

# 泛素连接酶在神经系统中的作用

洪小琦 梁敏 黄芳\*

(复旦大学上海医学院医学神经生物学国家重点实验室, 上海 200032)

**摘要** 在生物体内, 蛋白酶系统起着非常重要的作用, 它调控了细胞的许多生理过程。近几年来, 作为起底物特异性泛素化作用的泛素连接酶(E3连接酶)在神经系统中的研究多有报道。通过对最近神经系统中E3连接酶研究的回顾, 综述了其在神经系统的发育、正常功能及神经系统疾病中的研究进展。大量的证据表明, E3连接酶在神经系统中起着极其重要的调控作用, 对其深入研究必将为神经系统疾病的临床治疗提供可靠的科学依据, 并且可能为揭示生命科学的奥秘提供一些思索。

**关键词** 泛素化; 泛素连接酶(E3连接酶); 发育; 神经退行性疾病; 神经系统疾病

蛋白质代谢是生命体调节自身适应环境的一种重要机制, 而作为蛋白质代谢中重要一环的降解代谢对生命体行使其功能不可或缺。在蛋白质降解代谢中, 作为蛋白质特异降解的泛素蛋白酶系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)参与了细胞内许多重要的生理生化过程。

泛素在真核生物体内广泛存在, 泛素化修饰是转录后的重要修饰方式之一, UPS是降解胞浆内蛋白质的一种主要途径。泛素是真核生物中一种含76个氨基酸残基的小调节蛋白, 在各种物种中高度保守。泛素通过级联酶反应使底物泛素化, 在这过程中, 涉及到至少三种酶: 泛素激活酶(ubiquitin activating enzyme, E1)、泛素结合酶(ubiquitin conjugating enzyme, E2)和泛素连接酶(ubiquitin-protein ligase, E3连接酶)<sup>[1]</sup>。泛素化过程可以使得底物蛋白连接上一个泛素蛋白(即单泛素化), 也可在底物蛋白的赖氨酸残基上连上一多聚泛素链(即多泛素化), 这种连接可以是泛素表面的7个赖氨酸残基的任何一个, 从而使底物蛋白有着不同的命运。如K48位的泛素化在生物体中最为常见, 这种修饰的底物蛋白往往通过蛋白酶体降解; 其他的单泛素化、多聚泛素化有着不同的功能, 如运输、DNA修复、信号转导、转录调控及其他的一些细胞进程<sup>[2]</sup>。大量的研究表明, UPS的高精确、高特异性主要取决于E3连接酶对底物的识别。在这篇综述里, 我们将主要讨论E3连接酶在神经系统的发育、正常功能及在神经系统疾病发生机制中的重要作用。

生命体各器官、系统的功能都是直接或间接处于神经系统的调节控制之下, 神经系统是机体内起主导作用的调节系统, 是各种生理活动的协调中心。研究表明, 泛素系统与神经系统的发育、正常功能的行使等密切相关。

E3连接酶在细胞分化中起着至关重要的作用。转录调节因子Myc家族成员如N-Myc和c-Myc属于原癌基因产物, 它们参与了细胞增殖和分化。在正常情况下N-Myc在神经干细胞和神经外胚层祖细胞的表达占主导地位, 而c-Myc几乎检测不到。神经系统发育时, N-Myc合适的时空表达对细胞分化是至关重要的, N-Myc表达下调时, 则有利于神经干细胞和皮质祖细胞的分化。Zhao等<sup>[3]</sup>研究表明, E3连接酶HECT家族成员Hwul1在神经组织中有促进N-Myc去稳定并介导其泛素化途径降解, 从而使得细胞中N-Myc的量减少, 促进神经系统发育; 其功能的异常将使干细胞分化失常, 神经系统的发育受到很大影响。

发育是一个高精确的调节过程。在哺乳动物新皮质的发育过程中, 细胞将沿着一条复杂的路径迁移一段相当远的距离。在这过程中, 细胞内所涉及的调节机制是极其复杂的。在神经元迁移中, 涉及到一称之为Reelin-Dab1的重要途径。Reelin是一分泌蛋白, 其功能主要是使特异的受体聚集, 增强两个Src家族酪氨酸激酶(Src family tyrosine kinases, SFKs) Fyn和Src的活性, 从而使与膜结合的胞质蛋白Dab1

收稿日期: 2008-09-27 接受日期: 2009-03-05

上海市科委重大基础基金资助项目(No.07DJ14005)

