

综述 Reviews

拟南芥ASK基因研究进展

叶佑丕*

厦门大学生命科学学院, 福建厦门461000

摘要: 泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)是广泛存在于真核生物中的一种重要的蛋白降解系统。拟南芥ASK (*Arabidopsis* SKP1-LIKE)基因编码拟南芥E3连接酶SCF复合物的一个亚蛋白, 在拟南芥SCF复合物中起到连接器的作用。近年来, 人们对ASK基因及其同源基因进行了很多表达规律、基因功能方面的研究。本文从ASK基因表达方式、对生理发育过程的调节、与F-box相互作用及ASK基因的进化方式4个方面对这些进展进行总结。已有的研究表明, ASK基因在拟南芥中广泛地表达并表现出各自不同的表达水平和表达方式, 它们在很多发育和生理过程中起到重要作用。

关键词: SCF复合物; 拟南芥; ASK基因

Research Progress on ASK Genes in *Arabidopsis*

YE You-Pi*

School of Life Sciences, Xiamen University, Xiamen, Fujian 461000, China

Abstract: UPS (ubiquitin-proteasome system) is a kind of fundamental ubiquitin-mediated proteolysis pathway that widely exists in eukaryotes. In *Arabidopsis*, ASK (*Arabidopsis* SKP1-LIKE) encodes a subunit of SCF E3 ligase, which functions as a connector in SCF complexes in *Arabidopsis*. In recent years, the scientists conducted various research in expression pattern and gene function for ASK gene as well as its homologous. This review summarizes these progresses on the expression pattern, regulation mechanism, interaction with F-box protein and gene evolution source. The existing results highlight these progresses and suggest that ASK genes have different expression level and expression patterns. They are widely expressed in *Arabidopsis* and play very important roles in many development and physiological processes.

Key words: SCF complex; *Arabidopsis*; ASK genes

蛋白质的特异性降解, 是生物代谢中的核心问题之一, 这关系到细胞周期调控、胚胎发育、光形态建成、开花、昼夜节律、植物激素信号、同源异形性、抗病和衰老等重要过程的正常进行(Hellman和Estelle 2002)。泛素-蛋白酶体降解系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)由多个成分组成, 包括E1激活酶、E2结合酶、E3连接酶、26S蛋白酶体和DUBs (Hershko和Ciechanover 1998; del Pozo和Estelle 2000)。在这个系统中, 底物蛋白被加上泛素标签, 需要经过E1、E2、E3三种酶的传递与识别。其中E3连接酶是这一过程的核心, SCF (Skp1-Cullin/Cdc53-F-box-Rbx1)复合物是最常见的一种E3连接酶。SKP1蛋白作为SCF复合物的核心成分, 可以连接cullin蛋白和F-box蛋白, 使SCF复合物发挥正常功能, 并且在泛素化调控中起到间接的作用, 它与同源基因的分化趋势也可以作为

拟南芥进化的一个依据(Willems等1999; Schulman等2000; Zheng等2002; Kong等2004)。在拟南芥中, ASK (*Arabidopsis* SKP1-LIKE)起到SKP1的作用, 在拟南芥的生长、发育、生殖各方面都发挥重要功能(Yang等1999; Zhao等1999)。近10多年来, 国内外对ASK进行了多方面深入的研究, 这些结果不仅可以解释植物在生长发育中的信号传递与发育机理, 还可以为拟南芥的信号网络的建立与植物进化提供思路和佐证(Dornelas等1998)。本文对这些结果进行总结和展望。

1 泛素蛋白酶体途径及E3连接酶

泛素蛋白酶体途径参与很多半衰期短的调节

收稿 2014-01-14 修定 2014-03-20

资助 国家自然科学基金(30870209)和国家重大研究计划(2013-CB967302)。

* 通讯作者(E-mail: youpiye@stu.xmu.edu.cn; Tel: 0592-2183151)。

蛋白及结构异常和损伤蛋白的降解。该系统自上世纪末被发现后,便得到广泛的重视(Hershko和 Ciechanover 1998)。研究表明,这种蛋白的降解方式同其他翻译后修饰一样,对生物的生理代谢及生长发育起着十分重要的调节作用(Fredrickson等 2013)。在这一过程中,泛素激活酶(E1)、泛素结合酶(E2)、泛素连接酶(E3)三种酶依次将泛素传递给特异性底物,被泛素化的底物能够被蛋白酶体识别最终降解为短肽。这是一个需能、涉及三步酶促级联反应的过程。单个连接的泛素不足以引起底物被降解,细胞中可以有一系列的泛素残基加到上一个泛素的第48位赖氨酸残基上形成多聚泛素化(Ciechanover等2000; Pickart和Eddins 2004)。泛素解离酶(DUBs)可以将底物蛋白上的泛素解离下来,释放出泛素并重新利用(Amerik和 Hochstrasser 2004)。

