

内质网相关蛋白的降解及其机制

齐 静, 彭建新^{1*}

(华中科技大学生命科学与技术学院, 武汉 430072; ¹华中师范大学大学生命科学学院, 武汉 430079)

摘 要: 内质网相关蛋白降解 (ER-associated protein degradation, 或 ER-associated degradation, ERAD) 是真核细胞蛋白质质量控制的重要途径, 它承担着对错误折叠蛋白的鉴别、分检和降解, 清除无功能蛋白在细胞内的积累。ERAD 过程包括错误折叠蛋白质的识别、蛋白质从 ER 向细胞基质逆向转运和蛋白质在细胞基质中的降解三个步骤。ERAD 与人类的某些疾病密切相关, 有些病毒能巧妙利用 ERAD 逃避宿主免疫监控和攻击。

关键词: 内质网; 内质网相关蛋白降解; 错误折叠蛋白; 泛素-蛋白酶体系统

中图分类号: Q244 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-9977(2004)02-103-05

内质网(endoplasmic reticulum, ER)是真核细胞的重要细胞器, 它承担多种重要功能: 分泌蛋白及膜蛋白的合成与运输、解毒作用、脂类的合成、蛋白质糖基化等。蛋白质在内质网上核糖体合成进入内质网向其他细胞器、质膜或胞外输出之前, 必须进行正确的折叠包装, 否则这些蛋白质将会滞留在 ER 中并最终被降解。所以, 内质网又是真核细胞蛋白质质量鉴别、控制和校正装置, 它保证合格蛋白质产品的输出, 担负着对错误折叠蛋白的鉴别、分检和降解。过去, 人们认为那些不能正确折叠或无功能蛋白的降解发生在内质网内^[1], 新近的研究资料表明, 这些蛋白质的降解发生在细胞基质, 这一过程也称之为内质网相关蛋白降解(ER-associated protein degradation 或 ER-associated degradation, ERAD)^[2]。ERAD 的机制和生物学意义引起人们极大的注意, 这一途径的基本轮廓也描绘出来, ERAD 主要包括三个步骤: 损伤蛋白质的识别、蛋白质从 ER 向细胞基质逆向转运和蛋白质在细胞基质中的降解。本文就 ERAD 的过程和机制作简要介绍。

1 损伤蛋白质进入 ERAD 及在 ER 中的识别

内质网是蛋白质进入分泌途径的部位, 这些蛋白在粗面内质网合成, 在信号肽指导下穿越内质网膜进入内质网腔, 蛋白质穿过内质网是通过 ER 膜上蛋白质构成的转移通道(translocation channel)实现的。新合成的蛋白质需进行正确地折叠、装配才能输送到其作用部位, 否则将滞留在内质网作为

ERAD 底物被降解。ERAD 途径在蛋白质质量控制中起着关键作用, 同时也避免了因缺损蛋白在 ER 中积累, 造成对细胞可能的伤害。由于 ER 膜和腔中存在大量各种类型新合成的蛋白质, 它们处于不同的分子构型状态, 只有那些最终错误折叠或无功能蛋白才进入 ERAD 途径。研究表明, 在 ER 中存在去折叠蛋白反应(unfold protein response, UPR)和钙联结蛋白周期(calnexin cycle)两种与 ERAD 密切相关的机制, 它们影响蛋白质进入 ERAD。UPR 是一细胞内信号传递过程, 当 ER 中去折叠蛋白或缺损蛋白浓度大时, 信息传至细胞核并表达相关基因, 提高 ER 中驻留蛋白如分子伴侣的浓度, 加速蛋白质的折叠或再折叠^[3]。钙联结蛋白周期是指新合成的糖蛋白, 可通过葡萄糖残基与 ER 中的跨膜蛋白钙联结蛋白(calnexin)和 ER 腔中可溶性居留蛋白肌网蛋白(calreticulin)两种同源凝集素(homologous lectin)联接, 蛋白质与钙联结蛋白和肌网蛋白结合后, 糖蛋白开始折叠, 完成折叠后的蛋白从两种分子中释放, 未获的正确结构的蛋白质再循环、重复折叠的过程。由于只有那些脱离钙联结蛋白周期的蛋白质进入 ERAD 途径, 所以, 钙联结蛋白周期限制了错误折叠蛋白质进入 ERAD 的速率, 影响这些蛋白的降解。钙联结蛋白周期如何被打断, 使错误折叠的蛋白转入 ERAD 途径, 这方面的资料较为贫乏, 认

