

泛素 C 末端水解酶 L1 的生理和病理学意义 *

孙晋华 程汉华 ** 周荣家 **

(武汉大学生命科学学院 遗传学系与发育生物学中心, 武汉 430072)

摘要 泛素 C 末端水解酶 L1 (ubiquitin carboxy-terminal hydrolases L1) 属于泛素 C 末端水解酶家族成员, 但是泛素 C 末端水解酶 L1 酶活性非常特异, 不仅具有泛素 C 末端水解酶活性, 而且具有泛素 C 末端聚合酶的活性. 因此, 泛素 C 末端水解酶 L1, 不仅在泛素化蛋白降解途径中起到关键的作用, 也在其他的泛素信号途径, 如在 K63- 多聚泛素信号途径中起重要的作用. 由于泛素 C 末端水解酶 L1 特异的蛋白酶活性, 也赋予了泛素 C 末端水解酶 L1 多种生物学功能, 在神经发育发生、精子发生、卵子发生和受精等方面有着重要的作用. 泛素 C 末端水解酶 L1 突变也与帕金森症等神经元退化疾病紧密相关. 泛素 C 末端水解酶 L1 在甲状腺、肺等多种组织的超表达, 也与该组织的癌症发生有着密切的联系.

关键词 泛素 C 末端水解酶 L1, 泛素, 蛋白质降解

学科分类号 Q42

泛素 C 末端水解酶 L1 (ubiquitin carboxy-terminal hydrolases L1, UCH-L1), 属于泛素 C 末端水解酶家族, 其家族成员还有 UCH-L2, UCH-L3, UCH-L4, UCH-L5, 泛素 C 末端水解酶参与泛素 (ubiquitin, Ub) 介导的蛋白质降解途径^[1~3].

泛素是由 76 个氨基酸组成高度保守的多肽链, 它几乎参加真核细胞的所有生命活动, 例如细胞周期的调控、分化与发育、细胞内外的效应物和应激产生的反应、细胞表面受体与离子通道的调节、DNA 的复制、免疫与炎症反应的调节、细胞器的生物合成等. 泛素生物功能的基础是由于泛素参与泛素依赖的蛋白质降解途径, 该机制的发现也是近 20 年来生物化学最重大的进展之一, 此研究的主要贡献者在 2004 年获得诺贝尔化学奖. 泛素 - 蛋白酶体途径 (ubiquitin-proteasome pathway, UPP) 的主要步骤: a. 识别被降解的靶蛋白; b. 多个泛素分子共价结合到蛋白质底物上, 形成多泛素链; c. 通过 26 S 蛋白酶体复合物降解靶蛋白. 泛素生物功能的执行是与去泛素化酶 (deubiquitinating protease, DUBs) 功能密切相关的. 在泛素 - 蛋白酶体途径中, 多聚泛素通过去泛素化酶释放泛素分子, 形成游离的可重新利用的泛素, 重新参与泛素 - 蛋白酶体途径^[4]. UCH-L1 作为去泛素化酶家族重要成员之一, 通过水解多聚泛素链产生单体泛素, 从而维持单体泛素的浓度, 也可以使错误标记的底物去泛素化,

将多聚泛素链从 26 S 蛋白酶体上分离下来, 可以避免影响对其他蛋白质的识别. 同时, UCH-L1 还具有不依赖 ATPase 的连接酶特有活性, 所以, UCH-L1 在泛素化蛋白降解途径中起到特殊的作用. UCH-L1 不仅仅具有泛素化酶共有的功能, 而且也有其他去泛素化酶所没有的功能. 因此, UCH-L1 自然也成为研究蛋白质泛素化途径的新热点.

1 UCH-L1 结构和特异的酶活性

1.1 UCH-L1 的结构

UCH-L1 由大约 220 个氨基酸组成, 其大小在物种间略有差异, 例如人类和小鼠有 223 个氨基酸^[5], 罗非鱼有 220 个^[6], 斑马鱼只有 218 个氨基酸^[7]. 但是, 其基本结构在进化中高度保守, UCH-L1 都具有一个几乎 200 个氨基酸的结构域^[8]. 从人类 UCH-L1 的晶体结构可以看出不同的基序 (motif) 中活性氨基酸位点高度保守, 其中活性位点 C90, H161 参与泛素的水解位点, I93M/S18Y 突

*国家自然科学基金(90408011), 国家重点基础研究发展计划(2006CB102103)和教育部新世纪优秀人才支持计划资助项目(NCET-05-0620).

