

# 亲环蛋白的结构、细胞定位和生物学功能

周波 罗玉萍\* 龚熹 李思光

(南昌大学生命科学学院, 南昌 330031)

**摘要** 亲环蛋白(cyclophilin, CyP)家族是一类广泛存在于原核和真核生物体内,并在结构上高度保守的多功能蛋白质。该家族属于具有催化含脯氨酸的寡肽底物顺反异构作用的肽脯氨酰顺反异构酶(peptidyl-prolyl cis-trans isomerases, PPIase)。CyP通过催化含肽脯氨酰的顺反异构而帮助蛋白质折叠和组装。此外,CyP还起着分子伴侣的作用,在应激反应中参与调节信号转导途径,并影响RNA的剪接过程。自最初CyP作为免疫抑制剂环孢素A(cyclosporin A, CsA)的细胞受体被发现以来,目前大约有130种CyP同源异构体被发现和克隆。CyP家族各成员间不仅分子量不同,而且在细胞分布及功能上也存在着差异。现从CyP的结构、细胞定位及其功能等3个方面对其作一阐述。

**关键词** 亲环蛋白; 肽脯氨酰顺反异构酶; 环孢素 A

1984年, Handschumacher等<sup>[1]</sup>在牛的胸腺细胞中发现了一种能与免疫抑制剂环孢素A(cyclosporin A, CsA)细胞受体特异性结合的蛋白质,并将其命名为亲环蛋白(cyclophilin, CyP),后根据该蛋白质的氨基酸序列特征和细胞中分布,定名为cyclophilin A(CyPA)。1989年,日本和德国的研究小组发现CyPA具有催化肽脯氨酰顺反异构化的肽脯氨酰顺反异构酶(peptidyl-prolyl cis-trans isomerases, PPIase)活性功能,从而在蛋白质折叠中起重要作用<sup>[2,3]</sup>。伴随着另外两种同样具有典型的催化肽脯氨酰顺反异构PPIase活性特征的蛋白质家族的发现,即FK506结合蛋白(FK506 binding protein, FKBP)家族和parvulin家族,除CyPA外的大量CyP同源异构体相继从哺乳动物中被鉴定。CyP家族成员蛋白质结构中包含长度约为109个氨基酸的类亲环蛋白区域(cyclophilin-like domain, CLD)和两翼与亚细胞定位等细胞特定功能有关的序列<sup>[4]</sup>。目前人体细胞中共发现了16种CyP,其中CyPA、CyPB、CyPC、CyPD、CyP40和CyPNK研究比较透彻。近年来,人们相继在原核生物、真菌、植物和动物中找到了多种CyP的同源体,这表明CyP广泛存在于各种生物体内。

## 1 CyP的结构

CyP各成员间结构高度保守。CyPA是最早发现的亲环蛋白,存在于细胞质、核膜及高尔基体中,具有CyP家族的典型特征,由核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)显示,人类CyPA(hCyPA)的主

要二级结构以 $\beta$ 折叠片为主,并伴有 $\alpha$ 螺旋、 $\beta$ 转角以及无规则线团。8条反向平行的 $\beta$ 折叠片分别与环(loop)和包埋于 $\beta$ 折叠片段两端的3条 $\alpha$ 螺旋相连接,形成一个右手 $\beta$ 桶状结构。7个芳香族氨基酸残基(Phe8、Phe22、Phe36、Try48、Phe53、Phe112和Phe129)及一些疏水氨基酸残基组成一个疏水中心位于桶状结构的内部,其中这7个芳香族氨基酸残基在CyP家族各异构体中都高度保守,这表明即使在同源程度不高的情况下,整个CyP家族都具有一个共同的桶状结构。CyP通过Lys118至His126的环及4条 $\beta$ 折叠片( $\beta_3$ ~ $\beta_6$ )所形成的袋状结构与CsA结合,值得注意的是构成这一袋状结构的一些疏水及极性氨基酸残基(Arg55、Phe60、Met61、Gln63、Gly72、Ala101、Asn102、Ala103、Gln111、Phe113、Trp121、Leu122和His126)在CyP各异构体中也相对保守<sup>[5]</sup>(图1)。

hCyPB、hCyPC与hCyPA的同源性很高,其核心序列几乎相同。与hCyPA相比,hCyPB主要在 $\beta_2$ (19~24)和 $\beta_8$ (152~164)折叠片以及N末端、C末端发生变化;而hCyPC的3个环状区域(Asp47~Lys49, Gln179~Thr189, Met170~Ile176)发生了迁移,同时与CsA的结合位点也发生了变化。在对CyP与CsA的结合的研究中,人们发现后者的1、2、10和11位氨基酸残基是必需的,但hCyPC与其结合时2位残基

