

## 蛋白酶体结构和活性调节机制的研究进展\*

孙 鹏 刘 淼 冯利兴 刘 璇\*\*

(中国科学院上海药物研究所, 上海 201203)

**摘要** 蛋白酶体负责细胞内绝大多数蛋白质的降解, 几乎对生物体所有的生命活动都具有调控作用. 蛋白酶体功能异常能够导致很多疾病. 近期, 研究者在蛋白酶体的结构分析和活性调节机制等方面的研究都获得了重要的突破. 本文综述了有关蛋白酶体结构和活性调节机制, 包括转录调控、翻译后修饰、组装机制等的研究进展, 这些对蛋白酶体新的认识将为蛋白酶体相关疾病的研究及相应药物的开发带来新的思路. 对于目前蛋白酶体抑制剂的研发本文也做了简要的介绍.

**关键词** 蛋白酶体, 结构, 转录调控, 翻译后修饰, 亚基组装

**学科分类号** Q71

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2015.0178

蛋白酶体是一个广泛分布于生物体内的多亚基大分子复合物, 具有多种催化功能, 可选择性降解细胞内的蛋白质, 是细胞新陈代谢的一个重要组成部分. 原核生物中, 蛋白酶体每一种类型亚基的组成都相同, 如  $\alpha$  亚基和  $\beta$  亚基各只含有 1 种亚基, 而真核生物中, 蛋白酶体的  $\alpha$  亚基和  $\beta$  亚基都各含 7 种不同亚基<sup>[1]</sup>. 因此, 真核生物蛋白酶体的功能、结构等比原核生物都要复杂, 故而本文主要基于真核生物的蛋白酶体, 对其各方面进行讨论.

在真核生物中, 蛋白酶体主要存在于细胞质和细胞核中, 它通过打断肽键来降解细胞不需要或者发生错误折叠的蛋白质. 经过蛋白酶体的降解, 蛋白质被切割成肽段, 这些肽段随后进一步被降解成单个氨基酸残基, 然后被用于合成新的蛋白, 从而维护细胞内蛋白质稳态.

### 1 蛋白酶体的结构

对于含有 ATPase 帽子的蛋白酶体复合物高分辨率结构的了解, 首先来自于对古细菌简单的蛋白酶体颗粒的分析<sup>[2]</sup>, 2010 年, 研究者们获得了对完整的 26S 蛋白酶体复合物亚纳米级别分辨率的电镜结构分析结果<sup>[3]</sup>. 在过去的几年里, 多个研究组的一系列文章逐步揭示了酵母和人的 19S 调节颗粒以及 26S 蛋白酶体全酶的三维结构<sup>[4-9]</sup>, 包括初期报

道的 ATP 处于饱和状态下蛋白酶体的结构<sup>[4-7]</sup>和最新报道的与底物或缓慢水解的 ATP 类似物(ATP $\gamma$ S)结合时蛋白酶体的三维结构<sup>[8-9]</sup>. 这些结构分析结果显示, 具有 ATP $\gamma$ S 结合和底物结合的 26S 蛋白酶体的三维结构与只有 ATP 结合但无底物结合的蛋白酶体构象相比, 存在一些有趣的差别. 蛋白酶体的这两组构象可能代表的是蛋白酶体两种不同的状态: 与 ATP 结合但无底物的蛋白酶体处于非活化状态; 而与 ATP $\gamma$ S 结合或与底物结合的蛋白酶体处于激活状态<sup>[8-9]</sup>.

目前对蛋白酶体结构的研究结果表明, 蛋白酶体复合物即 26S 蛋白酶体是由 1 个 20S 核心颗粒(CP)和 2 个 19S 调节颗粒(RP)组成, 是细胞内最常见的蛋白酶体形式. 20S 核心颗粒使得蛋白酶体具有蛋白水解活性, 19S 调节颗粒则能识别带有泛素化标签的蛋白. 20S 核心颗粒是由 4 个堆积在一起的环组成的桶状结构, 核心中空, 形成一个空腔. 两种不同的亚基即  $\alpha$  亚基和  $\beta$  亚基共同组成这个

\* 国家科技重大专项重大新药创制项目(2014ZX09301306-003)资助.

\*\* 通讯联系人.

Tel: 021-50272789, E-mail: xuanliu@simm.ac.cn

收稿日期: 2015-09-02, 接受日期: 2015-11-20

桶状结构<sup>[10]</sup>。在真核细胞中, 外围的两个环各由 7 种不同的  $\alpha$  亚基组成, 内部的两个环由 7 种不同的  $\beta$  亚基组成。其中 3 种  $\beta$  亚基为活性亚基, 具有特异性肽切割位点,  $\beta 1$  亚基具有半胱天冬酶样 (caspase-like, C-L) 活性, 倾向于在酸性残基后裂解底物,  $\beta 2$  亚基具有胰蛋白酶样 (trypsin-like, T-L) 活性, 倾向于在碱性残基后裂解底物。  $\beta 5$  亚基具有糜蛋白酶样 (chymotrypsin-like, CT-L) 活性, 倾向于在疏水性残基后裂解底物<sup>[11]</sup>。此外, 高等真核生物还能表达另外三种活性亚基: Lmp2( $\beta 1i$ )、Lmp7( $\beta 2i$ )和 MECL-1( $\beta 5i$ ), 这三种亚基都是由细胞因子诱导表达的, 也被称为免疫型亚基。这三种免疫型亚基和  $\beta$  亚基是同源蛋白, Lmp2、Lmp7 和 MECL-1 可分别替代  $\beta 1$ 、 $\beta 2$  和  $\beta 5$  组装到 20S 核心颗粒中从而构成免疫蛋白酶体, 免疫蛋白酶体在抗原提呈、炎症反应等方面发挥着重要作用<sup>[12]</sup>。

$\beta 2i$ 、 $\beta 5i$  和对应的  $\beta 2$ 、 $\beta 5$  保持相同的水解特异性, 但  $\beta 1i$  具有糜蛋白酶样活性, 因此免疫蛋白酶体能增强糜蛋白酶样活性但降低了半胱天冬酶样活性<sup>[13]</sup>。  $\beta 5t$  是最新发现的蛋白酶体活性亚基, 但它只存在于胸腺中, 并且当它组装进蛋白酶体后会导致糜蛋白酶样活性降低<sup>[14]</sup>。这些具有水解活性的  $\beta$  亚基组装成完整的蛋白酶体后, 由于进入这些水解活性位点的通道很窄, 蛋白在不发生去折叠的情况下无法接触到活性位点, 因此不会对细胞内正常的蛋白质产生威胁。核心颗粒水解通道的入口是门控的, 核心颗粒处于游离状态时入口通常是关闭的, 当有调节蛋白堆积在核心颗粒上时才能激活核心颗粒, 使入口打开<sup>[15-16]</sup>。目前发现细胞内有三种或四种不同的调节蛋白能激活 20S 核心颗粒<sup>[17]</sup>。蛋白酶体复合物的结构如图 1 所示。