** 通讯联系人. Tel: 027-87889294

E-mail: rjzhou@whu.edu.cn; hhcheng@whu.edu.cn

收稿日期: 2006-12-26, 接受日期: 2007-01-31

变也会影响 UCH-L1 的活性, 特别是 UCH-L1 的连接酶活性, 也是属于重要活性位点^[9].

1.2 UCH-L1 的酶活性

UCH-L1 的酶活性特征决定了它是 UCH 家族中非常特异的一个成员. UCH-L1 和其他 UCHs 一样具有水解酶活性, 也存在其他 UCHs 成员没有的连接酶的活性(图 1), 这可能是 UCH-L1 生物功能与其他 UCHs 不同的生化基础.

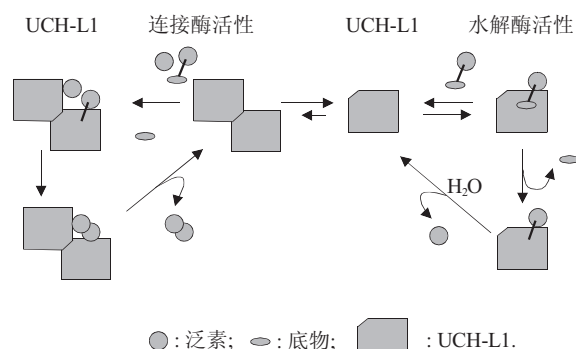


Fig. 1 A model for the two activities of UCH-L1^[9]

图 1 UCH-L1 泛素连接酶和水解酶的活性模式图^[9]

UCH-L1 二聚体表现为连接酶活性, 而单体时表现为水解酶活性, 二者之间存在动态平衡.

UCH-L1 的水解酶活性: UCH-L1 通过水解多聚泛素链产生单体泛素, 从而维持单体泛素的浓度; 也可以使错误标记的底物去泛素化, 将多聚泛素链从 26S 蛋白酶体上分离下来, 以免影响对非目的蛋白的错误识别; 它还可以调节蛋白质的降解速度等. UCH-L1 像其他的 UCHs 一样, 通过水解底物和泛素之间以及泛素之间的酰胺键, 产生单体泛素, 尽管它的水解活性能力很弱, 仅为 UCH-L3 的 1/200, 但是 UCH-L1 在生物体内水解活性依然具有非常重要的功能^[9].

UCH-L1 的连接酶活性: UCH-L1 可以重新把泛素连接到底物或者多聚泛素上, 而且这个过程是可逆的. UCH-L1 连接酶活性是在 UCHs 家族中特有的活性, 其特点有: a. 以二聚体的形式存在, 可能与 Ser18 及 Ile93 有密切关系; b. 连接酶的活性是不依赖 ATPase 的, 这与通常的泛素连接酶的活性不同; c. 通过 K63 的连接形成多聚泛素, 而不是通过 K48 的连接(K48 连接多聚泛素, 参与 UPP 途径), 可能会抑制 UPP 蛋白质降解途径.

UCH-L1 生化性质, 以及表达部位的特异性, 也赋予 UCH-L1 生物功能的多样性和特异性.

2 UCH-L1 调控泛素

2.1 UCH-L1 对泛素前体的加工

UCH-L1 是一种半胱氨酸蛋白酶, 像 UCH-L3 一样具有水解泛素前体的酶活性, 产生泛素单体. 真核细胞中编码泛素的基因有 2 种类型. 第 1 类是编码单体泛素的基因, 在染色体上多个基因头尾相连接, 形成多个泛素基因的重复序列; 第 2 类是融合基因, 泛素和核糖体融合表达, 核糖体通常是 L40/S27a. UCH-L1 参与 Ub 前体的加工, 在体内, UCH-L1 把第 1 类泛素前体蛋白, 水解成多个泛素(图 2a), 把第 2 类泛素前体蛋白, 水解成泛素和核糖体(图 2b). 如果 UCH-L1 不能切割泛素前体, 泛素就不能进入活性的细胞, 由此可见, UCH-L1 对泛素的产生具有非常重要的功能^[10].