\* 通讯作者。Tel: 021-54237296, Fax: 021-64174579, E-mail:

huangf@shmu.edu.cn

## 1 E3连接酶与神经发育

(Disabled-1)酪氨酸残基磷酸化。Feng 等<sup>[4]</sup>发现在这一过程中, Cullin5 (Cul5)作为 E3 连接酶的一重要组分, 与接头蛋白 SOCS (suppressors of cytokine signaling) 形成复合体, 将酪氨酸残基磷酸化的 Dab1 泛素化修饰降解。Cul5 的缺失将使得 Dab1 聚集, 皮质外层缺陷, 神经元过度迁移等。由此可见 Cul5 和 SOCS 复合体在皮质发育神经元的定位过程中的重要作用。

SCF 复合体是一种 E3 连接酶, 它与许多参与细胞周期的调节因子相互作用, 调节它们的降解, 从而调节细胞周期。Vernon 等<sup>[5]</sup>发现, SCF<sup>skp2</sup> 可以在胚胎期泛素化降解 Xic1 (一种细胞周期蛋白依赖的激酶抑制因子), 而 Xic1 在早期原初神经元(primary neurones) 的发生过程中是至关重要的。Boix-Perales 等<sup>[6]</sup>利用非洲蟾蜍研究发现, skp2 的缺失将产生额外的原初神经元; 而 skp2 的过度表达则抑制神经元的发生。

另外, 其他一些 E3 连接酶如 Mdm2 (murine double minute 2)<sup>[7]</sup>、FSN-1 (属于 F-box 家族蛋白)<sup>[8]</sup>、Skp1<sup>[9]</sup>等在神经发育中的作用也都有报道。

## 2 E3 连接酶与突触传递

神经递质传递时, 突触囊泡在突触前膜一个称为活性区(active zones)的区域停靠并与其融合, 然后释放进入胞外空间并与突触后膜上的受体相互结合。在突触前后膜处, 包含有受体、神经递质释放相关蛋白、离子通道、信号分子的复合物等, 以便于细胞进行突触递质的释放和信号的转导。许多过程如转录、翻译、转位等参与突触处复合物大分子的调控, 这些调控对突触的可塑性极其重要。最近, 人们还发现介导蛋白质降解的 UPS 对突触处蛋白质起着重要的调节作用。SCRAPPER 是一种含 438 个氨基酸残基的蛋白质, 包含有 F-box 结构, 与 Skp1 和 Cullin1 形成 SCF 泛素连接酶复合体, 它在中枢神经系统中广泛存在, 细胞内则主要定位于突触膜处。Yao<sup>[10]</sup>等分离出了 SCRAPPER, 并研究了其在突触传递中的功能。研究表明, SCRAPPER 直接结合并泛素化一个突触前膜适应性的调节蛋白 RIM1 (Rab3-interacting molecule 1), 通过对 RIM1 量的调节从而对突触囊泡的释放起调控作用。在 Scrapper 基因敲除小鼠神经元的研究中发现, RIM1 泛素化程度下降, 其半衰期延长, 并且突触的电生理状态发生改变。

GLR-1 (glutamate receptor 1) 是 AMPARs [ $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid (AMPA)-type glutamate receptors] 的一个亚基, 一般存

在于突触后膜。细胞分裂后期促进复合体(anaphase-promoting complex, APC) 是一多亚基 E3 连接酶复合体, 其作用主要是调控细胞周期调节因子的降解。Juo 等<sup>[11]</sup>用温度敏感 APC 突变线虫研究发现, APC 的突变将阻碍腹神经索处网格蛋白介导的内吞作用, 导致 GLR-1 的循环受到影响, 增加突触后膜 GLR-1 的含量, 最终影响突触强度并影响线虫的运动能力。KEL-8 (kelch-repeat containing protein, 属于 BTB-Kelch 蛋白) 对突触后膜的 GLR-1 的含量也有影响。KEL-8 是一种神经元蛋白(neuronal protein), 并与突触后膜的 GLR-1 亚基相邻。Schaefer 等<sup>[12]</sup>在线虫中研究发现, KEL-8 突变可以增加突触后膜的 GLR-1 的水平, 而其他的突触蛋白不受影响; KEL-8 与 Cullin 3 (CUL-3) 形成复合体使底物 GLR-1 泛素化降解, 最终调节突触 AMPARs 的水平。

## 3 E3 连接酶与神经退行性疾病

神经退行性疾病是神经系统中一类与衰老相关联的进行性疾病。蛋白质聚合和沉积是许多神经退行性疾病的标志之一; 研究发现, 在这类疾病中, 蛋白质聚合和沉积形成的包涵体中含有泛素化的不可溶蛋白质分子。近年来, 越来越多的研究表明神经退行性疾病与 E3 连接酶密切相关。