收稿日期: 2007-12-29 接受日期: 2008-02-22

江西省自然科学基金资助项目(No.0630137)

\* 通讯作者。Tel: 0791-2883233, E-mail: luoyuping@163.com

| 二级结构元件 | 序列范围          |
|--------|---------------|
| B1     | Pro4-Ala11    |
| T1     | Val12-Glu15   |
| B2     | Pro16-Leu24   |
| H1     | Phe25-Val29   |
| H2     | Pro30-Thr41   |
| T2     | Gly42-Gly45   |
| B3     | Lys49-Ile56   |
| T3     | Ile57-Phe60   |
| B4     | Met61-Gly64   |
| T4     | Ser77-Gly80   |
| B5     | Gly96-Ala101  |
| T5     | Gly104-Thr107 |
| B6     | Val111-Thr116 |
| B7     | Val127-Glu134 |
| B8     | Gly135-Gly146 |
| T6     | Ser147-Gly150 |
| B8     | Lys155-Leu164 |

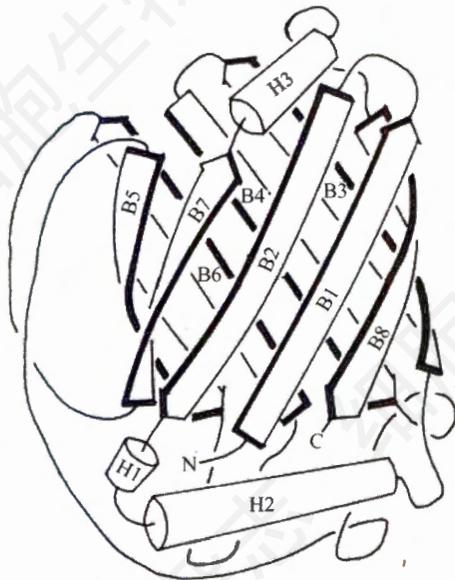


图1 人类CyPA的结构示意图<sup>[5]</sup>  
B:  $\beta$  折叠片; H:  $\alpha$  螺旋; T:  $\beta$  转角。

可存在变化, 这表明 hCyPC 与 CsA 结合不那么牢固<sup>[6]</sup>。CyP40 的 N 末端有 1 个 CyP 结构域, 它的 C 末端存在由 7 条长短不一的  $\alpha$  螺旋组成的 TPR (tetratricopeptide repeat) 结构域<sup>[7]</sup>, 此结构域在细胞周期调控、转录抑制、应激反应、蛋白质折叠与转运、RNA 剪接中都具有重要作用。CyPNK 在结构上与 CyP40 相似, 其 N 端包含一个疏水区以及和 CyPA 同源的区域, 剩余的氨基酸残基则具有很高的亲水性, 其中包括 3 个相互同源的带电区以及 3 个富含精氨酸/丝氨酸 (serine/arginine, SR) 结构域, 这可能与前体 mRNA 剪接作用有关。

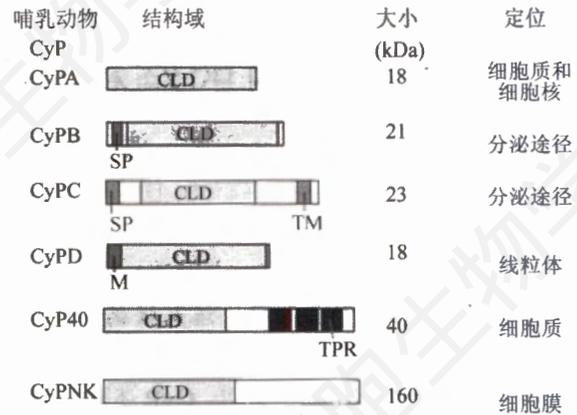


图2 CyP的结构和定位<sup>[8]</sup>

CLD, 类 CyP 区域; SP, 定位内质网的信号肽; M, 线粒体定位信号; TM, 转运膜域; TPR, tetratricopeptide repeat, 三十四肽重复序列。