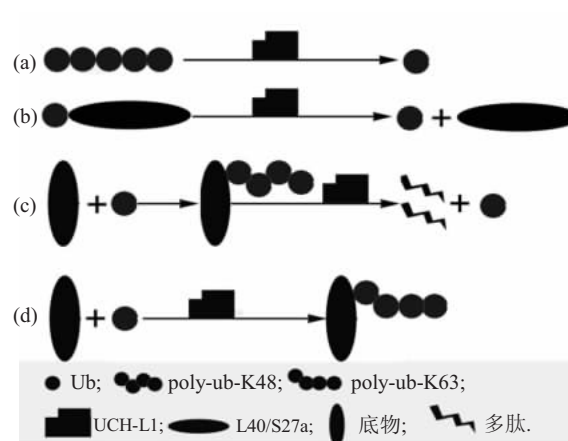


Fig. 2 UCH-L1 regulates the process of ubiquitin gene products and the ubiquitin pathway^[10]

图 2 UCH-L1 调控泛素的产生和参与泛素信号途径^[10]

(a),(b) 编码泛素的基因有 2 种类型. 第 1 类是编码单体泛素的基因, 在染色体上多个基因头尾相连接, 形成多个泛素基因的重复序列; 第 2 类是融合基因, 泛素和核糖体融合表达, 核糖体通常是 L40/S27a. UCH-L1 水解产生单体的泛素. (c) UCH-L1 通过水解酶活性水解底物上多聚泛素链 (poly-ub-K48), 调控 26 S 蛋白酶水解信号途径. (d) UCH-L1 通过连接酶活性连接泛素(K63)到底物, 调控 poly-ub-K63 泛素化信号途径.

2.2 UCH-L1 的去泛素化和蛋白酶体降解的偶联

UCH-L1 参与 UPP 途径主要过程: 依赖于 ATP 的活化作用, 泛素在 E1, E2, E3 的作用下, 泛素分子共价结合到蛋白质底物上, 形成多泛素-蛋白质结合物; 蛋白多泛素-蛋白质结合物进入

26 S 蛋白酶体的催化中心, 靶蛋白被水解为短肽或氨基酸, 而多聚泛素链则在 UCH-L1 的作用下与底物解离并被重新利用(图 2c). UCH-L1 也可以使错误标记的底物去泛素化, 将多聚泛素链从 26 S 蛋白酶体上分离下来, 以免影响对其他蛋白质的识别.

2.3 UCH-L1 参与 K63 的连接形成多聚泛素信号途径

K63- 泛素的连接形成多聚泛素, 并不参与 UPP 蛋白质降解途径, 而是参与其他信号途径, 例如, DNA 的修复, 细胞内吞作用等生物学功能^[1]. UCH-L1 的连接酶活性不是参与 K48 的连接形成多聚泛素 UPP 途径, 而是通过 K63 的连接形成多聚泛素(图 2d), UCH-L1 这个功能可能会抑制 UPP 蛋白质降解途径^[9].

3 UCH-L1 生理学功能以及病理学意义

3.1 UCH-L1 与神经组织

UCH-L1 是脑中含量最丰富的蛋白质之一, 大约占脑可溶蛋白的 2%, 蛋白质印迹分析发现 UCH-L1 在所有脑区均有表达. 免疫组化显示, UCH-L1 高度特异性地分布于神经元, 尤其见于黑质^[1]. 由于 UCH-L1 的高表达和特异性, 一直作为神经系统的标记^[12].

UCH-L1 参与胚胎时期神经细胞的发育. 在胚胎的发育中, UCH-L1 已经分布于未分化的中枢神经和周围神经. 在小鼠胚胎第 10.5 天神经管和神经元的前体细胞内高表达, 而 UCH-L1 上调促进了神经元前体细胞的分化, 提示了 UCH-L1 在神经细胞成熟形成中都有重要作用. 在成体, UCH-L1 在成熟神经元细胞依旧有很高的表达, Osaka 等^[13]证实, UCH-L1 通过结合单体泛素(monoubiquitin), 并且通过延长泛素的半衰期来调控神经元的性质, 从而证明了 UCH-L1 在神经系统中的重要地位(图 3a).