### 3.1 E3 连接酶与阿尔茨海默病

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD) 是一种由于大脑海马和皮层神经细胞死亡而造成的神经性疾病。AD 的发生是典型的渐进过程, 在发病早期, 短期记忆能力下降, 并伴有空间识别能力的下降; 随着时间推移, 记忆损伤严重; 最终, 患者的认知能力下降, 语言和空间方向感缺失并丧失自主能力。

大量的研究表明, AD 的发生与 UPS 的异常密切相关。LaVoie 等<sup>[13]</sup>发现, 在氧化应激的作用下, 许多的 E3 连接酶在细胞内是不溶的, 它们形成聚集体, 研究表明, Parkin、HHARI (human homologue of Ariadne)、CHIP (carboxyl terminus of Hsc70-interacting protein)、c-Cbl、E6AP (E6-associated protein) 等 E3 连接酶在大脑内发生聚集, 生成有如去垢剂作用后的聚集体, 它们的聚集的程度如下: Parkin>HHARI  $\cong$  CHIP>c-Cbl>E6AP; 在聚集的同时, Parkin 连接酶活性下降, 丧失其正常功能, 从而引起神经退行性疾病如 AD。

CHIP 是一种 U-box 家族 E3 连接酶, 又称为 STUB1 (STIP1 homologous and U box containing protein 1)。此酶在脑、心脏、肝脏、肌肉中广泛表达, 并在

许多物种中高度保守。CHIP 由 303 个氨基酸残基组成, 含有 3 个 TPR 结构域(tetratricopeptide repeat, TPR domain)、1 个 U-BOX 结构域、2 个 CC 基序和 2 个磷酸化位点。CHIP 在体内能和 Hsp70、Hsp90 相互作用, 通过与 Hsp70 或 Hsp90 形成复合体调控细胞内的多种蛋白质。伴侣蛋白可以对异常折叠的蛋白质进行重新折叠并形成正常的蛋白质, 当异常的蛋白质不能被伴侣蛋白重新折叠为正常的蛋白质时, CHIP 则将错误折叠或其他异常形式的蛋白质泛素化并送入蛋白酶体中降解; 在这当中, 可能涉及到其他一些细胞因子的作用<sup>[14]</sup>, 如 P23 (prostaglandin E synthase 3)、Pin1 (peptidyl prolyl isomerase 1) 等。

已经有一系列的研究表明, CHIP 在 AD 发生中起着非常重要的作用。Dickey 等<sup>[14,15]</sup>、Petrucci 等<sup>[16]</sup>的研究表明, CHIP 与 Tau 相互作用, 并且 CHIP 可以将 Tau 泛素化并送入蛋白酶体中降解; CHIP 的表达对异常 Tau 蛋白聚集形成的 Tau 蛋白相关疾病起着一定的改善作用。

UCH-L1 (ubiquitin carboxyterminal hydrolase L1) 是一种具有 223 个氨基酸残基的蛋白质, 在大脑中表达丰富。起初发现其功能是参与泛素水解, 之后又发现其也有 E3 连接酶的作用。研究表明, UCH-L1 与许多神经退行性疾病关系密切。Choi 等<sup>[17]</sup>、Butterfield 等<sup>[18]</sup>发现 UCH-L1 在 AD 患者大脑被氧化修饰, 这些氧化修饰位点主要涉及到 Met 和 Cys 残基等, 分别被氧化成 MetO 和 Cys-SOH、Cys-SO<sub>2</sub>H、Cys-SO<sub>3</sub>H, 这些修饰将使得 UCH-L1 的活力下降, 影响神经元的功能并因此降低神经元的存活。另外, UCH-L1 在早期的 AD 大脑中表达下调; UCH-L1 的表达则有助于 AD 小鼠模型的突触功能的恢复及认知功能的改善<sup>[19]</sup>。

在 AD 疾病患者中, 其他一些 E3 连接酶如 RNF182 (含 RING finger 的转膜蛋白)<sup>[20]</sup>、hHrd1 (human Hrd1)<sup>[21]</sup> 的表达均发生改变。

### 3.2 E3 连接酶与帕金森病

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是第二大中枢神经系统退行性疾病, 病理特征主要是在黑质致密部(substantia nigra pars compacta, SNc)多巴胺能神经元变性, 但病因与发病机制至今尚未完全明了。