识也十分有限。最近, Molinari 等^[4]研究发现一种甘露糖苷酶-I 样的蛋白(α -mannosidase I-like protein, DEM)能调节错误折叠的糖蛋白从钙联结蛋白周期释放并进入 ERAD 途径, 此蛋白超水平的表达, 可导致错误折叠蛋白更快从钙联结蛋白周期释放, ERAD 更早起始; 而它的下调将延迟蛋白的折叠和推迟 ERAD。可见, 钙联结蛋白周期影响蛋白进入 ERAD 的速度, 两者间存在我们尚不太明确但又十分精巧的协调机制。一旦错误折叠或无功能蛋白进入 ERAD 途径, 须首先被 ERAD 识别系统识别校正, 涉及这种识别作用的 ERAD 成分包括 ER 中的分子伴侣、折叠酶, 可能也有糖基化相关组分。现已鉴别了 ER 中的热休克蛋白(Hsp70)Kar2p, 它对 ER 腔中的 ERAD 底物的识别和降解具有十分重要的作用。而细胞质中的四个 Hsp70 蛋白: Ssa1-4, 在膜联蛋白的识别和降解中起到关键性作用^[5]。Molinari 等^[6]的研究显示, 一种不能有效折叠的蛋白 BACE457(人的 β -分泌酶的胰腺异构体)在转运到细胞质之前, 与 ER 腔中的分子伴侣 Bip 和二硫异构酶通过二硫键形成瞬时共价复合物, 这些分子伴侣参与对 BACE457 的识别。迄今, 对不同来源 ERAD 底物结构分析显示, 这些蛋白质之间并无特殊的共有序列。所以, ERAD 过程中对错误折叠蛋白质识别的分子机制不甚明确。

2 蛋白质从 ER 向细胞基质的逆向转运

ERAD 靶蛋白经识别和分检后需穿越内质网膜回流至细胞基质, 在细胞质被降解, 这些蛋白的逆向运输过程如何发生? 其分子机制如何? 这一过程的研究已经取得了较大的进展, 且已鉴别和克隆了参与逆向转运的一些蛋白和基因。

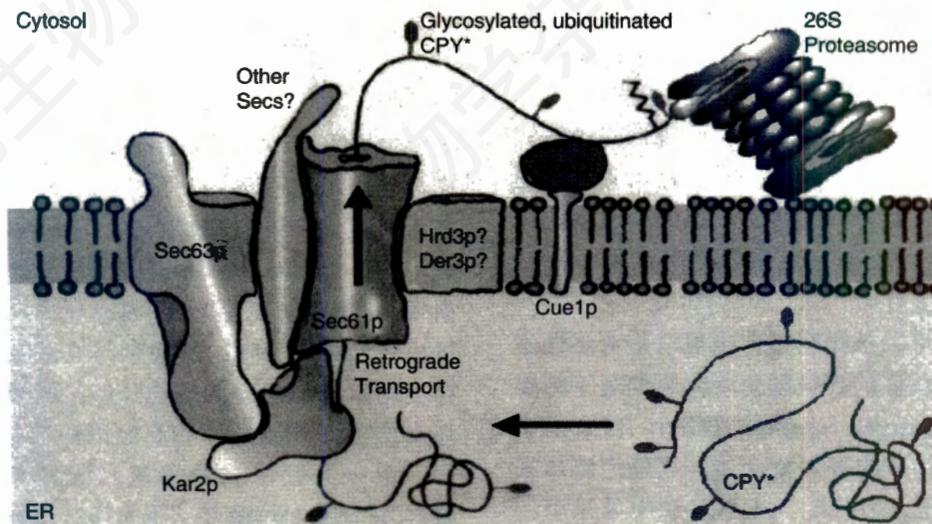
新生肽穿越内质网膜进入内质网或插入内质网膜, 是通过由几种跨膜蛋白构成的转移孔道所介导的, 这些蛋白主要包括 Sec61p、Sec63p 等。Sommer 和 Wolf 研究表明, 构成 ER 转移通道主要蛋白 Sec61p 也是蛋白质从内质网转移到细胞基质逆向运输系统(retrograde transport system)的核心亚单位, 而 Sec63p 和分子伴侣 Bip 也涉及到蛋白质的逆向转运^[7]。Wiertz 等^[8]的研究发现, 人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)能够通过阻止病毒肽片段与宿主细胞主要组织相容复合体(major histocompatibility complex, MHC)分子的结合, 下调受染细胞的免疫反应。MHC-I 型分子正常定位于内质网