最新的研究发现 UCH-L1 还与人的记忆相关. UCH-L1 通过 PKA- CREB 信号途径调节大脑海马组织的神经细胞, 从而进一步地调控人类的认知和学习. 通过 UCH-L1 对神经组织突触和分泌的调控机理研究, 可以有助于认识人类大脑是如何认知和学习的^[14].

3.2 UCH-L1 与性别发育

UCH-L1 除了神经组织中表达外, 也在性腺中高表达. 在大部分哺乳动物中, UCH-L1 仅在雄性

的性腺组织中表达; 在鱼类和两栖类的精巢和卵巢内均有表达^[15,16]. Kwon 等^[17]的研究发现, 在 8 日龄和 16 日龄的小鼠睾丸中, UCH-L1 仅出现在精原细胞, 然而在 30 日龄小鼠和成年小鼠的睾丸中, 不仅在精母细胞中检测到, 而且也在睾丸的支持细胞(sertoli cells)中检测到它的表达. UCH-L1 基因敲除的 Gad 小鼠尽管没有显示雄性不育, 但是显示了精子活力下降, 缺陷型精子比例明显增多^[18]. Kwon 等^[19]进一步证明 UCH-L1 在精子细胞早期凋亡和精子变形过程中都起重要的作用. 最新的实验证明, UCH-L1 也在小鼠卵母细胞中表达, 同时体外的实验证明, UCH-L1 在精子和卵子的结合过程中起到重要作用^[20](图 2b). 在鱼类的卵巢组织中, 免疫组化研究发现, UCH-L1 主要在卵巢的卵黄膜上, 在发育中和败育中的卵黄表达较高, 在成熟的卵黄几乎没有, 提示 UCH-L1 与卵黄的发生息息相关^[6]. 同时, 令人感兴趣的是, 在猴子的胎盘中也发现了 UCH-L1 的高表达, 子宫内没有表达^[21].

3.3 UCH-L1 与帕金森症

帕金森症属于神经元退化疾病(neurodegenerative diseases). 在 65 岁以上人群中高达 2% 的发病率, 对人类的健康危害巨大. UCH-L1 在 Lewy 体中表达, 以及它参与泛素依赖的蛋白质水解通路, 这些事实均暗示它与帕金森症的发病机理有关. 1998 年, Leroy 等^[22]在一个常染色体显性遗传突变的帕金森症家系中发现了 UCH-L1 基因的错译突变(I93M), 突变后 UCH-L1 的水解泛素之间肽键能力下降了 50%, 同时 Gad 小鼠基因丢失 UCH-L1 导致严重的神经退行性病变, 这一实验说明 UCH-L1 与帕金森症有着密切关系^[9]. 而 UCH-L1 的 S18Y 突变导致帕金森症发病率明显降低, 对帕金森症发病起保护作用. 总之, UCH-L1 基因的错译突变(I93M/S18Y), 对帕金森症发病的不同影响, 也进一步显示 UCH-L1 与帕金森症有着重要的作用^[23](图 3c).

Liu 等^[9]的研究发现, UCH-L1 既具有泛素水解酶活性, 也具有泛素连接酶活性. I93M 突变明显降低了水解酶活性, 影响了泛素单体循环, 也降低了细胞降解蛋白质的能力, 可能导致各种蛋白质聚积, 最后引起神经元死亡. 而 S18Y 多态性在保持正常的水解酶活性的同时, 明显降低了连接酶活性, 促进了泛素单体的循环, 有利于保持细胞内泛素浓度, 增强了细胞降解蛋白质的能力.

