



动植物中 COP1 泛素连接酶介导的信号转导与蛋白质稳态调控*

周 璐 饶 枫**

(南方科技大学生命科学学院, 深圳 518055)

摘要 COP1 E3 泛素连接酶最初是在植物中作为光形态建成的关键抑制因子被发现和广泛研究的, 是植物生长发育和环境适应过程中的核心“开关”。光受体接收外界环境信号后传递给 COP1, COP1 再靶向调控下游核心转录因子, 从而完成光形态建成等生命过程。在哺乳动物中, 尽管大部分光受体都消失, 但 COP1 仍在代谢调控和肿瘤发生过程中靶向重要的转录因子。通过比较动植物中 COP1 调控过程的异同发现, 哺乳动物中 COP1 所感知的上游信号几乎是未知的, 其中 COP1 结合 CRL4 形成的复合体 E3 泛素连接酶的组装机理调控仍不清楚。植物中光是其主要能量来源和 COP1 的主要上游信号, 而作为动物的主要能量来源, 葡萄糖和相关激素很可能也是动物 COP1 的上游信号。同时, 通过总结医学研究中针对蛋白质泛素化相关过程的丰富靶点和相关药物, 可以为植物 COP1 等 E3 泛素连接酶的研究提供有效工具。COP1 在细胞生命过程调控中至关重要, 其功能和作用机制随着进化而产生多样性, 尚有待继续深入探究。

关键词 COP1, 泛素-蛋白酶体系统, 光形态建成, 糖脂代谢

中图分类号 Q26, R73-37

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0578

通过动植物的趋同和趋异进化比较研究, 往往可以对细胞内作用机制和蛋白质功能的理解更加全面。如关于重要蛋白激酶 MAPKs 的研究主要集中在动物和微生物中, 通过磷酸化级联负责将胞外信号逐级放大。随着在植物中的研究逐渐深入^[1], 最近发现 MAPK 通路还具有 CO₂ 受体的功能^[2]。同磷酸化一样, 泛素化也是信号调控过程中至关重要的一种蛋白质翻译后修饰。泛素化调控过程的“明星蛋白” COP1 (constitutively photomorphogenic 1) 最先在植物中被筛选鉴定并广泛研究^[3-4], 主要受光受体调控, 靶向下游关键转录因子从而调控光暗形态建成 (photomorphogenesis) 等生理过程。

泛素-蛋白酶体系统通过降解蛋白质来调控细胞几乎所有的生命过程, 对机体内蛋白质稳态的维持至关重要。在 E1 泛素活化酶、E2 泛素缀合酶和 E3 泛素连接酶的依次作用下, 靶蛋白被多聚泛素

化修饰 (K48 型等), 继而被 26S 蛋白酶体识别后降解。COP1 就是一种单蛋白型 E3 泛素连接酶, 包括结合 E2 的 RING 结构域、Coil 支架结构域和识别底物的 WD40 结构域 (图 1a, b)。COP1 还可以和 CRL4 泛素连接酶组装形成复合体型 E3。随着在动物中的研究不断深入, COP1 新的功能和作用机制也被发现。近几十年来, 动植物中的研究相辅相成, 也使 COP1 介导的信号网络日渐清晰。

* 国家自然科学基金 (32270831, 91853129), 广东省自然科学基金 (2023A1515012590), 深圳市自然科学基金 (JCYJ20220530114802006), 广东省科学技术厅 (2022A1515010830) 和深圳市政府科技创新委员会 (KQTD20200820113040070) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 0755-88018439, E-mail: raof@sustech.edu.cn

收稿日期: 2022-12-26, 接受日期: 2023-03-14

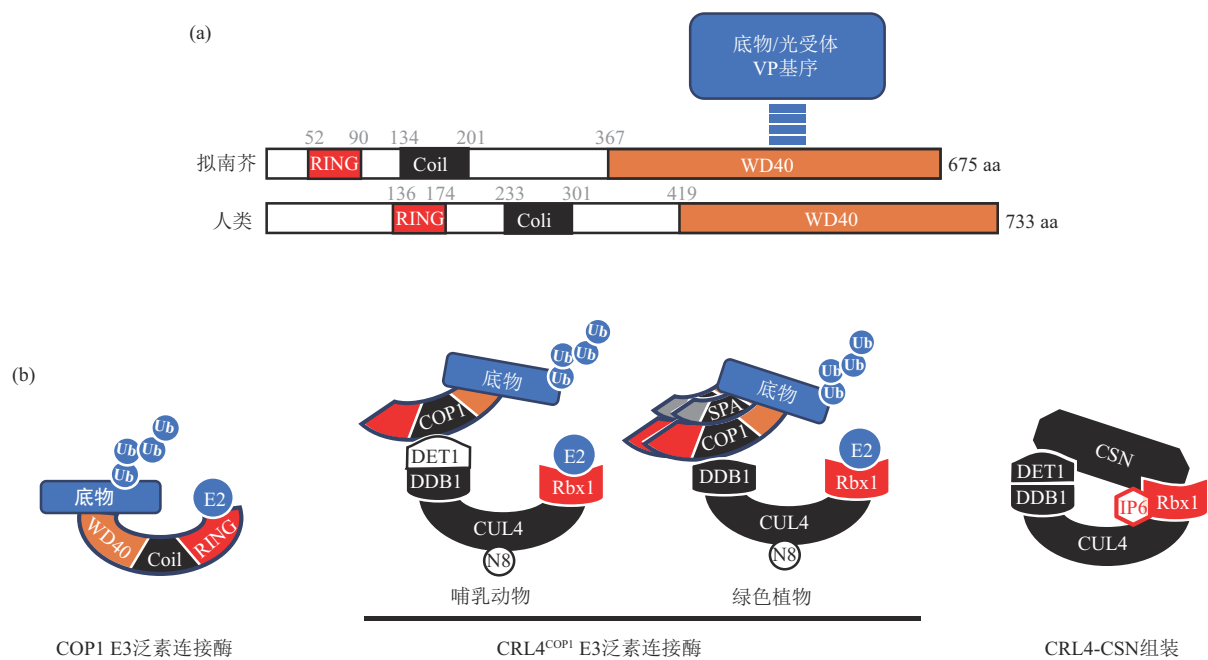


Fig. 1 Structure and assembly (with CRL4) of COP1

图1 COP1的结构与组装

(a) 动植物COP1蛋白结构域比较。蛋白质结构域是根据AlphaFold的结构界定。其WD40结构域负责结合底物与光受体。(b) COP1和相关E3泛素连接酶的组装：COP1单蛋白型E3泛素连接酶、动植物中CRL4^{COP1}复合体型E3酶的组装差异、与CRL4^{COP1}产生位阻效应和竞争关系的CSN-CRL4复合体。

1 植物中光受体通过抑制COP1实现光形态建成的机制

生物生存离不开物质和能量的支持，作为消费者的动物沿着食物链从植物等生产者中获取葡萄糖等物质和能量，而植物则是依赖于光通过光合固碳将二氧化碳和水固定为葡萄糖，从而将光能转化为化学能。绿色植物光合作用完成第一步获取和转换光能离不开叶绿素，叶绿素的^{最大吸收波长}主要位于蓝紫光和红光区，因而这两种光是植物生长发育必需的。

为了合理地争取和利用光资源，植物演化出了一个精密且高效地感知和利用光的分子网络，而光形态建成蛋白 COP1 恰是这个网络中的重要一员。在这个网络中，光受体位于 COP1 的上游，通过感知不同波长的光来激活或抑制 COP1 从而调控下游的转录因子和基因的表达，包括感受蓝光/近紫外