膜, 病毒肽片段进入内质网与其结合后通过分泌途径转移到细胞膜表面, 被 T 淋巴细胞识别并杀死抗原呈递细胞, 从而抑制病毒的增殖。而 HCMV 则能够利用 ERAD 逃避这种免疫监测, 病毒通过表达其 US2 或 US11 任何一个基因实现这一目的。病毒基因产物合成后插入 ER 膜, 插入 ER 膜的病毒 US2 或 US11 基因产物可导致 MHC-I 型分子重链定位错误, 逆向转移到细胞基质, 在细胞质被蛋白酶体水解, 如果加入蛋白酶体抑制剂可阻断这一过程, 同时造成 MHC-I 型分子重链在细胞质中的积累。免疫共沉淀试验表明, MHC-I 型分子重链从 ER 逆向转运到细胞质是与 Sec61p 密切相关^[9], Sec61p 介导 MHC-I 型重链分子从 ER 到细胞质的逆向运输。显然, Sec61p 作为内质网跨膜通道蛋白, 其功能具有双向性: 既介导细胞质蛋白转运到 ER, 又介导 ERAD 底物逆向转运。对酵母 Sec61p 突变体的研究也清楚地表明, Sec61p 参与 ER 腔中错误折叠蛋白向细胞质的逆向运输^[10]。Plemper 等^[11]研究显示, 突变的羧肽酶 Y*(carboxypeptidase Y, CPY*)从 ER 逆向转移到细胞基质还涉及 Sec63p 蛋白的参与, 尽管 Sec63p 基因突变的酵母仍保持对错误折叠蛋白 Pro- α 因子的转运能力^[12]。酵母 ER 中的 Cue1p、Der1p、Der3p/Hrd1p、Hrd3p 等膜联蛋白可能也参与逆向运输过程, 在功能上 Hrd3p 和 Der3p/Hrd1p 与 Sec61p 间产生相互作用, 构成 ER 逆向转移的重要部分^[13]。Der1p 和 Der3p 具有泛素连接酶活性并介导 ERAD 底物的泛素化, Cue1p 将 Ubc7p 锚联在 ER 的细胞质面。酵母 ER 的分子伴侣 Kar2p 在蛋白质从 ER 逆向转运过程中也具有重要的作用。突变的羧肽酶 Y 的 ERAD 过程可由图 1 示之。CPY* 分子的错误折叠被识别, 在分子伴侣 Kar2p 作用下保持线性状态, 从 Sec61p 复合物中的孔道穿越 ER 膜转移到细胞质基质。

通常, ERAD 研究主要是集中于酵母和哺乳动物细胞。最近, 在植物中也鉴定了 ERAD 途径相关的基因和蛋白。Kirst 等^[14]利用酵母 Der1p 的氨基酸序列, 在玉米中鉴别了两个编码 Derp1 蛋白的序列并且已经克隆, 免疫印迹和分级分离表明 Derp1 蛋白定位于 ER, 它们与 ERAD 相关。

