

哺乳动物中 Kelch 超家族蛋白的结构与功能*

肖 枫** 宋宏涛** 魏 群***

(北京师范大学生命科学学院, 北京市基因工程药物与生物技术重点实验室, 北京 100875)

摘要 在不同生物体, 如病毒、植物、真菌和哺乳动物中, 几百种含 Kelch 构象的蛋白质已经被鉴定出来了, 但大部分此类蛋白质的功能未知。而在哺乳动物中, 已经有接近 41 种 Kelch 蛋白被报道。这些蛋白质在体内参与了很多重要的生理过程。根据 Kelch 蛋白的域结构不同, 把这些哺乳动物中的 Kelch 蛋白分成了三类(BTB/Kelch 蛋白, 只含有 Kelch 结构域的蛋白质, 及含其他结构域的 Kelch 蛋白), 并把其已知的功能大致划分为 5 类: 介导蛋白质-蛋白质的相互作用、参与蛋白质降解、信号传导、胞外功能及其他等。另外还认为 Keap 1 的 Kelch 结构域其晶体结构应该是研究哺乳动物 Kelch 蛋白的一个很好的参考模型。

关键词 Kelch 蛋白, 哺乳动物, 细胞形变, 蛋白质降解, 信号传导

学科分类号 Q5, Q7

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2010.00334

1993 年 Kelch 重复元件首次在 *Drosophila* kelch ORF1 蛋白序列中被发现^[1]。随着生物信息学方法的运用, 数百种含 Kelch 重复元件的蛋白质在病毒、植物、真菌和哺乳动物等生物体中相继被发现^[2], 它们在生物体内行使着多方面的重要功能。2000 年 Adams 等^[3]将这一类含 Kelch 重复元件的蛋白质归为 Kelch 重复区超家族蛋白。在哺乳动物细胞中, 已经有 40 种左右的 Kelch 蛋白被报道并证明了它们在生物体形态和结构的改变、介导蛋白质-蛋白质相互作用、蛋白质降解、基因表达和信号传导等方面发挥一定的功能。我们实验室一直聚焦蛋白磷酸酶家族结构和功能的研究, 最近新发现并鉴定出一类包含 Kelch 结构元件的蛋白磷酸酶家族成员 BSL4(隶属于 Kelch 超家族中的 PPKLs 家族^[4], 即具有蛋白磷酸酶活性的 Kelch 家族蛋白成员), 在本综述中结合我们实验室的研究成果, 对目前已经证实并发表公布的哺乳动物的 Kelch 重复区超家族蛋白进行了总结, 并依据其结构特点、结构域的组织方式和功能对它们进行了归类。

1 Kelch 蛋白的保守序列和 β -Propeller 结构

Kelch 重复结构元件是由 44~56 个氨基酸长度的重复序列组成, 其中有 8 个高度保守的氨基

酸: 1 个芳香族氨基酸残基 + 4 个疏水性氨基酸残基 + 2 个甘氨酸 + 另外 1 个芳香族氨基酸残基 (图 1)。



Fig. 1 Kelch motif and conserved amino acid

图 1 Kelch 构象和保守氨基酸

(G: 甘氨酸, Y: 酪氨酸, W: 色氨酸, s: 较小的氨基酸; l: 较大的氨基酸; h: 疏水氨基酸)。

Kelch 结构域由 3 到 7 个 Kelch 重复结构元件组成, 这种结构能形成高度保守的蛋白质三级空间结构, β -Propeller(螺旋桨)结构。 β -Propeller 是一种广泛分布的蛋白质结构域, 许多并不相关的序列也能形成 β -Propeller 结构, 比如, WD 基序、RCC1 基序、tachylectin-2 基序以及 Kelch 基序^[5]。但到目前为止, 只有两种 Kelch 蛋白的晶体结构被解析出

* 国家自然科学基金资助项目(30770478)。

** 共同第一作者。*** 通讯联系人。

Tel: 010-58807365, E-mail: weiq@bnu.edu.cn

收稿日期: 2010-06-27, 接受日期: 2010-10-11

来, 一种是真菌 *Dactylium dendroides*^[6] 的半乳糖氧化酶, 另一种就是 Keap 1 的 Kelch 结构域. 哺乳动物中 Kelch 蛋白家族一般是由 6 个 Kelch 重复序列组成, 与此有所不同的是, 半乳糖氧化酶中的 Kelch 重复序列组成了 7 片桨叶的 β -Propeller^[7]. 另外, 考虑到这两种蛋白质的物种来源, Keap 1 的 Kelch 域结构可以作为研究哺乳动物中其他 Kelch 蛋白的一种典型结构模式.

