

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.04.026

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.04.026>

RelA 翻译后修饰对核因子 κ B 活性的调控作用

孙鸽 综述 夏献民 审校

(湖北工业大学生物工程与食品学院, 武汉 430068)

[摘要] 转录因子NF- κ B是由5种蛋白质分子组成的同源或异源二聚体, 在多种生物过程中发挥重要的调节作用, 如免疫应答、细胞发育、细胞凋亡、肿瘤发生等。作为NF- κ B的一种蛋白质亚基, RelA具有多种翻译后修饰作用, 包括磷酸化、乙酰化、甲基化和泛素化等, 这些翻译后修饰在不同细胞中应答不同的胞外刺激, 进而调节NF- κ B的活性和功能, 其作用形式不同, 且同一修饰因环境差异能产生不同的影响; 此外, 不同修饰间还存在复杂的交互关系, 有时相互拮抗, 有时相互协同。NF- κ B对人类健康具有重要作用, 理解这些翻译后修饰不仅可加深对整个NF- κ B通路调控的认识, 还能帮助临床找到相关疾病的合适治疗靶点及诊断标志。

[关键词] RelA; p65; 翻译后修饰; 核因子 κ B; 转录调控

Regulation effect of post-translational modifications of RelA on the activity of nuclear factor- κ B

SUN Ge, XIA Xianmin

(School of Food and Biological Engineering, Hubei University of Technology, Wuhan 430068, China)

Abstract The transcription factor NF- κ B, a homodimeric or heterodimer consisting of five proteins, has an important function in regulating immune response, cell differentiation, apoptosis and tumorigenesis. As one subunit of NF- κ B, RelA contains various post-translational modifications (PTMs), including phosphorylation, acetylation, methylation, ubiquitination etc. The PTMs could subtly regulate the activity and function of NF- κ B in response to diverse stimuli in different cell types. They had distinct function and the same modification could result in different influences depending on the context. In addition, there are complicated mutual effect between different modifications, sometimes antagonistic and sometimes synergistic. In consideration of the importance of NF- κ B in human health, understanding these modifications will not only provide valuable insights into the regulation mechanism of NF- κ B pathway, but also lead to new drug targets and diagnostic biomarkers for related disease.

Keywords RelA; p65; post-translational modification; nuclear factor- κ B; transcriptional activity

收稿日期 (Date of reception): 2018-01-28

通信作者 (Corresponding author): 夏献民, Email: xianminxia@hbut.edu.cn

核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)是免疫应答与炎症反应中一种重要的调控蛋白, 最初被发现能够与免疫球蛋白 κ 基因上的增强子特定序列(GGGACTTTCC, κ B序列)结合, 进而调控B细胞内 κ B轻链的表达, 因此得名^[1]。随研究深入, NF- κ B信号通路已被证实能激活上百种基因的表达, 参与多种人体疾病进程, 其中最热门的研究^[2]集中于免疫调控、炎症反应及癌症的发生发展等方向, 因此研究NF- κ B的调控机制对于相关疾病的治疗控制来说具有重要意义。RelA作为NF- κ B的一种亚基, 具有多种翻译后修饰作用, 且这些修饰作用被证实能够调节NF- κ B的活性及生物学功能。

1 NF- κ B 家族及其信号通路

NF- κ B家族有以下5个亚单位(图1): p105/p50(NF- κ B1), p100/p52(NF- κ B2), p65(NF- κ B3、RelA), RelB及c-Rel, 所有家族成员均由N末端DNA结合域, 即Rel同源结构域(Rel homology domain, RHD)形成同源或异源二聚体。RelA, RelB和c-Rel中的转录激活结构域(transcription activation domain, TAD)能增强下游基因表达^[2-3]。目前研究^[4]报道的NF- κ B复合物多达15种, 其中较有代表性的二聚体如p50/p65, p50/C-rel, p65/p65和p65/C-rel等, 均具有一定的转录调控功能。而目前最常见、也是被研究得最多的NF- κ B是异源二聚体p50/p65。

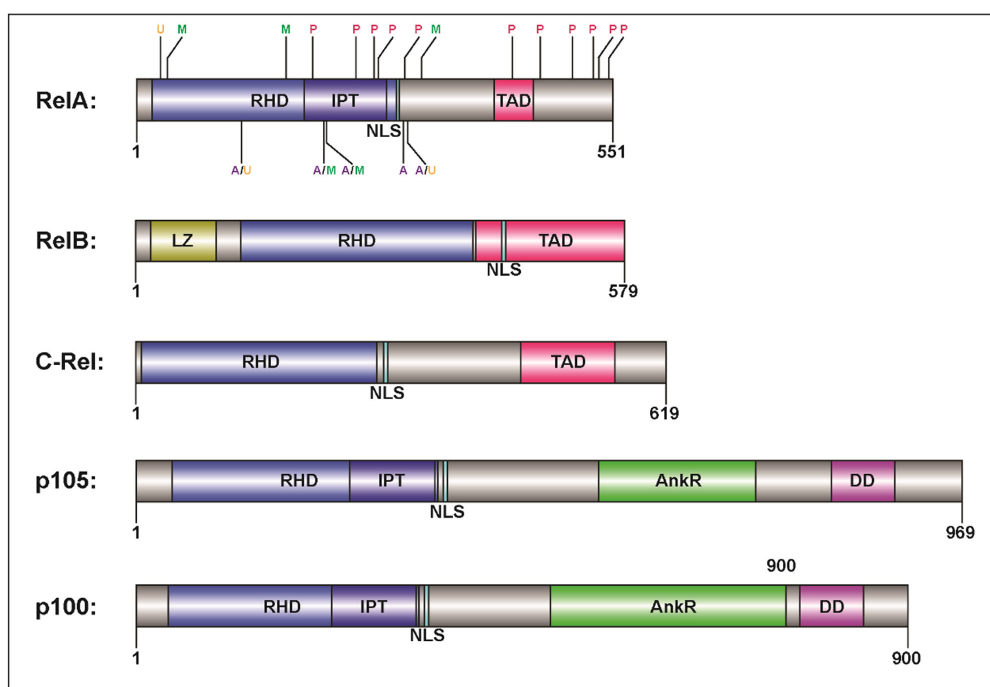


图1 NF- κ B蛋白家族成员结构

Figure 1 Structures of NF- κ B protein family

RHD: Rel同源结构域, 介导与蛋白或DNA相互作用; IPT: Ig-like, plexins, transcription factors结构域, 介导与DNA相互作用; NLS: 核定位信号; TAD: 转录激活区域; LZ: leucine zipper, 亮氨酸拉链, 介导与DNA相互作用; AnkR: 锚蛋白重复序列区, 介导与蛋白相互作用; DD: 死亡结构域, 介导与蛋白相互作用。RelA上标示了部分修饰位点, 其中P: 磷酸化修饰, 已知位点为S205, T254, S276, S281, S311, T435, S468, T505, S529, S535, S536和S547; A: 乙酰化修饰, 已知位点为K122, K123, K218, K221, K310, K314和K315; M: 甲基化修饰, 已知位点为K37, K218, K221, K314, K315, R30, R35, R174, R304和R330; U: 泛素化修饰, 已知位点为K29, K122, K123, K314和K315。