## 2 CyP的定位

人们通过对 CyP 的亚细胞定位研究发现, CyP 广泛存在于细胞质基质和细胞核、内质网、线粒体及叶绿体等细胞器中。人类的 CyP 家族成员中, CyPA 和 CyP40 存在于细胞质基质中, CyPNK 特异性的结合于杀伤细胞的细胞膜上, 而 CyPB、CyPC 和 CyPD 则由自身 N 末端特定信号序列分别被引导至内质网或线粒体中<sup>[8]</sup>(图 2)。

通常靶蛋白的定位需要 N 末端信号序列的介导, 而类亲环蛋白区域的两翼恰恰存在此类序列<sup>[4]</sup>, 例如: hCyPB 的 N 末端比细胞质基质中的 hCyPA 多出一段含 33 个氨基酸残基的信号序列, 该序列帮助 CyPB 定位于内质网。研究发现, N 末端的信号序列无论是长度还是氨基酸组成都表现出极大的变化。尽管如此, 信号序列仍具有一些共同点: 碱性的 N 末端区域、疏水中心区域和极性的 C 末端。

以分泌途径存在的 CyP 成员通常以两种方式转运到目的场所:(1)共翻译转运(co-translational translocation)与蛋白质分选(protein sorting)方式, 即一边翻译一边利用定位信号进入内质网。CyPB、CyPC 就是以这种方式定位于内质网。(2)翻译后转运(post-translational translocation)与蛋白质寻靶(protein targeting)方式, 即先合成后运输, 定位于线粒体的 CyPD 通常就以这种方式被转运<sup>[8]</sup>。

## 3 CyP的生物学功能

几乎所有的 CyP 家族成员都能与 CsA 结合, 且具有 PPIase 活性和帮助蛋白质折叠、装配及运输的功能<sup>[9]</sup>。此外, CyP 在受体信号转导<sup>[10]</sup>、细胞坏死<sup>[11]</sup>、

转录调节<sup>[12]</sup>、前体 mRNA 剪接<sup>[12]</sup>、蛋白质翻译<sup>[13]</sup>、细胞周期调节<sup>[14]</sup>以及调控细胞的应激反应<sup>[15]</sup>等方面都有重要作用。

### 3.1 CyP 与 CsA 的免疫抑制效应功能

CyP 是 CsA 的受体蛋白。但是, CyP 与 CsA 究竟以何种方式结合的呢? 研究表明, CsA 是作为竞争性抑制剂与其他底物竞争结合 CyP 的 PPIase 活性位点。CsA 通过模拟肽脯氨酰胺键从顺式构型向反式构型转化的中间态而抑制 PPIase 活性。于是, 免疫抑制剂抑制 PPIase 活性的机制相应地被提出: 扭曲的氨基化合物模型(*twisted-amide model*)和扭转引起的催化作用(*catalysis by distortion*)<sup>[16]</sup>。

免疫亲合蛋白(*immunophilin*)指的是那些与免疫抑制剂相结合的蛋白质家族, 至今已报道了两个免疫亲合蛋白家族, 即与 CsA 结合的 CyP 家族和与 FK506 及雷帕霉素(*rapamycin*)结合的 FRBP 家族, 这两个家族的成员都具有肽脯氨酰胺顺反异构酶活性。由于知道免疫抑制剂的受体蛋白(CyP, FKBP)具有 PPIase 活性及免疫抑制剂都会与其各自的受体蛋白的 PPIase 活性位点结合, 研究者很自然的就会推测认为抑制 PPIase 活性是免疫抑制反应的关键步骤。但这个假说很快被否定了, 主要论据有以下几点: (1)在细胞内, CyP 和 FKBP 的浓度相当高, 而极低的免疫抑制剂就能抑制免疫反应, 这意味着 PPIase 活性在未完全丧失的情况下, 免疫抑制反应就能发生<sup>[4]</sup>; (2)合成的免疫抑制类似物同样能够抑制 PPIase 活性但不能阻止免疫反应<sup>[4]</sup>; (3)分别剔除对 CsA 和 FK506 敏感的亲环蛋白和 *fkbp* 基因, 酿酒酵母还是能存活<sup>[17]</sup>。

