



DOI:10.11714/j.issn.2095-6959.2014.02.013

<http://www.lcblzz.com/gjblxx/fileup/PDF/201402190.pdf>

泛素蛋白酶体碳末端水解酶L3

武静^{1,2}, 师永红^{1,2} 综述

(内蒙古医科大学 1. 病理学中心; 2. 附属第一医院病理科, 呼和浩特 010059)

[摘要] 泛素蛋白酶体碳末端水解酶L3(Ubiquitin C-terminal hydrolases L3, UCH-L3)是泛素蛋白酶体中碳末端水解酶的一种, 可以将泛素分子从底物上水解下来, 使得泛素蛋白酶体在细胞内再循环利用。目前对UCH-L3的研究还不充分, 近年来发现它在多种疾病中都呈现高表达, 可能与多种疾病的发生和发展有一定的联系。

[关键词] 泛素蛋白酶体碳末端水解酶L3; 肿瘤; 疾病

Ubiquitin C-terminal hydrolase L3

WU Jing^{1,2}, SHI Yonghong^{1,2}

(1. Department of Pathology, Inner Mongolia Medical University; 2. Department of Pathology, First Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059, China)

Abstract Ubiquitin C-terminal hydrolases L3 (UCH-L3) is a C-terminal hydrolase in ubiquitin-proteasome. Ubiquitin can be hydrolyzed from the substrate, so that the ubiquitin-proteasome can be recycled in the cells. In recent years, scientists have found that UCH-L3 highly expressed in several diseases such as neoplasms, obesity, etc., which may be related to the occurrence and development of these diseases.

Key words UCH-L3; tumor; disease

碳末端水解酶UCHs是泛素蛋白酶体中的一种解离酶。泛素-蛋白酶体介导的蛋白降解是一个复杂的过程, 该体系由泛素(Ub)、泛素活化酶(E1)、泛素结合酶(E2s)、泛素-蛋白连接酶(E3s)、26S蛋白酶体和泛素解离酶(deubiquitinating enzymes, DUBs)等组成。其对底物蛋白质的降解作用主要包括泛素化、蛋白酶体降解、去泛素化3个过程。通过泛素-蛋白酶体系统调节的蛋白质降解涉及到从细胞周期调控与转录到发育的各种

信号途径^[1]。泛素化是指泛素分子在一系列酶作用下, 对靶蛋白进行特异性修饰的过程。泛素化水解蛋白质这个功能的实现, 是依赖泛素分子共价地结合到特定的靶蛋白上, 这种结合是一个三步酶学反应过程。泛素化的可逆过程, 是去泛素化。去泛素化是指泛素化的蛋白质在特异性水解酶(去泛素化酶)的作用下能够解离泛素分子。泛素-蛋白酶体在靶细胞降解的过程中, 泛素分子可被泛素解离酶(deubiquitinating enzymes, DUBs)从

收稿日期 (Date of reception): 2013-10-03

通信作者 (Corresponding author): 师永红, Email: 1351481527@163.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金(81360395)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81360395).

底物上水解下来, 并重复利用。DUBs属于蛋白酶超家族, 根据其催化机制, 可以分为5类(天门冬氨酸蛋白酶、金属蛋白酶、丝氨酸蛋白酶、苏氨酸蛋白酶和半胱氨酸蛋白酶), 其中大部分为半胱氨酸蛋白酶。半胱氨酸蛋白酶型DUBs根据泛素-蛋白酶结构域又可分为4个亚类: 泛素特异性蛋白酶(ubiquitin-specific proteases, USP)、碳末端水解酶(ubiquitin C-terminal hydrolases, UCHs)、卵巢肿瘤相关蛋白酶和MJD酶(含Machado-Joseph结构域)^[2]。泛素-蛋白酶体通路的任何一个环节的异常都可能与某种疾病相关, 如恶性肿瘤、神经病变、心脏疾病等。

UCHs种类众多, 包括UCH-L1-5, UCH-37等, 目前至少有4种基因在小鼠身上证实, 分别是UCH-L1, UCH-L3-5, 其中占主导地位的是UCH-L1和UCH-L3^[3]。UCH-L1主要分布在神经元, 属于神经元特异性去泛素蛋白酶; UCH-L2广泛分布于各组织; UCH-L3则主要分布在造血组织中^[4]。本文主要就UCH-L3与多种疾病的关系进行综述。