在 Keap 1 的结构模式中(图 2), 6 个 Kelch 结构元件形成了一个 β -Propeller(螺旋桨)结构. 每一个 Kelch 元件都形成了一个由 4 条反平行链组成的扭曲的 β -片层结构(A-D 链), 其中的每一个 β -片层相应于 β -Propeller 结构中的一个桨叶. 并且这一系列的 6 个桨叶围绕着一轴中轴线排列. 链 A 基本上与 Propeller 的中轴线平行, 从链 B~D 逐步变得更加扭曲, 并且远离中轴线. D 链处于蛋白质的外围, 并且几近垂直于此结构域. 在 Keap 1 的 Kelch 域(含 8 个半胱氨酸)没发现有二硫键. 另外, Kelch 蛋白中 Kelch 重复序列结构的总序列相似度很低, 但是整个 Kelch 结构域的 6 个桨叶的序列和结构却相对保守, 主要的序列差异性体现在 4 条链之间的 Loop 环^[7].

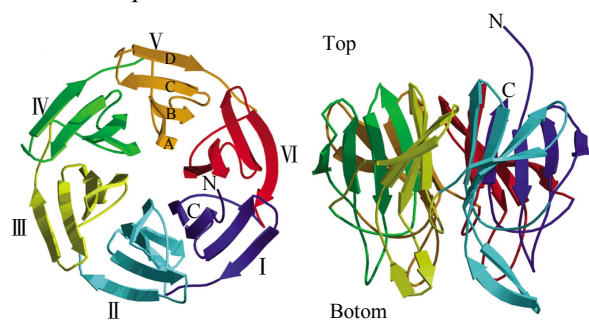


Fig. 2 Top view and side view of Kelch structure in Keap1^[7]

图 2 Keap 1 的 Kelch 结构的俯视和侧视图^[7]

A 到 D 为 Kelch 重复序列所形成的 β -片层结构的 4 条链, I ~ VI 为 6 个 kelch 构象.

为了稳定蛋白质结构, Kelch 蛋白采用 N 端或者 C 端闭环机制. 在人类基因组编码的蛋白质结构预测中, 77.5% Kelch 蛋白的 β -Propeller 结构采用 C 端的 β 链闭环^[2]. Keap 1 的 Kelch 结构域采用 C 端的闭环机制而半乳糖氧化酶采用了 N 端的链闭环.

2 Kelch 蛋白的域结构

对 Kelch 蛋白的研究目前主要集中在人类和小

鼠中. 预计至少有 71 种 Kelch 蛋白编码于人类的基因组中^[2], 而超过 40 种哺乳动物的 Kelch 蛋白的结构、表达模式或者体内可能的功能已有报道. 除了 Kelch 结构域以外, 大多数已知的 Kelch 蛋白还有其他的结构域, 如超过一半的 Kelch 蛋白有 BTB/POZ 域(for Broad-Complex, Tramtrack and Bric a brac). BTB 结构域也是一个长约 120 个氨基酸的保守结构域, 扮演着介导蛋白质-蛋白质相互作用的元件功能角色, 并能进行自我相联或者与其他非 BTB 蛋白的相互作用^[8]. 考虑到含 BTB/POZ 结构域的 Kelch 蛋白的数量之多和结构之独特, 我们把哺乳动物中的 Kelch 蛋白分成三类: BTB/Kelch 蛋白, 只含有 Kelch 结构域的 Kelch 蛋白, 及含其他结构域的 Kelch 蛋白.

2.1 BTB/Kelch 蛋白

目前在哺乳动物中所发现的 BTB/Kelch 蛋白如下(蛋白质名称/蛋白质别名(Kelch 构象的数量)): Calicin (3)、KBTBD2 (5)、KLHL6 (5)、Sarcosin/KLP23/Krp1 (5)、IPropeller (6)、NS1-BP (6)、Nd-1 (6)、C3IPI/hDKIR (6)、KLHL1/MRP2 (6)、KLHL2/Mayven (6)、KLHL3 (6)、KLHL4 (6)、KLHL5 (6)、KLHL7 (6)、KLHL9 (6)、KLHL10 (6)、KLHL11 (6)、KLHL12 (6)、KLHL13 (6)、KLHL15 (6)、KLHL20/KLEIP (6)、KLHL31 (6)、ENC-1/Nrp/b (6)、Gigaxonin (6)、Keap1 (6)、LZTR-1 (6)、KBTBD1 (?), KRIP6 (6)、BTBD1/2 (?), Actinfilin (6).

2004 年一种新的保守构象 BACK (for BTB and C-terminal Kelch) 结构域也被发现存在于大多数 BTB/Kelch 蛋白当中(图 3). BACK 域的序列并不是无序的状态, Stogios 等^[9]预测此结构域应该全是 α 螺旋结构.



Fig. 3 BTB / Kelch protein domain structure^[9]

图 3 BTB/Kelch 蛋白的域结构示意图^[9]

除了 LZTR-1 蛋白缺少 BACK 域, 并且 Kelch 序列在 BTB 的 N 端^[10], 其他的 BTB/Kelch 蛋白都是 BTB 结构域在 Kelch 域的 N 端.

2.2 只包含 Kelch 结构域的 Kelch 蛋白

目前发现的此类蛋白质有: Rab9 效应器 P40 (6), KLHDC1/HCLP-1 (6) 和 KLHDC2 (6). 它们几乎全部由 6 个 Kelch 重复序列组成, 形成了 β -Propeller

结构.