泛素化降解最重要的特点就是能够降解特异性底物,这一功能是直接由E3连接酶所决定的。根据E3和泛素的连接方式不同可以将E3分为三大类:HECT (homologous to E6-AP carboxyl terminus) 结构域家族、RING (really interesting new gene)-finger结构域家族和U-box结构域家族(Ardley和 Robinson 2005)。HECT E3通过硫酯键与泛素接合后直接将其转移到底物上,RING-finger E3和U-box E3不能直接接合泛素,而是作为接头蛋白分子促进泛素从E2转移到底物。RING-finger家族E3含有一段富含半胱氨酸和组氨酸残基的约70个氨基酸的复合体,并有2个锌离子螯合其中来稳定这种构象。三类E3中,HECT结构域家族成员较少。U-box E3是一种新型的E3,它的结构与RING结构域相似,区别在于其特征结构有盐桥和氢键构成的稳定的RING-finger结构,而不是氨基酸和金属离子(Hatakeyama和Nakayama 2003)。在这3种E3连接酶中,RING-finger E3可以分为2种,一种是由单个蛋白构成,另一种是多蛋白形成的复合体SCF (Skp1-Cullin/Cdc53-F-box-Rbx1)复合体(McGinnis等2003)(图1)。

SCF复合体E3连接酶是在生物体中分布最广,研究最多的一类E3连接酶。它由F-box蛋白、Skp1蛋白、Cullin/Cdc53蛋白、Rbx1蛋白构成。Cullin处于SCF复合体的中心位置,它的N端含有3

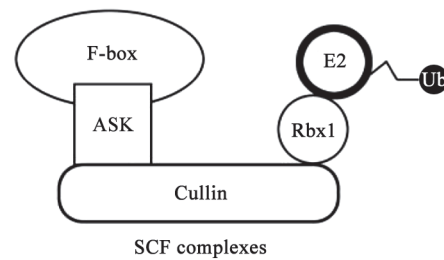


图1 拟南芥SCF复合体E3的结构

Fig.1 Structure diagram of SCF complexes in *Arabidopsis*

个 α 螺旋束的结构域,与Skp1相结合,C端含有球状的CHD (cullin homology domain)结构域,能与Rbx1结合。其中Skp1作为该复合物中F-box蛋白和Cullin/Cdc53蛋白的复合物连接器,两端分别与F-box的N端、Cullin/Cdc53蛋白的N端结合。F-box蛋白(FBP)是一种适配蛋白,它有一段约50个氨基酸的区域能够介导蛋白之间的相互作用,它是SCF复合物中能特异性识别底物的蛋白(Zheng等2002; McGinnis等2003)。被泛素标记的底物蛋白,最终被26S蛋白酶体的两个19S调节颗粒(RP)识别并最终在20S核心颗粒(CP)中降解。

2 ASK基因表达方式的研究

在拟南芥基因组中,目前报道的ASK基因有21种(Arabidopsis Genome Initiative 2000),ASK1在整个营养生长和生殖生长过程中都有持续、广泛的表达,而在细胞有丝分裂较旺盛以及减数分裂部位的表达量更高(Porat等1998)。而对其他20种ASK基因的表达方式的研究比较少。Zhao等(2003b)和Takahashi等(2004)用RT-PCR、原位杂交(*in situ* hybridization)和GUS染色的方法对拟南芥的21种ASK基因的表达模式进行了较全面的研究,2012年Dezfulian等又用Real-time PCR的方法研究了ASK基因在拟南芥各个部位的表达规律,并构建了超表达ASK基因与YFP融合的载体,研究了部分ASK基因在拟南芥体内的分布及在亚细胞结构的定位。结果表明部分ASK基因定位在细胞核内,这个结果与很多SCF复合物底物都是一些半衰期短的蛋白转录因子相符。从多方研究的结果来看,所有ASK基因在空间上都表现出不同的表达水平和表达方式。序列有高度相似性的ASK基因表现出相似的表达水平和表达方式,而个别ASK基因的表达有较大的不同。ASK1和ASK2在所有器官中

都有较强的表达, 而且表达方式都有很大的相似性, 表明这两个基因很可能存在功能上的冗余。*ASK3*和*ASK4*表达方式十分类似, 特别是在花序和果荚中, 也说明*ASK3*和*ASK4*是相对冗余的。*ASK7*、*ASK8*和*ASK10*在果荚中表达都比较高, 而*ASK11*和*ASK12*更倾向于在花序中表达, 这些基因的序列保守性和表达方式的相似性表明, 它们可能是源于一个基因的复制而进化而来。*ASK5*、*ASK6*、*ASK13*、*ASK14*、*ASK19*以及*ASK20*、*ASK21*的序列和表达方式上的差异性表明, 它们可能已经失去了部分原始基因的功能。

3 对生长发育的调节

在拟南芥中, 有很多过程如胚胎发育、激素响应、光形态建成、衰老和病原防御等都被确定有Ub/26S蛋白酶体途径的参与。这些途径中有许多相关基因的功能已经研究的比较清楚, 但*ASK*基因在这些过程中的功能, 目前还不清楚(Farra等2001)。在拟南芥基因组中的21个*ASK*基因中, 研究比较多的有*ASK1*和*ASK2*, 近年来随着对一些重要生理过程研究的深入, 其他*ASK*基因在生长发育中的重要性也逐渐呈现出来, 主要有以下几个方面。