光 UVA 的隐花色素（cryptochrome，CRY）和 ZEITLUPE 家族、感受红光-远红光的光敏色素（phytochrome，PHY），以及感受中短波段紫外光 UVB 的 UVR8（UV resistance locus 8）^[5-8]。除了感受不同光质，这些光受体还能通过不同组合敏锐地感知光强^[9]。近年来光受体感知温度并通过 COP1 介导下游信号传递的机制也被揭示^[4]，包括光敏色素 phyB 协同 ELF3、PIF4 和 HY5 调控 COP1 介导的光温信号冲突的机制^[10]。黑暗下，COP1 主要通过^{在核内靶向} HY5 等光形态建成核心蛋白（含 VP 基序），促进其泛素化降解来实现暗形态建成。而在光下，这些光受体被激活后，通过结合 COP1（与底物竞争），或者减少 COP1 的核内定位等方式，来抑制 COP1 对 HY5 等底物的降解，促进光诱导基因的转录等，来实现复杂的光形态建成过程^[11-15]（图2）。

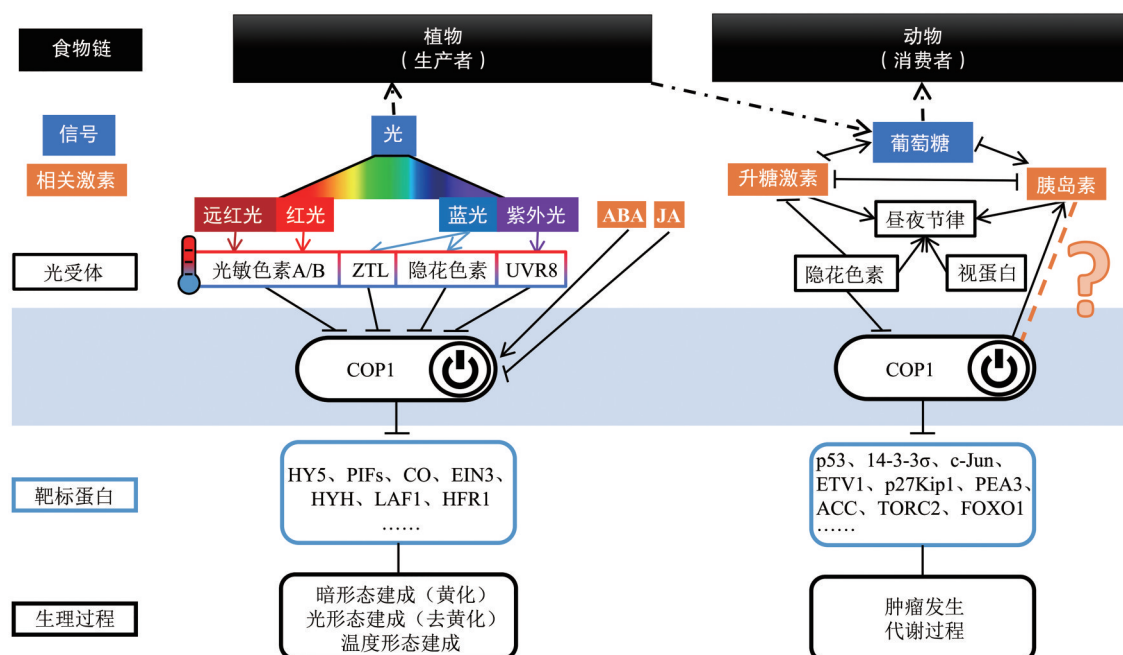


Fig. 2 Similarities and differences of signal pathways mediated by COP1 in animals and plants

图2 动植物中COP1介导的信号通路异同比较

ABA: 脱落酸; JA: 茉莉酸; ZTL: ZEITLUPE; UVR8: 紫外光B受体; COP1: 组成型光形态建成1; HY5: 下胚轴伸长转录因子5; PIFs: 光敏色素互作因子; CO: Constans; EIN3: 乙烯不敏感3; HYH: HY5同源蛋白; LAF1: 长波远红光蛋白1; HFR1: 长胚轴远红光蛋白1; p53: 抑癌蛋白TP53; ETV1: ETS变异体1; p27Kip1: 细胞周期素依赖的蛋白激酶抑制物p27; PEA3: 瘤促活化因子3; ACC: 乙酰辅酶A羧化酶; TORC2: CREB调节转录辅激活因子2; FOXO1: 叉头框蛋白O1。点划线代表食物链中能量传递方向, 实线代表信号传递方向, 尖箭头代表激活促进作用, 平箭头代表抑制作用, 温度计形状代表植物光受体光敏色素A/B、ZTL、隐花色素和UVR8均能感应温度信号。

2 动物中光感知光受体的消失

光质的感知对动物的生存并不是必需的, 尤其是昼伏夜出型 (如小鼠)。分子水平上, 这表现为植物中的光受体在动物中仅存在失去光感知作用的隐花色素 (UVR8的类似蛋白RCC1缺失与COP1互作必须的C端27个氨基酸^[16])。动物对光线的感知需求主要包括光照与黑暗交替的昼夜循环 (目前主要认为依赖于蓝光感知), 以及远离过度光照 (主要为紫外线) 的危害, 并且逐渐进化出复杂的视觉系统。这个系统的核心因子是多种视蛋白 (G蛋白偶联受体), 包括吸收蓝光的视黑素 (melanopsin, OPN4编码)、主要位于视杆细胞中吸收蓝光的视紫红质 (rhodopsin, OPN2编码) 和主要视锥细胞中分别对长波 (红)、中波 (绿) 和短波 (蓝) 光敏感的视锥蛋白 (“三色视觉”的基础) 等, 三者分别存在于视网膜自感光神经节细胞、视杆细胞和视锥细胞中, 即哺乳动物视网膜感光细胞。视蛋白也存在于皮肤的表皮细胞和黑色素细

胞中^[17-19], 以实现黑色素细胞早期对近紫外光UVA的快速响应, 而皮肤中对中短波段紫外光UVB (无法穿透表皮以下) 的响应主要依赖于COP1的关键底物——表皮细胞中p53对UVB诱导的DNA损伤的响应。在UVB的照射下, 表皮细胞COP1蛋白水平尤其是核内含量显著下降, 从而促进了p53的稳定^[20]。皮肤细胞中p53介导了UVB刺激的关键响应, 包括DNA损伤修复机制、黑色素生成和雄性觅食行为等^[21-23], 所以, 动物中COP1同样可以响应UV, 虽然机制尚待阐明。

动物也有CRY。尽管动物的CRY和COP1蛋白在拟南芥、昆虫细胞或果蝇中表达时仍出现部分光响应现象^[24-26], 目前普遍认为其在哺乳动物细胞中并不介导光感知和传递的通路, 而是负责调控昼夜生物钟节律^[27-28]、调节糖类代谢 (糖皮质激素受体和胰高血糖素受体通路) 等^[29-31]。此外, 动物的隐花色素和多种视蛋白虽有VP基序, 但尚未有报道其与COP1蛋白的直接互作。有趣的是, 哺乳动物的CRY可以与COP1竞争DET1, 从而通

过降低底物 c-Jun 与 CRL4 E3 泛素连接酶的结合, 来抑制糖皮质激素受体介导的转录调控, 在维持糖代谢的昼夜节律稳定方面发挥重要功能^[32-33]。由此可见, 哺乳动物中的光受体类型和功能均与植物产生了巨大差异, 与 COP1 形成的调控通路和网络还有待深入研究。

3 动物中营养小分子和激素: COP1 E3 泛素连接酶激活的关键信号?

