X C, XIA B, ZHANG J F, et al. Optineurin promotes myogenesis during muscle regeneration in mice by autophagic degradation of GSK3β[J]. PLoS Biol, 2022, 20 (4): e3001619.

[9] PARK B C, SHEN X, SAMARAWEERA M, et al. Studies of optineurin, a glaucoma gene: Golgi fragmentation and cell death from overexpression of wild-type and mutant optineurin in two ocular cell types[J]. Am J Pathol, 2006, 169(6): 1976-1989.

[10] WEIL R, LAPLANTINE E, CURIC S, et al. Role of optineurin in the mitochondrial dysfunction: Potential implications in neurodegenerative diseases and cancer[J]. Front Immunol, 2018, 9: 1243.

[11] HU X, WONG S W, LIANG K, et al. Optineurin regulates NRF2-mediated antioxidant response in a mouse model of Paget's disease of bone[J]. Sci Adv, 2023, 9(4): eade6998.

[12] OSAWA T, MIZUNO Y, FUJITA Y, et al. Optineurin in neurodegenerative diseases[J]. Neuropathology, 2011, 31 (6): 569-574.

[13] FAGERBERG L, HALLSTRöM B M, OKSVOLD P, et al. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics[J]. Mol Cell Proteomics, 2014, 13(2): 397-406.

[14] QIU Y, WANG J, LI H, et al. Emerging views of OPTN (optineurin) function in the autophagic process associated with disease[J]. Autophagy, 2022, 18(1): 73-85.

[15] GUO Q, WANG J, WENG Q. The diverse role of optineurin in pathogenesis of disease[J]. Biochem Pharmacol, 2020, 180: 114157.

[16] FENG Y, HE D, YAO Z, et al. The machinery of macroautophagy[J]. Cell Res, 2014, 24(1): 24-41.

[17] BAEKEN M W, WECKMANN K, DIEFENTHÄLER P, et al. Novel insights into the cellular localization and regulation of the autophagosomal proteins LC3A, LC3B and LC3C[J]. Cells, 2020, 9(10): 2315.

[18] WILD P, FARHAN H, MCEWAN D G, et al. Phosphorylation of the autophagy receptor optineurin restricts Salmonella growth[J]. Science, 2011, 333(6039): 228-233.

[19] KORAC J, SCHAEFFER V, KOVACEVIC I, et al. Ubiquitin-independent function of optineurin in autophagic clearance of protein aggregates[J]. J Cell Sci, 2013, 126 (Pt 2): 580-592.

[20] YAMANO K, SAWADA M, KIKUCHI R, et al. Optineurin provides a mitophagy contact site for TBK1 activation[J]. Embo J, 2024, 43(5): 754-779.

[21] MEYER L M, KOSCHADE S E, VISCHEDYK J B, et al. Deciphering the mitophagy receptor network identifies a crucial role for OPTN (optineurin) in acute myeloid leukemia[J]. Autophagy, 2023, 19(11): 2982-2996.

[22] LIU Z, CHEN P, GAO H, et al. Ubiquitylation of autophagy receptor Optineurin by HACE1 activates selective autophagy for tumor suppression[J]. Cancer Cell, 2014, 26(1): 106-120.

[23] BANSAL M, SWARUP G, BALASUBRAMANIAN D. Functional analysis of optineurin and some of its disease-associated mutants[J]. IUBMB Life, 2015, 67(2): 120-128.

[24] EROL Ö D, ŞENOCAK Ş, AERTS-KAYA F. The role of rab GTPases in the development of genetic and malignant diseases[J]. Mol Cell Biochem, 2024, 479(2): 255-281.

[25] CHALASANI M L, KUMARI A, RADHA V, et al. E50K-OPTN-induced retinal cell death involves the Rab GTPase-activating protein, TBC1D17 mediated block in autophagy[J]. PLoS One, 2014, 9(4): e95758.

[26] RAO X S, CONG X X, GAO X K, et al. AMPK-mediated phosphorylation enhances the auto-inhibition of TBC1D17 to promote Rab5-dependent glucose uptake[J]. Cell Death Differ, 2021, 28(12): 3214-3234.

[27] SHEN X, YING H, QIU Y, et al. Processing of optineurin

in neuronal cells[J]. J Biol Chem, 2011, 286(5): 3618-3629.

[28] BEDNARCZYK M, MUC-WIERZGOŃ M, DZIĘGIELEWSKA-GĘSIAK S, et al. Relationship between the ubiquitin-proteasome system and autophagy in colorectal cancer tissue[J]. Biomedicines, 2023, 11(11): 3011.

[29] SAWA-MAKARSKA J, BAUMANN V, COUDEVYLLE N, et al. Reconstitution of autophagosome nucleation defines Atg9 vesicles as seeds for membrane formation [J]. Science, 2020, 369(6508): eaaz7714.