RHD: Rel homology domain, which interacts with proteins or DNAs. IPT: Ig-like, plexins, transcription factors domain, which interacts with DNAs. NLS: nuclear localization signal. TAD: transcription activation domain. LZ: leucine zipper, which interacts with DNAs. AnkR: Ankyrin repeat domain, which interacts with proteins. DD: death domain, which interacts with proteins. Regulatory PTMs sites are shown; P: phosphorylation sites including S205, T254, S276, S281, S311, T435, S468, T505, S529, S535, S536 and S547; A: acetylation sites including K122, K123, K218, K221, K310, K314 and K315; M: methylation sites including K37, K218, K221, K314, K315, R30, R35, R174, R304 and R330; U: ubiquitin sites including K29, K122, K123, K314 and K315.

正常细胞中NF- κ B与NF- κ B抑制因子(NF- κ B inhibitor, I κ B)结合形成复合体, 处于非活性状态, 定位于细胞质中。当细胞受到不同的胞外信号, 如炎症细胞因子、紫外线和脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)等刺激时, NF- κ B通路可被激活, 其激活过程可分为经典途径和非经典途径^[2,5]。目前经典途径已得到普遍认可, 该途径首先激活一种被称作信号体的大分子蛋白复合物(又称I κ B激酶复合体, I κ B kinase $\alpha/\beta/\gamma$, IKK $\alpha/\beta/\gamma$), 这些激酶能够磷酸化I κ B α 第32位和第36位丝氨酸, 随后磷酸化标志的I κ B后会被泛素连接酶识别, 并发生泛素化降解, 而NF- κ B脱离I κ B后就能转移到细胞核中, 通过结合到靶基因的 κ B增强子位点上, 调控激活特异的NF- κ B靶基因表达^[3,6]。

2 RelA 的翻译后修饰

RelA的翻译后修饰可精细调控NF- κ B的转录激活功能, 并在相关疾病的发生和发展过程中发挥重要作用。目前, 因涉及到整个通路的信号传递过程, 研究多集中于RelA的磷酸化修饰及相关的各种激酶; 此外, 乙酰化、泛素化等修饰形式也被报道^[7]。而RelA翻译后修饰的异常能直接导致整个通路信号传递异常, 进而引起相关疾病的发生, 对临床疾病的检测及治疗至关重要, 目前已有相关研究^[7-9]取得不少进展。

2.1 磷酸化修饰

RelA未活化时位于细胞质中, 当上游信号通路被激活后, 其能通过磷酸化修饰而活化, 并被转运至细胞核内发挥转录调控功能, 这些磷酸化修饰由不同的蛋白激酶催化。已有研究^[10]证实: 存在多种刺激物能从不同通路激活其磷酸化修饰, 这类修饰能使RelA在活化与非活化之间转化, 从而改变其定位和生物功能。

目前, 已发现RelA上至少有12个不同的磷酸化位点。其中, N端的RHD结构域含有4个磷酸化位点, 分别是S205, T254, S276和S281, 紧接该区域后的蛋白连接结构域则有1个磷酸化位点, 为S311, 剩余的7个磷酸化位点都分布在C末端的TAD结构域中, 依次为: T435, S468, T505, S529, S535, S536和S547^[11-14]。RelA不同的磷酸化位点在NF- κ B信号通路中的调控作用不同, 下文将根据磷酸化位点所处区域不同分别予以介绍。

2.1.1 RHD 内的磷酸化位点

位于RHD结构域内的第276位丝氨酸(S276)

是第1个被发现的RelA磷酸化位点, 最先由Zhong等^[15]报道并证实S276的磷酸化能促进下游基因的转录活性; 随后发现RelA S276的磷酸化修饰能够改变NF- κ B与不同转录因子间的相互作用。这些转录因子分为截然相反的两类, 一类是转录激活因子, 如环磷腺苷效应元件结合蛋白-连接蛋白/组蛋白p300(cAMP-response element binding protein/histone acetyltransferase p300, CBP/p300), 而另一类是转录抑制因子, 如组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)。当S276处于磷酸化状态时, RelA会与p50形成NF- κ B进入核内, 进而募集CBP/p300, 并上调下游基因的转录; 而当S276处于非磷酸化状态时, p50会以同源二聚体的形式进入核内, 进而募集HDACs, 从而抑制下游基因的转录, 因此RelA S276的磷酸化水平能够改变NF- κ B的转录激活/抑制平衡^[16]。此外, Anrather等^[17]通过分析RelA磷酸化位点突变体的转录调节功能, 证实: RelA的低磷酸化状态不影响其二聚体形成及与靶序列的特异结合能力, 且RelA不同位点的磷酸化修饰可能存在复杂的交互关系, 单一位点突变所造成的活性下降能够通过其他调节功能实现部分补偿。RelA S276磷酸化激酶有多种, 包括蛋白激酶A^[15-16,18]、有丝分裂及压力激活蛋白激酶1^[11]和蛋白激酶C^[19]等。

除S276外, RelA的RHD内还存在另外2个丝氨酸磷酸化位点, 分别是S281和S205, 目前催化它们的蛋白激酶依然未知。Anrather等^[17]比较不同物种内的各种不同Rel蛋白保守性, 发现S205, S276和S281具有保守性, 其中S281的保守性最高, 所有Rel蛋白均含有这一位点, 其次为S276位点, 只有p52/p100蛋白内不含有这一位点, 保守性最差的是S205位点。通过报告基因实验, Anrather等^[17]证实: 这3个位点突变都会大幅降低RelA的转录活性, 但单一位点突变均不足以完全失活RelA; 当细胞响应不同外界刺激时, 不同位点的反应却存在差异, 某个位点的突变只对某些特异刺激有影响, 并通过进一步实验发现这些位点的磷酸化会调节RelA对靶基因的结合能力。提示这些RHD区域的磷酸化位点可能主要通过调控RelA与DNA/蛋白间的相互作用来实现对外界刺激的不同应答, 这种调控作用表现出时序性和特异性, 使得整个调控网络能够对外界刺激做出精准的反应, 在特定时间点激活或抑制特定靶基因表达^[20]。