3.1 *ASK*基因参与生长素调节

TIR1 (transport inhibitor response 1)基因是最早对拟南芥耐生长素运输抑制剂如萘基酞氨酸(naphthylphthalamic acid, NPA)遗传检测时被鉴别出来的(Ruegger等1997)。该基因编码一个F-box蛋白, 并且具有一套富含亮氨酸重复(leucine-rich repeats, LRRs)序列(Ruegger等1998)。2001年Gray等用体外GST pull-down的方法研究与*TIR1*蛋白相互作用的蛋白成分时, 在纯化出的蛋白成分中用*ASK*抗体检测到了*ASK1*和*ASK2*蛋白, 他们提出*TIR1*蛋白可以与*ASK1*蛋白或*ASK2*蛋白及Cullin蛋白形成SCF^{TIR1}复合物, 参与生长素调节通路, 但他们并没有得到*ASK*基因参与生长素通路调节的遗传学证据。2005年, Dharmasiri和Kepinski两个实验室发现了*TIR1*及相关F-box蛋白就是生长素的受体(Dharmasiri等2005; Kepinski和Leyser 2005)。在生长素不足时, Aux/IAA蛋白与ARF(auxin response factor, ARF)蛋白结合, 使之处于受阻状态。当生长素信号出现时, SCF^{TIR1}复合物中

的受体*TIR1*即与生长素结合而被活化, 从而使结合在ARF上的Aux/IAA被泛素化并降解(Abel等1995; Gray等2001), 进而参与生长素调节。

3.2 *ASK*基因参与茉莉酸信号途径的反应

茉莉素(jasmonates, JAs)是一类新发现的植物激素, 它包括茉莉酸和一系列由茉莉酸衍生出来有相似生物活性的化合物。它参与到许多植物生长发育过程, 包括根的生长、雄蕊发育、块根形成、衰老和果实成熟等。1994年人们发现了一种对茉莉素类似物植物毒素冠菌素(COR)不敏感的突变体*coil* (Feys等1994), 该突变体对茉莉素不敏感且雄性不育, 随后发现该突变体对病虫害抗性降低, 失去了对茉莉素的正常反应。1998年Xie等用图位克隆的方法找到了拟南芥*COI1*基因, 该基因编码一个592个氨基酸的F-box蛋白。2002年, Dai等分别在酵母和大肠杆菌内诱导表达了*ASK1*和*COI1*全长蛋白, 用免疫沉淀的方法证明了*COI1*与*ASK1*在植物体内可以相互作用。类似多项研究表明*COI1*蛋白可以与*ASK1*或*ASK2*蛋白相互作用形成SCF复合物, 参与泛素-蛋白酶体途径蛋白降解(Devoto等2002; Xu等2002; Liu等2004; Risseuw等2003; Ren等2005)。除此之外, 又有研究表明*COI1*蛋白还可以与*ASK11*蛋白和*ASK12*蛋白相互作用(Takahashi等2004)。*COI1*蛋白与*ASK*蛋白之间的相互作用都是有侧重的, 比如*COI1*与*TIR1*都可以与*ASK1*和*ASK2*相互作用, 但作用的强度有所不同。*COI1*与*ASK1*的相互作用强度比*TIR1*强, 而*TIR1*与*ASK2*的相互作用则比*COI1*的强(Devoto等2002)。Dai等(2002)在野生型背景下超表达反义*ASK1*, 结果引起*ASK1*表达水平下降并出现与*coil-1*突变体相似表型, 即雄性不育。2007年Thines等和Chini等发现有12个成员的JAZ蛋白家族是SCF^{COI1}介导降解的底物蛋白, 而茉莉素信号分子可以诱导SCF^{COI1}复合物结合JAZ蛋白。2008年和2009年, Katsir和Yan两个实验室先后发现*COI1*就是茉莉素的受体基因(Katsir等2008; Yan等2009)。茉莉素信号通路涉及到植物的多个生长发育过程, 而SCF^{COI1}复合物中的*ASK*蛋白起到至关重要的作用。

3.3 *ASK*基因参与减数分裂

早期人们发现酵母和人体的SKP1蛋白可以

与细胞周期蛋白结合,从而控制细胞进入S期(Bai等1996, 1999; Connelly和Hieter 1996)。因此人们提出SKP1蛋白可能通过降解部分特异蛋白底物或者通过调节着丝粒蛋白的磷酸化和降解来参与有丝分裂过程。1999年Yang等发现拟南芥*ask1*突变体在小孢子母细胞减数分裂时出现异常,他们发现在减数分裂的细胞中染色体分布不均匀,而且分裂后期细胞中部分染色体不能正常分离,并猜测ASK1蛋白可能是通过降解部分染色体联会所需蛋白而发挥作用的。在拟南芥中,ASK2与ASK1相似性是最高的,有75.4%的DNA序列同源性和84.8%氨基酸序列同源性(Gray等1999; Risseuw等2003)。研究表明ASK2部分参与到调控减数分裂过程,在*ask1*突变体中,超表达ASK1可以弥补这种突变,使花粉和四分体的正常比率提高,超表达ASK2也可以部分弥补这种突变所引起的败育,但明显不如前者。当然,即使是超表达ASK1也无法使*ask1*突变体恢复到野生型的水平(Zhao等2003a)。在*ask1*突变体中,减数分裂的很多过程会出现异常,比如染色体凝缩、同源染色体结合与分离异常,而这些异常最终导致联会与分离的紊乱。有研究表明ASK1蛋白能够通过定位减数分裂早期调控因子或需降解的基质蛋白来控制染色质的结构,从而影响减数分裂的正常进行。有研究证实ASK1在减数第一次分裂前期对于同源染色体重组、染色质从核膜上释放以及核仁的移动与重构都起到十分重要的作用(Yang等2006)。