3 ERAD 底物的降解与泛素-蛋白酶体系统的偶联

泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system)定位于细胞基质, 它是细胞内最重要的蛋白

图1 突变的羧肽酶 Y 的 ERAD 示意图^[20]

质降解系统。细胞中许多变性蛋白、异常蛋白或损伤蛋白可通过泛素-蛋白酶系统降解清除，细胞为使蛋白维持在合理的浓度水平以及使蛋白快速变化和周转以适应细胞功能的需要，一些正常的调控蛋白，特别是半寿期短的蛋白，比如细胞周期蛋白也通过此途径降解。泛素是由 76 个氨基酸残基组成的高度保守的蛋白，它以单体或与其他蛋白结合的形式广泛存在于真核细胞中。待降解的蛋白（含有降解信号）共价连接到泛素分子的过程叫作泛素化 (ubiquitination)，绝大多数泛素化蛋白被打上降解标签。催化靶蛋白与泛素共价结合需许多酶的参与，主要包括：激活酶(ub-activating enzyme)E1、结合酶(ub-conjugating enzyme)E2 和连接酶(ub-ligating enzyme)E3。其过程大致是：泛素经激活酶 E1 的活化后，从 E1 转移到结合酶 E2 并形成泛素与结合酶 E2 的复合物，再在连接酶 E3 的参与下，泛素从结合酶 E2 转移至靶蛋白。泛素与靶蛋白的赖氨酸残基 ϵ -氨基共价结合，不同泛素分子相连成短的聚合物链。这样，靶蛋白被泛素化，泛素化的靶蛋白被 26S 蛋白酶体识别并将其水解成小的片段。

26S 蛋白酶体是一个依赖 ATP 的蛋白水解酶复合体，在电镜下经电子衍射成像研究表明该复合体呈哑铃状，它由多个亚基组成，分子量约 2MD，其结构主要由一个圆柱形 20S 蛋白体中心和两个 V 形末端模块 PA700 组成，PA700 以相反方向连接 20S 圆柱体两端。20S 圆柱体由 4 个环堆叠而成，2 个 β 环位于中间，2 个 α 环分别位于两端，每个环由 7 个亚单位构成，圆柱体中央有孔道，顶端有开

口，去折叠的蛋白可由此开口进入，只有构成 β 环的亚单位具有蛋白酶活性，当多肽进入 20S 复合体时，被 β 亚单位降解成 7~10 个氨基酸的小肽片段。

研究业已证明，ERAD 底物的降解是与泛素-蛋白酶体蛋白降解途径相偶联的^[15]。利用电镜从未在 ER 中观察到蛋白酶体的存在。

如前所述，HCMV 病毒感染细胞中，MHC-I 型分子重链共转移（合成与转移到 ER 同时进行）至 ER 并糖基化，然后迅速逆转运到细胞基质并被降解。在这一过程中，MHC-I 型重链分子的降解可被蛋白酶体的抑制剂 lactacystin 所抑制，这说明从 ER 逆流至细胞基质的多肽是被蛋白酶体所降解。同样，CPY* 的降解也可被 lactacystin 抑制并导致 CPY* 在细胞质中的积累。

不少异常蛋白经 ERAD 途径通常需泛素化^[15-18]。催化这些蛋白泛素化相关的一些重要的酶已鉴定。通过酵母的突变分析，证明了泛素结合酶 Ubc7p、Ubc6p 和 Ubc1p（相当于 E2）对异常蛋白降解及降解速率的影响。ERAD 依赖 Ubc7/ Ubc6 的活性，Ubc7 通过 Cue1p 锚联在 ER 细胞质面，Ubc7p 和 Ubc1p 以增效协同作用的方式催化 ERAD 底物的聚泛素化，两个酶基因的缺失导致 ERAD 底物稳定，Ubc6p 缺失，酵母细胞中的 CPY* 也稳定，但稳定程度不如 Ubc1p 的缺失^[19]。Hrd1p/Der3p 和 Hrd3p 是 ER 锚联泛素连接酶（相当于 E3）的关键成分，Hrd1p 含有 RIN-H2 基序结构，在离体和活体条件下均显示其对 Hmg2p(3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase 的同工酶)具有泛素连接酶活性^[18]。定位于 ER 膜腔面