2.3 含有其他域的 Kelch 蛋白

此类蛋白质除了 Kelch 域外, 通常还含有其他的结构域. 如 Muskelein(6), 除 C 端有一个 Kelch 域外, 在其 N 端还有一盘状的结构域, 在中央 α 螺旋区域有一个 LisH 域, 末端还有一个独特的羧基结构域^[11]. HCF-1(6)和 HCF-2 (6)包含了 N 端 Kelch- 重复序列, 两个纤维连接蛋白 III 型结构域. 在 HCF-1 中, 还包含了一个独特的 HCF 序列^[12]. RAG-2(6)^[13]、Attractin/mahogany(6)和 MEGF8(6)除了 Kelch 结构域外, 均还含其他的几个不同的保守

结构域^[2, 14].

3 已知 Kelch 蛋白的功能

Kelch 蛋白在哺乳动物体内的多个方面发挥着重要的生物学功能. Kelch 结构域能和多种特异性的蛋白质伴侣结合以介导蛋白质与蛋白质之间的相互作用, 从而参与许多生理过程. 这里我们把已发现并鉴定的来源于哺乳动物中 Kelch 蛋白的生物学功能划分为 4 种类型: 生物体形态决定和结构改变、基因表达和信号转导、蛋白质降解及其他胞外功能(表 1).

Table 1 Function of the known kelch proteins in Mammal

表 1 哺乳动物中 Kelch 家族蛋白的生物学功能

蛋白质	结合分子	细胞定位及可能功能	参考文献
生物体形状和结构的改变			
KLHL1/MRP2	Actin, GSK3 β	细胞质 / 神经元分化生长、调节钙离子通道	[15]
KLHL2/Mayven	Actin	神经元分化生长, 肿瘤细胞生长	[16]
NRP/B/ENC-1	Actin	神经细胞核周边 / 神经细胞分化, 肿瘤细胞生长	[17]
hDKIR	Mayven	使 Mayven 形成 ring-like 结构可能调节 Mayven 的功能	[18]
Calicin	Actin	Sperm calyx/ 精母细胞的分化, 细胞骨架的调节	[19]
IPP	F-Actin		
Krp1/Sarcosin	Actin, LASP-1, N-RAP	肌原纤维的组装与成熟	[20]
KHLH20/KLEIP	F-Actin	内皮迁移和血管生成	[10]
Nd1-L	Actin,	细胞质 / 保护细胞骨架免于压力, Erk 信号通路	[21]
BTBD1	DNA topoisomerase 1	细胞质小体 / 细胞分化	[22]
P40	Rab9-GTP	介导内涵体与高尔基体之间的物质相互转运	
Muskelein	RanBP9, EP3 α prostaglandin receptor, the p39 activator	细胞核和细胞液 / 细胞延伸	[11]
LZTR-1	Golgi complex	高尔基体片层网络的膜表面 / 稳定高尔基体复合物	[10]
蛋白质降解功能			
KLHL10	Cullin3	精子生长	[23]
KLHL12	Cullin3-dopamine receptors4, Cullin3-Dishevelled	D4 受体的泛素化, Wnt s-catenin 信号通路	[24]
KLHL9/KLHL13	Aurora B	有丝分裂和细胞质分裂	[25]
Actinfilin	GluR6	神经细胞树突棘上 / 降解 GluR6 kainate 受体	[26]
Gigaxonin	Map1B, MAP8, tubulin folding cofactor B Golgi and dimerises	胞体, 高尔基体, 内质网 / 神经性疾病相关	[27]
基因表达和信号传导			
Keap	Nrf2, F-actin,	调节下游编码去毒功能蛋白和抗氧化蛋白的基因表达	[18]
NS1-BP	Alpha-enolase/MBP-1,actin, NS1	细胞核和细胞质 /c-Myc 基因转录控制, 未感染流感病毒的细胞中参与 mRNA 剪切	[28]
HCF-1	LZIP, VP16, GA binding protein, Oct-1, Set1/Ash2 methyltransferase, PRC, FHL2, Sp1, NRF-2 β , MLL, E2F, Krox20, CREB3, Zhangfei, PDCD2,	细胞核 / 常规转录, DNA 复制中的修复, mRNA 加工, 信号转导, 细胞周期进程	[12]
HCF-2	VP16/ MLL	细胞核和细胞质 / 抑制 HCF-1- 依赖的转录	[29]
KRIP6	GluR6	调节 glutamate 受体	[30]
KLHL6		BCR 信号转导; 参与生发中心反应(germinal center response)的形成	[31]
KLHL31		细胞核和细胞质 / MAPK/JNK 信号通路	[32]
RAG-2	RAG-1, DNA	细胞核 /V(D)J 重组	[33]
KL- HDC2/HCLP-1	LZIP	细胞核 / 抑制 LZIP 依赖的转录, 细胞增殖, 成肌细胞(myoblasts)细胞骨架的重构	[34]

Continued			
蛋白质	结合分子	细胞定位及可能功能	参考文献
胞外功能			
Attractin		免疫系统调节, agouti 诱导的着色, 能量平衡, 与年龄相关的神经降解	[14]
其他			
KLHL7		细胞核 / KLHL7 抗体可以与多种肿瘤与神经疾病相关	[35]
Mayven	ATP	未知	[36]
Keap 1	ATP	未知	[36]

3.1 细胞形态和结构改变

此类 Kelch 蛋白大部分能与肌动蛋白直接相互作用. 而基于肌动蛋白的细胞骨架系统是细胞极性的产生和维持、细胞运动及哺乳动物中神经细胞突的形成所必需的结构基础, 因此 Kelch 蛋白在细胞形态决定和结构改变中起到很大作用.