RHD内同样存在苏氨酸磷酸化位点, 目前已发现RelA T254会应答TNF刺激而被磷酸化修饰, 修饰后生成的磷酸化pThr-Pro基序能够募集肽基

脯氨酰异构酶(peptidyl-prolyl cis-trans isomerase NIMA-interacting 1, Pin1), Pin1会阻碍RelA与I κ B α 相互作用并增加其稳定性, 从而诱导NF- κ B入核, 增强转录激活功能, 而这种作用是通过阻断细胞因子信号抑制剂1(suppressor of cytokine signaling 1, SOCS1)对RelA的220-335残基泛素化和后续的蛋白酶体降解来实现的^[21]。此外, GSK-3 α 和GSK-3 β 也被证实能够磷酸化RelA T254, 该过程对于软骨细胞的早期发育至关重要, GSK-3 α 和GSK-3 β 敲除的小鼠会表现出明显的骨骼发育损伤^[22]。

2.1.2 TAD 内的磷酸化位点

位于TAD结构域的第536位丝氨酸(S536)在人、小鼠、鸡及非洲爪蟾的RelA中高度保守, 其磷酸化修饰可受到多种激酶的催化, 发挥不同的生物学效应, 目前S536的磷酸化修饰可能是RelA中被研究得最多的一个修饰位点。目前研究^[23-27]已报道多个S536激酶, 包括IKKs(IKK α 、IKK β 及IKK ϵ)^[23-26]、核糖体亚基激酶1(ribosomal subunit kinase-1, RSK1)^[27]、TANK结合激酶(TANK binding kinase 1, TBK1)等^[26]。

Sakurai等^[23]首先通过体外激酶实验首次发现RelA的S536位磷酸化修饰, 利用免疫共沉淀的方法获得了此修饰的2种激酶, IKK α 与IKK β , 并发现该位点的磷酸化可能是通过改变RelA的构象而影响其他蛋白结合, 进而增强NF- κ B的转录活性。随后Hoberg等^[28]进一步通过ChIP实验证明: IKK α 催化的S536磷酸化能增强RelA与辅激活因子p300的结合, 减弱与辅抑制因子SMRT的结合, 并促进RelA的乙酰化, 增强NF- κ B转录激活。Chen等^[29]也通过细胞实验证实S536A突变体无法有效招募CBP转录复合物。此外, S536的磷酸化还能以不依赖于I κ B激酶的方式参与到NF- κ B的调控过程中^[27,30]。在某些肿瘤细胞中, 抑癌因子p53能够激活RSK1激酶, 后者通过在细胞核中磷酸化修饰RelA的S536, 从而干扰NF- κ B/I κ B α 复合体的核质穿梭过程, 使得活化状态的RelA在细胞核中积累, 进而更强地激活NF- κ B下游相关基因的转录表达^[27]。

除RelA S536这一重要的磷酸化位点外, TAD内至少还存在另外6个磷酸化位点。

最初有研究^[31-33]发现: TNF α 所引起的炎症反应过程能够诱导细胞中RelA S529的磷酸化, 发现该位点的激酶是酪蛋白激酶II, 且这一磷酸化修饰发生在I κ B与RelA分离之后, 能增强NF- κ B的转录活性, 但不影响其核定位及与DNA的结合能力。近来有研究^[34]发现: TNF α 同样能在星形胶质

细胞中诱导RelA S529在细胞核内的磷酸化, 且该过程会造成细胞自噬, 这一过程可能与癫痫的发生相关。

RelA S468位点的磷酸化同样位于TAD, 主要调控NF- κ B的转录激活功能, 但却可以表现出完全相反的活性, 该位点能被3种不同的激酶修饰: 糖原合成酶激酶3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK3 β)、IKK ϵ 和IKK β , 它们分别响应不同的外界刺激, 但产生的效果截然不同^[35-37]。在未受刺激的Hela细胞核中, GSK-3 β 磷酸化RelA S468, 并抑制NF- κ B的转录激活功能, 以使其维持在基本活性范围内^[35]。而在应答协同刺激的T细胞中, IKK ϵ 能够在细胞核内直接磷酸化RelA S468, 并增强下游基因转录^[37]。此外, 当应答TNF α , IL1 β 刺激时, IKK β 能在多种细胞的细胞质中磷酸化RelA S468, 该反应发生在I κ B-RelA复合物内, 从而阻止NF- κ B入核, 下调相关基因的表达^[36]。S468位点所表现出的多种活性进一步说明RelA翻译后修饰调控网络的复杂性, 而该位点可能参与到RelA磷酸化的重编程过程中, 也能对NF- κ B活性的转变发挥调控作用^[36]。

已有研究^[38-39]证实: RelA S535位点的磷酸化由依赖钙调素的蛋白激酶IV催化, 该修饰能增强NF- κ B对CBP的募集, 同时解除相关辅抑制因子的作用, 激活下游基因转录, 如某些抗凋亡基因的表达, 并最终抑制细胞的凋亡进程。

2012年RelA S547位点的磷酸化首次被发现。当细胞发生DNA损伤, 如DNA双链断裂(DNA double-strand breaks, DSB)时, 细胞内会激活1个称为DNA损伤应答(DNA damage response, DDR)的信号通路, 该通路中的一种重要信号传递蛋白, 毛细血管扩展性共济失调突变蛋白, 能够通过其N端与RelA结合, 并在RelA的S547位点进行磷酸化修饰, 该修饰不影响RelA与DNA的结合, 但会促进其与HDAC1的相互作用, 下调NF- κ B下游基因的转录^[13]。

RelA TAD内的磷酸化修饰位点除上述几种丝氨酸残基外, 还有2个苏氨酸残基, 分别是T435和T505。这2个位点的磷酸化均通过调节NF- κ B转录活性来发挥功能。T435位点的磷酸化最初被发现与MEK/ERK通路增强的抗药性相关^[40], 蛋白磷酸酶4对该位点去磷酸化修饰, 能在SiHa细胞中增强顺铂(cisplatin)诱导的NF- κ B转录活性, 造成细胞抗药性的下降和顺铂抗肿瘤效果的上升, 因此在响应顺铂刺激时RelA T435的磷酸化会抑制下游基因转录。但在应答TNF α 刺激时, RelA T435的磷酸化