T 细胞表面抗体受到抗原刺激引发一系列的级联信号转化<sup>[18]</sup>: 抗原与受体结合后激活蛋白酪氨酸激酶(*protein tyrosine phosphatase*, PTKs), 在 PTKs 的作用下, 磷脂酶 C $\gamma$ 1 (*phospholipase C $\gamma$ 1*, PLC $\gamma$ 1)磷酸化并被激活, PLC $\gamma$ 1 将膜上磷脂酰肌醇 4, 5 二磷酸水解为两种第二信使: 肌醇 1, 4, 5 三磷酸 (*inositol trisphosphate*, IP<sub>3</sub>)和 1, 2 二酰甘油。IP<sub>3</sub> 与内质网膜上相应的受体结合, 促进细胞内钙库释放, 使 Ca<sup>2+</sup> 从内质网释放到细胞质中。Ca<sup>2+</sup> 浓度升高到一定水平, 激活钙/钙调蛋白依赖的丝/苏氨酸磷酸酶, 即钙调磷酸酶 (*calcineurin*, CN), 被激活的 CN 使活化 T 细胞的核因子 (*nuclear factor of activating T cells*, NF-AT) 的胞浆成分 NF-ATc 去磷酸化, 并促进去磷酸化的 NF-AT 进入细胞核并与 NF-AT 核内成分结合形成 NF-AT 转录复合物, 复合物能上调早期 T 细胞激活基因转录, 比

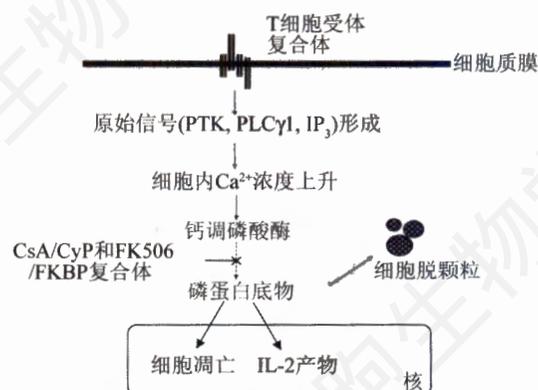


图 3 免疫抑制剂 CsA、FK506 与其各自受体蛋白(CyP, FKBP)形成的复合物对 T 细胞信号转导途径<sup>[18]</sup>

如 IL-2、IL-4、粒细胞、巨噬细胞集落刺激因子及  $\gamma$ -干扰素。CsA 可阻断由 Ca<sup>2+</sup> 引发的级联信号反应, 导致免疫反应受到抑制。CyP-CsA 复合物与 CN 结合形成 CyP-CsA-CN 复合物<sup>[19]</sup>, 抑制 CN 活性阻断磷酸化, 从而抑制 NF-AT 进入细胞核及相应的免疫应答(图 3)。

### 3.2 CyP 在各生物体中的功能

**3.2.1 细菌 CyP 的功能** 目前, 在大肠杆菌中有 2 种 CyP 得到克隆鉴定, 除具有 PPIase 活性功能外, 在体内, 还未发现有其他额外的功能。与真核生物相比, 最显著的生化特性差异是细菌 CyP 与 CsA 的结合力较弱。

**3.2.2 真菌 CyP 的功能** 剔除酿酒酵母中部分甚至所有亲环蛋白基因(*cpr1~cpr8*), 对细胞生长或生存没有明显的影响<sup>[17]</sup>。研究发现, 在酿酒酵母中, CyP 在适宜的环境下是非必需的, 而在不良环境下表现出功能。在不良的环境下, Cpr1 可以维持酿酒酵母正常的生长<sup>[20]</sup>。在 37℃ 情况下, *cpr3* 基因的缺失, 酿酒酵母在含 L-乳酸培养基中不能生长。进一步研究表明, Cpr3 能帮助催化线粒体蛋白重折叠<sup>[21]</sup>。此外, 与 *parvulin* 同源的蛋白质 *Ess1* 是酿酒酵母生长过程中所必需的。Arévalo-Rodríguez 等<sup>[22]</sup>发现基因 *ess1* 在条件突变或无效突变情况下, 高浓度的 Cpr1、Cpr6 和 Cpr7 可取代 *Ess1* 的必需功能。Cpr6 和 Cpr7 (CyP40 的同源体)在功能上与热休克蛋白(*heat shock protein*, HSP)及分子伴侣蛋白相似<sup>[7]</sup>, 它们都能与转录调节子 Rpd3 结合。