KLHL1 (Kelch like protein 1)/MRP2 (Mayven-related protein 2), KLHL2/Mayven 和 NRP/B/Enc-1 (nuclear restricted protein brain/ectoderm-neural cortex-1) 都被证实能在大脑组织有特异性表达, 并且能与肌动蛋白结合, 这就暗示它有可能参与细胞骨架重排和神经元细胞突的形成. 另外, KLHL1/MRP2 能与通道蛋白直接作用, 调节 P/Q 型钙离子通道的功能^[37], 还能调节由糖元合成酶激酶(lycogen synthase kinase 3 β)所介导的神经元细胞生长^[15]. Mayven 能通过上调 c-Jun 表达, 诱导 cyclin D1 启动子活性的上调从而在乳腺癌的病理过程中起作用^[16].

NRP/B/ENC 在神经细胞分化^[17]和肿瘤生长中发挥一定的作用^[38]. hDKIR(kelch-like protein C3IP1) 能与 Mayven 反应并且使 Mayven 恢复成 ring-like 结构, 并且它们的共表达能引起 Mayven 在细胞分布的明显变化, 因此 hDKIR 有可能在特定组织中调节 Mayven 功能^[18].

Calicin 与 F-actin 的结合使 Calicin 定位于精子细胞晚期阶段的后顶体区域, 参与 rigid calyx 的形成^[19], 从而在哺乳动物的精子形变中起作用. KLEIP(Kelch-Like ECT2 结合蛋白)能形成二聚物, 并能与核酸交换因子 ECT2 相互作用去调节内皮细胞的功能^[39]. Muskelin 能响应胞外糖蛋白 thrombospondin-1 的刺激, 参与细胞延伸. RanBP9 结合是 muskelin 在细胞延伸中的活性所必需的, 其机理是通过调节 muskelin 在细胞质和细胞核之间的分布来实现的^[40].

Krp1/sarcosin 主要在骨骼肌和心肌表达. 通过与 LASP-1 (LIM and SH3 protein-1) 的结合, Krp1

影响细胞骨架结构的形成和假足延伸^[20]. 另外一种机制, Krp1/sarcosin 还可以通过与 N-RAP 和肌动蛋白相互作用, 对细胞内肌原纤维组装、排列和成熟过程中起到一定作用^[41].

Nd1-L mRNA 在心脏中有高丰度的表达, 对保护细胞骨架免于外界刺激起到关键作用^[21]. 另外, 研究还表明转基因鼠 Nd1-L 的过表达能保护心脏免于阿霉素诱导心肌症的发生及其激活的 Erk 信号途径的发生^[42]. 鼠 Klhc2 的过表达能抑制 C2C12 成肌细胞的分化和细胞直接迁徙^[34].

BTBD1(拓扑异构酶 I - 结合蛋白)和 BTBD2 均能够与拓扑异构酶 I 结合. BTBD1 是肌肉细胞分化所必需的, BTBD2 在体外有轻微的 TOPO I 抑制活性^[22]. Src 与 KBTBD2(Kelch-repeat 和 BTB/POZ domain containing 2) 结合诱导 ezrin 的磷酸化可能参与了肿瘤细胞的分化过程^[23].

3.2 蛋白质降解功能

细胞内蛋白质降解的泛素化 / 蛋白酶体途径参与了很多重要的细胞生理过程. 几种 BTB/Kelch 蛋白被发现也能参与蛋白质降解过程, 可能的机制是 BTB 结构域与泛素激活酶结合, Kelch 结构域结合底物蛋白, 而 BTB 域和 Kelch 之间的 BACK 域可能帮助定位(图 4)^[43].

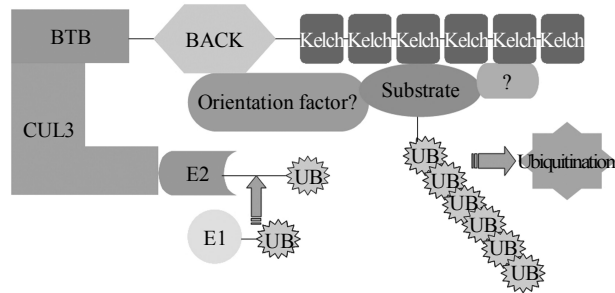


Fig. 4 The proposed scheme of BTB/Kelch involving in proteins degradation^[43]

图 4 BTB/Kelch 蛋白参与蛋白质降解的可能机制^[43]

研究表明 KLHL10 不足量表达可能导致雄性小鼠的不育, 因为其与 Cullin 3 的结合在精子发生过程中起到一定作用^[43]. KLHL12-Cullin-3 泛素连接酶通过对 Dishevelled 进行降解来负调节 Wnt- β -catenin 通路^[24]. 另外, KLHL12 还介导对多巴胺 D4 受体的泛素化降解途径^[25].