*parkin* 是一个受到广泛关注与 PD 有关的基因, 它的突变是大多数早发性 PD 患者的主要病因, 约 50% 常染色体隐性病例的发生是这种情况。*Parkin* 在人体许多组织内存在, 在正常人的大脑中特别是黑质区有丰富表达。研究证实它是 E3 连接酶家族的一员, 主要功能是参与蛋白质的降解; 而 *parkin* 基因的

病理性突变则导致 *Parkin* 功能障碍, 导致酶活性减弱或丧失, 必然影响机体对蛋白质的调控和异常蛋白质的清除。

除 *parkin* 基因外, 前面提到的 *UCH-L1* 和 CHIP 的异常也能引起 PD 的发生。*UCH-L1* 基因突变可以导致常染色体显性遗传性 PD, 体外实验发现 *UCH-L1* 基因 I93M 突变后其酶活性下降了 50%; 对敲除 *UCH-L1* 基因的小鼠进行研究发现其黑质纹状体 UPS 活性明显降低, 多巴胺能神经元发生变性死亡<sup>[22]</sup>。*UCH-L1* 的氧化修饰和表达下调同样也可以导致 PD 的发生<sup>[17,18]</sup>。另外, *UCH-L1* 基因 S18Y 的多态性有降低 PD 的几率<sup>[22]</sup>。研究发现, CHIP 是人脑中 Lewy 小体中的一个组成部分, 它与  $\alpha$ -突触核蛋白和 Hsp70 共定位, CHIP 可以通过两种机制介导  $\alpha$ -突触核蛋白的降解, 即 TPR 结构域介导蛋白酶体降解途径, 而 U-box 结构域指导  $\alpha$ -突触核蛋白进入溶酶体降解途径 (lysosomal degradation pathway), 因而 CHIP 可以作为  $\alpha$ -突触核蛋白蛋白酶体降解途径和溶酶体降解途径的分子开关<sup>[23]</sup>。

### 3.3 E3 连接酶与亨廷顿舞蹈症

亨廷顿舞蹈症(Huntington's disease, HD)是一种常染色体显性遗传病, 以舞蹈样不自主动作和进行性智能衰退为特征, 临床上主要表现为运动、认知及精神三方面的障碍且呈进行性加重。亨廷顿病的分子机制在于 *huntingtin* 基因的突变, 编码区域基因产生不稳定的 CAG (胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤)三核苷酸重复的扩张, 形成含多聚 Glu 突变的 *Huntingtin*。在 HD 疾病患者神经系统中发现有异常 *Huntingtin* 聚集形成的内涵体, 这就说明了 UPS 系统可能不能正常降解这些错误折叠的蛋白质。研究发现, 多种 E3 连接酶确实可以影响多聚 Glu 蛋白的聚集。

hPRC1L (human polycomb repressive complex 1-like) 包含有 Ring1、Ring2、Bmi-1、HPH2 等亚基, 是组蛋白 H2A 特异性单泛素化 E3 连接酶。目前已经知道转录异常是亨廷顿病病因的一个重要机制, 但是人们仍然不清楚突变的 *Huntingtin* 是如何引发亨廷顿病的。Kim 等<sup>[24]</sup>研究发现, 突变的 *Huntingtin* 与 Bmi-1 相互作用失常, 这种失常将导致 HD 细胞模型中 uH2A (monoubiquityl histone H2A) 的量增加, 组蛋白 H3 Lys<sup>9</sup> 位点甲基化并使得转录受到抑制。进一步研究发现, 转基因小鼠 R6/2 (HD 小鼠模型) 大脑内表达受到抑制的基因启动子区域 uH2A 的量增加, uH2B (monoubiquityl histone H2B) 下降, 而被激活的基因启动子区 uH2A、uH2B 的量则与此相反。

其他多种E3连接酶与HD的关系也都有报道,如CHIP可以抑制多聚Glu蛋白的聚集,并且可以降低其对神经细胞的毒性<sup>[25]</sup>。有研究证明泛素羧基端水解酶UCH-L1基因S18Y多态性也通过泛素-蛋白酶体途径参与对HD发病年龄的调节,可能与HD的晚发有关<sup>[26]</sup>。E6-AP<sup>[27]</sup>和Hrd1<sup>[28]</sup>同样可以促进多聚Glu蛋白的蛋白酶体的降解;同时,E6-AP还对多聚Glu蛋白的聚集也有一定的抑制作用,并且可以抑制多聚Glu蛋白引起的细胞凋亡<sup>[27]</sup>。