**3.2.3 植物 CyP 的功能** 到目前为止, 通过生物信息学软件分析推测拟南芥存在 29 种 CyP, 其中有 17 种 CyP 已有相关的功能报道, 详见表 1<sup>[23]</sup>。

拟南芥 CyP 高水平地表达于各种生活阶段期间<sup>[24]</sup>。病原体 *Agrobacterium tumefaciens* 通过传递一种核蛋白复合体——T 复合体到植物中, 来诱导产生冠瘿瘤 (crown gall tumor)。AtCYP19-2 通过与 T 复合体组分——转运蛋白 VirD2 牢固结合, 而参与 T-DNA 转运<sup>[25]</sup>。鸟苷酸交换因子 (GTP exchange factor, GEF) 是作用于 ADP-核糖基化因子 (ADP ribosylation factor, ARF) 的一种 G 蛋白, 它是协调细胞极性所必需的。实验发现, AtCYP19-4 与拟南芥的鸟苷酸交换因子——GNOM 结合, 这表明在胚发育过程中, AtCYP19-4 可以调节 GNOM 功能<sup>[26]</sup>。

SR 蛋白在 N 末端存在 1~2 个与前体 mRNA 特定序列结合的 RNA 识别模体 (RNA recognition motifs, RRM), 以及在 C 末端拥有一个富含 Ser/Arg (SR) 结构域, 它与其他剪接因子结合来介导不同内剪接体的相互

接触, 从而帮助剪接位点的选择和剪接体组装<sup>[27]</sup>。无论是一般性剪接还是选择性剪接, SR 蛋白都是个重要的剪接因子, 是内含子识别和剪接体组装所必需的。拟南芥 AtCYP59、AtCYP63 和 AtCYP95 都是 SR 蛋白, 且都与前体 mRNA 加工有关<sup>[27,28]</sup>。AtCYP59 与 RNA 聚合酶 II 的 C 末端结构域 (C-terminal domain, CTD) 结合, 且在拟南芥悬浮细胞培养中 AtCYP59 的异位表达可引起细胞数量大量减少, 表明 AtCYP59 与转录和前体 mRNA 加工有关<sup>[28]</sup>。在体内外, AtCYP63 与拟南芥一系列 SR 蛋白结合, 其中包括识别 5' 端剪接位点的 SRp30 和 SRp34/SR1。另外, AtCYP63 和 AtCYP95 也与 U1-70K 和 U11-35K 结合, 反过来, 它们又与 SRp34/SR1 结合。AtCYP63 与 SRp34/SR1 的结合依赖于磷酸化, 这表明 AtCYP63 与核前体 mRNA 剪接有关, 可能通过调节 SR 蛋白和其他剪接体组分的磷酸化/脱磷酸化作用实现的<sup>[27]</sup>。

目前, 研究最为透彻的植物 CyP 是菠菜中的亲环蛋白 TLP40, 其结构与拟南芥 AtCYP38 相似性极高。TLP40 具有双重功能: 它的 PPIase 活性不受 CsA 抑制, 且可以帮助蛋白质折叠。另外它通过与类 PP2A 的磷酸酶结合, 调节光合体系 II 中的几个关键蛋白质脱磷酸化作用<sup>[29]</sup>。

**3.2.4 动物 CyP 的功能** CyPB 同源体——果蝇 NinaA 在视紫红质/视蛋白成熟过程中有着重要作用。研究表明, NinaA 能催化视紫红质 Rh1、Rh2 的折叠, 也是 Rh1、Rh2 从内质网通过细胞质进入细胞膜表面的必需因子。ninaA 基因突变导致果蝇复眼的视紫红质数量严重下降, 从而严重影响其视觉功能<sup>[30]</sup>。