19S 调节颗粒是蛋白酶体最主要的调节蛋白。19S 调节颗粒又称为 PA70, 位于 20S 核心复合物的一侧或者两侧, 由 19 个亚基组成盖子和基底两部分<sup>[10]</sup>, 这些亚基可分为 ATPase 类亚基 Rpt (regulatory particle triple-A protein, Rpt1~6) 和非 ATPase 类亚基 Rpn (regulatory particle non-ATPase protein, Rpn1~13) 两大类。基底可以与 20S 核心颗粒上的  $\alpha$  环直接结合, 由 10 个蛋白质成员构成, 分别为 Rpt1~6 和 Rpn1、Rpn2、Rpn10、Rpn13。其中, Rpt1~6 为 AAA+ 蛋白超家族 (ATPases associated with various cellular activities superfamily) 成员, 按 Rpt1/Rpt2/Rpt6/Rpt3/Rpt4/Rpt5

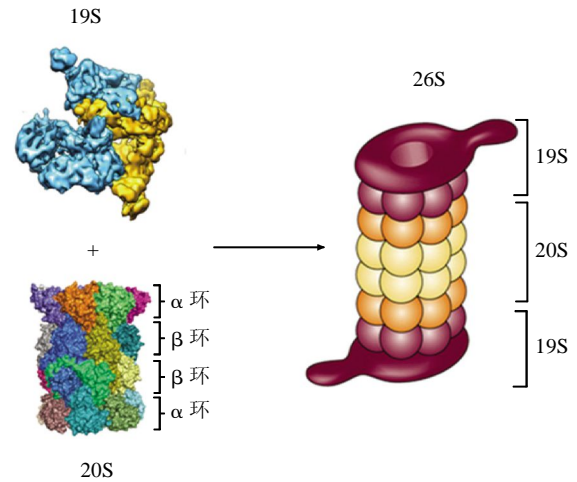


Fig. 1 Structure of the proteasome complexes

图 1 蛋白酶体复合物的结构

两个 19S 调节颗粒在 20S 核心颗粒的两端结合组成 26S 蛋白酶体复合物。19S 调节颗粒由盖子(黄色)和基底(蓝色)两部分构成。20S 核心颗粒由 4 个堆积的环组成, 它们以  $\alpha\beta\beta\alpha$  的顺序排列, 外侧的两个环由 7 个不同的  $\alpha$  亚基构成, 内侧的两个环由 7 个不同的  $\beta$  亚基构成, 其中有 3 个亚基分别具有半胱天冬酶样活性( $\beta 1$ )、胰蛋白酶样活性( $\beta 2$ )和糜蛋白酶样活性( $\beta 5$ )。

的顺序排列形成一个六聚体环<sup>[3]</sup>。结构上, 这 6 个 Rpt 亚基都含有 aromatic-hydrophobic-Gly 环, 在靠近氨基酸端都有延伸的  $\alpha$  螺旋, 随后是靠近 C 端的 OB (oligonucleotide- and oligosaccharide-binding) 和 AAA+ 结构域<sup>[2]</sup>, 这两个结构域分别形成环状结构<sup>[4-6]</sup>。AAA+ 结构域含有水解 ATP 以及结合到核心颗粒的元件, ATP 酶活性的区域位于大 AAA+ 域和小 AAA+ 域之间; OB 结构域形成的环靠着 AAA+ 结构域相对的另一面<sup>[5,7]</sup>。最后 N 端的  $\alpha$  螺旋与相邻的 ATP 酶亚基形成蜷曲螺旋, 从而使得蛋白酶体向外突起  $\alpha$  螺旋线圈。其中 3 个亚基 Rpt2、Rpt3 和 Rpt5 的 C 端尾巴插入到核心颗粒表面的空腔中以打开进入降解通道的入口<sup>[4,7]</sup>。这 3 个亚基的 C 端都含有 HbYX 基序, 其特征是含有 3 个氨基酸残基: 疏水性氨基酸残基、酪氨酸和可变的 C 端残基<sup>[18]</sup>。打开门控通道最可能的机制是插入的 HbYX 基序使  $\alpha$  环的氨基酸残基移位, 导致  $\alpha$  亚基 N 端构象发生改变, 从而打开入口。同时, 根据细胞内不同的环境 Rpt1~6 可发生重排。在无底物的情况下, AAA+ 域呈螺旋状排列, 因此在环

的最高和最低的亚基之间会存在大幅度的偏移, 但该偏移被 Rpt6 桥连, 从而将环关闭<sup>[4, 7]</sup>. 在结合 ATP $\gamma$ S 的状态下, 整个螺旋环翻转了一半, 同时 Rpt5 取代 Rpt6 将整个环连接在一起, 以阻止与 ATP 结合<sup>[9]</sup>. 当和底物结合后, 这 6 个亚基在同一个平面进行排列, 但呈不同的角度倾斜, 从而使 aromatic-hydrophobic-Gly 环呈螺旋状排列<sup>[8]</sup>. Rpn10 和 Rpn13 作为泛素的受体发挥作用. 盖子由 9 个非 ATPase 类亚基构成, 分别为 Rpn3、Rpn5~9、Rpn11、Rpn12 和 Rpn15. Rpn3、Rpn5、Rpn6、Rpn7、Rpn9 和 Rpn12 含有 PCI 结构域<sup>[17]</sup>, Rpn8 和 Rpn11 则含有 Mpn(Mpr1-Pad1-N-terminal) 结构域<sup>[18-20]</sup>, 其中 Rpn11 具有去泛素化酶活性位点, 紧靠由 ATPase 类亚基组成的环, Rpn8 作为 Rpn11 的辅助蛋白发挥作用. Rpn8 和 Rpn11 构成的二元复合物是一种去泛素化酶 (deubiquitinase, DUB), 它的活性有利于泛素化的蛋白酶体底物降解<sup>[21]</sup>.