## 4 E3连接酶与其他神经系统疾病

作为参与细胞调控的一个重要环节,E3连接酶不仅仅在神经退行性疾病中发挥着重要作用,在其他神经系统疾病中的作用也多有报道。

### 4.1 E3连接酶与脑缺血缺氧相关疾病

大脑缺血缺氧可引起严重的大脑损伤。2002年Mengesdorf等<sup>[29]</sup>用小鼠研究发现大脑缺血引起parkin的表达下调,这种下调在缺血后1h最为显著;而上调parkin的表达可以改善因缺血导致的内质网功能障碍所引发的细胞损伤。

动物对氧利用的适应是由一种称为缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)的转录因子介导的。HIF是由 $\alpha$ 和 $\beta$ 亚基组成的异二聚体,其中 $\beta$ 亚基是组成型核蛋白,它在体内相对稳定;而 $\alpha$ 亚基的活力和丰度受到氧的严格调节,这种调节是通过对其特定残基的修饰来实现的。研究发现,FIH (factor-inhibiting HIF)可以催化 $\alpha$ 亚基Asp<sup>803</sup>的羟基化,抑制其与激活因子的相互作用;另外,PHD2 (prolyl-hydroxylase domain containing enzymes)可以介导 $\alpha$ 亚基Pro<sup>402</sup>和Pro<sup>564</sup>的羟基化,促进 $\alpha$ 亚基与E3连接酶VHL (von Hippel-Lindau)相互作用并最终被蛋白酶体降解。当处于缺氧状态时, $\alpha$ 亚基含量下调,亚基 $\alpha$ 和 $\beta$ 二聚化,下游基因上调表达<sup>[30]</sup>。对HIF通路的调控可能是多种疾病如缺血、中风等的一个很好的治疗选择。

### 4.2 E3连接酶与神经性疼痛

神经性疼痛是指由中枢或外周神经系统原发性病变或功能障碍而引起的疼痛综合征。在对神经性疼痛的研究中,泛素系统也起着举足轻重的作用。Moss等<sup>[31]</sup>在大鼠神经性疼痛模型中发现UCH-L1表达上升,但用蛋白酶体抑制剂时则可以减轻大鼠神经性疼痛模型的痛觉增敏和异常性疼痛。PAM (protein associated with myc)是一E3连接酶,最初是因为它可以特异结合到Myc的N端而被发现。在中枢神经和外周神经中,PAM相对其他组织较高。研究表明,

它在突触前末梢的组织、突触生长和发生的调节等方面都起着很关键的作用。利用福尔马林处理的伤害性疼痛模型研究发现,1390种PAM相关的CMP (combinatorial molecular phenotypes)表达发生改变,其中包括了一些关键的信号通路调节分子<sup>[32]</sup>。

### 4.3 E3连接酶与精神疾病

精神疾病是一类以认知、情感、意志、行为异常为特点的常见复杂性疾病,包括精神分裂症、躁狂抑郁症、情感障碍、焦虑症等,目前在对精神疾病的分子机制的研究仍面对着严峻挑战。最近, Kim等<sup>[33]</sup>通过QTL (quantitative trait loci)和芯片分析,提出小鼠10号染色体上的E3连接酶Rnf41 [really interesting new gene (RING) finger 41]可能是一个与精神疾病相关的候选基因,这一假说在病人大脑基因芯片分析中得到进一步的确认;尽管Rnf41是否是精神疾病相关基因仍需更多的证据。

药物成瘾和滥用是当前世界最严重的公共卫生问题之一,成瘾相关脑机制研究一直是这一领域的难点与热点。2006年,Iacovelli等<sup>[34]</sup>报道说安非他命(amphetamine)介导的成瘾过程中,泛素系统相关的蛋白质表达发生改变。同年,Iwazaki等<sup>[35]</sup>在MAP (methamphetamine)成瘾机制的研究中,应用双向电泳技术,检测了用MAP处理后大鼠纹状体蛋白表达谱,发现在表达差异的蛋白质中,包含有泛素系统相关的蛋白质,其中包括UCH-L1。