的Hrd3p在Hmg2p降解中的功能是多方面的,包括Hrd1p的自我降解的跨膜调控。Hrd1p和Hrd3p形成的复合体介导E2与待降解底物的相互作用。

ERAD底物的泛素化能促进靶底物的快速水解和增强ERAD的速率。有研究指出,泛素化可促进缺损蛋白的逆向转运^[3]。也有关于不依赖泛素化途径的报道^[21],所以,也有人认为泛素化不一定是ERAD所必须的。

ERAD底物可以是膜联蛋白也可以是可溶性蛋白。最早鉴定ERAD的膜整合蛋白底物是T细胞抗原受体(T-cell antigen receptor, TCR)。TCR是由至少七条多肽链构成的寡聚复合体,它输送到质膜表面以前,须在ER中装配,七条多肽中如果有一条不能正常产生,其他亚单位将滞留在ER中,这些亚单位虽然能够以正常速率合成,却不能转运至细胞表面,而是通过ERAD途径被降解^[22]。另一研究较为深入的膜整合蛋白是囊性纤维变性跨膜传导调控物(cystic fibrosis transmembrane conductance regular, CFTR),由于突变,CFTR多肽不能在ER中正确的折叠而被迅速水解,错误折叠CFTR的降解可被蛋白酶抑制剂所抑制。

ER腔内的可溶性蛋白也是由细胞质中蛋白酶体介导降解的。ER腔内的这类蛋白可以通过ERAD离体系统证实^[23]。在防止糖基化条件下,酵母微粒体装载同位素标记翻译后的prepro- α 因子,由于非糖基化的prepro- α 因子是ERAD的底物,保温后,错误折叠的pro- α 因子是稳定的。但是,如果将酵母细胞质加入保温体系之中,则pro- α 因子很快被降解。在同一实验中,糖基化的pro- α 因子并不被降解。热失活或胰蛋白酶处理细胞质,则使错误折叠的pro- α 因子保持稳定。CPY*也是ER中的可溶性蛋白,但糖基化的CPY*也可被蛋白酶体降解,ERAD底物可以是糖基化也可非糖基化的。

由于ERAD的研究逐步深入和发展,鉴别的ERAD底物数量正不断增加,涉及ERAD途径相关基因正不断检出。最近,Palmer等^[23]利用其设计一种从酵母快速筛选基因的免疫测定方法,鉴别了6个 α 1-蛋白酶抑制物Z突变物(Z variant of the α 1-proteinase inhibitor, A1PiZ)与ERAD降解相关的基因,这些基因命名为ADD基因(A1PiZ degradation deficient gene),它们是A1PiZ有效降解所必需的。ADD基因突变分析显示,其他ERAD底物的降解对ADD蛋白具有不同的需求。

4 ERAD与疾病

许多ERAD底物是突变蛋白,不能行使其正常的功能,这引起不少与人相关疾病的发生^[24-28]。人的囊性纤维变性(cystic fibrosis)是一种人类遗传性疾病,病因是CFTR的突变,CFTR不能到达其作用位点质膜,滞留在ER膜并作为ERAD的底物被降解;PiZ α_1 -antitrypsin蛋白变异是分泌缺陷的,蛋白聚集在ER并经ERAD途径降解,从而造成小孩肝损伤和成人气肿;胰岛素、低密度脂蛋白受体的突变均作为ERAD的底物降解,结果造成人体对胰岛素产生严重的抗性和高胆固醇血症。