3.4 ASK基因参与开花过程

开花是受多个基因共同调控的复杂过程。当开花信号由叶片移送到茎尖后,接着激活花分生组织特征基因,再激活下游决定各组织和细胞类型的基因,这些基因在特定的时空表达及相互作用调节了花的形态建成。目前普遍接受的控制花器官发育的是Coen和Meyerowitz 1991年提出的经典ABC模型。在该模型中把花器官特征基因分为A、B、C三类,认为花器官是由这三类基因共同表达的结果。在拟南芥中,A类基因主要有API和AP2; B类基因有AP3和PISTILLATA(PI); C类基因主要有AGAMOUS(AG); A类基因单独控制第一轮的花瓣的形成; A类和B类基因共同控制第2轮的4个花瓣的发育; B类和C类基因共同决定第3轮的6

个雄蕊的形成; C类基因单独调控第4轮的心皮的形成。在这些基因中除了AP2基因外,均为MADS-box基因(Bowman等1989; Irish和Sussex 1990; Favaro等2003)。有研究表明,在*ask1*突变体中,拟南芥位于第2轮和第3轮的花瓣和雄蕊出现异常,即矮小而且具有花瓣与雄蕊共同特征的器官会在很多花中出现,出现与*ufo*突变体类似的表型。UFO是一个花分生组织特异性基因,它可以对LFY和API的花分生组织形态建成起到辅助作用(Levin和Meyerowitz 1995; Wilkinson和Haughn 1995)。UFO编码一个F-box蛋白,该蛋白可以和ASK1与LFY蛋白相互作用,调控AP3和PI表达从而保证第2、3轮花器官的正常形成(Levin和Meyerowitz 1995; Ingram等1995; Samach等1999; Zhao等1999)。对UFO的研究表明,其对开花过程的调控可能是通过翻译后修饰也可能是转录水平的调控,最终调控下游的花器官特征基因。此外,ASK基因表达模式表明ASK基因参与到开花的调控过程中,而且不仅仅是ASK1,可能还有其他ASK蛋白与不同的F-box蛋白相互作用或者通过调节一些蛋白转录因子间接调控开花过程。

3.5 ASK基因参与拟南芥早期胚胎发育过程

ASK基因几乎参与到拟南芥的整个生命周期中的各个发育阶段,通过对突变体的研究,人们发现ASK1和ASK2在拟南芥胚胎期和胚后发育期都起到十分重要的作用。*ask1ask2*双突变体在胚胎发育过程中出现很多缺陷,最终在幼苗期致死,但*ask1*和*ask2*突变体并未出现双突变体的强烈表型,这表明在胚胎发育过程中ASK1与ASK2基因功能上的冗余性。而*cull1*突变体出现的缺陷比*ask1ask2*双突变体更为严重,这表明至少在胚胎发育过程中其他ASK基因起到一定作用(Liu等2004)。

3.6 ASK蛋白和F-box蛋白的相互作用

以SCF复合物为E3连接酶介导的泛素化降解,广泛的存在于拟南芥的各个生长发育过程中,ASK基因作为SCF复合物的核心部分也必然参与到这些调节过程中。在拟南芥中,大约有694个潜在的编码F-box蛋白的基因(Gagne等2002)。人们对很多有泛素蛋白酶体降解途径参与的信号通路都进行了深入的研究,除了生长素受体基因TIR1、茉莉酸受体基因COII、开花信号通路中的UFO等,

还有很多已被确定为某个生理过程中起重要作用的F-box蛋白,如在开花时间和昼夜节律中的*ZTL*、*FKF*和*LKP2* (Nelson等2000; Somers等2000; Mizoguchi和Coupland 2000; Yasuhara等2004); 与光的形态建成相关的*EID1* (Dieterle等2001); 在叶片衰老中起重要作用的*ORE9* (Woo等2001); 还有在拟南芥分枝过程中独角精内酯信号通路中起重要作用的*MAX2* (Stirnberg等2002)等,赤霉素途径中也有很多F-box蛋白参与信号转导(Ariizumi和Steber 2011)。虽然它们在信号通路中所处的位置已经有了很多认识,但它们的作用机理还有待进一步的研究,而这些F-box蛋白与ASK蛋白之间的关系无疑可以为解开这些机理提供很多思路。