3.4 UCH-L1 与肿瘤

UCH-L1 的表达有严格的时间和空间特性, 不正常的表达常常与细胞的恶化和肿瘤的发生有关. 在一些肿瘤研究中发现 UCH-L1 的表达与肿瘤细胞密切相关, 所以其可作为某些肿瘤的标记(图 3d). 例如: 甲状腺髓样癌经常误诊为甲状腺未分化癌, 如果用 UCH-L1 作为检测甲状腺髓样癌的标记, 大大增加对甲状腺髓样癌的确诊^[24]. 在非小细胞肺癌^[25]、食道癌^[26]、前列腺癌^[27]和骨髓瘤^[28]等多种肿瘤细胞中, UCH-L1 都可以作为肿瘤的标记. 非常令人感兴趣的是, 通过 RNAi 和药物抑制 UCH-L1 的实验证明, UCH-L1 不仅不是促肿瘤因子, 恰恰相反, 在肿瘤细胞中起抗肿瘤作用, 同时, 在肿瘤的后期没有 UCH-L1 的发现, 因此 UCH-L1 可作为良性肿瘤的标志^[29]. 可能的机理是: UCH-L1 与 Jab1 (一个 p27Kip1 调控子) 的细胞内共定位和相互作用, UCH-L1 通过在细胞核和细胞质之间的运输来调节 Jab1 在细胞内的分布, 而 Jab1 又可以特异性地和 p27 Kip1 作用而引起后者由细胞核向细胞质的转移, 使 p27 Kip1 在细胞质中能被 26 S 蛋白酶复合体降解, 导致细胞内 p27Kip1 含量减少, 从而影响肿瘤细胞的形成^[30].

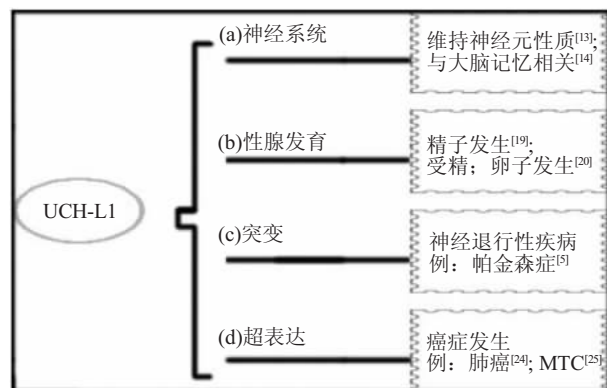


Fig. 3 UCH-L1 physiological function and diseases

图 3 UCH-L1 生理学功能和疾病

(a) 在神经系统里, UCH-L1 通过与 monoubiquitin 相互作用, 并且延长泛素的半衰期, 维持神经元的性质, 还可以通过 PKA-CREB 信号途径, UCH-L1 调控记忆等生理功能. (b) 在性腺系统里, UCH-L1 可以参与精子发生, 和卵子发生机制. (c) UCH-L1 不正常表达与多种疾病相关, UCH-L1 突变导致多种神经退行性疾病, 例: 帕金森疾病. (d) UCH-L1 在其他组织的超表达, 与多种癌症密切相关, 例如肺癌, MTC 等.

4 小 结

在体内, UCH-L1 通过水解酶活性和连接酶活性共同作用调控泛素化信号途径. UCH-L1 水解酶活性与 K-48 多聚泛素介导蛋白酶体降解途径紧密地相连, 而 UCH-L1 连接酶活性调控 K-63 多聚泛素信号途径, 对 K-48 多聚泛素介导蛋白酶体降解途径起抑制作用, 水解酶活性和连接酶活性二者的动态平衡对 UCH-L1 发挥生物功能有非常重要的意义. 同时发现, UCH-L1 表达降低时, UCH-L1 的水解酶活性下降非常迅速, 而连接酶活性下降相对比较慢. UCH-L1 水解酶活性和连接酶活性辩证统一的关系可能是: UCH-L1 高浓度下是以水解酶活性为主, 而低浓度下是以连接酶活性为主.

UCH-L1 通过泛素化途径调节蛋白质的命运, 它的独特酶学特性也赋予了它的生物功能的多样性. UCH-L1 不仅在胚胎发育时期有重要的调节作用, 并在成年机体中作为一个重要调控因子发挥作用. 在神经组织中, UCH-L1 在胚胎时期调控神经元生成, 在成体又是维护神经元特性的重要因子, 同时还与人的学习和记忆相关, 研究 UCH-L1 的作用机理可以有助于人类认识大脑的认知功能. UCH-L1 在睾丸中调控精子细胞的生成, 在卵巢中调控卵黄的发生, 对性别转化和性别决定的深入研究都有重要的意义.

UCH-L1 与许多疾病相关. UCH-L1 基因的错译突变(I93M)大大增加了帕金森症等神经疾病患病的概率. 同时, UCH-L1 除了在神经组织和性腺组织表达外, 在其他组织中的不正常表达与一些肿瘤的发生和恶化有关. UCH-L1 作为检测肿瘤的一个标记, 在临床上具有实际意义. 随着对 UCH-L1 的性质和作用机理研究的深入, 人们越来越认识到 UCH-L1 的重要性.