修饰却能破坏RelA与HDAC1的相互作用, 增强组蛋白乙酰化水平, 促进下游基因转录^[41]。该过程也被证实可能与癫痫引起的血管水肿及神经损伤有关^[42-43]。T505位点的磷酸化与细胞生长及癌化关系密切, 该修饰能够通过增强RelA与HDAC1间的相互作用, 抑制NF- κ B的转录激活功能, 导致某些下游靶基因, 如Bcl-xL转录被下调^[44-45]; 且该位点的磷酸化也能影响肌动蛋白骨架及细胞迁移相关基因的表达, 从而负调控细胞的凋亡、自噬、增殖和迁移等过程^[46]。

2.1.3 其他磷酸化位点

S311是已知唯一一个位于RelA TAD与RHD的连接处的磷酸化位点, 该位点最初由Duran等^[47]发现。Duran等^[47]通过对基因敲除小鼠的研究, 发现一种非典型蛋白激酶C, zeta蛋白激酶C(zeta-protein kinase C, PKC ζ), 能特异性诱导RelA S311磷酸化, 以响应TNF刺激, 且该位点的磷酸化对于NF- κ B募集CBP/p300、激活下游IL-6基因的转录起重要作用。

蛋白的磷酸化修饰作为目前研究得最深入、最广泛的一类蛋白翻译后修饰形式, 已成为蛋白功能研究的一个热点领域, 对于RelA而言同样如此。由于信号通路内的信号传递主要通过层层激酶的磷酸化修饰来实现, RelA作为通路末端直接发挥转录调节功能的蛋白因子, 其磷酸化修饰在整个NF- κ B通路中也发挥十分重要的作用^[2,6,12]。RelA的磷酸化位点是根据其所处结构域发挥调节功能, 通常位于RHD的修饰位点与RelA的DNA/蛋白相互作用相关, 而位于TAD的磷酸化位点通常与RelA的转录激活/抑制功能相关。但同一位点响应不同刺激时也可能表现出完全不同的活性, 不同位点之间还存在竞争、补偿或协同关系, 每个位点的修饰都有确定功能, 同时也受到整个调控网络的动态控制, 其中的复杂关系还需进一步深入研究和探索。

2.2 乙酰化修饰

作为另一个备受关注的翻译后修饰, RelA还存在诸多可诱导的乙酰化位点, 目前RelA上至少有5个乙酰化位点已被发现, 分别为K122, K123, K218, K221, K310, K314和K315。但与磷酸化不同, 大部分乙酰化修饰酶都发生在核内, 并能行使不同的功能^[10,48]。Chen等^[49]最先证实RelA乙酰化修饰的存在, 并发现乙酰化的RelA能够增强NF- κ B与DNA的结合及其转录激活功能, 且这一过程由其所募集的p300/CBP完成, 同时RelA的乙

酰化还能拮抗I κ B与其结合; 而当某些信号通路使HDAC3被募集到RelA上时, 该蛋白能够去除RelA上的乙酰化修饰, 此时I κ B便可与之结合, 并将RelA带到细胞质中, 终止NF- κ B的转录激活过程。随后研究^[50]进一步证实了RelA的3个乙酰化位点: K218, K221和K310; 其中K221乙酰化能增强RelA和DNA的结合, K310乙酰化能增强RelA的转录激活功能, 而K221和K218乙酰化则共同负责拮抗I κ B的结合。此外, Kiernan等^[51]证实: p300/CBP和p300/CBP结合因子(P300/CBP-associated factor, PCAF)能在K122和K123位点乙酰化RelA, 其乙酰化会中和赖氨酸的正电荷, 使得NF- κ B与DNA结合能力下降, 进而募集I κ B, 抑制该通路转录活性, 这2个位点的乙酰化可能与K218, K221和K310的去乙酰化协同发挥作用。

参与RelA去乙酰化修饰的HDACs有许多种, 除最早发现的HDAC3外, 还有HDAC1, HDAC6, 沉默信息调节因子1, 2(silent mating type information regulation 2 homolog1, 2, SIRT1, 2)等^[52-54]。此外, 某些病毒蛋白也被证实能够参与调控RelA的乙酰化, 如牛痘病毒K1蛋白, JC病毒和羊痘疹病毒编码002蛋白, 均能通过对RelA乙酰化等翻译后修饰的调控, 影响宿主或病毒自身基因的表达^[55-57]。相关临床研究^[58-60]已证实: RelA的乙酰化能应答多种外界刺激, 在神经退行性疾病、糖尿病、炎症反应及肿瘤等疾病中发挥重要作用。目前已发现多种相关药物是通过影响RelA乙酰化来发挥功能的, 针对该靶点的新型药物研究也逐渐深入, 这已成为RelA应用研究的热点和前沿。

RelA的乙酰化与其磷酸化之间同样存在某些功能联系, 其中被重点研究的是K310的乙酰化与磷酸化之间的相关性。未被磷酸化修饰的RelA S276和S536会抑制K310的乙酰化^[29], 一方面这2个位点的磷酸化对于招募p300/CBP等组蛋白乙酰基转移酶(histone acetyltransferase, HAT)而言是必需的^[15,61]; 另一方面它们也降低了HDACs与RelA间的相互作用, 从而使其去乙酰化活性降低^[28]。S276和S536磷酸化促进p300结合, 增强RelA K310乙酰化^[29,62]。转录辅激活因子或辅抑制因子复合物调控RelA K310乙酰化, 进一步丰富和拓展了研究者^[62-63]对RelA活性调节网络的认识, 这些研究在理解NF- κ B活性调控方面具有重大意义。

2.3 泛素化

泛素分子广泛存在于真核细胞内, 序列高度

保守, 含有76个氨基酸残基, 该修饰依次需要激活酶E1、结合酶E2和连接酶E3进行一系列反应, 其中E3酶决定靶蛋白特异性。目前已有研究^[64-65]证实: 蛋白的泛素化修饰具有多种功能, 最常见的一种泛素化修饰是在靶蛋白上形成一条多聚泛素链, 随后该蛋白将被26S蛋白酶体识别或被转运到溶酶体中并被降解为多肽、氨基酸及可重复使用的泛素。此外泛素化修饰也具有调节靶蛋白运输、定位、相互作用及活性等功能。