4 ASK基因信号网络

在拟南芥中,ASK基因在DNA和氨基酸水平上都有着不同程度的序列同源性,但各自又有一定的特异性。这使有的ASK基因在功能上表现出一定的特异性,比如有的F-box蛋白只和一个ASK蛋白起作用,同时又表现出一定的非特异性,比如有的F-box蛋白可以和多个ASK蛋白起作用。与此同时一个ASK蛋白也可以与多个F-box蛋白相互作用形成不同的SCF复合物(Dezfulian等2012)。而对于有的ASK基因如*ASK10*与*ASK17*,到目前为止并未发现它们编码的蛋白与任何F-box蛋白相互作用(Takahashi等2004)。Dezfulian等(2012)用双分子荧光互补实验验证了拟南芥生长素受体TIR1蛋白和UFO蛋白在植物细胞内都可以与ASK1、2、3、4、9五种ASK蛋白相互作用,这反映F-box与ASK之间的关系远比我们目前知道的复杂。Kuroda等(2012)构建了含有256种拟南芥F-box文库,用酵母双杂交和双分子荧光互补的方法研究了拟南芥体内F-box蛋白与21种ASK蛋白之间的相互作用规律。他们发现有140个F-box蛋白可以和至少一种ASK蛋白相互作用,酵母双杂交结果表明有8个ASK蛋白(*ASK1*、2、3、4和*ASK11*、12、13、14)可以和40种以上F-box蛋白相互作用,当然这种相互作用是在酵母体内验证的结果。对于很多ASK蛋白与F-box蛋白相互作用,蛋白质的磷酸化是必须的(Lin等2009),所以很可能有部分F-box蛋白与ASK蛋白之间的相互作用未被检测到。各种ASK基因在植物不同时期,不同部位表达水平都有一

定明显的差异。这些证据从侧面上反应出植物对各个生理过程的蛋白质泛素化降解调控并不是无序的,而是存在着整体调控机制,这些调控的进行很可能是依赖于ASK基因的。F-box蛋白与ASK蛋白相互作用形成不同的SCF复合物发挥作用,直接或间接的调控各种蛋白质的表达水平,形成一系列信号通路。而这些信号通路是交叉的,进而在植物体内形成一套复杂的调控网络。这个网络的基础就是ASK蛋白与F-box蛋白的相互作用。

5 ASK家族的进化

在原生生物、藻类、真菌和脊椎动物基因组中,*SKP1*基因只有一个。这一个SKP1蛋白可以和多种F-box蛋白相互作用介导多种底物蛋白的泛素化。而在拟南芥中*SKP1*基因则表现出很快的进化速度。Takahashi等(2004)用图位克隆的方法确定了ASK基因在染色体上的分布规律,结果表明ASK基因在拟南芥染色体中呈簇状分布,其中*ASK7*、*ASK8*和*ASK10*都簇集在第3条染色体上,而*ASK11*和*ASK12*簇集在第4条染色体上,说明这些基因是起源于同一个基因,因为某种原因而分化。后来的研究证实ASK基因都源于同一个原始基因,即*MRC1* (Takahashi等2004; Kong等2004)。这种高效的进化主要来源于逆转录转座和串联复制,而片段重复则为次要来源(Kong等2007)。在拟南芥所有的ASK基因中,相对进化速度较慢的,在序列上表现出较高的保守性,表达水平较高而表达部位也较为广泛,功能上也体现出更强的不可替代性。而相对进化较快的ASK基因,则在序列上有很大的变化,而且在表达方式上有很大的局部性,功能上也起着次要的作用,有的基因甚至已经失去了原始基因的功能(Zhao等2003b; Takahashi等2004; Kong等2004)。

6 展望

拟南芥ASK基因在拟南芥的各个部位各个时期都有特异的表达,这表明它广泛的参与到拟南芥的众多发育和代谢过程中。其重要作用引起科学界的广泛关注,近年来取得了很多成果,总结起来主要有4个方面的研究:一是关于ASK基因本身的表达特性的研究;二是关于ASK蛋白参与形成SCF复合物介导蛋白质泛素化降解,进而对拟南芥各个生理发育过程的调控的研究;三是ASK蛋白

与F-box蛋白相互作用网络的研究;四是关于ASK基因家族进化的研究。ASK蛋白是SCF复合物中的重要组成部分,ASK对拟南芥生理发育的调控也是直接或间接的通过泛素蛋白酶体介导底物蛋白泛素化降解来实现的。但这种调控可能是直接通过SCF复合物介导蛋白质的泛素化使之降解,也可能是通过介导一些蛋白转录因子泛素化使之降解,从而调控一些下游基因的表达。ASK基因是联系具体蛋白翻译后修饰与植物对各个生理发育过程整体调控的连结点。对ASK基因表达方式和对ASK蛋白与F-box蛋白相互作用的研究是解决ASK基因对拟南芥众多生理发育过程调控问题的关键,也是ASK基因研究的热点。ASK基因高速的进化方式很可能为拟南芥的生理功能和形态功能提供了进化资源,也很可能是拟南芥自我防御机制以及对环境适应性的一种体现。对拟南芥ASK基因的研究可以解释拟南芥众多生理现象调控机理,还可以为基因家族的进化机制提供思路。随着新一代测序技术的成熟与完善,更多植物的Skp1基因研究将成为另一热点,拟南芥ASK基因的研究无疑可以为这些工作奠定基础。