参 考 文 献

- 1 Wilkinson K D, Lee K M, Deshpande S, *et al.* The neuron-specific protein PGP 9.5 is a ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase. *Science*, 1989, **246** (4930): 670~673
- 2 Mayer A N, Wilkinson K D. Detection, resolution, and nomenclature of multiple ubiquitin carboxyl-terminal esterases from bovine calf thymus. *Biochemistry*, 1989, **28** (1): 166~172
- 3 Osawa Y, Wang Y L, Osaka H, *et al.* Cloning, expression, and mapping of a mouse gene, Uchl4, highly homologous to human and mouse Uchl3. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, **283** (3): 627~633

- 4 Nandi D, Tahiliani P, Kumar A, *et al.* The ubiquitin-proteasome system. *J Biosci*, 2006, **31** (1): 137~155
- 5 Saigoh K, Wang Y L, Suh J G, *et al.* Intragenic deletion in the gene encoding ubiquitin carboxy-terminal hydrolase in gad mice. *Nat Genet*, 1999, **23** (1): 47~51
- 6 Mochida K, Matsubara T, Kudo H, *et al.* Molecular cloning and immunohistochemical localization of ubiquitin C-terminal hydrolase expressed in testis of a teleost, the Nile Tilapia, *Oreochromis niloticus*. *J Exp Zool*, 2002, **293** (4): 368~383
- 7 Son O L, Kim H T, Ji M H, *et al.* Cloning and expression analysis of a Parkinson's disease gene, UCH-L1, and its promoter in zebrafish. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, **312** (3): 601~607
- 8 Das C, Hoang Q Q, Kreinbring C A, *et al.* Structural basis for conformational plasticity of the Parkinson's disease-associated ubiquitin hydrolase UCH-L1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, **103** (12): 4675~4680
- 9 Liu Y, Fallon L, Lashuel H A, *et al.* The UCH-L1 gene encodes two opposing enzymatic activities that affect alpha-synuclein degradation and Parkinson's disease susceptibility. *Cell*, 2002, **111** (2): 209~218
- 10 Amerik A Y, Hochstrasser M. Mechanism and function of deubiquitinating enzymes. *Biochim Biophys Acta*, 2004, **1695** (1~3): 189~207
- 11 Haglund K, Dikic I. Ubiquitylation and cell signaling. *Embo J*, 2005, **24** (19): 3353~3359
- 12 Schofield J N, Day I N, Thompson R J, *et al.* PGP9.5, a ubiquitin C-terminal hydrolase; pattern of mRNA and protein expression during neural development in the mouse. *Brain Res Dev Brain Res*, 1995, **85** (2): 229~238
- 13 Osaka H, Wang Y L, Takada K, *et al.* Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 binds to and stabilizes monoubiquitin in neuron. *Hum Mol Genet*, 2003, **12** (16): 1945~1958
- 14 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
- 15 Kon Y, Endoh D, Iwanaga T. Expression of protein gene product 9.5, a neuronal ubiquitin C-terminal hydrolase, and its developing change in sertoli cells of mouse testis. *Mol Reprod Dev*, 1999, **54** (4): 333~341
- 16 孙兆贵, 孔维华, 颜山, 等. 蟾蜍泛素羧基末端水解酶(tUCH)以不依赖其 UCH 活性的方式参与卵母细胞成熟调控. *实验生物学报*, 2003, **36** (2): 105~112
Sun Z G, Kong W H, Yan S, *et al.* *Acta Biologicae Experimentalis Sinica*, 2003, **36** (2): 105~112
- 17 Kwon J, Kikuchi T, Setsuie R, *et al.* Characterization of the testis in congenitally ubiquitin carboxy-terminal hydrolase-1 (Uch-L1) defective (gad) mice. *Exp Anim*, 2003, **52** (1): 1~9
- 18 Wang Y L, Liu W, Sun Y J, *et al.* Overexpression of ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 arrests spermatogenesis in transgenic mice. *Mol Reprod Dev*, 2006, **73** (1): 40~49
- 19 Kwon J, Mochida K, Wang Y L, *et al.* Ubiquitin C-terminal hydrolase L-1 is essential for the early apoptotic wave of germinal cells and for sperm quality control during spermatogenesis. *Biol Reprod*, 2005, **73** (1): 29~35
- 20 Sekiguchi S, Kwon J, Yoshida E, *et al.* Localization of ubiquitin C-terminal hydrolase L1 in mouse ova and its function in the plasma membrane to block polyspermy. *Am J Pathol*, 2006, **169** (5): 1722~1729
- 21 Sekiguchi S, Takatori A, Negishi T, *et al.* Localization of ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase-L1 in cynomolgus monkey placentas. *Placenta*, 2005, **26** (1): 99~103
- 22 Leroy E, Boyer R, Auburger G, *et al.* Polymeropoulos, M. H., The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature*, 1998, **395** (6701): 451~452
- 23 Elbaz A, Levecque C, Clavel J, *et al.* S18Y polymorphism in the UCH-L1 gene and Parkinson's disease: evidence for an age-dependent relationship. *Mov Disord*, 2003, **18** (2): 130~137
- 24 Takano T, Miyauchi A, Matsuzuka F, *et al.* PGP9.5 mRNA could contribute to the molecular-based diagnosis of medullary thyroid carcinoma. *Eur J Cancer*, 2004, **40** (4): 614~618
- 25 Hibi K, Westra W H, Borges M, *et al.* PGP9.5 as a candidate tumor marker for non-small-cell lung cancer. *Am J Pathol*, 1999, **155** (3): 711~715
- 26 Mandelker D L, Yamashita K, Tokumaru Y, *et al.* PGP9.5 promoter methylation is an independent prognostic factor for esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Res*, 2005, **65** (11): 4963~4968
- 27 Wang Y, Yu Q, Cho A H, *et al.* Survey of differentially methylated promoters in prostate cancer cell lines. *Neoplasia*, 2005, **7** (8): 748~760
- 28 Otsuki T, Yata K, Takata-Tomokuni A, *et al.* Expression of protein gene product 9.5 (PGP9.5)/ubiquitin C-terminal hydrolase 1 (UCHL-1) in human myeloma cells. *Br J Haematol*, 2004, **127** (3): 292~298
- 29 Liu Y, Lashuel H A, Choi S, *et al.* Discovery of inhibitors that elucidate the role of UCH-L1 activity in the H1299 lung cancer cell line. *Chem Biol*, 2003, **10** (9): 837~846
- 30 Caballero O L, Resto V, Patturajan M, *et al.* Interaction and colocalization of PGP9.5 with JAB1 and p27 (Kip1). *Oncogene*, 2002, **21** (19): 3003~3010