Cul3/KLHL9/KLHL13 E3 连接酶能控制 Aurora B onmitotic 染色体的动态变化, 因此能协调完成准确的有丝分裂和细胞质分裂过程^[26, 44]. Actinfilin 作为一种脑特异性肌动蛋白结合蛋白, 能结合并降解 GluR6 kainate 受体^[45]. Krip1 在体外也证实能与 cullin-3 泛素连接酶组装, 从而参与蛋白质的降解^[41]. Cul3/Keap1 复合物能对调节转录因子 Nrf2 进行泛素化降解, 从而调节抗氧化基因的表达^[46].

Gigaxonin 基因的突变体能够导致巨大轴突性神经疾病. 它能与众多蛋白质因子结合, 如与微管蛋白共折叠因子 B 相互作用并通过泛素化途径控制其降解, 参与人类神经退行性疾病的发生^[27]; 控制 MAP1B 的降解对神经元细胞的生长起关键作用^[47].

3.3 基因表达和信号传导

一些 Kelch 蛋白能够控制基因表达并能调节信号转导. Keap 1 最重要的功能就是屏蔽胞质 Nrf2 转录因子的功能, 因此能调节下游编码去毒功能蛋白和抗氧化蛋白的基因的表达, 如通过 Keap1/Nrf2 信号通路, 硝基亚油酸能抑制平滑肌的增殖^[48].

人的 NS1-BP 蛋白(鼠的 Nd1-L 同源物)能与 MBP-1 结合, 通过加强对 c-Myc 启动子的抑制活性控制 c-Myc 基因的表达. 最近的报道也表明, NS1-BP 的相互作用可能会影响细胞中芳基羟受体(一种配体激活的转录因子)的浓度^[28].

HCF1 (Host cell factor 1)转录共调节因子, 通过其 Kelch 域与不同的转录激活因子^[29], 如 LZIP、VP1、GA 结合蛋白等相互作用. 虽然还不知道 HCF-1 是否直接与 DNA 结合, 但是能确定它能与染色体结合并且在细胞周期和增殖中起到重要作用. HCF-2 的功能并不像 HCF-1 这样清楚, 有证据表明它可能会抑制 HCF-1 依赖性的转录^[12].

人的 KLHDC1 和 KLHDC2/HCLP-1 (HCF-like protein 1)蛋白在骨骼肌中能够进行高丰度表达. KLHDC2 能与 LZIP 转录因子结合并抑制其作用^[13]. KLHL6 在淋巴组织 BCR (B 细胞抗原受体)信号传

导和生发中心的形成中起到一定作用^[31]. RAG-2 在重组信号序列的位置上引入 DNA 断裂从而引发 V(D)J 重组^[33]. KRIP6 (kainate receptor interacting protein for GluR6) 在脑中广泛表达, 其过表达能抑制内源 kainate 受体所介导的在海马神经中所引起的响应^[30].

KLHL31 在人类胚胎的骨骼和心肌中高度表达. KLHL31 的过表达会抑制 TPA- 响应元件 (TRE)和血清响应元件(SRE) 的转录活性, 因此可能作为 MAPK/JNK 信号通路中一个新的转录抑制子来调节细胞功能^[32]. LZTR-1 (leucine zipper-like transcriptional regulator 1) 是一种新的高尔基体偶联蛋白^[10], 被认为可以作为转录因子与 digeorge 综合症的发生相关.

3.4 胞外功能

Attractin (Atrn)是一种细胞质膜可溶性糖蛋白, 在二肽酶的帮助下能促使初始免疫细胞发生聚集. 啮齿动物的 Atrn 参与了至少两个生理学过程: 能量平衡和 agouti 诱导的色素沉积. 另外, atrn mRNA 在神经细胞里面分布很广, 可能与神经疾病事件的发生有关^[13, 49].

3.5 其他

其他 Kelch 蛋白的生物学功能目前并不像前述的那么明确. 免疫组化的研究表明 KHLH7 能在神经细胞的细胞核内表达, 并且 KHLH7 抗体还能与多种肿瘤细胞结合, 同时发现在一些神经系统疾病中也发挥作用^[35]. 还有一些 BTB/kelch 蛋白能够与 ATP 结合^[36], 比如 Mayven、Keap 1. 还有很多的 Kelch 蛋白, 如 KLHL3^[50]、KLHL5^[51]等, 我们现在都还仅仅了解它们的表达及分布区域, 对于其功能还没有完全清楚. 我们实验室的研究结果表明, Kelch 家族蛋白中除 Kelch 结构元件之外的其他序列可能也参与决定了它的功能, 而 Kelch 元件只是在蛋白质底物的结合或者蛋白质定位中发挥作用, 我们最新鉴定出的 BSL4 是一类植物中的全新包含 Kelch 结构元件的蛋白磷酸酶家族新成员. 通过分子模拟表明, BSL4 具有能跟钙调素相结合的能力, 而紧跟其后的蛋白磷酸酶催化核心序列则决定了它的磷酸酶活性. 这种特殊的结构模式或许能为我们进一步探索哺乳动物中 Kelch 家族成员的功能提供新的思路. 要完全地了解哺乳动物来源的 Kelch 蛋白的生物学功能, 还需要很长的路要走, 需要后续更多相关研究结果的支持.

