

DOI: 10.13376/j.cbls/2023154

文章编号: 1004-0374(2023)11-1416-08

乙酰化修饰对人非组蛋白稳定性调控功能的最新进展

刘悦¹, 詹忠根¹, 耿嘉盛², 周兵¹, 陈岭¹, 陈燕梅², 聂作明^{2*}

(1 浙江经贸职业技术学院应用工程学院, 杭州 310018; 2 浙江理工大学生命科学与医药学院, 杭州 310018)

摘要: 乙酰化修饰是一种广泛存在于生物体中的可逆性蛋白质翻译后修饰方式, 主要发生于蛋白质赖氨酸残基的侧链 NH₂ 基团上, 最早在组蛋白中发现。乙酰化修饰主要通过修饰组蛋白影响细胞的染色质结构以及激活细胞核内转录因子, 从基因组水平来调控细胞的生命活动。随着乙酰化修饰检测技术和生物学研究的发展, 发现乙酰化修饰也大量存在于非组蛋白中, 并调控蛋白质的功能, 进而影响多种生物学过程。其中, 乙酰化修饰可以调控非组蛋白的稳定性, 使其在细胞中更加稳定和持久地存在, 这种调控机制在细胞的生长和分化等过程中具有重要作用, 并影响多种疾病的发生发展。该文介绍了乙酰化修饰及其主要的生物学功能, 系统总结了乙酰化修饰对人非组蛋白稳定性调控的机制与功能的影响, 并介绍了乙酰化修饰调控蛋白质稳定性对疾病发生发展的作用, 有助于解析疾病的发生机制, 为疾病的治疗提供新的思路和方法。

关键词: 乙酰化修饰; 非组蛋白; 蛋白质稳定性; 调控

中图分类号: Q51; Q71 **文献标志码:** A

The regulatory function of acetylation modification on the stability of human non-histone proteins

LIU Yue¹, ZHAN Zhong-Gen¹, GENG Jia-Sheng², ZHOU Bing¹, CHEN Ling¹, CHEN Yan-Mei², NIE Zuo-Ming^{2*}

(1 College of Applied Engineering, Zhejiang Institute of Economics and Trade, Hangzhou 310018, China;

2 College of Life Sciences and Medicine, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China)

Abstract: Acetylation modification is a reversible post-translational modification of proteins that is widely present in organisms. It mainly occurs on the side chain NH₂ group of protein lysine residues and was first discovered in histones. It mainly affects the structure of cell chromatin and activates transcription factors in the nucleus by modifying histones, and regulates cell life activities at the genomic level. With the development of acetylation modification detection technology and biological research, it has been found that acetylation modification is also widely present in non-histone proteins and regulates the function of proteins, thereby affecting various biological processes. One of the functions by acetylation is regulating the stability of non-histone proteins, making non-histone proteins more stable and persistent in cells. This regulatory mechanism plays an important role in the growth and differentiation of cells and affects the occurrence and development of various diseases. In this article, acetylation modification and its main biological functions were introduced, and then the mechanisms and effects of acetylation modification on the stability regulation of human non-histone proteins were systematically summarized. It also introduced the effect of regulating protein stability by acetylation modification on disease occurrence and development. It could be helpful to analyze the mechanism of disease occurrence and provide new ideas and methods for disease treatment.

Key words: acetylation modification; non-histone proteins; protein stability; regulation

收稿日期: 2023-05-04; 修回日期: 2023-08-26

基金项目: 浙江省教育厅科研项目(Y202045047)