光是植物活动的核心驱动力, 因而在其蛋白质稳态调控系统中, 以 COP1 为核心的调控网络中, 每一环节都离不开光: a. 下游则主要是促进光形态建成的关键转录因子 HY5 等; b. 其上游主要为光通过各种光受体传递信号; c. COP1 本身发挥光形态建成抑制功能也依赖于黑暗下的核定位和光下光受体激活促进的出核机制^[34]。那么深入了解和总结 COP1 的主要底物和其参与的生理过程, 将有利于推测哺乳动物的 COP1 蛋白上游感知的关键信号。

在哺乳动物中, COP1 蛋白与葡萄糖等营养分子的代谢及昼夜调控过程密不可分, 葡萄糖等营养物质和相关激素可能调控 COP1 激活的信号通路有以下 3 条。

3.1 COP1 靶向的底物和调节的代谢通路大多与糖脂代谢密切相关

目前报道哺乳动物 COP1 的底物主要为参与肿瘤发生/抑制过程的 p53、c-Jun 和 ETV 家族等“明星蛋白”, 以及介导糖脂代谢过程(糖酵解、糖异生和脂肪酸合成)的叉头框蛋白 O1 (FOXO1)、乙酰辅酶 A 羧化酶 (ACC) 等^[15, 35-37]。值得注意的是, 肿瘤发生过程的标志性特征即为代谢重编程, 包括糖酵解(瓦博格效应)和脂肪酸从头合成的增强, 代谢异常引起的高糖、高脂也会促进肿瘤的发生, 因此肿瘤发生与代谢过程密不可分^[38-40]。

人体糖代谢有着显著的昼夜节律性, 且受机体多种激素调控, 其中胰岛素是唯一降血糖激素, 主要在感知血糖升高信号(主要进食引起)后大量分泌, 使血糖恢复到基础水平。而升糖激素包括胰高血糖素、糖皮质激素、肾上腺素、甲状腺激素和生长激素等则在凌晨逐渐分泌, 引起起床时血糖水平的升高。除了进食, 糖原分解和糖异生(主要在肝脏)也是葡萄糖的主要来源, 胰岛素促进糖酵解以及糖原和脂质的合成, 而升糖激素则促进糖异生及糖原和脂肪的分解。最近报道这些激素(胰岛

素、糖皮质激素)对肿瘤迁移和增殖的调控也具有昼夜节律性^[41]。COP1 的 mRNA 和蛋白质水平在肝癌细胞中均受胰岛素诱导上调^[42], 而 CRL4^{COP1} E3 酶又能动态感知葡萄糖信号来调控胰岛素的适量分泌, 即低糖下 CRL4^{COP1} 的组装被 CSN (COP9 信号复合体) 抑制, 而在高糖下 CRL4^{COP1} 组装增强, 促进了胰岛素分泌, 继而调节血糖稳定, 这暗示着葡萄糖等代谢物极可能是调节 COP1 的信号^[43]。

3.2 隐花色素通过一条 COP1 介导的通路调节糖代谢的激素调控

哺乳动物的 CRY 并不感光, CRY 调节生物钟的功能主要依赖于与 CLOCK-BMAL1 异二聚体形成的负反馈, 人的 CRY 在清早, 即升糖激素高分泌时的表达最高, 发挥抑制胰高血糖素诱导的糖异生和糖皮质激素受体的转录调控的作用^[29, 32-33], 在肥胖小鼠模型的肝脏中隐花色素过表达可以降低血糖^[30]。如前所述, CRY-COP1 轴调控在动物中并未丢失, 在敲低 COP1 的情况下, 过表达 *Cry1*/*Cry2* 均无法抑制糖皮质激素受体的靶向调控基因的转录^[32]。哺乳动物的 COP1 在 CRY 介导的其他调控通路中的作用还有待进一步揭示, 尤其是在糖脂代谢的昼夜节律调控过程中是否也发挥了核心的“开关”作用亟待回答。

3.3 底物 p53 与 COP1 核定位息息相关, 可能为寻找 COP1 激活信号的关键线索

在众多肿瘤类型中, 大约 50% 的肿瘤患者是由于 p53 抑制肿瘤功能的丧失导致的。COP1 同 MDM2 和 Trim24 等均为靶向 p53 降解的 E3 泛素连接酶^[44-46]。表皮细胞中 p53 是应对 UVB 诱导的 DNA 损伤的关键, 而 UVB 照射后 COP1 的核内定位和蛋白质水平均下降, p53 蛋白稳定性提高^[20]。14-3-3 σ 、p53 的靶基因产物也能够促进 COP1 的出核从而稳定 p53^[47], 而 COP1 还可以介导 14-3-3 σ 泛素化, 这一过程还可以被 CSN6 (CSN 的亚基之一) 促进^[48]。这些已知动物 COP1 的定位研究大多与底物 p53 有关, 动植物的 COP1 序列中均存在多重的细胞定位信号, 且发挥降解关键底物(转录因子 p53 或 HY5) 功能时均在核内^[4, 14, 20, 47, 49]。p53 极有可能像植物中的 HY5 一样, 成为动物 COP1 调控网络的核心, 由此可以从 p53 的功能网络入手, 反向推测和探索 COP1 的上游信号和调控机制。

动物中决定 COP1 进出核的关键信号还有待揭示, 糖类及相关激素可能是关键。植物激素脱落酸 ABA 处理可以促进 COP1 黑暗下入核^[50-52], 茉莉酸

减少COP1的核内积累^[53],而动物激素对COP1亚细胞定位的影响鲜有报道。有趣的是,胰岛素刺激可以促进Trim24的出核,促进p-body (processing body,被认为起到翻译抑制作用)关键组成蛋白的泛素化来稳定脂质代谢关键基因的mRNA^[54]。而植物中COP1对于黑暗幼苗阶段p-body的积累必不可少^[55]。另外,动物中独有的TRIB1蛋白诱导COP1的核内积累^[13],也在糖脂代谢过程中至关重要,其缺失还会导致胰岛素抵抗^[56]。

葡萄糖作为动物获取能量的主要来源,如同光能对植物般重要,那么葡萄糖等营养小分子和其相关调控激素是否是哺乳动物中COP1介导的蛋白质稳态系统的关键信号,还有待更多蛋白质定位、互作及功能的研究。

4 动植物中CRL4^{COP1} E3泛素连接酶组装的异同

E3泛素连接酶负责底物特异性识别,因而具有多样性,除了COP1等单蛋白型,还有复合体型,其中CRL型(cullin-RING E3 ubiquitin ligases)为最大的超家族泛素连接酶,介导超过20%蛋白质的泛素-蛋白酶体降解^[57]。CRL复合体的泛素连接酶活性依赖于Cullin支架蛋白的拟素化修饰(NEDD8,结构上类似泛素),拟素化修饰也有对应的E1、E2和E3酶,而去拟素化酶包括有CSN、NEDP1等^[58-59]。