## 5 其他

E3连接酶是一巨大的家族,它们的功能多种多样。Cbl家族蛋白是受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinases, RTKs)的底物,它们可以被磷酸化激活。c-Cbl是一种Ring finger家族E3连接酶,它与RTKs形成复合体,将其泛素化并经蛋白酶体降解,最终RTKs信号终止。Ohrt等<sup>[36]</sup>研究表明,c-Cbl可以调节C端酪氨酸磷酸化的p75<sup>NTR</sup> (p75 neurotrophin receptor)泛素化降解。而p75<sup>NTR</sup>是肿瘤坏死因子受体家族的一员,可以和神经营养因子相互作用,因而c-Cbl对神经细胞的凋亡和存活起着重要的调控作用。c-Cbl和Cbl-b序列高度同源,它们有着几个共同的结构域,其中包括TKB (tyrosine kinase-binding), RING-finger等,它们的共同结构说明了它们功能的相似性。研究发现,作为E3连接酶,Cbl-b对脑内的一种RTK,脑衍生神经营养因子受体(receptor for brain-derived neurotrophic factor)可能起着调节作用,而脑衍生神经营养因子受体可以促使谷氨酸能突触释放递质。Tan

等<sup>[37]</sup>对 Cbl-b 研究发现, Cbl-b 缺失突变的小鼠长期记忆能力增加, 但并不改变学习能力, 这就说明了 Cbl-b 可能在长期记忆进程中起着重要作用。但是, 长期记忆是怎样记录和存储并重新回忆出来在分子水平仍然不清楚; 可以肯定的是, 在这过程中突触的功能和形态会发生改变, 如原有突触功能加强和产生新的突触对记忆能力的改善是必需的; 此外, Cbl-b 还可能与其他 RTKs 相互作用, 调节突触的形态和功能, 从而影响记忆的过程并最终影响记忆能力。另外, 研究发现, Cdh1 (APC 复合体接头蛋白) 杂合子小鼠中晚期长时程增强 (late phase long-term potentiation, L-LTP) 存在缺陷, 从而表明 APC 复合体在学习和记忆中也起着一定作用<sup>[38]</sup>。

## 6 小结与展望

在这篇综述里, 我们主要讨论的是 E3 连接酶在神经系统发育、正常功能以及神经系统疾病发生机制中重要作用。E3 连接酶根据其分子组成可分为两大类: 单亚基 E3 和多亚基 E3 连接酶; 按结构域 E3 连接酶又分为 HECT、RING 和 U-box 结构域三大家族<sup>[2]</sup>。在这里, 我们讨论的与神经系统的功能、疾病相关的 E3 连接酶涵盖了以上的所有分类。但是, 目前大多数的研究仍然只是在某一个点某条线上进行的研究。细胞中的生物大分子参与的信道通路存在着互串 (cross talking), 这样就有可能不同的 E3 连接酶一起参与某种神经系统功能, 而不同的神经系统功能也可能有同样的 E3 连接酶参与; 多个 E3 连接酶中一个或多个功能的异常可能是某种神经系统疾病的发生机制, 同时, 在不同的神经系统疾病中也可能发现同一 E3 连接酶的异常。如 *parkin* 的突变是家族性帕金森病的主要病因; 而 *parkin* 表达的异常也影响 tau 蛋白的降解<sup>[39]</sup>, *Parkin* 还可降低多聚 Glu 蛋白的聚集和其引起的细胞毒性<sup>[40]</sup>。上面所讨论的 CHIP、UCH-L1 等 E3 连接酶的异常也在多种神经系统疾病中发现。因此对 E3 连接酶的深入研究必将为揭开神经系统疾病的机制以及临床治疗提供可靠的科学依据, 并且可能为揭示生命科学的奥秘提供一些思索。