秀丽隐杆线虫有 17 种 CyP。在雌雄同体的秀丽隐杆线虫中, CyP4 (别名为 mog-6) 是精子发生 (spermatogenesis) 转向卵子发生 (oogenesis) 过程中所必需的。另外, CyP4 的突变可引起生殖细胞发育成生殖细胞瘤, 这表明 CyP4 可能在有丝分裂与减数分裂间转变过程中起作用<sup>[31]</sup>。

研究发现哺乳动物 CyPA 与多种疾病相关。CyPA 特异性地与 HIV-1 病毒中的衣壳蛋白 (capsid protein, CA) 结合, 这种结合对 HIV-1 病毒复制是必需的。另外, CyPA-CA 复合物与限制 HIV-1 病毒感染宿主细胞的限制因子结合可降低 HIV-1 病毒对人类宿主细胞的感染率。通过 CsA 抑制 CyPA 活性或者 RNAi 实验干扰 CyPA 表达都可降低 HIV-1 病毒感染率<sup>[32]</sup>。进一步研究发现: CyPA 在其他一些疾病中也具有调控作用, 如红斑狼疮、血管疾病等。此外,

表 1 拟南芥 CyP 家族<sup>[23]</sup>

| 拟南芥<br>亲环蛋白名称 | 别名          | GenBank<br>登录号 | 亚细胞<br>定位 | 是否已<br>有相关<br>的功能<br>报道 |
|---------------|-------------|----------------|-----------|-------------------------|
| AtCYP18-1     |             | AC020622       | 细胞质       |                         |
| AtCYP18-2     |             | AC007135       | 细胞质       |                         |
| AtCYP18-3     | ROC1        | AL035656       | 细胞质       | 是                       |
| AtCYP18-4     | AtCYP1/ROC5 | AL079347       | 细胞质       | 是                       |
| AtCYP19-1     | ROC3        | AC005825       | 细胞质       | 是                       |
| AtCYP19-2     | AtCYP2/ROC6 | AF020434       | 细胞质       | 是                       |
| AtCYP19-3     | ROC2        | AL163763       | 细胞质       | 是                       |
| AtCYP19-4     | CyP5        | AF020433       | 内质网       | 是                       |
| AtCYP20-1     | ROC7        | AF192490       | 内质网       | 是                       |
| AtCYP20-2     |             | AL391711       | 叶绿体       | 是                       |
| AtCYP20-3     | ROC4        | AL138642       | 叶绿体       | 是                       |
| AtCYP21-1     |             | AL022023       | 分泌途径      |                         |
| AtCYP21-2     |             | AF192490       | 分泌途径      |                         |
| AtCYP21-3     |             | AC002337       | 线粒体       |                         |
| AtCYP21-4     |             | AC036106       | 线粒体       |                         |
| AtCYP22       |             | AC005499       | 细胞质       |                         |
| AtCYP23       |             | AY085848       | 分泌途径      |                         |
| AtCYP26-1     |             | AP001300       | 细胞质       |                         |
| AtCYP26-2     |             | AY062660       | 叶绿体       | 是                       |
| AtCYP28       |             | AY074520       | 叶绿体       | 是                       |
| AtCYP37       |             | P82869         | 叶绿体       | 是                       |
| AtCYP38       |             | AC009325       | 叶绿体       | 是                       |
| AtCYP40       | Cyp40       | AC018722       | 细胞质       | 是                       |
| AtCYP57       |             | AL031804       | 细胞质       |                         |
| AtCYP59       |             | AC024260       | 细胞核       | 是                       |
| AtCYP63       |             | AL163816       | 细胞核       | 是                       |
| AtCYP65       |             | AB013390       | 细胞质       |                         |
| AtCYP71       |             | AL353818       | 细胞质       |                         |
| AtCYP95       |             | AL034567       | 细胞核       | 是                       |