动植物中均有报道COP1会与CRL4 E3泛素连接酶组装,作为DCAF (DDB1-CUL4 associated factor)之一^[60],负责底物的特异识别和结合(图1b)。动植物的CRL4^{COP1} E3泛素连接酶组装的差异主要为SPA和DET1蛋白。a.植物中SPA蛋白C端同COP1类似,也具有Coil结构域和WD40结构域,在光受体的信号通路中均有SPA和COP1组装的复合体,其中COP1蛋白可以同二聚体形式与两个SPA蛋白结合成四聚体,这一组装过程主要依赖于二者的Coil结构域^[61-65],但是如同在动物中绝大部分光受体的丢失,SPA蛋白在动物中也不再存在,COP1是否还能形成二聚体发挥功能尚不清楚。b.在动物中COP1需要通过结合DET1蛋白与CRL4的复合体组装,如上所述,这种结合还会与隐花色素竞争,但是在植物中,COP1-SPA复合体可以直接与DDB1结合而不需要DET1,植物中的DET1会与COP10组装,并且与COP1-SPA竞争CRL4复合体,DET1-COP10-DDB1的组装也被称

为CDD复合体^[66],目前认为COP10为不具E2活性的E2泛素缀合酶变体^[67],动物中UBE2E也被认为可能与植物中COP10类似^[68],但CDD复合体的主要功能和对泛素化进程影响的机制仍不清楚。

无论是动物还是植物中,CSN复合体都应会与COP1竞争CRL4 E3泛素连接酶,负责促进Cullin支架蛋白的去拟素化-拟素化循环。有趣的是,在CSN与CRL4结合的界面中,小分子代谢物六磷酸肌醇(IP6)在动物^[43, 69-70]和植物^[71]中均被发现起到了分子胶水的作用,其激酶IP6K1(仅存在于动物中)介导紫外光对CRL4的激活,促进DNA损伤修复^[72],还可以促进p-body的组装^[73]。如前所述,COP1介导的信号通路在动物的糖脂代谢过程中至关重要,而CSN与COP1对CRL4复合体的竞争也受葡萄糖信号的调控,调节葡萄糖刺激的胰岛素分泌,暗示着葡萄糖很可能是动物中COP1感知的关键信号^[43, 74]。

5 动物研究中泛素化过程的靶向药物和新兴技术

植物研究主要以培养多方面形状提高的品系为目标,包括对上游多重环境信号的高效利用和快速应激,以及下游形态建成过程的控制和人为改造,因而植物的调控网络研究复杂而又清晰。而动物研究则有着巨大的药物开发需求,尤其是针对代谢通路的关键蛋白和关键的致癌/抑癌蛋白,因而有大量精准靶向的抑制剂、激动剂和分子胶水等产品被研发及临床应用(图3)。如同植物中COP1调控机制的广泛研究对动物中COP1功能不可忽视的启发性,动物研究中经典通路^[1, 75-76]和靶向抑制剂也在植物的泛素-蛋白酶体系统中逐渐被研究和应用。

目前相关药物中,一大类是靶向蛋白质泛素化降解体系的。如前所述,这个过程中有光受体、泛素活化酶E1、泛素缀合酶E2、泛素连接酶E3、蛋白酶体以及去泛素化酶(DUBs)、去拟泛素化酶的参与,针对这些靶点^[77]均已具有抑制剂或激活剂(图3a),常见的包括靶向E1的抑制剂PYR-41和已进入一期试验的MLN7243 (TAK-243)等^[78-79],靶向E2的抑制剂NSC697923、M435-1279和CC0651等^[80-82],靶向拟素化E1酶且已进入三期试验的MLN4924^[57],靶向去拟素化酶CSN的CSN5i^[83],靶向IP6K的TNP、UNC7467^[84-85],靶向IP6合成酶的Suramin^[86],靶向去泛素化酶的WP1130和开展一期试验的KSQ-4279、MTX652

(Mission Therapeutics 公司) 等^[87-89], 靶向蛋白酶体且在植物中也逐渐应用的抑制剂MG132^[90-91]等。在植物中, MLN4924、CSN5i和TNP已均被用来研究拟南芥中CRL-CSN复合体与IP6代谢酶的互作关系^[71]。动植物共同的光受体隐花色素, 其抑制剂KS15可以增强乳腺癌对抗癌药物敏感性^[92], 而激动剂KL001则会抑制胰高血糖素诱导的肝脏细胞糖异生^[31], 相关昼夜节律的时钟基因(*CLOCK*和*PER1*)的激活还在护肤品中得以应用^[93]。其他光受体抑制剂还包括动物中靶向视黑素(OPN4)的AA92593^[94]和植物中抑制光敏色素转录调控作用的钙调蛋白拮抗剂(TFP和W-7)^[95]。

另一大类则是底物特异靶向的药物。由于E3泛素连接酶负责底物特异性识别和结合, 这类药物大多是靶向底物与E3的结合。以p53为例, 针对其与E3酶结合的抑制剂包括抑制COP1并进入一期实验的p28^[96-97]、抑制MDM2的Nutlins^[98]和RITA^[99]、抑制TRIM24的IACS-9571^[100]。而随着蛋白质泛素化降解系统的重要性逐渐被揭示, 以及更加广泛精准的底物靶向需求, 蛋白质降解靶向联合体(PROTAC)技术^[101]应运而生。PROTAC是

由linker将E3酶配体和底物配体连接而组成的三元聚合物, 比如靶向降解MDM2(作为CRL4^{C^{CRBN}}E3酶的底物)的MD-222(图3b), 可以高效诱导MDM2的降解, 从而使p53积累和抑制癌细胞生长^[102-103]。PROTAC可口服用药, 相比于分子胶可以更广泛地应用于非经典的药物分子靶标, 兼容靶向突变的蛋白质, 前景巨大, 还可以扩展为DUBTACs(诱导底物和去泛素化酶结合)、RNA-PROTACs(诱导RNA结合蛋白和E3泛素连接酶结合)技术等, 甚至被认为是继RNA水平的RNAi技术、DNA水平的CRISPR技术后在蛋白质水平实现沉默的重要技术进展^[104]。至今还未有批准上市的PROTAC药物, 进展最快的为开展三期试验的ARV-471(Arvinas公司)^[105], 目前PROTAC类药物还面临着口服利用度低、临床药效验证等多方面挑战。随着COP1的调控机制和与底物的互作界面研究逐渐完善, 针对COP1与p53等底物系统的PROTAC类药物研发也将不断开展。

尽管对于植物应用来说, 转基因等手段的定向培育比用药更经济且稳定, 如通过正向遗传学方法数量性状位点(QTL)筛选后, 在水稻中过表达26S蛋白酶体亚基提高其耐热性能, 在藻类中过表