参考文献

- Abel S, Nguyen MD, Theologis A (1995). The *PS-IAA4/5*-like family of early auxin-inducible mRNAs in *Arabidopsis thaliana*. *J Mol Biol*, 251: 533~549
- Amerik AY, Hochstrasser M (2004). Mechanism and function of deubiquitinating enzymes. *Biochim Biophys Acta*, 1695: 189~207
- Arabidopsis Genome Initiative (2000). Analysis of the genome sequence of the flowering plant *Arabidopsis thaliana*. *Nature*, 408: 796~815
- Ardley HC, Robinson PA (2005). E3 ubiquitin ligases. *Essays Biochem*, 41: 15~30
- Ariizumi T, Lawrence PK, Steber CM (2011). The role of two F-box proteins, SLEEPY1 and SNEEZY, in *Arabidopsis* gibberellin signaling. *Plant Physiol*, 155: 765~775
- Ariizumi T, Steber CM (2011). Mutations in the F-box gene *SNEEZY* result in decreased *Arabidopsis* GA signaling. *Plant Signal Behav*, 6: 831~833
- Bai C, Sen P, Hofmann K, Ma L, Goebel M, Harper JW, Elledge SJ (1996). *SKP1* connects cell cycle regulators to the ubiquitin proteolysis machinery through a novel motif, the F-box. *Cell*, 86: 263~274
- Bai X, Peirson BN, Dong F, Xue C, Makaroff CA (1999). Isolation and characterization of *SYNI*, a *RAD21*-like gene essential for meiosis in *Arabidopsis*. *Plant Cell*, 11: 417~430
- Bowman JL, Smyth DR, Meyerowitz EM (1989). Genes directing flower development in *Arabidopsis*. *Plant Cell*, 1: 37~52
- Chini A, Fonseca S, Fernández G, Adie B, Chico JM, Lorenzo O, García-Casado G, López-Vidriero I, Lozano FM, Ponce MR et al (2007). The JAZ family of repressors is the missing link in jasmonate signalling. *Nature*, 448 (7154): 666~671
- Ciechanover A, Orian A, Schwartz AL (2000). Ubiquitin-mediated proteolysis: biological regulation via destruction. *Cell Mol Biol*, 5: 442~451
- Coen ES, Meyerowitz EM (1991). The war of the whorls: genetic interactions controlling flower development. *Nature*, 353: 31~37
- Connelly C, Hieter P (1996). Budding yeast *SKP1* encodes an evolutionarily conserved kinetochore protein required for cell cycle progression. *Cell*, 86: 275~285
- Dai L, Xu L, Huang D, Li X, Luo K, Guan C (2002). ASK1 physically interacts with COI1 and is required for male fertility in *Arabidopsis*. *Sci China C Life Sci*, 45: 631~636
- del Pozo JC, Estelle M (2000). F-box proteins and protein degradation: an emerging theme in cellular regulation. *Plant Mol Biol*, 44: 123~128
- Devoto A, Nieto-Rostro M, Xie D, Ellis C, Harmston R, Patrick E, Davis J, Sherratt L, Coleman M, Turner JG (2002). COI1 links jasmonate signalling and fertility to the SCF ubiquitin-ligase complex in *Arabidopsis*. *Plant J*, 32: 457~466
- Dezfulian MH, Soulliere DM, Dhaliwal RK, Sareen M, Crosby WL (2012). The *SKP1-like* gene family of *Arabidopsis* exhibits a high degree of differential gene expression and gene product interaction during development. *PLoS One*, 7: e50984
- Dharmasiri N, Dharmasiri S, Estelle M (2005). The F-box protein TIR1 is an auxin receptor. *Nature*, 435: 441~445
- Dieterle M, Zhou YC, Schäfer E, Funk M, Kretsch T (2001). EID1, an F-box protein involved in phytochrome A-specific light signaling. *Genes Dev*, 15: 939~944
- Dornelas MC, Lejeune B, Dron M, Kreis M (1998). The *Arabidopsis SHAGGY*-related protein kinases (*ASK*) gene family: structure, organization and evolution. *Gene*, 212: 249~257
- Farra R, Ferrando A, Jásik J, Kleinow T, Okrészl L, Tiburcio A, Salchert K, del Pozo C, Schell J, Koncz C (2001). SKP1-SnRK protein kinase interactions mediate proteasomal binding of a plant SCF ubiquitin ligase. *EMBO J*, 20: 2742~2756
- Favaro R, Pinyopich A, Battaglia R, Kooiker M, Borghi L, Ditta G, Yanofsky MF, Kater MM, Colombo L (2003). MADS-box protein complexes control carpel and ovule development in *Arabidopsis*. *Plant Cell*, 15: 2603~2611
- Feys B, Benedetti CE, Penfold CN, Turner JG (1994). *Arabidopsis* mutants selected for resistance to the phytotoxin coronatine are male sterile, insensitive to methyl jasmonate, and resistant to a bacterial pathogen. *Plant Cell*, 6 (5): 751~759
- Fredrickson EK, Candadaí SVC, Tam CH, Gardner RG (2013). Means of self-preservation: how an intrinsically disordered ubiquitin-protein ligase averts self-destruction. *Mol Biol Cell*, 24: 1~27
- Gagne JM, Downes BP, Shiu SH, Durski AM, Vierstra RD (2002). The F-box subunit of the SCF E3 complex is encoded by a diverse superfamily of genes in *Arabidopsis*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99: 11519~11524