## 参考文献 (References)

- [1] Nandi D, Tahiliani P, Kumar A, *et al.* The ubiquitin-proteasome system, *J Biosci*, 2006, 31(1): 137-155
- [2] Peng J. Evaluation of proteomic strategies for analyzing ubiquitinated proteins, *BMB Rep*, 2008, 41(3): 177-183
- [3] Zhao X, Heng JI, Guardavaccaro D, *et al.* The HECT-domain ubiquitin ligase Huwe1 controls neural differentiation and proliferation by destabilizing the N-Myc oncoprotein, *Nat Cell Biol*, 2008, 10(6): 643-653
- [4] Feng L, Allen NS, Simo S, *et al.* Cullin 5 regulates Dab1 protein levels and neuron positioning during cortical development, *Genes Dev*, 2007, 21(21): 2717-2730
- [5] Vernon AE, Devine C, Philpott A. The cdk inhibitor p27<sup>Xic1</sup> is required for differentiation of primary neurones in *Xenopus*, *Development*, 2003, 130(1): 85-92
- [6] Boix-Perales H, Horan I, Wise H, *et al.* The E3 ubiquitin ligase *skp2* regulates neural differentiation independent from the cell cycle, *Neural Dev*, 2007, 2: 27
- [7] Thisse C, Neel H, Thisse B, *et al.* The *Mdm2* gene of zebrafish (*Danio rerio*): preferential expression during development of neural and muscular tissues, and absence of tumor formation after overexpression of its cDNA during early embryogenesis, *Differentiation*, 2000, 66(2-3): 61-70
- [8] Liao EH, Hung W, Abrams B, *et al.* An SCF-like ubiquitin ligase complex that controls presynaptic differentiation, *Nature*, 2004, 430(6997): 345-350
- [9] Ding M, Chao D, Wang G, *et al.* Spatial regulation of an E3 ubiquitin ligase directs selective synapse elimination, *Science*, 2007, 317(5840): 947-951
- [10] Yao I, Takagi H, Ageta H, *et al.* SCRAPER-dependent ubiquitination of active zone protein RIM1 regulates synaptic vesicle release, *Cell*, 2007, 130(5): 943-957
- [11] Juo P, Kaplan JM. The anaphase-promoting complex regulates the abundance of GLR-1 glutamate receptors in the ventral nerve cord of *C. elegans*, *Curr Biol*, 2004, 14(22): 2057-2062
- [12] Schaefer H, Rongo C. KEL-8 is a substrate receptor for CUL3-dependent ubiquitin ligase that regulates synaptic glutamate receptor turnover, *Mol Biol Cell*, 2006, 17(3): 1250-1260
- [13] LaVoie MJ, Cortese GP, Ostaszewski BL, *et al.* The effects of oxidative stress on parkin and other E3 ligases, *J Neurochem*, 2007, 103(6): 2354-2368
- [14] Dickey CA, Kamal A, Lundgren K, *et al.* The high-affinity HSP90-CHIP complex recognizes and selectively degrades phosphorylated tau client proteins, *J Clin Invest*, 2007, 117(3): 648-658
- [15] Dickey CA, Koren J, Zhang YJ, *et al.* Akt and CHIP coregulate tau degradation through coordinated interactions, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(9): 3622-3627
- [16] Petrucelli L, Dickson D, Kehoe K, *et al.* CHIP and Hsp70 regulate tau ubiquitination, degradation and aggregation, *Hum Mol Genet*, 2004, 13(7): 703-714
- [17] Choi J, Levey AI, Weintraub ST, *et al.* Oxidative modifications and down-regulation of ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 associated with idiopathic Parkinson's and Alzheimer's diseases, *J Biol Chem*, 2004, 279(13): 13256-13264
- [18] Butterfield DA, Gnjec A, Poon HF, *et al.* Redox proteomics identification of oxidatively modified brain proteins in inherited Alzheimer's disease: an initial assessment, *J Alzheimers Dis*, 2006, 10(4): 391-397
- [19] Gong B, Cao Z, Zheng P, *et al.* Ubiquitin hydrolase Uch-L1 rescues  $\beta$ -amyloid-induced decreases in synaptic function and contextual memory, *Cell*, 2006, 126(4): 775-788
- [20] Liu QY, Lei JX, Sikorska M, *et al.* A novel brain-enriched E3 ubiquitin ligase RNF182 is up regulated in the brains of