CyPA 还可通过与其他蛋白质结合, 对它们的功能进行调节。比如, CyPA 可与过氧化氢酶、凋亡诱导因子、视网膜母细胞瘤基因产物等结合。CyPB 与催乳素结合可加强由催乳素诱导的增殖, 细胞生长和催乳素重新回到细胞核中, 这些反应强烈依赖 CyPB 的 PPIase 活性<sup>[33]</sup>。Obata 等<sup>[34]</sup>也认为 CyPB 是依靠 PPIase 活性位点与干扰素调节因子3 (interferon regulatory factor-3, IRF-3) 结合来调节干扰素- $\beta$  (interferon- $\beta$ , IFN- $\beta$ ) 基因的表达。CyPB 能加强 RNA 与 RNA 聚合酶 NS5B 结合率, 它是唯一与丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 基因组复制有关的亲环家族成员。CyPA、CyPC、CyPE 或者 CyPH 的缺失对 HCV RNA 都无影响。CyPB 的缺失能明显降低 HCV RNA 的浓度, 但不影响细胞增殖。丧失 PPIase 活性的 CyPB 依然具有与 NS5B 很强的结合活性<sup>[35]</sup>。Montague 等<sup>[36]</sup>发现 CyPA、CyPB、CyPC 与参与细胞凋亡的主要核酸内切酶之一的 NUC18 有非常相似的氨基酸序列, 即它们具有依赖  $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$  核酸酶的活性, 但与 PPIase 活性无关。实验发现, CyPA、CyPB、CyPC 加入 HeLa 细胞核可促使染色体降解产生 50 kb DNA 片段, 这表明 CyPA、CyPB、CyPC 参与某些细胞凋亡。尽管如此, 最近研究表明: CyP 的角色仅是诱导机制的组分而不是 DNA 核酸酶<sup>[37]</sup>。CyPD 作为线粒体渗透性转变孔 (mitochondrial permeability transition pore, MPTP) 的成员之一, 与细胞坏死有着紧密联系。研究发现, MPTP 参与了细胞的死亡过程, 但作为 MPTP 成分之一的 CyPD 本身并没有促进细胞凋亡过程, 相反却通过调节腺苷酸转运蛋白 (adenine nucleotide translocase, ANT) 的功能而发挥抑制细胞凋亡的作用。总之, CyPD 能促进细胞坏死, 也能抑制细胞凋亡<sup>[11]</sup>。CyP40 又称雌激素受体结合 CyP (estrogen receptor binding cyclophilin, ERBC), 是类固醇激素受体复合物的组分之一, 也能与 Hsp90 形成二聚体复合物。CyP40 作为分子伴侣与底物结合, 可维持底物处于非活性与活性的中间态。其分子伴侣活性不依赖 PPIase 活性, 也不为 CsA 所影响。研究表明 CyP40 mRNA 大量表达于乳腺癌患者的组织中。高温应激条件下, 可引起 CyP40 重定位<sup>[38]</sup>, 而在氧化应激或经过雌二醇处理的条件下, 乳腺癌细胞系 MCF-7 中的 CyP40 mRNA 的表达量上升明显<sup>[39]</sup>。CyPNK 在功能上类似于果蝇 NinaA, 可能作为跨膜蛋白而存在。但有一点可以肯定的是, 白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2) 通过 RNA 选择性剪接机制来调节 *cypnk* 基因的

表达<sup>[40]</sup>。

## 4 小结

CyP 家族在整个蛋白质组中仅占据一小部分, 但广泛存在, 非常保守, 具有多功能的特性使 CyP 在整个细胞生命期内扮演着至关重要的角色。虽然研究者通过努力, 对 CyP 的了解也越来越多, 但人们对其在细胞内的功能还是知之甚少。其原因在于: 具有 PPIase 活性的 3 个家族成员都以平行途径的方式作用于细胞, 这给人们单独研究某一成员的功能带来了极大的困难。相信随着新的生物学研究技术的出现, CyP 的生物学功能及其作用机制将会被揭示。