1 UCH-L3的结构与功能

UCH-L3定位于小鼠的14号染色体, 人类的13号染色体^[5], 分子质量为26 kD(1 D=1 u)^[6], 是由8个 α 螺旋围绕其中心6个反平行的 β 折叠结构组成, 同时杂乱排列着一个额外的 α 螺旋和一个环结构^[7]。每段 β 折叠两侧都包装有 α 螺旋结构, 形成一个双凸起形态, 其中左叶包含一段 β 折叠和两段长的 α 螺旋, 具有催化作用的His169和Asp184分别位于氨基和羧基末端链3与链4的两端。右叶包藏一段较长结构, 该结构包含活性位点亲核体Cys95的 α -螺旋(螺旋4), 以及一些小的螺旋结构。UCH-L3的活性位点位于其分子的两叶之间, 形似一个不封闭的长裂结构, 亲核体Cys95联合His169和Asp184沿着其结构形成一个催化三联体^[4]。UCH-L3包含一种“52-结”结构, 使其多肽链有5个拓扑交叉, 是迄今为止发现的最复杂的蛋白质打结结构。并且, 除碳酸酐酶外, UCH-L3是在人体证实的唯一具有打结结构的蛋白质。UCH-L3的打结结构有效防止其被展开并降低被26s蛋白酶体水解的危险^[8-9], 保障其结构的稳定性。

UCHs的分子质量在20~30 kD之间, 能切断链接泛素蛋白羧基端小的肽链, 主要功能在于处理线性链接的泛素蛋白前体单个泛素蛋白。其中,

UCH-L1能够有效地切断线性多聚泛素蛋白链分子, UCH-L3倾向于分解链接到小的核糖体上的泛素蛋白^[10-11]。

2 UCH-L3的研究进展

2.1 UCH-L3与肿瘤

利用去泛素化调控细胞内蛋白质的水平已经成为蛋白质研究的重要方法^[12]。如P53的泛素化降解与许多肿瘤发生相关。Li等^[13]证实 HAU SP(泛素特异性蛋白酶家族成员herpes virus2-associated Ub-specific protease)能特异性结合 P53泛素化链, 使其去泛素化, P53降解减少, 稳定性增强, 并抑制肿瘤细胞的生长。

UCH-L3同样具有去泛素化的作用, 目前, 国内对UCH-L1, UCH37等UCHs与肿瘤关系的研究已初现端倪, 但国内外对UCH-L3与肿瘤的关注不多。不久前, 日本的 Miyoshi等^[14]主持研究了“UCH-L1和UCH-L3高表达早期预测浸润性乳腺癌复发”的课题, 他们用PCR测定UCH-L1和UCH-L3的mRNA在浸润性乳腺癌组($n=100$)的表达水平, 并研究了它们与不同临床病理类型的乳腺肿瘤的关系以及患者的预后。结果显示: UCH-L3在乳腺癌组织中mRNA水平较相邻的正常乳腺组织显著上调($P<0.005$); UCH-L3 mRNA水平在高分化肿瘤类型中显著高于低分化肿瘤($P<0.005$); 同时高表达UCH-L1和UCH-L3 mRNA乳腺癌患者明显较 UCH-L1或 UCH-L3 mRNA低表达预后差($P<0.005$)。他们的结果提示UCH-L1和UCH-L3可能参与乳腺肿瘤的发生与进展。

美国的学者^[15]则在2003年进行了结肠癌细胞UCH-L3自身抗体的蛋白微阵分析。他们将结肠癌细胞可溶性蛋白分离成1 760个部分排列在硝化棉涂层分别与新确诊的15个结肠癌患者、15个肺癌患者以及15个健康者的血清进行杂交。对15个结肠癌患者血清中出现强反应的9份血清进行质谱分析时发现可以识别UCH-L3, 为了验证自身抗体UCH-L3的发生, 作者借助Western印迹技术对43份大肠癌患者血清, 54份其他血清(24份肺癌血清、15份结肠腺瘤血清、15份健康受试者血清)进行了检测。发现43份大肠癌患者血清中有19份检测到了抗体, 其他血清中无一例检出。结果表明在一部分大肠癌细胞中产生了与UCH-L3相关的免疫反应。

大连医科大学有一项关于“Annexin 7和

UCH-L3在小鼠腹水型肝癌高、低淋巴道转移株中的表达”的研究^[16],运用Western印迹、免疫细胞化学和流式细胞分析三种方法均得出UCH-L3蛋白在小鼠腹水型肝癌高淋巴道转移株(Hca-F)中的表达显著低于小鼠腹水型肝癌低淋巴道转移株(Hca-P)的结论,认为UCH-L3蛋白可能与肿瘤淋巴道转移相关。