*通信作者: E-mail: nzm16@tsinghua.org.cn; Tel: 13958160384

1 蛋白质的乙酰化修饰及其功能

蛋白质翻译后修饰(post-translational modification, PTM)是蛋白质翻译后的一类化学修饰,发生在蛋白质氨基酸残基的侧链基团,一般在酶的催化作用下在一个或多个氨基酸残基上增加化学基团来改变蛋白质的生化特性。目前发现的主要蛋白质翻译后修饰包括磷酸化、乙酰化、糖基化、泛素化、甲基化等。蛋白质的乙酰化修饰是生物体中一类普遍存在的可逆性蛋白质翻译后修饰作用,主要分为三种,包括N-端乙酰化修饰、赖氨酸乙酰化修饰以及非赖氨酸乙酰化修饰。N-端乙酰化修饰发生在80%~90%的蛋白质N末端,保守不可逆^[1];非N端乙酰化修饰主要发生在蛋白质赖氨酸残基的侧链NH₂基团上^[2],这类乙酰化可逆且受严格调控,是通过赖氨酸乙酰化酶将乙酰基从乙酰辅酶A转移到赖氨酸的ε-氨基侧链而产生的;非赖氨酸乙酰化修饰目前发现存在于蛋白质的苏氨酸和丝氨酸残基^[3]。蛋白质乙酰化修饰最先在细胞核内的组蛋白中发现,涉及基因的转录调控,主要由组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferases, HATs)与组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)催化进行^[4]。作为一种重要的蛋白质翻译后修饰方式,乙酰化修饰功能越来越受到人们的关注。

早期研究发现乙酰化主要功能涉及组蛋白的修饰,影响细胞的染色质结构以及激活细胞核内转录因子,从基因组水平来调控细胞的生命活动^[5],与多种疾病的发生发展有较为密切的关系^[6]。大量研究表明,表观遗传调控在肿瘤发生中发挥了重要作用,其中组蛋白乙酰化修饰的变化和去乙酰化酶异常活化或表达过高与肿瘤的增殖和转移等行为密切相关^[7-10];而组蛋白乙酰化修饰的异常也可能导致其他疾病的产生,如帕金森病中的生理环境因素可以通过自噬诱导小鼠中脑多巴胺能神经元HDACs的降解,从而导致组蛋白乙酰化水平上调,是潜在的帕金森病发病表观遗传机制^[11];而生酮饮食对帕金森病小鼠的抗炎作用也与组蛋白乙酰化介导的Akt/GSK-3β/CREB信号通路的调节有关^[12];组蛋白乙酰化修饰影响的其他疾病还包括阿尔茨海默病^[13-15]、Wilson病^[16]、动脉粥样硬化和糖尿病^[17]等。

随后人们发现,乙酰化修饰不仅仅出现在组蛋白中,在非组蛋白中也发现了大量的乙酰化修饰。第一个乙酰化修饰的非组蛋白HMG-1早在20世纪70年代就被发现^[18],但并没有引起人们的关注,

直到1997年乙酰化修饰在p53蛋白中被发现后才引起相关研究领域的重视^[19]。由于赖氨酸乙酰化修饰检测技术的发展,近年来有大量的非组蛋白类的乙酰化蛋白质被鉴定^[20]。2010年,Science同时发表了两篇关于非组蛋白乙酰化的文章,细胞蛋白和代谢酶等大量非组蛋白的乙酰化修饰位点首次在研究中得到了确认^[21-22]。这一成果表明,非组蛋白乙酰化很有可能在蛋白质功能中发挥着重要的调控作用。近来,越来越多的研究证实,非组蛋白的乙酰化修饰发挥十分重要的调控功能,涉及人类肿瘤发生^[23-24]、心脏纤维化^[25]、蛋白质运输^[26]、突触形成^[27]、细胞凋亡^[28]、自噬^[29]、有丝分裂^[30]、能量代谢^[31]和细胞动力学^[32]等过程。

2 蛋白质的稳定性与降解

蛋白质作为一种重要的生物大分子,在生物体的生长发育过程中起十分重要的调控作用。蛋白质的功能调控往往具有较强的时空特异性,因此蛋白质的表达与降解也往往具有组织特异性和发育时期特异性,导致细胞中蛋白质的含量是一个动态的平衡过程。胞内蛋白质的数量在一方面取决于它的表达,受基因转录水平、转录后水平、翻译水平和翻译后水平的调控;另一方面则取决于它的降解。蛋白质稳定性与降解的调控对正确维持胞内关键蛋白的浓度,调节代谢或控制发育进程,维持生物体正常的生理功能都起到十分重要的作用。蛋白质的降解是一种胞内程序化的能量依赖过程,这种程序化的胞内降解非常迅速,没有中间降解产物的积累,其也参与了胞内蛋白质数量的平衡和调控,主要由溶酶体系统或泛素-蛋白酶体系统负责,前者主要降解长寿蛋白、外来蛋白和膜蛋白等,后者主要降解异常蛋白和短寿蛋白。这两种蛋白质降解途径受到高度精确的复杂调控,确保蛋白质正确地降解,维持其正常的生物学功能。溶酶体降解途径主要基于内吞小泡和自噬两种途径将靶蛋白运送到溶酶体进行降解^[33]。而泛素-蛋白酶体途径是细胞内最重要的蛋白质降解途径,具有高度特异性和选择性,是细胞内环境稳定的关键调节因素,负责降解细胞内80%的正常或异常的蛋白质。一般来说,需要被泛素-蛋白酶体途径降解的胞内蛋白质,其特定的赖氨酸残基会被泛素化修饰,泛素-蛋白酶体系统通过识别这种泛素化修饰进行蛋白质的靶向降解。泛素介导的蛋白酶体降解途径在细胞周期调控、信号转导、核酸密码翻译等多种生命过程中发挥重