- Gray WM, del Pozo JC, Walker L, Hobbie L, Risseuw E, Banks T, Crosby WL, Yang M, Ma H, Estelle M (1999). Identification of an SCF ubiquitin-ligase complex required for auxin response in *Arabidopsis thaliana*. *Genes Dev*, 13: 1678~1691
- Gray WM, Kepinski S, Rouse D, Leyser O, Estelle M (2001). Auxin regulates SCF^{TIR1}-dependent degradation of AUX/IAA proteins. *Nature*, 14: 271~276
- Hatakeyama S, Nakayama K (2003). U box proteins as a new family of ubiquitin-protein ligases. *Biochem Biophys Res Commun*, 302: 635~645
- Hellman H, Estelle M (2002). Plant development: regulation by protein degradation. *Science*, 297: 793~797
- Hershko A, Ciechanover A (1998). The ubiquitin system. *Annu Rev Biochem*, 67: 425~479
- Ingram GC, Goodrich J, Wilkinson MD, Simon R, Haughn GW, Coen ES (1995). Parallels between *UNUSUAL FLORAL ORGANS* and *FIMBRIATA*, genes controlling flower development in *Arabidopsis* and *Antirrhinum*. *Plant Cell*, 7: 1501~1510
- Irish VF, Sussex IM (1990). Function of the *apetala-1* gene during *Arabidopsis* floral development. *Plant Cell*, 2: 741~753
- Katsir L, Schilmiller AL, Staswick PE, He SY, Howe GA (2008). COI1 is a critical component of a receptor for jasmonate and the bacterial virulence factor coronatine. *Proc Natl Acad Sci USA*, 105 (19): 7100~7105
- Kepinski S, Leyser O (2005). The *Arabidopsis* F-box protein TIR1 is an auxin receptor. *Nature*, 435: 446~451
- Kong HZ, Landherr LL, Frohlich MW, Leebens-Mack J, Ma H, de Pamphilis CW (2007). Patterns of gene duplication in the plant *SKP1* gene family in angiosperms: evidence for multiple mechanisms of rapid gene birth. *Plant J*, 50: 873~885
- Kong HZ, Jim LM, Ni W, de Pamphilis CW, Ma H (2004). Highly heterogeneous rates of evolution in the *SKP1* gene family in plants and animals: functional and evolutionary implications. *Mol Biol Evol*, 21: 117~128
- Kuroda H, Yanagawa Y, Takahashi N, Horii Y, Matsui M (2012). A comprehensive analysis of interaction and localization of *Arabidopsis* SKP1-like (ASK) and F-box (FBX) proteins. *PLoS One*, 7: e50009
- Levin JZ, Meyerowitz EM (1995). *UFO*: an *Arabidopsis* gene involved in both floral meristem and floral organ development. *Plant Cell*, 7: 529~548
- Lin HK, Wang G, Chen Z, Teruya-Feldstein J, Liu Y, Chan CH, Yang WL, Erdjument-Bromage H, Nakayama KI, Nimer S et al (2009). Phosphorylation-dependent regulation of cytosolic localization and oncogenic function of Skp2 by Akt/PKB. *Nat Cell Biol*, 11: 420~432
- Liu F, Ni W, Griffith ME, Huang Z, Chang C, Peng W, Ma H, Xie D (2004). The *ASK1* and *ASK2* genes are essential for *Arabidopsis* early development. *Plant Cell*, 16: 5~20
- McGinnis KM, Thomas SG, Soule JD, Strader LC, Zale JM, Sun TP, Steber CM (2003). The *Arabidopsis* *SLEEPY1* gene encodes a putative F-box subunit of an SCF E3 ubiquitin ligase. *Plant Cell*, 1120~1130
- Mizoguchi T, Coupland G (2000). *ZEITLUPE* and *FKF1*: novel connections between flowering time and circadian clock control. *Trends Plant Sci*, 5: 409~411
- Nelson DC, Lasswell J, Rogg LE, Cohen MA, Bartel B (2000). *FKF1*, a clock-controlled gene that regulates the transition to flowering in *Arabidopsis*. *Cell*, 101: 331~340
- Pickart CM, Eddins MJ (2004). Ubiquitin: structure, functions, mechanisms. *Biochim Biophys Acta*, 1695: 55~72
- Porat R, Lu P, O'Neill SD (1998). *Arabidopsis* SKP1, a homologue of a cell cycle regulator gene, is predominantly expressed in meristematic cells. *Planta*, 204: 345~351
- Ren C, Pan J, Peng W, Genschik P, Hobbie L, Hellmann H, Estelle M, Gao B, Peng J, Sun C, Xie D (2005). Point mutations in *Arabidopsis Cullin1* reveal its essential role in jasmonate response. *Plant J*, 42: 514~524
- Risseuw EP, Daskalchuk TE, Banks TW, Liu E, Cotelesage J, Hellmann H, Estelle M, Somers DE, Crosby WL (2003). Protein interaction analysis of SCF ubiquitin E3 ligase subunits from *Arabidopsis*. *Plant J*, 34: 753~767
- Ruegger M, Dewey E, Gray WM, Hobbie L, Turner J, Estelle M (1998). The TIR1 protein of *Arabidopsis* functions in auxin response and is related to human SKP2 and yeast Grr1p. *Genes Dev*, 12: 198~207
- Ruegger M, Dewey E, Hobbie L, Brown D, Bernasconi P, Turner J, Muday G, Estelle M (1997). Reduced naphthylphthalamic acid binding in the *tir3* mutant of *Arabidopsis* is associated with a reduction in polar auxin transport and diverse morphological defects. *Plant Cell*, 9: 745~757
- Samach A, Klenz JE, Kohalmi SE, Risseuw E, Haughn GW, Crosby WL (1999). The *UNUSUAL FLORAL ORGANS* gene of *Arabidopsis thaliana* is an F-box protein required for normal patterning and growth in the floral meristem. *Plant J*, 20: 433~445
- Schulman BA, Carrano AC, Jeffrey PD, Bowen Z, Kinnucan ER, Finnin MS, Elledge SJ, Harper JW, Pagano M, Pavletich NP (2000). Insights into SCF ubiquitin ligases from the structure of the Skp1-Skp2 complex. *Nature*, 408: 381~386
- Somers DE, Schultz TF, Milnamow M, Kay SA (2000). *ZEITLUPE* encodes a novel clock-associated PAS protein from *Arabidopsis*. *Cell*, 101: 319~329
- Stirnberg P, van de Sande K, Leyser HM (2002). *MAX1* and *MAX2* control shoot lateral branching in *Arabidopsis*. *Development*, 129: 1131~1141
- Takahashi N, Kuroda H, Kuromori T, Hirayama T, Seki M, Shinozaki K, Shimada H, Matsui M (2004). Expression and interaction analysis of *Arabidopsis* *Skp1*-related genes. *Plant Cell Physiol*, 45: 83~91
- Thines B, Katsir L, Melotto M, Niu Y, Mandaokar A, Liu G, Nomura K, He SY, Howe GA, Browse J (2007). JAZ repressor proteins are targets of the SCF (COI1) complex during jasmonate signaling. *Nature*, 448 (7154): 661~665
- Wilkinson MD, Haughn GW (1995). *UNUSUAL FLORAL ORGANS* controls meristem identity and organ primordia fate in *Arabidopsis*. *Plant Cell*, 7: 1485~1499
- Willems AR, Goh T, Taylor L, Chernushevich I, Shevchenko A, Tyers M (1999). SCF ubiquitin protein ligases and phosphorylation-