RelA目前已发现多个赖氨酸残基存在泛素化修饰, 相关的修饰酶也得到部分鉴定。细胞因子通路抑制子1(suppressor of cytokine signaling 1, SOCS1)是第一种被鉴定出来的RelA E3连接酶, 依赖SOCS盒结构域发挥泛素连接酶作用。而在SOCS家族中, 仅它能与RelA相互作用, 且只在核内结合, SOCS1所介导的RelA泛素化会影响后者与DNA的结合能力, 并会降解RelA终止NF- κ B通路^[21,66-67]。铜代谢结构域蛋白1(copper metabolism domain containing 1, COMMD1)能促进SOCS1和RelA的连接, 进而下调RelA的稳定性及整个通路的活性^[68]。PDZ和LIM结构域蛋白2(PDZ and LIM domain protein 2, PDMIL2)是鉴定出的另一个E3连接酶, 能把核内的RelA转移到早幼粒细胞性白血病(promyelocytic leukemia, PML)核体中, 而引起后者的蛋白酶体降解及活性丧失^[69]。Zotti等^[70]研究发现: 除经典的泛素-蛋白酶体降解途径外, RelA同样可以通过泛素-溶酶体途径发生降解, 并证实肿瘤坏死因子受体相关因子7(tumor necrosis factor receptor-associated factor 7, TRAF7)能够促进RelA K29泛素化, 并使其进行溶酶体内降解, 抑制NF- κ B活性。

泛素化还被发现与RelA的其他修饰存在多种交互作用。Nihira等^[71]发现: 莫罗尼鼠白血病病毒前病毒整合位点蛋白1(proviral integration site for moloney murine leukemia virus 1, Pim1)能够应答TNF α 刺激, 并磷酸化RelA S276, 这一磷酸化修饰会抑制RelA的泛素化-蛋白酶体降解, 从而增强NF- κ B对靶基因如IL-6的转录活性。相反, RelA S468磷酸化则会上调RelA泛素化, 负调控NF- κ B通路, 该位点的磷酸化修饰募集GCN5, 后者进一步结合到连接酶E3混合物(包含COMMD1, Cul2等)上, 促进RelA的泛素化降解^[72]。除磷酸化与泛素化间存在交互作用外, 乙酰化与泛素化同样被证实能相互影响。Li等^[73]利用质谱技术证实: RelA的赖氨酸位点(K122, K123, K314和K315)既能被泛素化, 也能被乙酰化, 这2种修饰能决定RelA下游

靶基因的特异性, 且存在相互竞争和抑制关系。

2.4 甲基化修饰

蛋白的甲基化修饰是另一类重要的修饰形式, 最常见的蛋白甲基化修饰位点为赖氨酸残基和精氨酸残基, 赖氨酸的甲基化修饰又分为单甲基化、二甲基化及三甲基化, 精氨酸的甲基化则分为对称的单/二甲基化及非对称的单/双甲基化, 蛋白的甲基化修饰通常增加其疏水性, 进而影响相关活性和蛋白间的相互作用^[74]。

与上述几种修饰形式相比, 关于RelA的甲基化修饰的报道较少。目前已发现其既存在赖氨酸甲基化, 也存在精氨酸甲基化, 且这两种甲基化修饰都能调控NF- κ B的转录活性。最早被鉴定出来的RelA甲基化是由含SET区域赖氨酸甲基转移酶7(SET domain containing lysine methyltransferase 7, SETD7, 也被称为SETD9)介导的单甲基化, 当其催化K37甲基化时, 该修饰对于RelA结合到DNA上是必需的, 因此它会促进NF- κ B下游基因转录^[75]。而当SET9催化K314/315甲基化时, 能够通过诱导RelA的蛋白酶体降解而抑制NF- κ B的活性^[76]。随后有研究^[77]发现2个RelA赖氨酸甲基化酶, 分别是核受体结合SET区域包含蛋白1和F-box富含亮氨酸重复蛋白11, 其修饰的氨基酸残基为K218和K221, 前者进行单甲基化修饰促进RelA转录活性, 而后者进行双甲基化修饰抑制RelA转录活性。针对K37, K218/K221的突变研究^[78]进一步发现: 这些赖氨酸残基的甲基化修饰会调节NF- κ B对靶基因的选择, 因此它们不仅会调控RelA的活性, 还对其与DNA结合的特异性也有影响。

RelA精氨酸甲基化目前鉴定出一种甲基化酶: 蛋白精氨酸甲基转移酶5。该酶催化RelA的5个精氨酸残基进行甲基化修饰: R30, R35, R174, R304和R330, 修饰以二甲基化为主, 并能促进下游基因的转录, 其中R30的甲基化将影响80%的NF- κ B靶基因^[9,79-80]。

由于RelA赖氨酸甲基化的相关研究较少, 目前只发现与磷酸化之间存在交互关系, RelA K218/K221位点的甲基化能够募集植物同源域蛋白20, 后者将阻断蛋白磷酸酶2A对RelA的去磷酸化作用, 从而使RelA维持于活性状态, 持续激活靶基因转录^[81]。

2.5 其他修饰形式

RelA除上述几种常见的修饰形式外, 还存在其他修饰, 如脯氨酸异构化、硝化反应和氧化

反应。脯氨酸异构化由 Pin1 催化, 其催化位点为 P255, 该修饰将阻碍 RelA 与 I κ B α 相互作用并增加其稳定性, 从而诱导 NF- κ B 入核, 增强转录激活功能^[21]。硝化反应发生在蛋白的酪氨酸残基上, 一项质谱分析^[82]发现: RelA 的 Y66 和 Y152 会发生硝基化修饰, 细胞在应答一氧化氮刺激时, RelA 的这两个位点会迅速发生硝化反应, 而对这两个位点突变会造成 RelA 从核内输出以及 NF- κ B 的失活。RelA 氧化反应的位点为第 38 位的半胱氨酸 (C38), 该位点的修饰会阻止 RelA 与 DNA 分子的结合, 从而抑制下游基因的转录。目前已发现 15-脱氧- $\Delta^{12,14}$ -前列腺素 J₂^[83]、环氧醌 A 单体 (epoxyquinone a monomer, EqM)^[84]、反丁烯二酸二甲酯^[85] 等化合物能直接影响该位点的修饰。