除了 19S 调解颗粒, 细胞内的其他蛋白酶体调节蛋白还有 Blm10/PA200 和 PA28 等. 19S 调节颗粒的功能是识别泛素化的蛋白并水解 ATP 将蛋白去折叠, 从而将靶蛋白转运到核心颗粒. 与 19S 调节颗粒不同, Blm10/PA200 和 PA28 的作用不依赖于水解 ATP 和识别泛素化降解蛋白<sup>[17]</sup>. Blm10/PA200 在 20S 核心颗粒成熟的最后阶段结合到 20S 核心上, Blm10 的结合有助于 20S 核心颗粒的成熟. Blm10 的三级结构中有一个特殊的螺旋管结构, 由一组重复的 HEAT 序列构成<sup>[16]</sup>, 这个重复序列有助于其与 20S 的  $\alpha$  环广泛接触. 与 19S 中的 3 个 Rpt 亚基类似, Blm10 的 C 端含有 HbYX 基序, Blm10 C 端衍生出来的七聚体多肽能够插入 20S $\alpha$  环中活化核心颗粒<sup>[16]</sup>. Blm10 插入 20S 内的结合口袋倒数第二个氨基酸是酪氨酸, 此酪氨酸能和结合口袋内的 Gly19 形成氢键, 这导致 Pro17 发生位移, 随后使得  $\alpha$  亚基 N 端的构象发生改变, 这些变化最终进一步稳定门控通道打开的状态<sup>[21]</sup>. 当 Blm10 C 端的倒数第二个氨基酸酪氨酸被丙氨酸取代后, 20S 核心颗粒将不能被 Blm10 活化, 而野生型的 Blm10 也不能提高 20S 的突变型(门处于开放状态)的水解活性, 这都表明 Blm10 将 C 端序列插入 20S 中打开入口从而激活 20S 核心颗粒<sup>[22]</sup>. 研究表明, Blm10 可能在维持线粒体内稳态、染色体稳定性、DNA 以及氧化损伤后修复等方面发挥着作

用<sup>[23-24]</sup>. PA28 是另外一种 20S 核心颗粒的激活剂, 在哺乳动物细胞中它有三种不同的亚型即 PA28 $\alpha$ 、PA28 $\beta$ 、PA28 $\gamma$ <sup>[21]</sup>. 这三种亚型可以组成两种具有不同定位、诱导和活化特性的调节蛋白. 第一种是 PA28 $\alpha$  和 PA28 $\beta$  形成的异源七聚体环, 可结合在核心颗粒的一端. 由于这两种亚基都可通过干扰素  $\gamma$  诱导产生, 提示它们可能在 MHC I 类介导的抗原提呈中发挥潜在的作用. 第二种是 PA28 的第三种亚型 PA28 $\gamma$  形成的同源七聚体, 位于细胞核中, PA28 $\gamma$  能促进特定不依赖于 ATP 和泛素化小的调节蛋白如 p21 和 SRC-3 的降解<sup>[25]</sup>. 与 19S 和 Blm10 不同, PA28 蛋白不含有 HbYX 基序, PA28 是利用自身内部的环与 20S 的  $\alpha$  亚基相连, 并将 C 端的 7 个氨基酸残基全插入核心颗粒中从而打开核心颗粒入口<sup>[21]</sup>. VCP(valosin-containing protein)可能是细胞内的另外一种蛋白酶体的激活剂, VCP 参与细胞周期调控、有丝分裂后的膜融合以及内质网相关降解(ERAD). 近期的研究表明 VCP 可能在泛素-蛋白酶体系统也发挥着重要作用, 通过激活 20S 核心颗粒来维持细胞内蛋白质稳定<sup>[26-27]</sup>.

## 2 蛋白酶体的功能

蛋白酶体降解蛋白的功能通过泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)来实现. UPS 由泛素(ubiquitin, Ub)、泛素活化酶(ubiquitin activating enzyme, E1)、泛素结合酶(ubiquitin conjugating enzyme, E2)、泛素连接酶(ubiquitin protein ligase, E3)、蛋白酶体构成. 泛素有 76 个氨基酸残基, 分子质量约 8.5 ku<sup>[28]</sup>, 属于热休克蛋白 70(HSP70)家族. 泛素分子的功能位点为 C 端的甘氨酸残基和 7 个(6、11、27、29、33、48 和 63 位点)赖氨酸残基. 甘氨酸残基上的羧基通过肽键共价连接到靶蛋白的赖氨酸残基上, 从而形成被蛋白酶体降解的识别信号, 而多聚泛素链则是通过泛素 7 个位点赖氨酸残基的任一位点与其他泛素 C 端的甘氨酸相连形成的. 近期研究表明, 不同的赖氨酸位点介导的多泛素链可能通过其特异的构象特性和与靶点受体的结合方式介导不同的信号, 发挥不同的功能. 例如, 虽然最常见的泛素链连接位点是 48 位赖氨酸, 细胞内也存在 11 位赖氨酸连接的泛素链, 而且 11 位赖氨酸连接的泛素链水平在有丝分裂的后期明显增加, 提示 11 位赖氨酸位点连接的泛素链可能参与细胞周期调控<sup>[29]</sup>. Castañeda 等<sup>[30]</sup>

近期发表了 11 位赖氨酸位点连接的泛素链 K11-Ub2 的结构, 他们的结果表明 11 位赖氨酸位点连接的泛素链构象与 48 位或 63 位赖氨酸位点连接的泛素链构象有明显差异, 与受体蛋白的结合也有其特殊性。

底物蛋白的泛素化过程是一个三酶级联反应。该反应中, 泛素活化酶 E1 先水解 ATP 并将 1 个泛素分子腺苷酸化。随后, 泛素被转移到 E1 活性中心的半胱氨酸残基上激活泛素, 并伴随着第二个泛素分子的腺苷酸化; 被激活的泛素随之被转移到泛素结合酶 E2 的半胱氨酸残基上<sup>[31]</sup>; 最后, E2 和一些种类不同的泛素连接酶 E3 共同识别靶蛋白, 将活化的泛素连接到靶蛋白的赖氨酸残基上。靶蛋白上需要连接上至少 4 个泛素单体分子(以多泛素链形式)后才能被蛋白酶体识别并降解<sup>[28]</sup>。此外, 体外实验表明仅仅泛素化还不足以使靶蛋白降解, 靶蛋白还必需含有非结构化的区域 (unstructured region)即去折叠的区域才能使蛋白酶体在此区域启动降解<sup>[19]</sup>。当底物连接上泛素化后, 底物易于发生去折叠, 但当有配体和底物结合从而稳定底物结构时, 即便泛素化后的底物蛋白也难以被蛋白酶体降解<sup>[32]</sup>。泛素连接酶 E3 在泛素化过程中具有关键作用, 因为它能选择性识别靶蛋白, 因此, E3 使得 UPS 这一系统具有了底物特异性。根据 E3 所识别的底物的结构和类别, 可以将其划分 6 个不同的亚类: E3 $\alpha$ 、HECT - 主要蛋白质 (HECT-domain)、APC、SCF 复合物、指环蛋白质 (RING finger protein)、pVHL<sup>[33-35]</sup>。