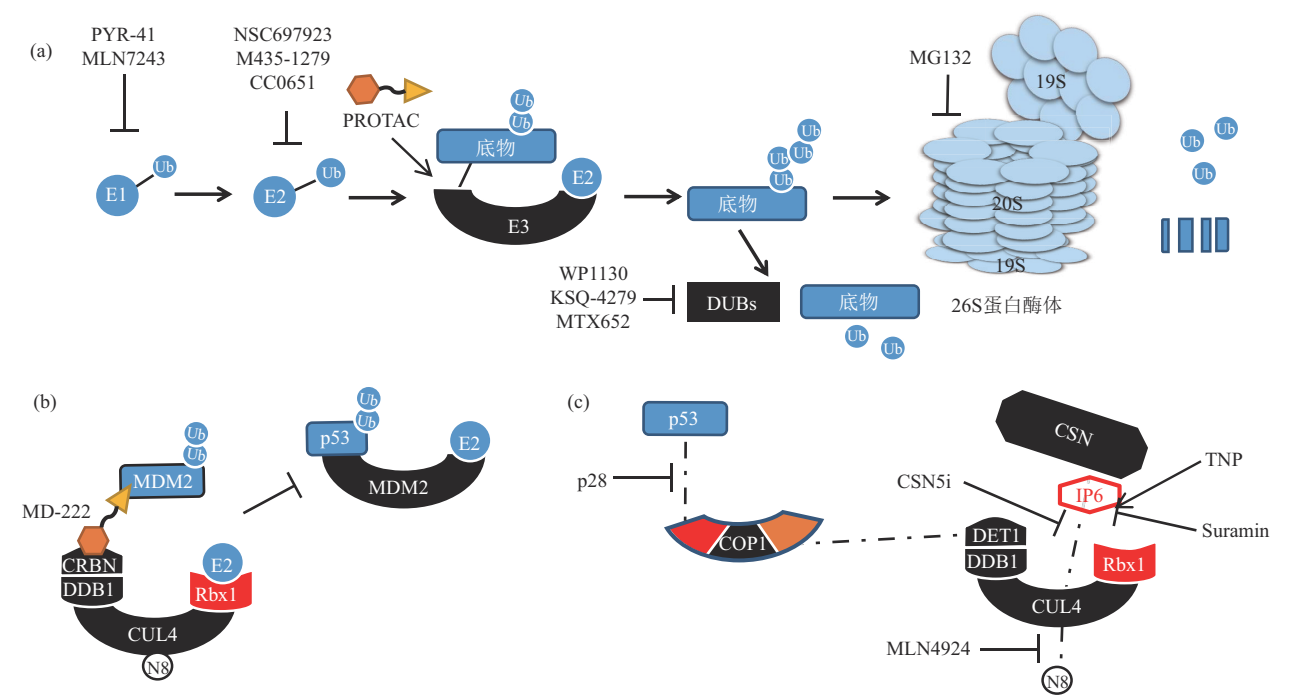


Fig. 3 Schematic diagram of drug targets in ubiquitination process

图3 泛素化过程的药物靶点示意图

(a) 泛素-蛋白酶体系统及相关药物作用靶点和PROTAC药物作用原理示意图。(b) p53相关的PROTAC药物MD-222作用原理: MD-222由MDM2(作为底物)和CRL4^{C^{CRBN}}E3泛素连接酶的配体通过linker连接而成, 促进了MDM2的高效降解, 从而抑制了MDM2(作为E3酶)对p53的降解。(c) 目前针对COP1和CRL4^{COP1}E3泛素连接酶的相关药物作用靶点。

达CSN亚基提高其耐热上限等，均说明了泛素化过程在作用性状改良应用中的巨大潜力^[106-107]，然而通过反向遗传学手段，针对COP1 E3连接酶的调控网络成功进行的作物优化几乎未见报道。上述泛素化过程中的这些靶向抑制剂等将有助于开展更深入的作用机制研究（图3c），从而系统地理解COP1等E3连接酶为核心的蛋白质泛素化调控网络，并将有助于在植物中进行大规模的靶点挖掘，以提供大量新的有效品种改良位点。

综上所述，COP1 E3泛素连接酶在动植物中尽管调控机制存在异同，但均靶向细胞内的核心蛋白质，调控生物体的基本生命过程，如对能量与影响的感知和应答。动物中COP1的上游感知和调控信号还需挖掘，动植物中COP1蛋白与CRL4复合体的组装和调控仍需继续研究。除了寻找COP1的底物，深入阐明COP1在蛋白质泛素化过程中的作用和相关组装机制，也将有利于靶向治疗药物的开发和作物性状改良靶点的挖掘。

参 考 文 献

- [1] Zhang M, Zhang S. Mitogen-activated protein kinase cascades in plant signaling. *J Integr Plant Biol*, 2022, **64**(2): 301-341
- [2] Gałgańska H, Gałgański Ł. Mitogen-activated protein kinases are carbon dioxide receptors in plants. *BioRxiv*, 2020. doi: 10.1101/2020.05.09.086116
- [3] Deng X W, Caspar T, Quail P H. COP1: a regulatory locus involved in light-controlled development and gene expression in *Arabidopsis*. *Genes Dev*, 1991, **5**(7): 1172-1182
- [4] Han X, Huang X, Deng X W. The photomorphogenic central repressor COP1: conservation and functional diversification during evolution. *Plant Commun*, 2020, **1**(3): 100044
- [5] Bae G, Choi G. Decoding of light signals by plant phytochromes and their interacting proteins. *Annu Rev Plant Biol*, 2008, **59**: 281-311
- [6] Lin C, Shalitin D. Cryptochrome structure and signal transduction. *Annu Rev Plant Biol*, 2003, **54**: 469-496
- [7] Suetsugu N, Wada M. Evolution of three LOV blue light receptor families in green plants and photosynthetic stramenopiles: phototropin, ZTL/FKF1/LKP2 and aureochrome. *Plant Cell Physiol*, 2013, **54**(1): 8-23
- [8] Rizzini L, Favory J J, Cloix C, *et al.* Perception of UV-B by the *Arabidopsis* UVR8 protein. *Science*, 2011, **332**(6025): 103-106
- [9] Kimura T, Tsuchida-Mayama T, Imai H, *et al.* *Arabidopsis* root phototropism2 is a light-dependent dynamic modulator of phototropin1. *Plant Cell*, 2020, **32**(6): 2004-2019
- [10] Nieto C, Catalán P, Luengo L M, *et al.* COP1 dynamics integrate conflicting seasonal light and thermal cues in the control of *Arabidopsis* elongation. *Sci Adv*, 2022, **8**(33): eabp8412
- [11] Wang Y, Wang L, Guan Z, *et al.* Structural insight into UV-B-activated UVR8 bound to COP1. *Sci Adv*, 2022, **8**(16): eabn3337
- [12] Lau K, Podolec R, Chappuis R, *et al.* Plant photoreceptors and their signaling components compete for COP1 binding via VP peptide motifs. *EMBO J*, 2019, **38**(18): e102140
- [13] Kung J E, Jura N. The pseudokinase TRIB1 toggles an intramolecular switch to regulate COP1 nuclear export. *EMBO J*, 2019, **38**(4): e99708
- [14] Yi C, Wang H, Wei N, *et al.* An initial biochemical and cell biological characterization of the mammalian homologue of a central plant developmental switch, COP1. *BMC Cell Biol*, 2002, **3**: 30
- [15] Yi C, Deng X W. COP1 - from plant photomorphogenesis to mammalian tumorigenesis. *Trends Cell Biol*, 2005, **15**(11): 618-625
- [16] Cloix C, Kaiserli E, Heilmann M, *et al.* C-terminal region of the UV-B photoreceptor UVR8 initiates signaling through interaction with the COP1 protein. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, **109**(40): 16366-16370
- [17] Olinski L E, Lin E M, Oancea E. Illuminating insights into opsin 3 function in the skin. *Adv Biol Regul*, 2020, **75**: 100668
- [18] Wicks N L, Chan J W, Najera J A, *et al.* UVA phototransduction drives early melanin synthesis in human melanocytes. *Curr Biol*, 2011, **21**(22): 1906-1911
- [19] Lan Y, Zeng W, Dong X, *et al.* Opsin 5 is a key regulator of ultraviolet radiation-induced melanogenesis in human epidermal melanocytes. *Br J Dermatol*, 2021, **185**(2): 391-404
- [20] Kinyó A, Kiss-László Z, Hambalkó S, *et al.* COP1 contributes to UVB-induced signaling in human keratinocytes. *J Invest Dermatol*, 2010, **130**(2): 541-545
- [21] Strozyk E, Kulms D. The role of AKT/mTOR pathway in stress response to UV-irradiation: implication in skin carcinogenesis by regulation of apoptosis, autophagy and senescence. *Int J Mol Sci*, 2013, **14**(8): 15260-15285
- [22] Parikh S, Parikh R, Michael K, *et al.* Food-seeking behavior is triggered by skin ultraviolet exposure in males. *Nat Metab*, 2022, **4**(7): 883-900
- [23] Nguyen N T, Fisher D E. MITF and UV responses in skin: from pigmentation to addiction. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2019, **32**(2): 224-236
- [24] Foley L E, Gegear R J, Reppert S M. Human cryptochrome exhibits light-dependent magnetosensitivity. *Nat Commun*, 2011, **2**: 356
- [25] Vieira J, Jones A R, Danon A, *et al.* Human cryptochrome-1 confers light independent biological activity in transgenic *Drosophila* correlated with flavin radical stability. *PLoS One*, 2012, **7**(3): e31867
- [26] Hoang N, Schleicher E, Kacprzak S, *et al.* Human and *Drosophila* cryptochromes are light activated by flavin photoreduction in living cells. *PLoS Biol*, 2008, **6**(7): e160
- [27] Partch C L, Green C B, Takahashi J S. Molecular architecture of the mammalian circadian clock. *Trends Cell Biol*, 2014, **24**(2): 90-99