3 结语

磷酸化、SUMO 化、泛素化和乙酰化等其他翻译后修饰影响 NF- κ B 通路中各种蛋白的定位、稳定性及与 DNA 和共转录因子的相互作用力。RelA 功能的发挥更多是通过多种翻译后修饰相互作用产生的级联反应的结果, 是不同类型的翻译后修饰共同作用所达到的精细平衡。磷酸化修饰与 RelA 的其他种类修饰方式之间是怎样相互影响, 以及这些不同修饰方式相互作用的网络在肿瘤发生、发展以及治疗过程的意义如何, 这些都是目前关于 RelA 翻译后修饰研究的重点方向。本文总结了 RelA 目前已知的多种翻译后修饰, 从中能够发现其调控过程的复杂及精细程度, 有利于从系统层面深入认识 NF- κ B 通路应答各种胞外信号刺激的调控方式。随着蛋白质组学等研究手段的发展, 未来对 RelA 翻译后修饰的研究将会更加深入, 许多目前未知的问题也会逐渐得到解决。

参考文献

- Sen R, Baltimore D. Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences[J]. *Cell*, 1986, 46(5): 705-716.
- Zhang Q, Lenardo MJ, Baltimore D. 30 Years of NF- κ B: a blossoming of relevance to human pathobiology[J]. *Cell*, 2017, 168(1/2): 37-57.
- Gilmore TD. Introduction to NF- κ B: players, pathways, perspectives[J]. *Oncogene*, 2006, 25(51): 6680-6684.
- Smale ST. Dimer-specific regulatory mechanisms within the NF- κ B family of transcription factors[J]. *Immunol Rev*, 2012, 246(1): 193-204.
- Catrysse L, Van Loo G. Inflammation and the metabolic syndrome: the tissue-specific functions of NF- κ B[J]. *Trends Cell Biol*, 2017, 27(6): 417-429.
- Kondylis V, Kumari S, Vlantis K, et al. The interplay of IKK, NF- κ B and RIPK1 signaling in the regulation of cell death, tissue homeostasis and inflammation[J]. *Immunol Rev*, 2017, 277(1): 113-127.
- Perkins ND. Post-translational modifications regulating the activity and function of the nuclear factor κ B pathway[J]. *Oncogene*, 2006, 25(51): 6717-6730.
- Nasr R, Chiari E, El-Sabban M, et al. Tax ubiquitylation and sumoylation control critical cytoplasmic and nuclear steps of NF- κ B activation[J]. *Blood*, 2006, 107(10): 4021-4029.
- Wei H, Wang B, Miyagi M, et al. PRMT5 dimethylates R30 of the p65 subunit to activate NF- κ B[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(33): 13516-13521.
- Chen LF, Greene WC. Shaping the nuclear action of NF- κ B[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2004, 5(5): 392-401.
- Vermeulen L, De Wilde G, Van Damme P, et al. Transcriptional activation of the NF- κ B p65 subunit by mitogen- and stress-activated protein kinase-1 (MSK1)[J]. *EMBO J*, 2003, 22(6): 1313-1324.
- Viatour P, Merville MP, Bours V, et al. Phosphorylation of NF- κ B and I κ B proteins: implications in cancer and inflammation[J]. *Trends Biochem Sci*, 2005, 30(1): 43-52.
- Sabatel H, Di Valentin E, Gloire G, et al. Phosphorylation of p65(RelA) on Ser(547) by ATM represses NF- κ B-dependent transcription of specific genes after genotoxic stress[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e38246.
- Hochrainer K, Racchumi G, Anrather J. Site-specific phosphorylation of the p65 protein subunit mediates selective gene expression by differential NF- κ B and RNA polymerase II promoter recruitment[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(1): 285-293.
- Zhong H, Voll RE, Ghosh S. Phosphorylation of NF- κ B p65 by PKA stimulates transcriptional activity by promoting a novel bivalent interaction with the coactivator CBP/p300[J]. *Mol Cell*, 1998, 1(5): 661-671.
- Zhong H, May MJ, Jimi E, et al. The phosphorylation status of nuclear NF- κ B determines its association with CBP/p300 or HDAC-1[J]. *Mol Cell*, 2002, 9(3): 625-636.
- Anrather J, Racchumi G, Iadecola C. cis-acting, element-specific transcriptional activity of differentially phosphorylated nuclear factor- κ B[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(1): 244-252.
- Zhong H, Suyang H, Erdjument-Bromage H, et al. The transcriptional activity of NF- κ B is regulated by the I κ B-associated PKAc subunit through a cyclic AMP-independent mechanism[J]. *Cell*, 1997, 89(3): 413-424.
- Wang Y, Mo X, Piper MG, et al. M-CSF induces monocyte survival by activating NF- κ B p65 phosphorylation at Ser276 via protein kinase