26S 蛋白酶体主要通过 Rpn10 和 Rpn13 这两个内在的泛素受体来识别泛素化的靶蛋白, 并通过具有去泛素化酶活性位点的 Rpn11 将多泛素链切除, 协助 20S 核心亚基降解靶蛋白, 据报道, Rpn11 失活能抑制蛋白酶体降解底物<sup>[21]</sup>。当蛋白酶体降解过程开始后, 蛋白酶体沿着底物的多肽链运动, 通过水解 ATP 获得能量, 有序地将蛋白降解成小的多肽。在少数情况下, 蛋白酶体可以只降解靶蛋白的部分亚基来重塑靶蛋白, 例如, 根据上游信号, 只除去具有抑制作用的结构域或相反只除去具有激活作用的结构域<sup>[36]</sup>。此外, 蛋白酶体可以根据细胞所处的不同环境而对其水解活性进行微调<sup>[19]</sup>。

### 3 转录水平的蛋白酶体调控

正常情况下, 细胞内蛋白酶体的含量是充足

的, 但是在蛋白毒性压力 (proteotoxic stress) 或者蛋白酶体活性受到抑制的情况下, 为了尽快去除细胞不需要的蛋白, 真核细胞可通过上调蛋白酶体基因的转录来增加蛋白酶体的表达, 这一过程中蛋白酶体的所有基因的转录往往是同步上调的。

在酿酒酵母 (*S. cerevisiae*) 中, 转录水平的蛋白酶体调控研究得比较清楚。蛋白酶体亚基的适应性表达需要转录因子 Rpn4 结合到蛋白酶体基因启动子上的 PACE (proteasome associated control elements)<sup>[37]</sup>, Rpn4 是一个含有 C2H2 型锌指结构的转录因子。Rpn4 的转录活性是通过负反馈环路来调节的, 正常情况下, Rpn4 是一类寿命很短的蛋白, 半衰期小于 2 min<sup>[38]</sup>, 它可通过依赖和不依赖于泛素化的途径被蛋白酶体降解。当蛋白酶体的活性受到抑制时 Rpn4 的降解被延迟, 半衰期可延长到 16 min, 这使得 Rpn4 的转录活性提高从而增加蛋白酶体亚基表达。参与转录水平蛋白酶体调控的转录因子还有 Nrf1 (nuclear factor erythroid derived 2-related factors 1) 和 Nrf2。有研究表明, 用蛋白酶体抑制剂短期处理哺乳动物细胞后, 转录因子 Nrf1 参与调控蛋白酶体的基因转录, 上调蛋白酶体亚基的表达, 在应激状态下 Nrf2 也参与到转录水平的蛋白酶体调控。Nrf1 和 Nrf2 都含有碱性亮氨酸拉链结构, 属于 CNC (Cap'n'Collar) 转录因子家族<sup>[39]</sup>, 都能识别 ARE (antioxidant response element) 这一常见的启动子元件<sup>[40]</sup>。Nrf1 和 Nrf2 位于细胞内不同的位置, Nrf1 位于内质网膜上; Nrf2 则位于细胞质中, 非诱导条件下位于线粒体中。与 Rpn4 类似, Nrf1 和 Nrf2 的转录活性也是通过负反馈环路来调节。在蠕虫中, Nrf1/2 的同源蛋白 SKN-1 参与转录水平的蛋白酶体调控<sup>[21]</sup>。最近的证据表明, 在生殖缺陷的蠕虫 (glp-1[e2141]) 中, 蛋白酶体的调控不依赖于 SKN-1, 但与 FoXO 转录因子 DAF-16 有关。生殖缺陷蠕虫的蛋白酶体含量增加, 但将 DAF-16 敲除, 蛋白酶体含量不再升高<sup>[41]</sup>。此外, 据报道 STAT3 的磷酸化也能影响蛋白酶体的亚基特别是  $\beta$  亚基的表达。敲除 STAT3 或者抑制其磷酸化均能使蛋白酶体  $\beta$  亚基的表达量下降, 蛋白酶体的活性也受到抑制<sup>[42]</sup>。

### 4 蛋白酶体的翻译后修饰

大量的研究表明, 包括蛋白酶体的调节蛋白 PA28、Blm10 在内的几乎所有蛋白酶体的亚基都

可能被磷酸化。不同激酶介导的蛋白酶体亚基的磷酸化可以激活也可以抑制蛋白酶体的活性。例如, 蛋白激酶 A(PKA)、钙离子 / 钙调素依赖性蛋白激酶 II  $\alpha$ (CaMK II  $\alpha$ )所介导的磷酸化能够激活蛋白酶体的活性<sup>[43]</sup>, 而通过 p38 MAPK 磷酸化的 Rpn2 却抑制了蛋白酶体的活性<sup>[44]</sup>。此外, 乙酰化、肉豆蔻酰化、泛素化、氧连接 N-乙酰葡萄糖胺(O-linked N-acetylglucosamine, O-GlcNAc)糖基化、谷胱甘肽化和氧化修饰的蛋白酶体的亚基也可以被检测到。其中, 氧连接 N-乙酰葡萄糖胺糖基化和氧化使得蛋白酶体失活<sup>[45]</sup>, Rpt2 的肉豆蔻酰化影响蛋白酶体的定位<sup>[46]</sup>, Rpn10 的单泛素化能够调控底物的招募<sup>[47-48]</sup>, 核心颗粒  $\alpha$  亚基的谷胱甘肽化能够激活孤立的 20S 核心颗粒。总之, 蛋白酶体的翻译后修饰能够根据环境的变化以及细胞的需要对蛋白酶体进行精确的调节。

## 5 蛋白酶体的组装

原核细胞中, 蛋白酶体的调节颗粒通常由相同的单个亚基构成<sup>[49]</sup>, 而且核心颗粒中所有的  $\alpha$  亚基和所有的  $\beta$  亚基也是相同的, 因此原核细胞中调节颗粒、核心颗粒以及蛋白酶体全酶的组装都可以自发完成。相比而言, 真核细胞中的 26S 蛋白酶体的亚基则要复杂得多, 它的组装是一个非常复杂且高度条理化的过程, 为了避免错误组装, 真核细胞需要一系列分子伴侣来协助相关亚基在正确位置组装。

真核细胞 20S 核心颗粒高效正确的组装离不开外在的辅助因子以及蛋白酶体相关亚基特别是  $\beta$  亚基前体的协助。在酵母细胞中, 20S 核心颗粒的组装起始于  $\alpha$  环, 该过程需要两种分子伴侣复合物参与, 分别是蛋白酶体生物合成相关因子 1/2 (proteasome biogenesis-associated 1, Pba1/2)和 Pba3/4, 它们的人源同源蛋白是 PAC1/2 (proteasome assembling chaperone 1/2)和 PAC3/4<sup>[20]</sup>。Pba3/4 首先和  $\alpha$ 5 形成初始复合物, 进而招募周边的  $\alpha$  亚基。Pba1/2 能和  $\alpha$  亚基结合, 防止  $\alpha$  亚基形成二聚体, 产生错配。 $\alpha$  环组装好之后在随后的  $\beta$  环组装中发挥支架作用, 在分子伴侣泛素介导的蛋白质水解蛋白 1(ub-mediated proteolysis protein 1, Ump1)的协助下  $\beta$ 2 亚基会首先结合到  $\alpha$  环上, 与此同时 Pba3/4 从  $\alpha$  环上解离下来, 然后  $\beta$ 3、 $\beta$ 4、 $\beta$ 5、 $\beta$ 6 以及  $\beta$ 1 会依次结合上去, 形成一个中间复合体称