2.2 UCH-L3与代谢性疾病

研究^[17]表明UCH-L3具有促进胰岛素信号转导从而促进脂肪形成的作用:胰岛素是强效的促脂肪形成激素,促进一系列的脂肪前体细胞分化为成熟的脂肪细胞。去除UCH-L3基因小鼠的内脏白色脂肪较野生型小鼠要少。体外实验小鼠胚胎成纤维细胞中UCH-L3^{-/-}小鼠脂肪前体细胞分化能力减弱,但去除培养基中的胰岛素后这种差异不再明显。说明UCH-L3促进脂肪形成的活性依赖于促进胰岛素信号转导的方式。

有学者进行了相关方面的研究^[18]指出:敲除UCH-L3基因的小鼠呈现出脂肪组织减少、抗高脂饮食诱导的肥胖以及胰岛素抵抗的特点。另外,在UCH-L3^{-/-}小鼠的骨骼肌细胞中发现蛋白激酶腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-dependent/activated protein kinase, AMPK)活化增加,而AMPK具有促进脂肪酸 β 氧化、增强全身能量代谢的作用。因此作者认为UCH-L3参与了细胞AMPK活化和全身能量代谢的调节。

可见,UCH-L3可能与肥胖的发生有一定的关系,但尚需完善临床资料以得出明确的结论。

2.3 UCH-L3与其他疾病

Kim等^[5]的实验显示:稳定转染UCH-L3的C2C12细胞中成骨细胞分化增强,经siRNA干扰UCH-L3沉默后成骨细胞分化明显减少。他们的实验提示UCH-L3可能是通过微调Smad1信号的稳定来加强成骨细胞的分化,虽然UCH-L3在成骨细胞分化中的作用机制不甚明了。

此外,对UCH-L3的研究已经涉及多个领域,UCH-L3还可能与视网膜病变^[19]、骨骼肌退化^[20]、学习与记忆功能障碍^[21]、生殖细胞凋亡机制^[3]、神经退行性疾病^[22]等有关。

3 展望

有关UCH-L3的研究还有许多值得提升的空

间:1)UCH-L3的结构与组成已十分清楚,但它的功能仍然不十分确定;2)目前只能通过UCH-L3蛋白水平的增加推断其参与疾病的发生和发展,具体到UCH-L3的信号转导和蛋白通路,还没有可靠的实验室证据;3)针对UCH-L3研究的临床资料还很少,尚需大量的临床数据。但是,众多的实验研究仍提示UCH-L3可能通过其去泛素化作用参与了细胞内蛋白质水平的调控,应该在泛素化-去泛素化平衡的方向做出更多的努力。

参考文献

1. 邓世山. 泛素-蛋白酶体系统介导的蛋白质降解在乳腺癌发病机制中的作用[J]. 川北医学院学报, 2008, 23(6): 553-556.
DENG Shishan. Ubiquitin proteasome system mediated protein degradation in the pathogenesis of breast cancer [J]. Journal of North Sichuan Medical College, 2008, 23(6): 553-556.
2. 倪晓光, 赵平. 泛素-蛋白酶体途径的组成和功能[J]. 生理科学进展, 2006, 37(3): 255-258.
NI Xiaoguang, ZHAO Ping. Components and functions of ubiquitin-proteasome pathway[J]. Progress in Physiological Sciences, 2006, 37(3): 255-258.
3. Kwon J. The new function of two ubiquitin C-terminal hydrolase isozymes as reciprocal modulators of germ cell apoptosis[J]. Exp Anim, 2007, 56(2): 71-77.
4. Johnston SC, Larsen CN, Cook WJ, et al. Crystal structure of a deubiquitinating enzyme (human UCH-L3) at 1.8 Å resolution[J]. EMBO J, 1997, 16(13): 3787-3796.
5. Kim JY, Lee JM, Cho JY. Ubiquitin C-terminal hydrolase-L3 regulates Smad1 ubiquitination and osteoblast differentiation[J]. FEBS Lett, 2011, 585(8): 1121-1126.
6. Andersson FI, Pina DG, Mallam AL, et al. Untangling the folding mechanism of the S2-knotted protein UCH-L3[J]. FEBS J, 2009, 276(9): 2625-2635.
7. Misaghi S, Galaray PJ, Meester WJ, et al. Structure of the ubiquitin hydrolase UCH-L3 complexed with a suicide substrate[J]. J Biol Chem, 2005, 280(2): 1512-1520.
8. Virnau P, Mirny LA, Kardar M. Intricate knots in proteins: Function and evolution[J]. PLoS Comput Biol, 2006, 2(9): e122.
9. Huang L, Makarov DE. Translocation of a knotted polypeptide through a pore[J]. J Chem Phys, 2008, 129(12): 121107.
10. 葛鹏飞. 短暂性脑出血后蛋白质代谢障碍的蛋白酶体基础:真核细胞内蛋白降解的泛素蛋白酶体途径[D]. 吉林大学, 2007.
GE Pengfei. Proteasomic basis of protein degradation dysfunction after

