

蛋白质降解：捕获泛素

蛋白酶体亚单位Rpn13是一种对泛素蛋白有着极高亲和性的受体，它通过一种新的泛素结合域来识别底物。

人们早已研究清楚蛋白酶体在泛素介导的蛋白质降解过程中的作用，但它如何识别底物的机制至今仍有待进一步研究。最近两个最新的研究成果证实，蛋白酶体亚单位Rpn13是对泛素亲和性很高的受体，它通过一种新的泛素结合域来识别底物。

通过酵母双杂交系统，Husnjak 等人发现人类RPN13 N端的一个保守区域可以与泛素相互作用。研究人员为检测在完整的蛋白酶体中，蛋白酶体是否会结合到泛素链上，首先从一种rpn13 Δ 的酵母突变体中纯化出蛋白酶体并进行了泛素结合实验。他们观察到与另一种已知的作为泛素受体的蛋白酶体组分Rpn10的突变体相比，rpn13 Δ 突变体中泛素的结合能力有所下降。而将重组后的Rpn13加到rpn13 Δ 突变体后，其结合能力又得到了恢复，由此研究人员断定Rpn13是一个泛素受体。对酵母Rpn13蛋白质结构的分析结果表明Rpn13中与泛素结合的N端和普列克同源结构域（PHD）在结构上很相似。因此研究者将这个结构域命名为Pru（pleckstrin-like receptor for ubiquitin）。这是首次在蛋白酶体中发现类似PHD的结构。在另一项研究中，Schreiner等人发现老鼠的Pru采用一种PHD折叠结构，且与Lys-48偶联的双泛素的结合能力很高。与其它各种泛素结合蛋白相反的是，RPN13并非依靠α-螺旋结构来结合泛素，而是采用Pru的环状区域来结合泛素。特别的是，该环状区域的氨基酸突变子无法与泛素结合，这一结果证实了Pru的环状区域是它与泛素的结合位点。Husnjak等人则找出了酵母Pru中与泛素结合的残基，并证实这些残基的突变会导致Pru丧失与泛素结合的能力。

作为一个蛋白酶体和泛素的受体，Rpn13必须同时结合到泛素和蛋白酶体组分上。Schreiner等人发现蛋白酶体亚单位Rpn2和Rpn13上的泛素结合位点是高度独立的；Rpn13通过Pru结构域与Rpn2相结合，同时又不会对Rpn13中与泛素结合的环状区域产生负面影响。

泛素样（UBL）/泛素相关（UBA）蛋白可以结合并传递靶点到蛋白酶体上，而Husnjak等人证实了Rpn13与Rpn10相类似，可以与泛素样（UBL）/泛素相关（UBA）蛋白相结合。

基于以上这些发现，研究者猜测泛素结合体可能通过与UBL/UBA蛋白相结合，从而将它们锚定在蛋白酶体上，并传递给Rpn13和Rpn10。此外，UBL/UBA蛋白和内源性受体也可能同时结合到靶位点上。

因为Rpn13的C末端与非泛素化的酶相结合，因此上述两项研究都猜测Rpn13可能起到将泛素链的识别与蛋白酶体上的分解过程相联系的作用，从而将蛋白质的选择性降解过程中的两大关键步骤连接起来。

原文检索：<http://www.signaling-gateway.org/>

 归尘/编译