另一方面,一些病毒,诸如人巨细胞病毒、爱滋病毒(HIV)感染人体细胞,颠覆和利用宿主ERAD机制,降解人体免疫保护蛋白,逃逸宿主免疫防疫体系的攻击,达到利于自己复制增殖的目的。此外,一些细菌和植物的毒素蛋白如霍乱、蓖麻毒素等利用ERAD逆向运输系统,进入细胞基质并产生死亡效应。

因此,深入对ERAD分子机制及其过程的研究和认识,不仅能够揭示一些人类疾病及病因,也可以通过对药物的设计和寻找,调控这一过程,控制疾病的发生和发展。

参 考 文 献

- [1] KLAUSNER R D, SITIA R. Protein degradation in the endoplasmic reticulum. *Cell*, 1990, **62**: 611 - 614.
- [2] BRODSKY J L, MCCracken A A. ER-associated and proteasome-mediated protein degradation: how topologically restricted events came together. *Trend Cell Biol*, 1997, **7**: 151 - 156.
- [3] FRIEDLANDER R, JAROSCH E, URBAN J, *et al.* A regulatory link between ER-associated protein degradation and unfolded-protein response. *Nat Cell Biol*, 2000, **2**: 379 - 384.
- [4] MOLINARI M, CALANCA V, GALLI C, *et al.* Role of EDEM in the release of misfolded glycoproteins from the calnexin cycle. *Science*, 2003, **299**: 1397 - 1400.
- [5] HAMPTON R Y. ER-associated degradation in protein quality control and cellular regulation. *Current Opinion in Cell Biology*, 2002, **14**: 478 - 482.
- [6] MOLINARI M, GALLI C, PICCALUGA V, *et al.* Sequential assistance of molecular chaperones and transient formation of covalent complexes during protein degradation from the ER. *The Journal of Cell Biology*, 2002, **158**: 247 - 257.
- [7] SOMMER T, WOLF D H. Endoplasmic reticulum degradation: Reverse protein flow of no return. *FASEB J*, 1997, **11**: 1227 - 1233.
- [8] WIERTZ E J, JONES T R, SUN L, *et al.* The human cytomegalovirus US11 gene product dislocates MHC class I heavy chain from the endoplasmic reticulum to the cytosol. *Cell*, 1996, **84**: 767 - 769.