- C[J]. *PLoS One*, 2011, 6(12): e28081.
20. Perkins ND, Gilmore TD. Good cop, bad cop: the different faces of NF- κ B[J]. *Cell Death Differ*, 2006, 13(5): 759-772.
 21. Ryo A, Suizu F, Yoshida Y, et al. Regulation of NF- κ B signaling by Pin1-dependent prolyl isomerization and ubiquitin-mediated proteolysis of p65/RelA[J]. *Mol Cell*, 2003, 12(6): 1413-1426.
 22. Itoh S, Saito T, Hirata M, et al. GSK-3 α and GSK-3 β proteins are involved in early stages of chondrocyte differentiation with functional redundancy through RelA protein phosphorylation[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(35): 29227-29236.
 23. Sakurai H, Chiba H, Miyoshi H, et al. I κ B kinases phosphorylate NF- κ B p65 subunit on serine 536 in the transactivation domain[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(43): 30353-30356.
 24. Haller D, Russo MP, Sartor RB, et al. IKK beta and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt participate in non-pathogenic Gram-negative enteric bacteria-induced RelA phosphorylation and NF- κ B activation in both primary and intestinal epithelial cell lines[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(41): 38168-38178.
 25. Mattioli I, Sebald A, Bucher C, et al. Transient and selective NF- κ B p65 serine 536 phosphorylation induced by T cell costimulation is mediated by I κ B kinase beta and controls the kinetics of p65 nuclear import[J]. *J Immunol*, 2004, 172(10): 6336-6344.
 26. Buss H, Dorrie A, Schmitz ML, et al. Constitutive and interleukin-1-inducible phosphorylation of p65 NF- κ B at serine 536 is mediated by multiple protein kinases including I κ B kinase (IKK)- α , IKK β , IKK ϵ , TRAF family member-associated (TANK)-binding kinase 1 (TBK1), and an unknown kinase and couples p65 to TATA-binding protein-associated factor II31-mediated interleukin-8 transcription[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(53): 55633-55643.
 27. Bohuslav J, Chen LF, Kwon H, et al. p53 induces NF- κ B activation by an I κ B kinase-independent mechanism involving phosphorylation of p65 by ribosomal S6 kinase 1[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(25): 26115-26125.
 28. Hoberg JE, Popko AE, Ramsey CS, et al. I κ B kinase alpha-mediated derepression of SMRT potentiates acetylation of RelA/p65 by p300[J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(2): 457-471.
 29. Chen LF, Williams SA, Mu Y, et al. NF- κ B RelA phosphorylation regulates RelA acetylation[J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(18): 7966-7975.
 30. Sasaki CY, Barberi TJ, Ghosh P, et al. Phosphorylation of RelA/p65 on serine 536 defines an I κ B α -independent NF- κ B pathway[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(41): 34538-34547.
 31. Bird TA, Schooley K, Dower SK, et al. Activation of nuclear transcription factor NF- κ B by interleukin-1 is accompanied by casein kinase II-mediated phosphorylation of the p65 subunit[J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(51): 32606-32612.
 32. Wang D, Baldwin AS Jr. Activation of nuclear factor- κ B-dependent transcription by tumor necrosis factor- α is mediated through phosphorylation of RelA/p65 on serine 529[J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(45): 29411-29416.
 33. Wang D, Westerheide SD, Hanson JL, et al. Tumor necrosis factor alpha-induced phosphorylation of RelA/p65 on Ser529 is controlled by casein kinase II[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(42): 32592-32597.
 34. Ryu HJ, Kim JE, Yeo SI, et al. p65/RelA-Ser529 NF- κ B subunit phosphorylation induces autophagic astroglial death (Clasmatodendrosis) following status epilepticus[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2011, 31(7): 1071-1078.
 35. Buss H, Dorrie A, Schmitz ML, et al. Phosphorylation of serine 468 by GSK-3 β negatively regulates basal p65 NF- κ B activity[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(48): 49571-49574.
 36. Schwabe RF, Sakurai H. IKK β phosphorylates p65 at S468 in transactivation domain 2[J]. *FASEB J*, 2005, 19(12): 1758-1760.
 37. Mattioli I, Geng H, Sebald A, et al. Inducible phosphorylation of NF- κ B p65 at serine 468 by T cell costimulation is mediated by IKK epsilon[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(10): 6175-6183.
 38. Jang MK, Goo YH, Sohn YC, et al. Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase IV stimulates nuclear factor- κ B transactivation via phosphorylation of the p65 subunit[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(23): 20005-20010.
 39. Bae JS, Jang MK, Hong S, et al. Phosphorylation of NF- κ B by calmodulin-dependent kinase IV activates anti-apoptotic gene expression[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 305(4): 1094-1098.
 40. Yeh PY, Yeh KH, Chuang SE, et al. Suppression of MEK/ERK signaling pathway enhances cisplatin-induced NF- κ B activation by protein phosphatase 4-mediated NF- κ B p65 Thr dephosphorylation[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(25): 26143-26148.
 41. O'Shea JM, Perkins ND. Thr435 phosphorylation regulates RelA (p65) NF- κ B subunit transactivation[J]. *Biochem J*, 2010, 426(3): 345-354.
 42. Kim JE, Ryu HJ, Choi SY, et al. Tumor necrosis factor- α -mediated threonine 435 phosphorylation of p65 nuclear factor- κ B subunit in endothelial cells induces vasogenic edema and neutrophil infiltration in the rat piriform cortex following status epilepticus[J]. *J Neuroinflammation*, 2012, 9: 6.
 43. Min SJ, Kang TC. Positive feedback role of TRPC3 in TNF- α -mediated vasogenic edema formation induced by status epilepticus independent of ETB receptor activation[J]. *Neuroscience*, 2016, 337: 37-47.
 44. Campbell KJ, Witty JM, Rocha S, et al. Cisplatin mimics ARF tumor suppressor regulation of RelA (p65) nuclear factor- κ B transactivation[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(2): 929-935.