4 结论和展望

Kelch 蛋白广泛存在于多种生物体中, 从最简单的病毒到高等的哺乳动物无处不在. 尽管通过对不同的基因组进行生物信息学的序列分析预测存在好几百种 **Kelch** 家族蛋白, 然而它们当中绝大部分的功能还是未知的. 不只是哺乳动物, 其他来源的 **Kelch** 家族也不断有新成员被发现, 我们实验室最新鉴定出了一类全新的带有 **Kelch** 结构元件的蛋白磷酸酶家族新成员 **BSL4**(属于 **PPKLs**), 初步的研究结果表明它可能是植物中 **Calcineurin** 的类似物^[4, 52]. 过去关于 **Kelch** 蛋白的研究主要是集中在与肌动蛋白结合相关的细胞骨架改变和基因表达上. 近年来, 随着多种与泛素化蛋白降解途径有关的 **BTB/Kelch** 蛋白的发现, 研究者将更多的精力转向了 **Kelch** 蛋白参与蛋白降解的精确机制和对下游事件影响的研究上. 另外, 在哺乳动物中, 许多 **Kelch** 蛋白在脑组织的细胞中高丰度表达, 因此如果能清楚地阐明哺乳动物中 **Kelch** 蛋白的多种功能及其重要性, 这将对我们了解和治疗相关的疾病, 如神经疾病、人类不育症及肿瘤的发生有非常大的帮助, 也能为 **Kelch** 蛋白这一独特家族的研究提供新的思路.

参 考 文 献

- [1] Xue F, Cooley L. Kelch encodes a component of intercellular bridges in *Drosophila* egg chambers. *Cell*, 1993, **72**(5): 681–693
- [2] Prag S, Adams J C. Molecular phylogeny of the kelch-repeat superfamily reveals an expansion of BTB/kelch proteins in animals. *BMC Bioinformatics*, 2003, (4): 42
- [3] Adams J, Kelso R, Cooley L. The kelch repeat superfamily of proteins: propellers of cell function. *Trends Cell Biol*, 2000, **10**(1): 17–24
- [4] Mikhail A K, Alexandra V A, *et al.* Protein Ser/Thr phosphatases with kelch-like repeat domains. *Cellular Signaling*, 2002, **14**(9): 745–750
- [5] Paoli M. Protein folds propelled by diversity. *Prog Biophys Mol Biol*, 2001, **76**(1–2): 103–130
- [6] Ito N, Phillips S E V, Yadav K D S, *et al.* Crystal structure of a free radical enzyme, galactose oxidase. *J Mol Biol*, 1994, **238**(5): 794–814
- [7] Li X, Zhang D, Hannink M, *et al.* Crystal structure of the Kelch domain of human Keap1. *J Biol Chem*, 2004, **279**(52): 54750–54758
- [8] Stogios P J, Downs G S, Jauhal J J S, *et al.* Sequence and structural analysis of BTB domain proteins. *Genome Biology*, 2005(6): 82
- [9] Stogios P J, Prive G G. The BACK domain in BTB-kelch proteins. *Trends Biochem Sci*, 2004, **29**(12): 634–637
- [10] Nacak T G, Leptien K, Fellner D, *et al.* The BTB-kelch protein LZTR-1 is a novel Golgi protein that is degraded upon induction of apoptosis. *J Biol Chem*, 2006, **281**(8): 5065–5071
- [11] Prag S, Collett G D M, Adams J C. Molecular analysis of muskellin identifies a conserved discoidin-like domain that contributes to protein self-association. *Biochem J*, 2004, **381**(Pt 2): 547–559
- [12] Johnson K M, Mahajan S S, Wilson A C. Herpes simplex virus transactivator VP16 discriminates between HCF-1 and a novel family member, HCF-2. *J Virol*, 1999, **73**(5): 3930–3940
- [13] Callebaut I, Mornon J P. The V(D)J recombination activating protein RAG2 consists of a six-bladed propeller and a PHD fingerlike domain, as revealed by sequence analysis. *Cell Mol Life Sci*, 1998, **54**(8): 880–891
- [14] Duke-Cohan J S, Gu J J, McLaughlin D F, *et al.* Attractin (DPPT-L) a member of the CUB family of cell adhesion and guidance proteins, is secreted by activated human T lymphocytes and modulates immune cell interactions. *Proc Nat Acad Sci USA*, 1998, **95**(19): 11336–11341
- [15] Seng S, Avraham H K, Jiang S, *et al.* KLHL1/MRP2 mediates neurite outgrowth in a glycogen synthase kinase 3 beta-dependent manner. *Mol Cell Biol*, 2006, **26**(22): 8371–8384
- [16] Bu X, Avraham H K, Li X, *et al.* Mayven induces c-Jun expression and cyclin D1 activation in breast cancer cells. *Oncogene*, 2005, (24): 2398–2409
- [17] Kim T A, Lim J, Ota S, *et al.* NRP/B, a novel nuclear matrix protein, associates with p110 (RB) and is involved in neuronal differentiation. *J Cell Biol*, 1998, **141**(3): 553–566
- [18] Mai A, Jung S K, Yonehara S. hDKIR, a human homologue of the *Drosophila* kelch protein, involved in a ring-like structure. *Exp Cell Res*, 2004, **300**(1): 72–83
- [19] LeCuyer C, Dacheux J L, Hermand E, *et al.* Actin-binding properties and colocalization with actin during spermiogenesis of mammalian sperm calicin. *Biol Reprod*, 2000, **63**(6): 1801–1810
- [20] Spence H J, Johnston I, Ewart K, *et al.* Krp1, a novel kelch related protein that is involved in pseudopod elongation in transformed cells. *Oncogene*, 2000, **19**(10): 1266–1276
- [21] Sasagawa K, Matsudo Y, Kang M, *et al.* Identification of Nd1, a novel murine kelch family protein, involved in stabilization of actin filaments. *J Biol Chem*, 2002, **277**(46): 44140–44146
- [22] Pisani D F, Cabane C, Derijard B, *et al.* The topoisomerase I-interacting protein BTBD1 is essential for muscle cell differentiation. *Cell Death and Differ*, 2004, (11): 1157–1165
- [23] Wang S, Zheng H, Esaki Y, *et al.* Cullin3 is a KLHL10-interacting protein preferentially expressed during late spermiogenesis. *Biol Reprod*, 2006, **74**(1): 102–108
- [24] Rondou P, Haegeman G, Vanhoenacker P, *et al.* BTB protein KLHL12 targets the dopamine D4 receptor for ubiquitination by a Cul3-based E3 Ligase. *J Biol Chem*, 2008, **283**(17): 11083–11096
- [25] Sumara I, Quadroni M, Frei C, *et al.* A cul3-based E3 ligase removes aurora B from mitotic chromosomes, regulating mitotic progression and completion of cytokinesis in human cells. *Dev*