- Alzheimer's patients and targets ATP6V0C for degradation, *Mol Neurodegener*, 2008, 3: 4
- [21] Hou HL, Shen YX, Zhu HY, *et al.* Alterations of hHrd1 expression are related to hyperphosphorylated tau in the hippocampus in Alzheimer's disease, *J Neurosci Res*, 2006, 84(8): 1862-1870
- [22] Leroy E, Boyer R, Auburger G, *et al.* The ubiquitin pathway in Parkinson's disease, *Nature*, 1998, 395(6701): 451-452
- [23] Shin Y, Klucken J, Patterson C, *et al.* The co-chaperone carboxyl terminus of Hsp70-interacting protein (CHIP) mediates  $\alpha$ -synuclein degradation decisions between proteasomal and lysosomal pathways, *J Biol Chem*, 2005, 280(25): 23727-23734
- [24] Kim MO, Chawla P, Overland RP, *et al.* Altered histone monoubiquitylation mediated by mutant huntingtin induces transcriptional dysregulation, *J Neurosci*, 2008, 28(15): 3947-3957
- [25] Miller VM, Nelson RF, Gouvion CM, *et al.* CHIP suppresses polyglutamine aggregation and toxicity *in vitro* and *in vivo*, *J Neurosci*, 2005, 25(40): 9152-9161
- [26] Nazé P, Vuillaume I, Destée A, *et al.* Mutation analysis and association studies of the ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 gene in Huntington's disease, *Neurosci Lett*, 2002, 328(1): 1-4
- [27] Mishra A, Dikshit P, Purkayastha S, *et al.* E6-AP promotes misfolded polyglutamine proteins for proteasomal degradation and suppresses polyglutamine protein aggregation and toxicity, *J Biol Chem*, 2008, 283(12): 7648-7656
- [28] Yang H, Zhong X, Ballar P, *et al.* Ubiquitin ligase Hrd1 enhances the degradation and suppresses the toxicity of polyglutamine-expanded huntingtin, *Exp Cell Res*, 2007, 313(3): 538-550
- [29] Mengesdorf T, Jensen PH, Mies G, *et al.* Down-regulation of parkin protein in transient focal cerebral ischemia: a link between stroke and degenerative disease?, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(23): 15042-15047
- [30] Hewitson KS, Schofield CJ, Ratcliffe PJ. Hypoxia-inducible factor prolyl-hydroxylase: purification and assays of PHD2, *Methods Enzymol*, 2007, 435: 25-42
- [31] Moss A, Blackburn-Munro G, Garry EM, *et al.* A role of the ubiquitin-proteasome system in neuropathic pain, *J Neurosci*, 2002, 22(4): 1363-1372
- [32] Pierre S, Maeurer C, Coste O, *et al.* Toponomics analysis of functional interactions of the ubiquitin ligase PAM (protein associated with Myc) during spinal nociceptive processing, *Mol Cell Proteomics*, 2008, 7(12): 2475-2485
- [33] Kim S, Zhang S, Choi KH, *et al.* An E3 ubiquitin ligase, really interesting new gene (RING) finger 41, is a candidate gene for anxiety-like behavior and  $\beta$ -carboline-induced seizures, *Biol Psychiatry*, 2009, 65(5): 425-431
- [34] Iacovelli L, Fulceri F, De Blasi A, *et al.* The neurotoxicity of amphetamines: bridging drugs of abuse and neurodegenerative disorders, *Exp Neurol*, 2006, 201(1): 24-31
- [35] Iwazaki T, McGregor IS, Matsumoto I. Protein expression profile in the striatum of acute methamphetamine-treated rats, *Brain Res*, 2006, 1097(1): 19-25
- [36] Ohrt T, Mancini A, Tamura T, *et al.* c-Cbl binds to tyrosine-phosphorylated neurotrophin receptor p75 and induces its ubiquitination, *Cell Signal*, 2004, 16(11): 1291-1298
- [37] Tan DP, Liu QY, Koshiya N, *et al.* Enhancement of long-term memory retention and short-term synaptic plasticity in cbl-b null mice, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(13): 5125-5130
- [38] Li M, Shin YH, Hou L, *et al.* The adaptor protein of the anaphase promoting complex Cdh1 is essential in maintaining replicative lifespan and in learning and memory, *Nat Cell Biol*, 2008, 10(8): 1083-1089
- [39] Guerrero R, Navarro P, Gallego E, *et al.* Park2-null/tau transgenic mice reveal a functional relationship between parkin and tau, *J Alzheimers Dis*, 2008, 13(2): 161-172
- [40] Dikshit P, Jana NR. Role of ubiquitin protein ligases in the pathogenesis of polyglutamine diseases, *Neurochem Res*, 2008, 33(5): 945-951

## Function of Ubiquitin-protein Ligase in Nervous System

Xiao-Qi Hong, Min Liang, Fang Huang\*

(State Key Laboratory of Medical Neurobiology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

**Abstract** The ubiquitin-proteasome pathway is involved in the degradation of proteins and it's regarded as an important mechanism in controlling many physiological events of cells. Recent years, great progresses on ubiquitin ligases, which act as substrate-specific regulator, have been achieved in the nervous system. In this article, we reviewed recent advances of the ubiquitin ligases in neural development, neural function and nervous system diseases. Further work in this area will hold great promise toward the understanding of life science and treatment of a wide range of neurodegenerative diseases.

**Key words** ubiquitylation; ubiquitin-protein ligase (E3 ligase); development; nervous system disease; neurodegenerative diseases

Received: September 27, 2008 Accepted: March 5, 2009

This work was supported by the Shanghai Metropolitan Fund for Research and Development (No.07DJ14005)

\*Corresponding author. Tel: 86-21-54237296, Fax: 86-21-64174579, E-mail: huangf@shmu.edu.cn