45. Rocha S, Garrett MD, Campbell KJ, et al. Regulation of NF- κ B and p53 through activation of ATR and Chk1 by the ARF tumour suppressor[J]. *EMBO J*, 2005, 24(6): 1157-1169.
46. Msaki A, Sanchez AM, Koh LF, et al. The role of RelA (p65) threonine S05 phosphorylation in the regulation of cell growth, survival, and migration[J]. *Mol Biol Cell*, 2011, 22(17): 3032-3040.
47. Duran A, Diaz-Meco MT, Moscat J. Essential role of RelA Ser311 phosphorylation by zetaPKC in NF- κ B transcriptional activation[J]. *EMBO J*, 2003, 22(15): 3910-3918.
48. Quivy V, Van Lint C. Regulation at multiple levels of NF- κ B-mediated transactivation by protein acetylation[J]. *Biochem Pharmacol*, 2004, 68(6): 1221-1229.
49. Chen LF, Fischle W, Verdin E, et al. Duration of nuclear NF- κ B action regulated by reversible acetylation[J]. *Science*, 2001, 293(5535): 1653-1657.
50. Chen LF, Mu Y, Greene WC. Acetylation of RelA at discrete sites regulates distinct nuclear functions of NF- κ B[J]. *EMBO J*, 2002, 21(23): 6539-6548.
51. Kiernan R, Bres V, Ng RW, et al. Post-activation turn-off of NF- κ B-dependent transcription is regulated by acetylation of p65[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(4): 2758-2766.
52. Rothgiesser KM, Erener S, Waibel S, et al. SIRT2 regulates NF- κ B dependent gene expression through deacetylation of p65 Lys310[J]. *J Cell Sci*, 2010, 123(Pt 24): 4251-4258.
53. Seo JS, Moon MH, Jeong JK, et al. SIRT1, a histone deacetylase, regulates prion protein-induced neuronal cell death[J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(6): 1110-1120.
54. Yang CJ, Liu YP, Dai HY, et al. Nuclear HDAC6 inhibits invasion by suppressing NF- κ B/MMP2 and is inversely correlated with metastasis of non-small cell lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(30): 30263-30276.
55. Bravo Cruz AG, Shisler JL. Vaccinia virus K1 ankyrin repeat protein inhibits NF- κ B activation by preventing RelA acetylation[J]. *J Gen Virol*, 2016, 97(10): 2691-2702.
56. Wollebo HS, Bellizzi A, Cossari DH, et al. Epigenetic regulation of polyomavirus JC involves acetylation of specific lysine residues in NF- κ B p65[J]. *J Neurovirol*, 2015, 21(6): 679-687.
57. Ning Z, Zheng Z, Hao W, et al. The N terminus of orf virus-encoded protein 002 inhibits acetylation of NF- κ B p65 by preventing Ser(276) phosphorylation[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e58854.
58. Lanzillotta A, Porrini V, Bellucci A, et al. NF- κ B in innate neuroprotection and age-related neurodegenerative diseases[J]. *Front Neurol*, 2015, 6: 98.
59. Paneni F, Costantino S, Volpe M, et al. Epigenetic signatures and vascular risk in type 2 diabetes: a clinical perspective[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 230(2): 191-197.
60. Hwang JW, Yao H, Caito S, et al. Redox regulation of SIRT1 in inflammation and cellular senescence[J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 61: 95-110.
61. Dong J, Jimi E, Zhong H, et al. Repression of gene expression by unphosphorylated NF- κ B p65 through epigenetic mechanisms[J]. *Genes Dev*, 2008, 22(9): 1159-1173.
62. Hoberg JE, Yeung F, Mayo MW. SMRT derepression by the I κ B kinase alpha: a prerequisite to NF- κ B transcription and survival[J]. *Mol Cell*, 2004, 16(2): 245-255.
63. Yeung F, Hoberg JE, Ramsey CS, et al. Modulation of NF- κ B-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase[J]. *EMBO J*, 2004, 23(12): 2369-2380.
64. Mukhopadhyay D, Riezman H. Proteasome-independent functions of ubiquitin in endocytosis and signaling[J]. *Science*, 2007, 315(5809): 201-205.
65. Kwon YT, Ciechanover A. The Ubiquitin code in the ubiquitin-proteasome system and autophagy[J]. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42(11): 873-886.
66. Strebosky J, Walker P, Lang R, et al. Suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1) limits NF κ B signaling by decreasing p65 stability within the cell nucleus[J]. *FASEB J*, 2011, 25(3): 863-874.
67. Sacconi S, Marazzi I, Beg AA, et al. Degradation of promoter-bound p65/RelA is essential for the prompt termination of the nuclear factor κ B response[J]. *J Exp Med*, 2004, 200(1): 107-113.
68. Maine GN, Mao X, Komarck CM, et al. COMMD1 promotes the ubiquitination of NF- κ B subunits through a cullin-containing ubiquitin ligase[J]. *EMBO J*, 2007, 26(2): 436-447.
69. Tanaka T, Grusby MJ, Kaisho T. PDLIM2-mediated termination of transcription factor NF- κ B activation by intranuclear sequestration and degradation of the p65 subunit[J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(6): 584-591.
70. Zotti T, Uva A, Ferravante A, et al. TRAF7 protein promotes Lys-29-linked polyubiquitination of I κ B kinase (IKK γ)/NF- κ B essential modulator (NEMO) and p65/RelA protein and represses NF- κ B activation[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(26): 22924-22933.
71. Nihira K, Ando Y, Yamaguchi T, et al. Pim-1 controls NF- κ B signalling by stabilizing RelA/p65[J]. *Cell Death Differ*, 2010, 17(4): 689-698.
72. Mao X, Gluck N, Li D, et al. GCNS is a required cofactor for a ubiquitin ligase that targets NF- κ B/RelA[J]. *Genes Dev*, 2009, 23(7): 849-861.
73. Li H, Wittwer T, Weber A, et al. Regulation of NF- κ B activity by competition between RelA acetylation and ubiquitination[J]. *Oncogene*, 2012, 31(5): 611-623.
74. Murn J, Shi Y. The winding path of protein methylation research: milestones and new frontiers[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18(8): 517-527.
75. Ea CK, Baltimore D. Regulation of NF- κ B activity through lysine monomethylation of p65[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(45):

- 18972-18977.
76. Yang XD, Huang B, Li M, et al. Negative regulation of NF- κ B action by Set9-mediated lysine methylation of the RelA subunit[J]. EMBO J, 2009, 28(8): 1055-1066.
77. Lu T, Jackson MW, Wang B, et al. Regulation of NF- κ B by NSD1/FBXL11-dependent reversible lysine methylation of p65[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(1): 46-51.
78. Lu T, Yang M, Huang DB, et al. Role of lysine methylation of NF- κ B in differential gene regulation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(33): 13510-13515.
79. Harris DP, Bandyopadhyay S, Maxwell TJ, et al. Tumor necrosis factor (TNF)- α induction of CXCL10 in endothelial cells requires protein arginine methyltransferase 5 (PRMT5)-mediated nuclear factor (NF)- κ B p65 methylation[J]. J Biol Chem, 2014, 289(22): 15328-15339.
80. Harris DP, Chandrasekharan UM, Bandyopadhyay S, et al. PRMT5-mediated methylation of NF- κ B p65 at Arg174 is required for endothelial CXCL11 gene induction in response to TNF- α and IFN- γ costimulation[J]. PLoS One, 2016, 11(2): e0148905.
81. Zhang T, Park KA, Li Y, et al. PHF20 regulates NF- κ B signalling by disrupting recruitment of PP2A to p65[J]. Nat Commun, 2013, 4: 2062.
82. Park SW, Huq MD, Hu X, et al. Tyrosine nitration on p65: a novel mechanism to rapidly inactivate nuclear factor- κ B[J]. Mol Cell Proteomics, 2005, 4(3): 300-309.
83. Straus DS, Pascual G, Li M, et al. 15-deoxy-delta 12,14-prostaglandin J2 inhibits multiple steps in the NF- κ B signaling pathway[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000, 97(9): 4844-4849.
84. Liang MC, Bardhan S, Pace EA, et al. Inhibition of transcription factor NF- κ B signaling proteins IKKbeta and p65 through specific cysteine residues by epoxyquinone A monomer: correlation with its anti-cancer cell growth activity[J]. Biochem Pharmacol, 2006, 71(5): 634-645.
85. Kastrati I, Siklos MI, Calderon-Gierszal EL, et al. Dimethyl fumarate inhibits the nuclear factor κ B pathway in breast cancer cells by covalent modification of p65 protein[J]. J Biol Chem, 2016, 291(7): 3639-3647.

本文引用: 孙鸽, 夏献民. RelA翻译后修饰对核因子 κ B活性的调控作用[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(4): 843-852. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.04.026

Cite this article as: SUN Ge, XIA Xianmin. Regulation effect of post-translational modifications of RelA on the activity of nuclear factor- κ B[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(4): 843-852. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.04.026