- [9] WIERTZ E J, TORTORELLA D, BOGYO M, *et al.* Sec61-mediated transfer of a membrane protein from the endoplasmic reticulum to the proteasome for destruction. *Nature*, 1996, **384**: 432 — 438.
- [10] PILON M, SCHEKMAN R, ROMISCH K. Sec61p mediates export of a misfolded secretory protein from the endoplasmic reticulum to the cytosol for degradation. *EMBO J*, 1997, **16**: 4540 — 4548.
- [11] PLEMER R K, BOHMLER S, BORDALLO J, *et al.* Mutant analysis links the translocon and BiP to retrograde protein transport for ER degradation. *Nature*, 1997, **388**: 891 — 895.
- [12] LORD J M, DAVEY J, FRIGERIO L, *et al.* Endoplasmic reticulum-associated protein degradation. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 2000, **11**: 159 — 164.
- [13] PLEMPER R K, BORDALLO J, DERK P M, *et al.* Genetic interactions of Hrd3p and Der3p/Hrd1p with Sec61p suggest a retro-translocation complex mediating protein transport for ER degradation. *J Cell Science*, 1999, **112**: 4123 — 4134.
- [14] KIRST M, MEYER D J, JUNG R, *et al.* Characterization of a putative maize ERAD protein. *Main Genetics Conference Abstracts*, 2003, **45**:P5.
- [15] HILLER M M, FINGER A, SCHWEIGER M, *et al.* ER degradation of a misfolded luminal protein by the cytosolic ubiquitin-proteasome pathway. *Science*, 1996, **273**: 1725 — 1728.
- [16] HERSHKO A, CIECHANOVER A. The ubiquitin system. *Annu Rev Biochem*, 1998, **67**: 425 — 479.
- [17] DE VIRGILLIO M, WENINGER H, IVESSA N E. Ubiquitination is required for the retro-translocation of a short-lived luminal endoplasmic reticulum glycoprotein to the cytosol for degradation by the proteasome. *J Biol Chem*, 1998, **273**: 9734 — 9743.
- [18] ZHOU M, FISHER E A, GINSBERG H N. Regulated cotranslational ubiquitination of apolipoprotein B 100. A new paradigm for proteasomal degradation of secretory protein. *J Biol Chem*, 1998, **273**: 24649 — 24653.
- [19] BAYS N W, GARDNER R G, SEELING L P, *et al.* Hrd1p/ Der3p is a membrane -anchored ubiquitin ligase required for ER-associated degradation. *Nat Cell Biol*, 2001, **3**: 24 — 29.
- [20] PLEMPER R K, WOLF D H. Eradication of secretory proteins in health and disease. *Trends Biochem Sci*, 1999, **24** (7): 266 — 270.
- [21] SIMPSON J C, ROBERTS LM, ROMISCH K, *et al.* Ricin A chain utilises the endoplasmic reticulum-associated protein degradation pathway to enter the cytosol of yeast. *FEBS Letter*, 1999, **459**: 80 — 84.
- [22] LIPPINCOTT-SCHWARTZ J, BONAFACINO J S, YUAN L, *et al.* Degradation from the endoplasmic reticulum: disposing of newly synthesised protein. *Cell*, 1998, **54**: 209 — 229.
- [23] PALMER E A, KRUSE K B, FEWELL S W, *et al.* Differential requirements of novel A1PiZ degradation deficient(ADD) genes in ER-associated protein degradation. *Journal of Cell Science*, 2003, **116**: 2361 — 2373.
- [24] MCCRACKEN A A, BRODSK J L. Assembly of ER-associated protein degradation *in vitro*: dependence on cytosol, calnexin and ATP. *J Cell Biol*, 1996, **132**: 291 — 298.
- [25] QU D, TECHMAN J H, OMURA S, *et al.* Degradation of a mutant secretory protein α_1 -antitrypsin Z, in the endoplasmic reticulum requires proteasome activity. *J Biol Chem*, 1996, **271**: 22791 — 22795.
- [26] WORD C L, OMURAN R, KOPITO R R. Degradation of CFTR by the ubiquitin-proteasome pathway. *Cell*, 1995, **83**: 121 — 127.
- [27] IMAMMURA T, HARUTA T, TAKATA Y, *et al.* Involvement of heat shock protein 90 in the degradation of mutant insulin receptor by proteasome. *J Biol Chem*, 1998, **273**: 11183 — 11188.
- [28] WILLNOE T E, ROHLMANN A, HORTON J, *et al.* RAP, a specialized chaperone prevents ligand-induced ER retention and degradation of LDL receptor-related endocytic receptor. *EMBO J*, 1996, **15**: 2632 — 2639.

Endoplasmic Reticulum-associated Proteins Degradation

QI Jing, PENG Jian Xin^{1*}

(College of Life Science and Technology, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430072, China;

¹College of Life Science, Central China Normal University, Wuhan 430079, China)

Abstract: Endoplasmic reticulum-associated protein degradation (ERAD) is an important pathway for proteins quality control in eukaryotic cells. ERAD undertakes the identification, sorting and degradation of malformed proteins or aberrant proteins to prevent toxification by the accumulation of misfolded proteins in ER. ERAD mainly includes three-step process: the first is the recognition of aberrant or malformed ER proteins, in second step, degradation substrates are retrograde transported from the ER back into the cytoplasm, in the final step, aberrant proteins are degraded by the cytosolic ubiquitin/ proteasome pathway. Some human diseases closely link ERAD and certain viruses are able to exploit the host ERAD machinery to escape the immune surveillance and attacking.

Key words: endoplasmic reticulum (ER); ER-associated protein degradation; malformed protein; ubiquitin-proteasome system

*Corresponding author, E-mail: jianxinpeng@21CN.com