- [28] Bass J, Lazar MA. Circadian time signatures of fitness and disease. *Science*, 2016, **354**(6315): 994-999
- [29] Lamia K A, Papp S J, Yu R T, *et al.* Cryptochromes mediate rhythmic repression of the glucocorticoid receptor. *Nature*, 2011, **480**(7378): 552-556
- [30] Zhang E E, Liu Y, Dentin R, *et al.* Cryptochrome mediates circadian regulation of cAMP signaling and hepatic gluconeogenesis. *Nat Med*, 2010, **16**(10): 1152-1156
- [31] Hirota T, Lee J W, St John P C, *et al.* Identification of small molecule activators of cryptochrome. *Science*, 2012, **337**(6098): 1094-1097
- [32] Rizzini L, Levine D C, Perelis M, *et al.* Cryptochromes-mediated inhibition of the CRL4(COP1) -complex assembly defines an evolutionary conserved signaling mechanism. *Curr Biol*, 2019, **29**(12): 1954-1962.e1954
- [33] Lee C. CRY arrests Cop1 to regulate circadian rhythms in mammals. *Cell Div*, 2019, **14**: 12
- [34] Zoratti L, Karppinen K, Luengo Escobar A, *et al.* Light-controlled flavonoid biosynthesis in fruits. *Front Plant Sci*, 2014, **5**: 534
- [35] Sanchez-Barcelo E J, Mediavilla M D, Vriend J, *et al.* Constitutive photomorphogenesis protein 1 (COP1) and COP9 signalosome, evolutionarily conserved photomorphogenic proteins as possible targets of melatonin. *J Pineal Res*, 2016, **61**(1): 41-51
- [36] Marine J C. Spotlight on the role of COP1 in tumorigenesis. *Nat Rev Cancer*, 2012, **12**(7): 455-464
- [37] Cui C P, Zhang Y, Wang C, *et al.* Dynamic ubiquitylation of Sox2 regulates proteostasis and governs neural progenitor cell differentiation. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 4648
- [38] Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011, **144**(5): 646-674
- [39] Carstensen B, Read S H, Friis S, *et al.* Cancer incidence in persons with type 1 diabetes: a five-country study of 9,000 cancers in type 1 diabetic individuals. *Diabetologia*, 2016, **59**(5): 980-988
- [40] Hu Y, Zhang X, Ma Y, *et al.* Incident type 2 diabetes duration and cancer risk: a prospective study in two us cohorts. *J Natl Cancer Inst*, 2021, **113**(4): 381-389
- [41] Diamantopoulou Z, Castro-Giner F, Schwab F D, *et al.* The metastatic spread of breast cancer accelerates during sleep. *Nature*, 2022, **607**(7917): 156-162
- [42] Kato S, Ding J, Piseck E, *et al.* COP1 functions as a FoxO1 ubiquitin E3 ligase to regulate FoxO1-mediated gene expression. *J Biol Chem*, 2008, **283**(51): 35464-35473
- [43] Lin H, Yan Y, Luo Y, *et al.* IP(6)-assisted CSN-COP1 competition regulates a CRL4-ETV5 proteolytic checkpoint to safeguard glucose-induced insulin secretion. *Nat Commun*, 2021, **12**(1): 2461
- [44] Lee M H, Lozano G. Regulation of the p53-MDM2 pathway by 14-3-3 sigma and other proteins. *Semin Cancer Biol*, 2006, **16**(3): 225-234
- [45] Dornan D, Wertz I, Shimizu H, *et al.* The ubiquitin ligase COP1 is a critical negative regulator of p53. *Nature*, 2004, **429**(6987): 86-92
- [46] Allton K, Jain A K, Herz H M, *et al.* Trim24 targets endogenous p53 for degradation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, **106**(28): 11612-11616
- [47] Su C H, Zhao R, Velazquez-Torres G, *et al.* Nuclear export regulation of COP1 by 14-3-3σ in response to DNA damage. *Mol Cancer*, 2010, **9**: 243
- [48] Choi H H, Gully C, Su C H, *et al.* COP9 signalosome subunit 6 stabilizes COP1, which functions as an E3 ubiquitin ligase for 14-3-3σ. *Oncogene*, 2011, **30**(48): 4791-4801
- [49] Ouyang W, Guo P, Takeda K, *et al.* Erk1/2 inactivation promotes a rapid redistribution of COP1 and degradation of COP1 substrates. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, **117**(8): 4078-4087
- [50] Peng J, Wang M, Wang X, *et al.* COP1 positively regulates ABA signaling during Arabidopsis seedling growth in darkness by mediating ABA-induced ABI5 accumulation. *Plant Cell*, 2022, **34**(6): 2286-2308
- [51] Lee J, Choi B, Yun A, *et al.* Long-term abscisic acid promotes golden2-like1 degradation through constitutive photomorphogenic 1 in a light intensity-dependent manner to suppress chloroplast development. *Plant Cell Environ*, 2021, **44**(9): 3034-3048
- [52] Yadukrishnan P, Datta S. Light and abscisic acid interplay in early seedling development. *New Phytol*, 2021, **229**(2): 763-769
- [53] Zheng Y, Cui X, Su L, *et al.* Jasmonate inhibits COP1 activity to suppress hypocotyl elongation and promote cotyledon opening in etiolated Arabidopsis seedlings. *Plant J*, 2017, **90**(6): 1144-1155
- [54] Wei W, Chen Q, Liu M, *et al.* TRIM24 is an insulin-responsive regulator of P-bodies. *Nat Commun*, 2022, **13**(1): 3972
- [55] Jang G J, Yang J Y, Hsieh H L, *et al.* Processing bodies control the selective translation for optimal development of Arabidopsis young seedlings. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, **116**(13): 6451-6456
- [56] Satoh T, Kidoya H, Naito H, *et al.* Critical role of Trib1 in differentiation of tissue-resident M2-like macrophages. *Nature*, 2013, **495**(7442): 524-528
- [57] Soucy T A, Smith P G, Milhollen M A, *et al.* An inhibitor of NEDD8-activating enzyme as a new approach to treat cancer. *Nature*, 2009, **458**(7239): 732-736
- [58] Mendoza H M, Shen L N, Botting C, *et al.* NEDP1, a highly conserved cysteine protease that deNEDDylates Cullins. *J Biol Chem*, 2003, **278**(28): 25637-25643
- [59] Qin N, Xu D, Li J, *et al.* COP9 signalosome: discovery, conservation, activity, and function. *J Integr Plant Biol*, 2020, **62**(1): 90-103
- [60] Lee J, Zhou P. DCAFs, the missing link of the CUL4-DDB1 ubiquitin ligase. *Mol Cell*, 2007, **26**(6): 775-780
- [61] Ponnu J. Molecular mechanisms suppressing COP1/SPA E3 ubiquitin ligase activity in blue light. *Physiol Plant*, 2020, **169**(3): 418-429
- [62] Zuo Z, Liu H, Liu B, *et al.* Blue light-dependent interaction of CRY2 with SPA1 regulates COP1 activity and floral initiation in Arabidopsis. *Curr Biol*, 2011, **21**(10): 841-847
- [63] Sheerin D J, Menon C, Zur Oven-Krockhaus S, *et al.* Light-