为半蛋白酶体(half-proteasome)。  $\beta$ 7 加入半蛋白酶体后, 其 C 端通过嵌入相对  $\beta$  环的  $\beta$ 1 和  $\beta$ 2 亚基之间促使两个  $\beta$  环组装(即半蛋白酶体的二聚化), 与此同时  $\beta$  亚基合成时 N 端带有的前导肽会被切除, Ump1 和 Pba1/2 也被降解, 成熟的 20S 核心颗粒也就组装完成了<sup>[50]</sup>。  $\beta$  亚基的前体在 20S 核心颗粒的组装中发挥着重要作用。在  $\beta$ 2 和  $\beta$ 7 的 C 端有一段长的附属物, 通过它  $\beta$ 2 和  $\beta$ 7 与相邻的  $\beta$  亚基相互作用。有文献报道, 切除  $\beta$ 7 C 端的整个附属物(含有 19 个氨基酸残基), 将导致特定装配中间体的积聚以及活性位点成熟的缺陷, 如果仅将  $\beta$ 7 嵌入相对  $\beta$  环的一部分截断(含有 15 个氨基酸残基), 将导致  $\beta$ 1 亚基后期酸性水解活性降低<sup>[51]</sup>。

在 20S 核心颗粒中,  $\beta$  环的组装要以  $\alpha$  环为模板。与此不同, 19S 调节颗粒的基底和盖子是两个独立的组装过程, 最后它们通过 Rpn10 连接起来。但和 20S 的组装类似, 19S 的组装也需要分子伴侣的帮助。目前已经发现, Hsm3、Nas2、Nas6 和 Rpn14 这 4 种分子伴侣参与到 19S 核心颗粒中基底的组装, 它们在哺乳动物中的同源蛋白分别是 S5b、p27、癌锚蛋白 /p28 和蛋白酶体关联因子(PAAF1)<sup>[52]</sup>。Hsm3 与 Rpt1-Rpt2-Rpn1 复合体相连形成 Hsm3 模块, Nas6 和 Rpn14 与 Rpt3-Rpt6 复合体相连形成 Rpn14-Nas6 模块以及 Nas2 与 Rpt4-Rpt5 形成的 Nas2 模块<sup>[53]</sup>。Nas2 模块先与 Rpn14-Nas6 模块相结合, Rpn2 和 Rpn13 随后依次加入, 最后 Hsm3 模块整合上组成完整的基底复合体<sup>[53]</sup>。在基底与 20S 核心颗粒的结合过程中, 20S 核心颗粒在分子伴侣的帮助下通过竞争性结合基底使得帮助基底组装的分子伴侣得以释放<sup>[53]</sup>。与 20S 以及 19S 基底的组装过程相比, 目前对 19S 颗粒盖子的组装过程的了解还不够深入。已有研究表明, 盖子的组装过程起始于两个次级复合体的形成: Module1 复合体由 Rpn5、Rpn6、Rpn8、Rpn9 和 Rpn11 构成; lid particle 3 (LP30) 由 Rpn3、Rpn7、Rpn15 组成。Module1 和 LP3 进一步组成 LP2, 最后随着 Rpn12 的加入, 盖子复合体组装完成<sup>[54]</sup>。有文献报道, 酵母细胞中 Hsp90 的失活将导致盖子复合体裂解, 重新活化 Hsp90 或者加入 Hsp90 和 ATP 可使复合体重新装配进蛋白酶体<sup>[55]</sup>。因此, Hsp90 被认为是 19S 盖子组装过程中重要的分子伴侣, 但 Hsp90 在哺乳动物蛋白酶体组装过程中的作用研究得还不够透彻。总结如图 2。

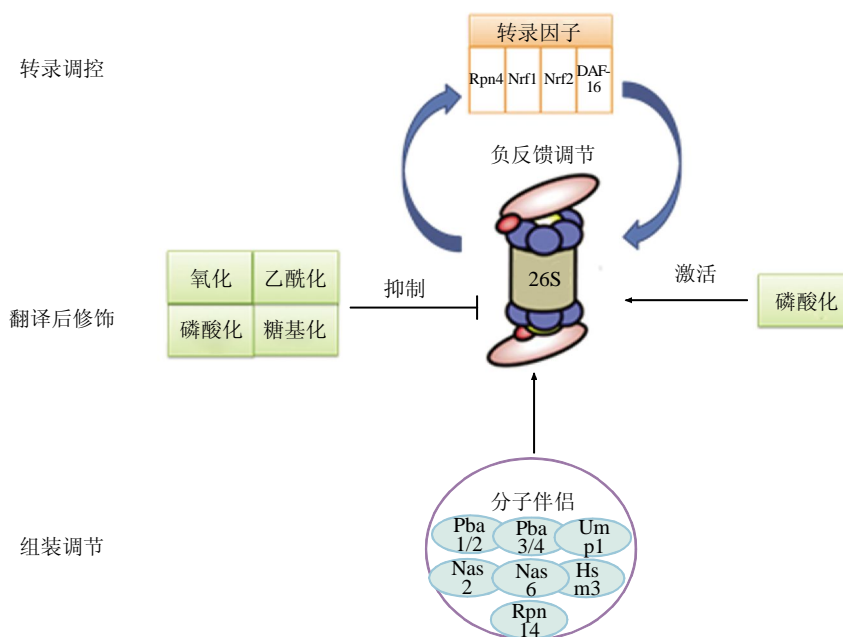


Fig. 2 Regulation mechanism of proteasome activity

图 2 蛋白酶体的调节机制示意图

蛋白酶体的调节主要分为转录调控、翻译后修饰和组装调节。调控蛋白酶体亚基转录表达的转录因子为 Rpn4、Nrf1/2 和 DAF-16 等；蛋白酶体的翻译后修饰可以升高(当被某些特定激酶磷酸化时)或下调(当被氧化、乙酰化、糖基化或某些特定激酶磷酸化时)蛋白酶体的活性，而蛋白酶体活性可以负反馈调节转录表达。当蛋白酶体活性升高时，相关转录因子被快速降解，蛋白酶体各亚基的转录表达下调，而当蛋白酶体活性下调时，降解转录因子的效率降低，蛋白酶体各亚基的转录表达增加。一系列因子参与了蛋白酶体的组装，20S 的各亚基可在 Pba1/2、Pba3/4 和 Ump1 的协助下组装成核心颗粒，19S 的各亚基则在 Hsm3、Nas2、Nas6 和 Rpn14 的协助下组装成调节颗粒。