Ubiquitin C-terminal Hydrolases L1: Physiological and Pathological Significance*

SUN Jin-Hua, CHENG Han-Hua**, ZHOU Rong-Jia**

(Department of Genetics and Center for Developmental Biology, College of Life Sciences, Wuhan University, Wuhan 430072, China)

Abstract UCH-L1 (ubiquitin carboxy-terminal hydrolases L1) is a member of the carboxyl-terminal ubiquitin hydrolase family, naturally, that there is hydrolase activity, however, and that there is ligase activity, which is different from the other members of UCHs. UCH-L1 hydrolase activity could keep the pool of free ubiquitin and compromise the ubiquitin-dependent degradation pathway, while UCH-L1 dimerization-dependent, ubiquitin ligase activity could produce undegradable, K63-linked polyubiquitin chains that could inhibit proteasomal activity. Therefore, UCH-L1 is involved in the more diverse physiological activities, including neuron formation, gonadal development and fertilization. Mutation of UCH-L1 is linked to the neurodegenerative diseases, such as Parkinson's disease. Moreover, abnormal expression of UCH-L1 is response to carcinogenesis in many tissue such as thyroid lung.

Key words ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1(UCH-L1), ubiquitin, protein degradation

*This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China(90408011), The National Basic Research Program of China (2006CB102103), and the Program for New Century Excellent Talents in University and the Key Project of Chinese Ministry of Education (NCET-05-0620).

**Corresponding author . Tel: 86-27-87889294, E-mail: rjzhou@whu.edu.cn; hhcheng@whu.edu.cn

Received: December 26, 2006 Accepted: January 31, 2007