- dependent proteolysis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 354: 1533~1550
- Woo HR, Chung KM, Park JH, Oh SA, Ahn T, Hong SH, Jang SK, Nam HG (2001). ORE9, an F-box protein that regulates leaf senescence in *Arabidopsis*. *Plant Cell*, 13: 1779~1790
- Xie DX, Feys BF, James S, Nieto-Rostro M, Turner JG (1998). *COI1*: an *Arabidopsis* gene required for jasmonate-regulated defense and fertility. *Science*, 280: 1091~1094
- Xu L, Liu F, Lechner E, Genschik P, Crosby WL, Ma H, Peng W, Huang D, Xie D (2002). The SCF^{COI1} ubiquitin-ligase complexes are required for jasmonate response in *Arabidopsis*. *Plant Cell*, 14: 1919~1935
- Yan J, Zhang C, Gu M, Bai Z, Zhang W, Qi T, Cheng Z, Peng W, Luo H, Nan F et al (2009). The *Arabidopsis* CORONATINE INSENSITIVE1 protein is a jasmonate receptor. *Plant Cell*, 21: 2220~2236
- Yang M, Hu Y, Lodhi M, McCombie WR, Ma H (1999). The *Arabidopsis SKP1-LIKE1* gene is essential for male meiosis and may control homologue separation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 96: 11416~11421
- Yang X, Timofejeva L, Ma H, Makaroff CA (2006). The *Arabidopsis SKP1* homolog *ASK1* controls meiotic chromosome remodeling and release of chromatin from the nuclear membrane and nucleus. *J Cell Sci*, 119: 3754~3763
- Yasuhara M, Mitsui S, Hirano H, Takanabe R, Tokioka Y, Ihara N, Komatsu A, Seki M, Shinozaki K, Kiyosue T (2004). Identification of ASK and clock-associated proteins as molecular partners of LKP2 (LOV kelch protein 2) in *Arabidopsis*. *J Exp Bot*, 55 (405): 2015~2027
- Zhao D, Han T, Risseuw E, Crosby WL, Ma H (2003a). Conservation and divergence of *ASK1* and *ASK2* gene functions during male meiosis in *Arabidopsis thaliana*. *Plant Mol Biol*, 53: 163~173
- Zhao D, Ni W, Feng B, Han T, Petrasek MG, Ma H (2003b). Members of the *Arabidopsis-SKP1-like* gene family exhibit a variety of expression patterns and may play diverse roles in *Arabidopsis*. *Plant Physiol*, 133: 203~217
- Zhao D, Yang M, Solava J, Ma H (1999). The *ASK1* gene regulates development and interacts with the *UFO* gene to control floral organ identity in *Arabidopsis*. *Dev Genet*, 25: 209~223
- Zheng N, Schulman BA, Song L, Miller JJ, Jeffrey PD, Wang P, Chu C, Koepp DM, Elledge SJ, Pagano M et al (2002). Structure of the Cul1-Rbx1-Skp1-F box^{SKP2} SCF ubiquitin ligase complex. *Nature*, 416: 703~709