## 6 蛋白酶体的抑制剂及其抗肿瘤应用

根据化学结构，蛋白酶体抑制剂可分为醛基肽类、硼酸肽类、环氧酮类、乙烯基磺酸类和  $\beta$ -内酯类化合物等，这些化合物都含有两个关键的元件：对蛋白酶体结合口袋具有高亲和力的肽部和抑制具有催化作用的苏氨酸残基的化学基团<sup>[56]</sup>。醛基肽类包括 MG132、MG115 等，这类抑制剂可以迅速进入细胞内，可逆抑制糜蛋白酶样活性，同时也能抑制半胱氨酸和丝氨酸蛋白酶活性<sup>[57]</sup>，但由于这类抑制剂药效基团醛基高反应活性，易被氧化，从而导致稳定性较差，此外这类化合物的选择性也较差。硼酸肽类包括硼替佐米、DFLB 等，具有比醛基肽类更强的抑制作用和更高的选择性，由于其与活性位点结合和解离的速度均较慢，在体内作用时间更长。其中，硼替佐米是第一个由美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗复发的多发性骨髓瘤和套细胞淋巴瘤的蛋白酶抑制剂<sup>[58]</sup>。环氧酮类和

乙烯基磺酸类均是蛋白酶体不可逆抑制剂。其中，环氧酮类能够与蛋白酶体形成吗啉环结构，具有高度选择性，其代表化合物是环氧酶素。乙烯基磺酸类化合物属于一类含有迈克尔反应受体的抑制剂，与蛋白酶体活性位点的苏氨酸共价结合抑制活性<sup>[59]</sup>。由于其容易被放射性碘标记还可以选择性地与  $\beta$  亚基相互作用，所以常用来作为蛋白酶体作用机制研究中活性位点的探针。 $\beta$ -内酯类基本都是从天然产物中提取出来的，链霉菌的代谢产物胞乳素是从自然界分离出来的第一个非肽类蛋白酶体抑制剂，但其本身并没有抑制活性，但它在体内可以裂解转化为乳胞素- $\beta$ -乳酮，与蛋白酶体  $\beta 5$  活性位点共价结合。乳胞素抑制糜蛋白酶样活性最快，而抑制半胱天冬酶样和胰蛋白酶样活性较慢，丝氨酸和酪氨酸蛋白酶活性不受抑制<sup>[60]</sup>。

相比正常的细胞，肿瘤细胞对蛋白酶体抑制剂更敏感，蛋白酶体抑制剂能影响肿瘤细胞的相关信号通路，杀死或抑制肿瘤细胞。因此，蛋白酶体抑

制剂可以用于肿瘤的治疗, 蛋白酶体已经成为开发新型抗肿瘤药物的一个重要靶标. 当蛋白酶体活性受到抑制后, 其相关受体蛋白的降解受到抑制, 继而影响下游信号通路. 例如: 当蛋白酶体活性受到抑制后, 细胞周期素的含量上升, 过度激活周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases), 导致细胞周期紊乱; 肿瘤抑制蛋白 p53 的含量增加, 促进细胞凋亡; 死亡受体 DR4 和 DR5 的含量上升, 从而增强对肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)的敏感性<sup>[61]</sup>; 内源性抑制剂  $\kappa$ B 含量增加, 抑制 NF- $\kappa$ B 活化, 从而抑制细胞增殖; Bcl-2 蛋白家族促凋亡蛋白 Bax、Noxa 等高表达, 促进细胞凋亡<sup>[62]</sup>等. 至目前为止, 已经批准上市的蛋白酶体抑制剂有 2 个即硼替佐米和卡菲佐米, 正在进行临床试验的蛋白酶体抑制剂有 Marizomib、salinosporamide、Delanzomib 等<sup>[56, 63]</sup>.

## 7 总结与展望

蛋白酶体对蛋白的选择性降解在生命过程中发挥着重要作用, 很多疾病的发生发展也直接与之关联. 通过对蛋白酶体降解蛋白质分子机制的深入研究将有助于我们对机体与之有关的生理功能和疾病的认识、治疗, 因此蛋白酶体的研究一直备受关注. 近几十年来的研究表明, 蛋白酶体的活性受到多方面和层次的调控, 提示研究者可以根据不同疾病的发病机制, 以蛋白酶体为靶点制定不同的策略研发新药. 例如, 针对癌症, 研发蛋白酶体抑制剂尤其是选择性较强的抑制剂可以起到很好的治疗效果, 但对于神经退行性疾病和心肌疾病等由于蛋白质稳态失衡引起蛋白质积聚而导致的疾病, 也许可以通过上调蛋白酶体的活性进行治疗, 最近发表的一些文章表明这可能是一种可行的方法<sup>[64]</sup>. 值得注意的是, 对蛋白酶体的研究中目前还有不少问题没有解决. 例如, 蛋白酶体的转录调节是否由某一特殊的转录调节通路调控? 蛋白酶体的组装所涉及的分子伴侣是否已经了解全面? 此外, 蛋白酶体抑制剂用药的安全性还有待进一步研究, 而上调蛋白酶体活性应用于治疗还处于早期阶段. 相信随着对蛋白酶体研究的进一步深入, 这些问题将逐渐获得答案, 研究结果将会为神经退行性疾病、癌症等疾病的治疗提供新思路和新的方法.

## 参 考 文 献

[1] Tomko R J Jr, Hochstrasser M. Order of the proteasomal ATPases

and eukaryotic proteasome assembly. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 2011, **60**(1-2): 13-20