- activated phytochrome A and B interact with members of the SPA family to promote photomorphogenesis in Arabidopsis by reorganizing the COP1/SPA complex. *Plant Cell*, 2015, **27**(1): 189-201
- [64] Lee B D, Kim M R, Kang M Y, *et al.* The F-box protein FKF1 inhibits dimerization of COP1 in the control of photoperiodic flowering. *Nat Commun*, 2017, **8**(1): 2259
- [65] Huang X, Ouyang X, Yang P, *et al.* Conversion from CUL4-based COP1-SPA E3 apparatus to UVR8-COP1-SPA complexes underlies a distinct biochemical function of COP1 under UV-B. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, **110**(41): 16669-16674
- [66] Lau O S, Deng X W. The photomorphogenic repressors COP1 and DET1: 20 years later. *Trends Plant Sci*, 2012, **17**(10): 584-593
- [67] Yanagawa Y, Sullivan J A, Komatsu S, *et al.* Arabidopsis COP10 forms a complex with DDB1 and DET1 *in vivo* and enhances the activity of ubiquitin conjugating enzymes. *Genes Dev*, 2004, **18**(17): 2172-2181
- [68] Pick E, Lau O S, Tsuge T, *et al.* Mammalian DET1 regulates Cul4A activity and forms stable complexes with E2 ubiquitin-conjugating enzymes. *Mol Cell Biol*, 2007, **27**(13): 4708-4719
- [69] Scherer P C, Ding Y, Liu Z, *et al.* Inositol hexakisphosphate (IP6) generated by IP5K mediates cullin-COP9 signalosome interactions and CRL function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, **113**(13): 3503-3508
- [70] Lin H, Zhang X, Liu L, *et al.* Basis for metabolite-dependent Cullin-RING ligase deneddylation by the COP9 signalosome. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, **117**(8): 4117-4124
- [71] Walia Y, Kasera M, Ingole K D, *et al.* Arabidopsis inositol polyphosphate kinases regulate COP9 signalosome deneddylation functions in phosphate-homeostasis. *BioRxiv*, 2021. doi: 10.1101/2020.10.02.323584
- [72] Rao F, Xu J, Khan A B, *et al.* Inositol hexakisphosphate kinase-1 mediates assembly/disassembly of the CRL4-signalosome complex to regulate DNA repair and cell death. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, **111**(45): 16005-16010
- [73] Shah A, Bhandari R. IP6K1 upregulates the formation of processing bodies by influencing protein-protein interactions on the mRNA cap. *J Cell Sci*, 2021, **134**(24): jcs259117
- [74] Zhang Z, Newton K, Kummerfeld S K, *et al.* Transcription factor ETV5 is essential for the maintenance of alveolar type II cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, **114**(15): 3903-3908
- [75] Neuhaus G, Bowler C, Hiratsuka K, *et al.* Phytochrome-regulated repression of gene expression requires calcium and cGMP. *EMBO J*, 1997, **16**(10): 2554-2564
- [76] Wu Y, Hiratsuka K, Neuhaus G, *et al.* Calcium and cGMP target distinct phytochrome-responsive elements. *Plant J*, 1996, **10**(6): 1149-1154
- [77] Zhang W, Sidhu S S. Development of inhibitors in the ubiquitination cascade. *FEBS Lett*, 2014, **588**(2): 356-367
- [78] Yang Y, Kitagaki J, Dai R M, *et al.* Inhibitors of ubiquitin-activating enzyme (E1), a new class of potential cancer therapeutics. *Cancer Res*, 2007, **67**(19): 9472-9481
- [79] Hyer M L, Milhollen M A, Ciavarri J, *et al.* A small-molecule inhibitor of the ubiquitin activating enzyme for cancer treatment. *Nat Med*, 2018, **24**(2): 186-193
- [80] Cheng J, Fan Y H, Xu X, *et al.* A small-molecule inhibitor of UBE2N induces neuroblastoma cell death *via* activation of p53 and JNK pathways. *Cell Death Dis*, 2014, **5**(2): e1079
- [81] Yu Z, Jiang X, Qin L, *et al.* A novel UBE2T inhibitor suppresses Wnt/ β -catenin signaling hyperactivation and gastric cancer progression by blocking RACK1 ubiquitination. *Oncogene*, 2021, **40**(5): 1027-1042
- [82] Ceccarelli D F, Tang X, Pelletier B, *et al.* An allosteric inhibitor of the human Cdc34 ubiquitin-conjugating enzyme. *Cell*, 2011, **145**(7): 1075-1087
- [83] Schlierf A, Altmann E, Quancard J, *et al.* Targeted inhibition of the COP9 signalosome for treatment of cancer. *Nat Commun*, 2016, **7**: 13166
- [84] Chang Y T, Choi G, Bae Y S, *et al.* Purine-based inhibitors of inositol-1,4,5-trisphosphate-3-kinase. *Chembiochem*, 2002, **3**(9): 897-901
- [85] Zhou Y, Mukherjee S, Huang D, *et al.* Development of novel IP6K inhibitors for the treatment of obesity and obesity-induced metabolic dysfunctions. *J Med Chem*, 2022, **65**(9): 6869-6887
- [86] Zhang X, Shi S, Su Y, *et al.* Suramin and NF449 are IP5K inhibitors that disrupt inositol hexakisphosphate-mediated regulation of cullin-RING ligase and sensitize cancer cells to MLN4924/pevonedistat. *J Biol Chem*, 2020, **295**(30): 10281-10292
- [87] Farshi P, Deshmukh R R, Nwankwo J O, *et al.* Deubiquitinases (DUBs) and DUB inhibitors: a patent review. *Expert Opin Ther Pat*, 2015, **25**(10): 1191-1208
- [88] Bartholomeusz G A, Talpaz M, Kapuria V, *et al.* Activation of a novel Bcr/Abl destruction pathway by WP1130 induces apoptosis of chronic myelogenous leukemia cells. *Blood*, 2007, **109**(8): 3470-3478
- [89] Wylie A A, Shenker S M, Sullivan P J, *et al.* Therapeutic Combinations Comprising Ubiquitin-specific-processing Protease 1 (USP1) Inhibitors and Poly (ADP-RIBOSE) Polymerase (PARP) Inhibitors: USA, WO2021163530A1. 2021-02-12
- [90] Kim D Y, Scalf M, Smith L M, *et al.* Advanced proteomic analyses yield a deep catalog of ubiquitylation targets in Arabidopsis. *Plant Cell*, 2013, **25**(5): 1523-1540
- [91] Lee D H, Goldberg A L. Proteasome inhibitors: valuable new tools for cell biologists. *Trends Cell Biol*, 1998, **8**(10): 397-403
- [92] Chun S K, Chung S, Kim H D, *et al.* A synthetic cryptochrome inhibitor induces anti-proliferative effects and increases chemosensitivity in human breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, **467**(2): 441-446
- [93] Maes D H, Pernodet N A, Slutsky L, *et al.* Method and Compositions for Treating Skin: USA, US-8193155-B2. 2009-02-09
- [94] Moraes M N, De Assis L V M, Magalhães-Marques K K, *et al.* Melanopsin, a canonical light receptor, mediates thermal