## 参考文献 (References)

- [1] Handschumacher RE *et al. Science*, 1984, **226**: 544
- [2] Takahashi N *et al. Nature*, 1989, **337**: 473
- [3] Fischer G *et al. Nature*, 1989, **337**: 476
- [4] Walsh CT *et al. J Biol Chem*, 1992, **267**: 13115
- [5] Ke HM *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, **88**: 9483
- [6] Schneider H *et al. Biochemistry*, 1994, **33**: 8218
- [7] Mok D *et al. FEBS Lett*, 2006, **580**: 2761
- [8] Wang P *et al. Genome Biol*, 2005, **6**: 226
- [9] Coaker G *et al. Science*, 2005, **308**: 548
- [10] Obata Y *et al. J Biol Chem*, 2005, **280**: 18355
- [11] Baines CP *et al. Nature*, 2005, **434**: 658
- [12] Horowitz DS *et al. EMBO J*, 2002, **21**: 470
- [13] Ansari H *et al. Mol Cell Biol*, 2002, **22**: 6993
- [14] Arévalo-Rodríguez M *et al. Eukaryot Cell*, 2005, **4**: 17
- [15] Chen AP *et al. Plant Cell Rep*, 2007, **26**: 237
- [16] Galat A. *Eur J Biochem*, 1993, **216**: 689
- [17] Dolinski K *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, **94**: 13093
- [18] Fruman DA *et al. FASEB J*, 1994, **8**: 391
- [19] Huai Q *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99**: 12037
- [20] Kim IS *et al. J Biosci Bioeng*, 2006, **102**: 288
- [21] Davis ES *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, **89**: 11169
- [22] Arévalo-Rodríguez M *et al. EMBO J*, 2000, **19**: 3739
- [23] Romano PG *et al. Plant Physiol*, 2004, **134**: 1268
- [24] Berardini TZ *et al. Science*, 2001, **291**: 2405
- [25] Deng W *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95**: 7040
- [26] Grebe M *et al. Plant Cell*, 2000, **12**: 343
- [27] Lorkovic ZJ *et al. J Biol Chem*, 2004, **279**: 33890
- [28] Gullerova M *et al. RNA*, 2006, **12**: 631
- [29] Rokka A *et al. Plant Physiol*, 2000, **123**: 1525
- [30] Weibel R *et al. J Biol Chem*, 2000, **275**: 24752
- [31] Belfiore M *et al. Development*, 2004, **131**: 2935
- [32] Towers GJ. *Retrovirology*, 2007, **4**: 40
- [33] Rycyzyn MA *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99**: 6790
- [34] Obata Y *et al. J Biol Chem*, 2005, **280**: 18355
- [35] Watashi K *et al. Mol Cell*, 2005, **19**: 111
- [36] Montague JW *et al. J Biol Chem*, 1997, **272**: 6677
- [37] Candé C *et al. Oncogene*, 2004, **23**: 1514
- [38] Mark PJ *et al. Cell Stress Chaperones*, 2001, **6**: 59
- [39] Hursting SD *et al. Mol Carcinog*, 2002, **33**: 16
- [40] Rinfret A *et al. Mol Immunol*, 1993, **30**: 1307

## Structure, Subcellular Localization and Biological Function of Cyclophilin

Bo Zhou, Yu-Ping Luo\*, Xi Gong, Si-Guang Li

(College of Life Sciences, Nanchang University, Nanchang 330031, China)

**Abstract** Cyclophilin (CyP) belongs to a family of highly conserved and multifunctional protein that is found in both prokaryotes and eukaryotes. CyP possesses peptidyl-prolyl *cis-trans* isomerase (PPIase) activity which can catalyze the interconversion of the *cis* and *trans* isomers of the peptidyl-prolyl bonds in peptide and affect the process of protein folding and assembling. In addition, CyP can work as molecule chaperones and plays roles in signalling pathways regulation under stress condition and RNA splicing. Since the initial discovery of CyP that is the intracellular target of the immunosuppressant drug cyclosporin A (CsA), about 130 CyPs isoforms have been identified in different organisms from bacteria to mammal. All members of CyP family have different molecular weight, distinct location and varying function. This paper describes the research history of CyP and introduces the structure, location, function and the relationship of CyP with CsA.

**Key words** cyclophilin; peptidyl-prolyl *cis-trans* isomerase; cyclosporin A

---

Received: December 29, 2007 Accepted: February 22, 2008

This work was supported by the Natural Science Foundation of Jiangxi Province (No.0630137)

\*Corresponding author. Tel: 86-791-2883233, E-mail: luoyuping@163.com