- [2] Zhang F, Wu Z, Zhang P, *et al.* Mechanism of substrate unfolding and translocation by the regulatory particle of the proteasome from *Methanocaldococcus jannaschii*. *Molecular Cell*, 2009, **34** (4): 485-496
- [3] Bohn S, Beck F, Sakata E, *et al.* Structure of the 26S proteasome from *Schizosaccharomyces pombe* at subnanometer resolution. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, **107**(49): 20992-20997
- [4] Lander G C, Estrin E, Matyskiela M E, *et al.* Complete subunit architecture of the proteasome regulatory particle. *Nature*, 2012, **482**(7384): 186-191
- [5] Lasker K, Forster F, Bohn S, *et al.* Molecular architecture of the 26S proteasome holocomplex determined by an integrative approach. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, **109**(5): 1380-1387
- [6] Da Fonseca P C, He J, Morris E P. Molecular model of the human 26S proteasome. *Molecular Cell*, 2012, **46**(1): 54-66
- [7] Beck F, Unverdorben P, Bohn S, *et al.* Near-atomic resolution structural model of the yeast 26S proteasome. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, **109**(37): 14870-14875
- [8] Matyskiela M E, Lander G C, Martin A. Conformational switching of the 26S proteasome enables substrate degradation. *Nature Structural & Molecular Biology*, 2013, **20**(7): 781-788
- [9] Sledz P, Unverdorben P, Beck F, *et al.* Structure of the 26S proteasome with ATP-gammaS bound provides insights into the mechanism of nucleotide-dependent substrate translocation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, **110**(18): 7264-7269
- [10] Harshbarger W, Miller C, Diedrich C, *et al.* Crystal structure of the human 20S proteasome in complex with carfilzomib. *Structure*, 2015, **23**(2): 418-424
- [11] Orłowski R Z, Kuhn D J. Proteasome inhibitors in cancer therapy: lessons from the first decade. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 2008, **14**(6): 1649-1657
- [12] Ferrington D A, Gregerson D S. Immunoproteasomes: structure, function, and antigen presentation. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 2012, **109**: 75-112
- [13] Huber E M, Basler M, Schwab R, *et al.* Immuno- and constitutive proteasome crystal structures reveal differences in substrate and inhibitor specificity. *Cell*, 2012, **148**(4): 727-738
- [14] Nitta T, Murata S, Sasaki K, *et al.* Thymoproteasome shapes immunocompetent repertoire of CD8+ T cells. *Immunity*, 2010, **32**(1): 29-40
- [15] Stadtmueller B M, Hill C P. Proteasome activators. *Molecular Cell*, 2011, **41**(1): 8-19
- [16] Sadre-Bazzaz K, Whitby F G, Robinson H, *et al.* Structure of a Blm10 complex reveals common mechanisms for proteasome binding and gate opening. *Molecular Cell*, 2010, **37**(5): 728-735
- [17] Kish-Trier E, Hill C P. Structural biology of the proteasome. *Annual Review of Biophysics*, 2013, **42**: 29-49
- [18] Forster F, Unverdorben P, Sledz P, *et al.* Unveiling the long-held secrets of the 26S proteasome. *Structure (London, England: 1993)*,

- 2013, **21**(9): 1551–1562
- [19] Bhattacharyya S, Yu H, Mim C, *et al.* Regulated protein turnover: snapshots of the proteasome in action. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2014, **15**(2): 122–133
- [20] Tomko R J Jr, Hochstrasser M. Molecular architecture and assembly of the eukaryotic proteasome. *Annual Review of Biochemistry*, 2013, **82**: 415–445
- [21] Schmidt M, Finley D. Regulation of proteasome activity in health and disease. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2014, **1843**(1): 13–25
- [22] Dange T, Smith D, Noy T, *et al.* Bim10 protein promotes proteasomal substrate turnover by an active gating mechanism. *The Journal of Biological Chemistry*, 2011, **286**(50): 42830–42839
- [23] Doherty K M, Pride L D, Lukose J, *et al.* Loss of a 20S proteasome activator in *Saccharomyces cerevisiae* downregulates genes important for genomic integrity, increases DNA damage, and selectively sensitizes cells to agents with diverse mechanisms of action. *G3*, 2012, **2**(8): 943–959
- [24] Blickwedehl J, Agarwal M, Seong C, *et al.* Role for proteasome activator PA200 and postglutamyl proteasome activity in genomic stability. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(42): 16165–16170
- [25] Li X, Amazil L, Long W, *et al.* Ubiquitin- and ATP-independent proteolytic turnover of p21 by the REGgamma-proteasome pathway. *Molecular Cell*, 2007, **26**(6): 831–842
- [26] Barthelme D, Sauer R T. Bipartite determinants mediate an evolutionarily conserved interaction between Cdc48 and the 20S peptidase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, **110**(9): 3327–3332
- [27] Barthelme D, Sauer R T. Identification of the Cdc48\*20S proteasome as an ancient AAA+ proteolytic machine. *Science*, 2012, **337**(6096): 843–846
- [28] Komander D, Rape M. The ubiquitin code. *Annual Review of Biochemistry*, 2012, **81**: 203–229
- [29] Bremm A, Komander D. Emerging roles for Lys11-linked polyubiquitin in cellular regulation. *Trends in Biochemical Sciences*, 2011, **36**(7): 355–363
- [30] Castañeda C A, Kashyap T R, Nakasone M A, *et al.* Unique structural, dynamical, and functional properties of k11-linked polyubiquitin chains. *Structure*, 2013, **21**(7): 1168–1181
- [31] Banka P A, Behera A P, Sarkar S, *et al.* RING E3-catalyzed E2 self-ubiquitination attenuates the activity of ube2E ubiquitin-conjugating enzymes. *Journal of Molecular Biology*, 2015, **427**(13): 2290–2304
- [32] Prakash S, Tian L, Ratliff K S, *et al.* An unstructured initiation site is required for efficient proteasome-mediated degradation. *Nature Structural & Molecular Biology*, 2004, **11**(9): 830–837
- [33] Ciechanover A, Orian A, Schwartz A L. Ubiquitin-mediated proteolysis: biological regulation *via* destruction. *BioEssays: News and Reviews in Molecular, Cellular and Developmental Biology*, 2000, **22**(5): 442–451
- [34] Ambrozkiwicz M C, Kawabe H. HECT-type E3 ubiquitin ligases in nerve cell development and synapse physiology. *FEBS Letters*, 2015, **589**(14): 1635–1643
- [35] Pfoh R, Lacadao I K, Saridakis V. Deubiquitinases and the new therapeutic opportunities offered to cancer. *Endocrine-Related Cancer*, 2015, **22**(1): T35–54
- [36] Wilson M D, Harreman M, Taschner M, *et al.* Proteasome-mediated processing of Def1, a critical step in the cellular response to transcription stress. *Cell*, 2013, **154**(5): 983–995
- [37] Karpov D S, Spasskaya D S, Tutyaeva V V, *et al.* Proteasome inhibition enhances resistance to DNA damage *via* upregulation of Rpn4-dependent DNA repair genes. *FEBS Letters*, 2013, **587**(18): 3108–3114
- [38] Ha S W, Ju D, Xie Y. Nuclear import factor Srp1 and its associated protein Sts1 couple ribosome-bound nascent polypeptides to proteasomes for cotranslational degradation. *The Journal of Biological Chemistry*, 2014, **289**(5): 2701–2710
- [39] Sykiotis G P, Bohmann D. Stress-activated cap'n'collar transcription factors in aging and human disease. *Science Signaling*, 2010, **3**(112): re3
- [40] Tsujita T, Peirce V, Baird L, *et al.* Transcription factor Nrf1 negatively regulates the cystine/glutamate transporter and lipid-metabolizing enzymes. *Molecular and Cellular Biology*, 2014, **34**(20): 3800–3816
- [41] Vilchez D, Morante I, Liu Z, *et al.* RPN-6 determines *C. elegans* longevity under proteotoxic stress conditions. *Nature*, 2012, **489**(7415): 263–268
- [42] Vangala J R, Dudem S, Jain N, *et al.* Regulation of PSMB5 protein and beta subunits of mammalian proteasome by constitutively activated signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3): potential role in bortezomib-mediated anticancer therapy. *The Journal of Biological Chemistry*, 2014, **289**(18): 12612–12622
- [43] Djakovic S N, Marquez-Lona E M, Jakawich S K, *et al.* Phosphorylation of Rpt6 regulates synaptic strength in hippocampal neurons. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 2012, **32**(15): 5126–5131
- [44] Lee S H, Park Y, Yoon S K, *et al.* Osmotic stress inhibits proteasome by p38 MAPK-dependent phosphorylation. *The Journal of Biological Chemistry*, 2010, **285**(53): 41280–41289
- [45] Wang X, Yen J, Kaiser P, *et al.* Regulation of the 26S proteasome complex during oxidative stress. *Science Signaling*, 2010, **3**(151): ra88
- [46] Kimura A, Kato Y, Hirano H. N-myristoylation of the Rpt2 subunit regulates intracellular localization of the yeast 26S proteasome. *Biochemistry*, 2012, **51**(44): 8856–8866
- [47] Isasa M, Katz E J, Kim W, *et al.* Monoubiquitination of RPN10 regulates substrate recruitment to the proteasome. *Molecular Cell*, 2010, **38**(5): 733–745
- [48] Lipinszki Z, Kovacs L, Deak P, *et al.* Ubiquitylation of *Drosophila* p54/Rpn10/S5a regulates its interaction with the UBA-UBL polyubiquitin receptors. *Biochemistry*, 2012, **51**(12): 2461–2470
- [49] Wang F, Mei Z, Qi Y, *et al.* Structure and mechanism of the hexameric Meca-ClpC molecular machine. *Nature*, 2011, **471**(7338): 331–335
- [50] Hirano Y, Hayashi H, Iemura S, *et al.* Cooperation of multiple chaperones required for the assembly of mammalian 20S