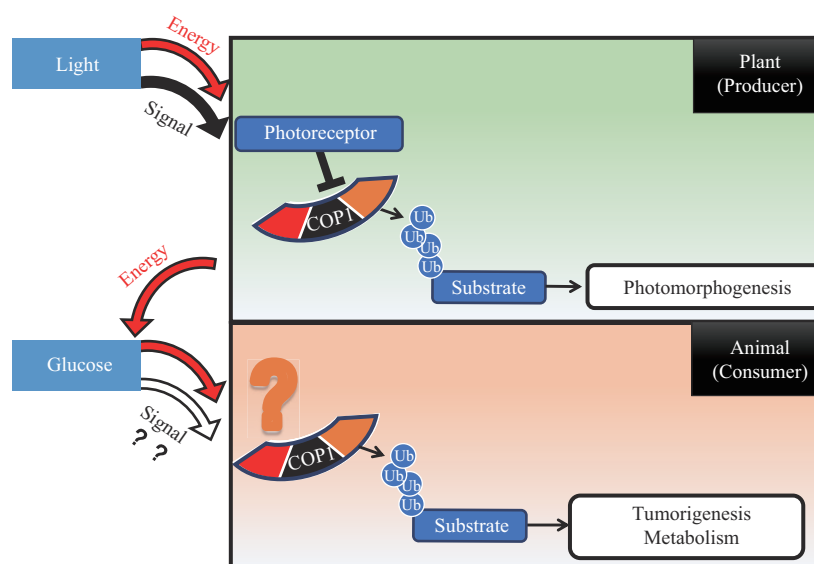
- activation of clock genes. *Sci Rep*, 2017, **7**(1): 13977
- [95] Fourcroy P, Pronost S, Klein-Eude D. Calmodulin antagonists inhibit the phytochrome-induced appearance of two nuclear encoded transcripts in radish cotyledons. *FEBS Lett*, 1990, **261**(2): 445-448
- [96] Yamada T, Christov K, Shilkaitis A, *et al.* P28, a first in class peptide inhibitor of cop1 binding to p53. *Br J Cancer*, 2013, **108**(12): 2495-2504
- [97] Lulla R R, Goldman S, Yamada T, *et al.* Phase I trial of p28 (NSC745104), a non-HDM2-mediated peptide inhibitor of p53 ubiquitination in pediatric patients with recurrent or progressive central nervous system tumors: a pediatric brain tumor consortium study. *Neuro Oncol*, 2016, **18**(9): 1319-1325
- [98] Vassilev L T, Vu B T, Graves B, *et al.* *In vivo* activation of the p53 pathway by small-molecule antagonists of MDM2. *Science*, 2004, **303**(5659): 844-848
- [99] Issaeva N, Bozko P, Enge M, *et al.* Small molecule RITA binds to p53, blocks p53-HDM-2 interaction and activates p53 function in tumors. *Nat Med*, 2004, **10**(12): 1321-1328
- [100] Palmer W S, Poncet-Montange G, Liu G, *et al.* Structure-guided design of IACS-9571, a selective high-affinity dual trim24-brpf1 bromodomain inhibitor. *J Med Chem*, 2016, **59**(4): 1440-1454
- [101] Sakamoto K M, Kim K B, Kumagai A, *et al.* Protacs: chimeric molecules that target proteins to the Skp1-Cullin-F box complex for ubiquitination and degradation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98**(15): 8554-8559
- [102] Yang J, Li Y, Aguilar A, *et al.* Simple structural modifications converting a bona fide MDM2 PROTAC degrader into a molecular glue molecule: a cautionary tale in the design of protac degraders. *J Med Chem*, 2019, **62**(21): 9471-9487
- [103] Li Y, Yang J, Aguilar A, *et al.* Discovery of MD-224 as a first-in-class, highly potent, and efficacious proteolysis targeting chimera murine double minute 2 degrader capable of achieving complete and durable tumor regression. *J Med Chem*, 2019, **62**(2): 448-466
- [104] Deshaies R J. Protein degradation: prime time for PROTACs. *Nat Chem Biol*, 2015, **11**(9): 634-635
- [105] Lin X, Xiang H, Luo G. Targeting estrogen receptor α for degradation with PROTACs: a promising approach to overcome endocrine resistance. *Eur J Med Chem*, 2020, **206**: 112689
- [106] 王广策, 高山, 周璐. 一种转入外源基因来提高三角褐指藻藻种高温抗性的方法: 中国, CN114807218A. 2022-05-12
Wang G C, Gao S, Zhou L. A Transgenic Method to Improve Tolerance to High Temperature of *Phaeodactylum tricornutum*: China, CN114807218A. 2022-05-12
- [107] Li X M, Chao D Y, Wu Y, *et al.* Natural alleles of a proteasome $\alpha 2$ subunit gene contribute to thermotolerance and adaptation of African rice. *Nat Genet*, 2015, **47**(7): 827-833

The E3 Ligase COP1-mediated Proteostasis and Signal Transduction in Plants and Animals*

ZHOU Lu, RAO Feng**

(College of Life Science, Southern University of Science and Technology, Shenzhen 518055, China)

Graphical abstract



Abstract COP1 is a RING E3 ligase first identified in plants, where it is instrumental in establishing photomorphogenesis. A complex regulatory network centered around COP1 has since been demonstrated to constitute a major signal transduction axis mediating light/darkness or temperature response, whereby changes in COP1 activity link light sensor modules (cryptochrome, phytochrome, UVR8, *etc.*) to core transcription factors (HY5, PIF, *etc.*) to reprogram cellular metabolism and growth response. While the photoreception network does not serve to orchestrate energy production in animals, mammalian COP1 is still critical in regulating metabolism and cell growth during tumorigenesis. In this review, we summarize currently known COP1 functions in animals *v.s.* plants. It can be seen that the stimuli sensed by mammalian COP1 and the signal transduction pathway there of remain largely unknown. Sunlight acts as both major energy source and an upstream signal of COP1 in plants. Similarly, glucose, the major energy source for animals, maybe highly correlated with COP1 upstream signaling. In both organisms, COP1 may respond to stimuli by altered localization, activity or assembly into super-E3 complex with CRL4, which remains to be further understood. Nonetheless, pharmacological studies on animal COP1 points to therapeutic directions, while also providing tools for further research on this enigmatic E3. COP1 is of vital importance in the regulation of cellular life process. Its has diverse function and mechanism through evolution, which needs to be further explored.

Key words COP1, ubiquitin-proteasome system, photomorphogenesis, glucose and lipid metabolism

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0578

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (32270831, 91853129), Natural Science Foundation of Guangdong Province (2023A1515012590), Natural Science Foundation of Shenzhen (JCYJ20220530114802006), Department of Science and Technology Agency of Guangdong Province (2022A1515010830), and Shenzhen Science and Technology Innovation Commission (KQTD20200820113040070).

** Corresponding author.

Tel: 86-755-88018439, E-mail: raof@sustech.edu.cn

Received: December 26, 2022 Accepted: March 14, 2023