- Cell, 2007, **12**(6): 887–900
- [26] Salinas G D, Blair L A C, Needleman L A, *et al.* Actinfilin is a Cul3 substrate adaptor, linking GluR6 kainate receptor subunits to the ubiquitin-proteasome pathway. *J Biol Chem*, 2006, **281** (52): 40164–40173
- [27] Wang W, Ding J, Allen E, *et al.* Gigaxonin interacts with tubulin folding cofactor B and controls its degradation through the ubiquitin-proteasome pathway. *Curr Biol*, 2005, **15**(22): 2050–2055
- [28] Perconti G, Ferro A, Amato F, *et al.* The Kelch protein NS1-BP interacts with alpha-enolase/MBP-1 and is involved in c-Myc gene transcriptional control. *Biochim Biophys Acta*, 2007, **1773** (12): 1774–1785
- [29] Vercauteren K, Gleyzer N, Scarpulla R C. PGC-1-related coactivator complexes with HCF-1 and NRF-2 β in mediating NRF-2 (GABP)-dependent respiratory gene expression. *J Biol Chem*, 2008, **283**(18): 12102–12111
- [30] Laezza F, Wilding T J, Sequeira S, *et al.* KRIP6: A novel BTB/kelch protein regulating function of kainate receptors. *Mol Cell Neurosci*, 2007, **34**(4): 539–550
- [31] Kroll J, Shi X, Caprioli A, *et al.* The BTB-kelch protein KLHL6 is involved in B-lymphocyte antigen receptor signaling and germinal center formation. *Mol Cell Biol*, 2005, **25**(19): 8531–8540
- [32] Yu W, Li Y, Zhou X, *et al.* A novel human BTB-kelch protein KLHL31, strongly expressed in muscle and heart, inhibits transcriptional activities of TRE and SRE. *Mol Cells*, 2008, (26): 443–453
- [33] Jiang H, Chang F-C, Ross A E, *et al.* Ubiquitylation of RAG-2 by Skp2-SCF links destruction of the V(D)J recombinase to the cell cycle. *Molecular Cell*, 2005, **18**(6): 699–709
- [34] Neuhaus P, Jaschinsky B, Schneider S, *et al.* Overexpression of kelch domain containing-2 (mKlhc2) inhibits differentiation and directed migration of C2C12 myoblasts. *Exp Cell Res*, 2006, **312**(16): 3049–3059
- [35] Bredholt G, Storstein A, Haugen M, *et al.* Detection of autoantibodies to the BTB-kelch protein KLHL7 in cancer sera. *Scand J Immunol*, 2006, **64**(3): 325–335
- [36] Davy T, Devriendt L, Veerle D C, *et al.* Selected BTB/POZ-kelch proteins bind ATP. *FEBS Letters*, 2002, **516**(1–3): 20–26
- [37] Aromolaran K A, Benzow K A, Koob M D, *et al.* The Kelch-Like protein 1 modulates P/Q-type calcium current density. *Neuroscience*, 2007, **145**(3): 841–850
- [38] Kim T A, Ota S, Jiang S, *et al.* Genomic organization, chromosomal localization and regulation of expression of the neuronal nuclear matrix protein NRP/B in human brain tumors. *Gene*, 2000, **255**(1): 105–116
- [39] Nacak T G, Alajati A, Leptien K, *et al.* The BTB-Kelch protein KLEIP controls endothelial migration and sprouting angiogenesis. *Circ Res*, 2007, **100**: 1155–1163
- [40] Valiyaveetil M, Bentley A A, Gursahaney P, *et al.* Novel role of the muskellin-RanBP9 complex as a nucleocytoplasmic mediator of cell morphology regulation. *J Cell Biol*, 2008, **182**(4): 727–739
- [41] Greenberg C C, Connelly P S, Daniels M P, *et al.* Krip1 (Sarcosin) promotes lateral fusion of myofibril assembly intermediates in cultured mouse cardiomyocytes. *Exp Cell Res*, 2008, **314**(5): 1177–1191
- [42] Matsudo Y, Takamori Y, Fujimura L, *et al.* Overexpression of Nd1, a novel Kelch family protein, in the heart of transgenic mice protects against doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Transgenic Res*, 2006, **15**(5): 573–581