- proteasomes. *Molecular Cell*, 2006, **24**(6): 977–984
- [51] Kunjappu M J, Hochstrasser M. Assembly of the 20S proteasome. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2014, **1843**(1): 2–12
- [52] Wang F, Shi Y. Progress in structural biology of 26S proteasome. *Scientia Sinica Vitae*, 2014, **44**(10): 965–974
- [53] Le Tallec B, Barrault M B, Guerois R, *et al.* Hsm3/S5b participates in the assembly pathway of the 19S regulatory particle of the proteasome. *Molecular Cell*, 2009, **33**(3): 389–399
- [54] Sharon M, Taverner T, Ambroggio X I, *et al.* Structural organization of the 19S proteasome lid: insights from MS of intact complexes. *PLoS Biology*, 2006, **4**(8): e267
- [55] Imai J, Maruya M, Yashiroda H, *et al.* The molecular chaperone Hsp90 plays a role in the assembly and maintenance of the 26S proteasome. *The EMBO Journal*, 2003, **22**(14): 3557–3567
- [56] Metcalf R, Scott L M, Daniel K G, *et al.* Proteasome inhibitor patents (2010 - present). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 2014, **24**(4): 369–382
- [57] Sutovsky P, Manandhar G, Laurincik J, *et al.* Expression and proteasomal degradation of the major vault protein (MVP) in mammalian oocytes and zygotes. *Reproduction*, 2005, **129** (3): 269–282
- [58] Dou Q P, Zonder J A. Overview of proteasome inhibitor-based anti-cancer therapies: perspective on bortezomib and second generation proteasome inhibitors versus future generation inhibitors of ubiquitin-proteasome system. *Current Cancer Drug Targets*, 2014, **14**(6): 517–536
- [59] Pevzner Y, Metcalf R, Kantor M, *et al.* Recent advances in proteasome inhibitor discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 2013, **8**(5): 537–568
- [60] Fenteany G, Standaert R F, Lane W S, *et al.* Inhibition of proteasome activities and subunit-specific amino-terminal threonine modification by lactacystin. *Science*, 1995, **268** (5211): 726–731
- [61] Doi K, Li R, Sung S S, *et al.* Discovery of marinopyrrole A (maritoclax) as a selective Mcl-1 antagonist that overcomes ABT-737 resistance by binding to and targeting Mcl-1 for proteasomal degradation. *The Journal of Biological Chemistry*, 2012, **287**(13): 10224–10235
- [62] Xu G W, Toth J I, Da Silva S R, *et al.* Mutations in UBA3 confer resistance to the NEDD8-activating enzyme inhibitor MLN4924 in human leukemic cells. *PloS One*, 2014, **9**(4): e93530
- [63] Zhang J, Wu P, Hu Y. Clinical and marketed proteasome inhibitors for cancer treatment. *Current Medicinal Chemistry*, 2013, **20**(20): 2537–2551
- [64] Li J, Horak K M, Su H, *et al.* Enhancement of proteasomal function protects against cardiac proteinopathy and ischemia/reperfusion injury in mice. *The Journal of Clinical Investigation*, 2011, **121**(9): 3689–3700

## Progress in Study of Clarifying The Structure and The Mechanisms That Regulate The Activity of The Proteasome\*

SUN Peng, LIU Miao, FENG Li-Xing, LIU Xuan\*\*

(Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China)

**Abstract** Proteasome is responsible for degradation of majority of the intracellular proteome and it could regulate almost all of the fundamental biological processes. Dysfunction of the proteolytic activity of the proteasome is associated with lots of diseases. Recently, several research groups have made important progress in clarifying high-resolution structure and regulating mechanisms of the proteasome. In this review, we focus on the structure of the proteasome and the mechanisms that regulate activity of the proteasome including transcriptional regulation, post-translational modification and assembly of subunits. These new findings in proteasome study will shed new light on development of new drugs for treatment of diseases related to dysfunction of the proteasome. An introduction of available proteasome inhibitors is also included in the present review.

**Key words** proteasome, structure, transcriptional regulation, post-translational modification, subunit assembly

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2015.0178

---

\* This work was supported by a grant from the Chinese National Science & Technology Major Project “Key New Drug Creation and Manufacturing Program” (2014ZX09301-306-003).

\*\*Corresponding author.

Tel: 86-21-50272789, E-mail: xuanliu@simm.ac.cn

Received: September 2, 2015 Accepted: November 20, 2015