- transient cerebral ischemia[D]. Jilin University, 2007.
11. Larsen CN, Krantz BA, Wilkinson KD. Substrate specificity of deubiquitinating enzymes: ubiquitin C-terminal hydrolases[J]. *Biochemistry*, 1998, 37(10): 3358-3368.
 12. 吴慧娟, 张志刚. 泛素-蛋白酶体途径及意义[J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2006, 26(1): 7-10.
WU Huijuan, ZHANG Zhigang. Ubiquitin-proteasome pathway and its significance[J]. *International Journal of Pathology and Clinical Medicine*, 2006, 26(1): 7-10.
 13. Li M, Chen D, Shiloh A, et al. Deubiquitination of p53 by HAUSP is an important pathway for p53 stabilization[J]. *Nature*, 2002, 416(6881): 648-653.
 14. Miyoshi Y, Nakayama S, Torikoshi Y, et al. High expression of ubiquitin carboxy-terminal hydrolase-L1 and -L3 mRNA predicts early recurrence in patients with invasive breast cancer[J]. *Cancer Sci*, 2006, 97(6): 523-529.
 15. Nam MJ, Madoz-Gurpide J, Wang H, et al. Molecular profiling of the immune response in colon cancer using protein microarrays: occurrence of autoantibodies to ubiquitin C-terminal hydrolase L3[J]. *Proteomics*, 2003, 3(11): 2108-2115.
 16. 张竹青, 唐建武. Annexin7和UCH-L3在小鼠腹水型肝癌高、低淋巴道转移株中的表达[D]. 大连医科大学, 2007.
ZHANG Zhuqing, TANG Jjianwu. Expression of and Annexin7 and UCH-L3 in mouse hepatocarcinoma ascites cekk lines Hca-F(highly metastatic) and Hca-P(low metastatic)[D]. Dalian University, 2007.
 17. Suzuki M, Setsuie R, Wada K. Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L3 promotes insulin signaling and adipogenesis[J]. *Endocrinology*, 2009, 150(12): 5230-5239.
 18. Setsuie R, Suzuki M, Kabuta T, et al. Ubiquitin C-terminal hydrolase-L3-knockout mice are resistant to diet-induced obesity and show increased activation of AMP-activated protein kinase in skeletal muscle[J]. *FASEB J*, 2009, 23(12): 4148-4157.
 19. Sano Y, Furuta A, Setsuie R, et al. Photoreceptor cell apoptosis in the retinal degeneration of Uchl3-deficient mice[J]. *Am J Pathol*, 2006, 169(1): 132-141.
 20. Semenova E, Wang X, Jablonski MM, et al. An engineered 800 kilobase deletion of Uchl3 and Lmo7 on mouse chromosome 14 causes defects in viability, postnatal growth and degeneration of muscle and retina[J]. *Hum Mol Genet*, 2003, 12(11): 1301-1312.
 21. Wood MA, Kaplan MP, Brensinger CM, et al. Ubiquitin C-terminal hydrolase L3 (Uchl3) is involved in working memory[J]. *Hippocampus*, 2005, 15(5): 610-621.
 22. Dennissen FJ, Kholod N, Hermes DJ, et al. Mutant ubiquitin (UBB+1) associated with neurodegenerative disorders is hydrolyzed by ubiquitin C-terminal hydrolase L3 (UCH-L3)[J]. *FEBS Lett*, 2011, 585(16): 2568-2574.

(本文编辑 陈丽文)

本文引用: 武静, 师永红. 泛素蛋白酶体碳末端水解酶 L3 [J]. *临床与病理杂志*, 2014, 34(2): 190-193. DOI:10.11714/j.issn.2095-6959.2014.02.013

Cite this article as: WU Jing, SHI Yonghong. Ubiquitin C-terminal hydrolase L3[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2014, 34(2): 190-193. DOI:10.11714/j.issn.2095-6959.2014.02.013