[30] HEO J M, ORDUREAU A, PAULO J A, et al. The PINK1-PARKIN mitochondrial ubiquitylation pathway drives a program of OPTN/NDP52 recruitment and TBK1 activation to promote mitophagy[J]. Mol Cell, 2015, 60 (1): 7-20.

[31] RICHTER B, SLITER D A, HERHAUS L, et al. Phosphorylation of OPTN by TBK1 enhances its binding to Ub chains and promotes selective autophagy of damaged mitochondria[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113 (15): 4039-4044.

[32] WAGNER S, CARPENTIER I, ROGOV V, et al. Ubiquitin binding mediates the NF-kappaB inhibitory potential of ABIN proteins[J]. Oncogene, 2008, 27(26): 3739-3745.

[33] DENG T, HU B, WANG X, et al. TRAF6 autophagic degradation by avibirnavirus VP3 inhibits antiviral innate immunity via blocking NFKB/NF-κB activation[J]. Autophagy, 2022, 18(12): 2781-2798.

[34] LAPLANTINE E, FONTAN E, CHIARAVALLI J, et al. NEMO specifically recognizes K63-linked poly-ubiquitin chains through a new bipartite ubiquitin-binding domain [J]. Embo J, 2009, 28(19): 2885-2895.

[35] LEE C S, HWANG G, NAM Y W, et al. IKK-mediated TRAF6 and RIPK1 interaction stifles cell death complex assembly leading to the suppression of TNF-α-induced cell death[J]. Cell Death Differ, 2023, 30(6): 1575-1584.

[36] ZHU G, WU C J, ZHAO Y, et al. Optineurin negatively regulates TNFalpha-induced NF-kappaB activation by competing with NEMO for ubiquitinated RIP[J]. Curr Biol, 2007, 17(16): 1438-1443.

[37] OUTLIOUA A, POURCELOT M, ARNOULT D. The role of optineurin in antiviral Type I interferon production [J]. Front Immunol, 2018, 9: 853.

[38] YAMANAKA S, SATO Y, OIKAWA D, et al. Subquinocin, a small molecule inhibitor of CYLD and USP-family deubiquitinating enzymes, promotes NF-κB signaling[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 524(1): 1-7.

[39] ZAKRZEWSKI P, SUWIŃSKA A, LENARTOWSKI R, et al. Myosin VI maintains the actin-dependent organization of the tubulobulbar complexes required for endocytosis during mouse spermiogenesis†‡[J]. Biol Reprod, 2020, 102(4): 863-875.

[40] SAHLENDER D A, ROBERTS R C, ARDEN S D, et al. Optineurin links myosin VI to the Golgi complex and is involved in Golgi organization and exocytosis[J]. J Cell Biol, 2005, 169(2): 285-295.

[41] MOHARIR S C, RAGHAWAN A K, RAMASWAMY R, et al. Autophagy-independent cytoprotection by optineurin from toxicity of aggregates formed by mutant huntingtin and mutant ataxin-3[J]. J Biochem, 2022, 171(5): 555-565.

[42] ZHAO S, CHEN R, GAO Y, et al. Fundamental roles of the Optineurin gene in the molecular pathology of Amyotrophic Lateral Sclerosis[J]. Front Neurosci, 2023, 17: 1319706.

[43] SCHWAMBORN K, WEIL R, COURTOIS G, et al. Phorbol esters and cytokines regulate the expression of the NEMO-related protein, a molecule involved in a NF-kappa B-independent pathway[J]. J Biol Chem, 2000, 275 (30): 22780-22789.

[44] MORTON S, HESSON L, PEGGIE M, et al. Enhanced binding of TBK1 by an optineurin mutant that causes a familial form of primary open angle glaucoma[J]. FEBS Lett, 2008, 582(6): 997-1002.

[45] BAKSHI S, TAYLOR J, STRICKSON S, et al. Identification of TBK1 complexes required for the phosphorylation of IRF3 and the production of interferon β[J]. Biochem J, 2017, 474(7): 1163-1174.

[46] SAID HALIDI K N, FONTAN E, BOUCHARLAT A, et al. Two NEMO-like ubiquitin-binding domains in CEP55 differently regulate cytokinesis[J]. iScience, 2019, 20: 292-309.

[47] SONG G J, JEON H, SEO M, et al. Interaction between optineurin and Rab1a regulates autophagosome formation in neuroblastoma cells[J]. J Neurosci Res, 2018, 96(3): 407-415.

[48] DUAN C Y, FAN W L, CHEN F. Roles of optineurin and extracellular vesicles in glaucomatous retinal cell loss[J]. Curr Med Sci, 2023, 43(2): 367-375.

[49] DE MARCO N, BUONO M, TROISE F, et al. Optineurin increases cell survival and translocates to the nucleus in a Rab8-dependent manner upon an apoptotic stimulus[J]. J Biol Chem, 2006, 281(23): 16147-16156.