- [43] Angers S, Thorpe C J, Biechele T L, *et al.* The KLHL12-Cullin-3 ubiquitin ligase negatively regulates the Wnt- β -catenin pathway by targeting Dishevelled for degradation. *Nat Cell Biol*, 2006, **8**: 348–357
- [44] Furukawa M, He Y J, Borchers C, *et al.* Targeting of protein ubiquitination by BTB-Cullin 3-Roc1 ubiquitin ligases. *Nat Cell Biol*, 2003, (5): 1001–1007
- [45] Furukawa M, Xiong Y. BTB protein Keap 1 targets antioxidant transcription factor Nrf2 for ubiquitination by the Cullin 3-Roc 1 ligase. *Mol Cell Biol*, 2005, **25**(1): 162–171
- [46] Kobayashi A, Kang M I, Okawa H, *et al.* Oxidative stress sensor Keap 1 functions as an adaptor for Cul3- based E3 ligase to regulate proteasomal degradation of Nrf2. *Mol Cell Biol*, 2004, **24** (16): 7130–7139
- [47] Allen E, Ding J, Wang W, *et al.* Gigaxonin-controlled degradation of MAP1B light chain is critical to neuronal survival. *Nature*, 2005, **438**(44): 224–228
- [48] Villacorta L, Zhang J, Garcia-Barrio M T, *et al.* Nitro-linoleic acid inhibits vascular smooth muscle cell proliferation *via* the Keap1/Nrf2 signaling pathway. *J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, **293**(1): 770–776
- [49] Nakadate K, Sakakibara S I, Ueda S. Attractin/Mahogany protein expression in the rodent central nervous system. *J Comp Neurol*, 2008, **508**(1): 94–111
- [50] Lai F, Orelli J B, Till B G, *et al.* Molecular characterization of KLHL3, a human homologue of the drosophila kelch. *Gene Genomics*, 2000, **66**(1): 65–75
- [51] Xu J, Gu S, Wang S, *et al.* Characterization of a novel splicing variant of KLHL5, a member of the kelch protein family. *Mol Biol Rep*, 2003, **30**(4): 239–242
- [52] Yang C G, Song H T, Weng H, *et al.* The primary identification of a calcineurin A subunit-like protein in plants. *Biochimie*, 2009, **91**(5): 646–649

Structure and Function of Kelch Proteins in Mammals*

XIAO Feng**, SONG Hong-Tao**, WEI Qun***

(Department of Biochemistry and Molecular Biology, Beijing Normal University,
Beijing Key Laboratory of Gene Engineering Medicine and Biotechnology, Beijing 100875, China)

Abstract Hundreds of proteins with Kelch motif have been identified in diverse organisms including viruses, plants, fungi and mammals. Although most of the Kelch proteins are not functionally characterized at present, some of the known Kelch proteins seemed to function diversely *in vivo*. In mammals, nearly 41 Kelch proteins have been reported and proved to mediate the protein-protein interactions, protein degradation, and gene expression and signal transmission and so on. It was proposed that the crystal structure of Kelch domain of Keap 1 could be a preferable model for researching Kelch proteins in mammals. And it was also divided these mammal Kelch proteins into three groups according to their domain organizations and paid much attention to summarize their known function *in vivo*.

Key words Kelch protein, mammalian, cell deformation, protein degradation, signal transduction

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2010.00334

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (30780477).

**These authors contributed equally to this work.

*** Corresponding author.

Tel: 86-10-58807365, E-mail: weiq@bnu.edu.cn

Received: June 27, 2010 Accepted: October 11, 2010