要作用,是目前胞内蛋白靶向降解的主要途径^[34]。蛋白质的稳定性调控主要发生在翻译后水平,主要通过酶催化对表达合成的蛋白质进行化学修饰,比如乙酰化修饰,从而改变蛋白质的结构和化学性质,影响蛋白质的稳定性,进而调控细胞和生物体的生理生化过程^[35]。一种是通过乙酰化修饰影响蛋白质的折叠,从而影响蛋白质的稳定性,如N-端乙酰化修饰能够稳定多肽中的 α -螺旋^[36];另一种非常重要的蛋白稳定性调控涉及到蛋白赖氨酸残基乙酰化修饰与泛素化修饰的竞争,乙酰化修饰可以通过竞争泛素化修饰,阻滞泛素介导的蛋白酶体降解途径,从而提高蛋白质的稳定性。因此,乙酰化修饰可通过调控蛋白质的稳定性参与蛋白质相关的生物学功能调控。

3 乙酰化修饰调控蛋白质稳定性及其功能

3.1 乙酰化修饰影响蛋白质的折叠

N-端乙酰化修饰广泛存在于真核生物中,影响人类约85%的蛋白质,酵母中50%的蛋白质^[37]。N-端乙酰化的丧失会诱导一系列不同的表型变化。在人类中,往往与癌症的发生有关^[38];在酵母中,蛋白热敏性、孢子形成和朊病毒[PSI⁻]的繁殖均受到N-端乙酰化修饰的影响^[39-40]。由于绝大多数真核蛋白被认为是在共翻译上折叠^[41],N-端乙酰化修饰的时间和性质理想地使其在蛋白质折叠中具有尚未探明的作用^[42]。例如,酵母朊病毒N-端乙酰化缺失通过调节全局蛋白质折叠来抑制朊病毒表型。酵母朊病毒通过将真核细胞释放因子3类似蛋白(Sup35)组装成有序的自淀粉样聚集体,赋予可遗传的翻译终止缺陷。Sup35 N末端乙酰化缺失可能影响朊病毒相关表型,因为Sup35聚集是通过其N末端朊病毒决定结构域介导的,同时在没有这种乙酰化修饰的情况下,错误折叠蛋白质会在胞内积累从而诱发应激反应,通过累积错误折叠底物,可以增加未乙酰化的Sup35聚集物的加工效率,改变这些聚集物的稳态大小以及其破坏翻译终止的能力^[43]。

3.2 乙酰化修饰影响蛋白质的泛素化

另一种影响蛋白质稳定性的修饰方式则是泛素化,其通过与乙酰化竞争来调控蛋白质的稳定性,p53就是一个典型的例子。p53蛋白是最早被确认并且是研究相对更透彻的乙酰化调控的转录因子之一,是细胞信号通路中的一个关键蛋白,能调节细胞周期,调控多个生物学过程。p53蛋白是一个经

典的抑癌蛋白,能防止细胞发生癌变,研究发现,50%以上的肿瘤中p53蛋白都发生了突变并失活^[44]。p53蛋白存在多种翻译后修饰,包括甲基化、磷酸化和乙酰化等,其中乙酰化修饰对p53蛋白的功能具有重要的调控作用^[45]。在没有胞内应激压力存在时,p53蛋白往往通过泛素-蛋白酶体降解途径维持较低的胞内蛋白水平,而乙酰化和泛素化的竞争可调控p53蛋白的泛素-蛋白酶体降解途径,影响其胞内稳定性和蛋白水平^[46-47]。MDM2是p53蛋白的E3泛素连接酶和负调控因子,MDM2可泛素化乙酰转移酶p300/CBP、PCAF和Tip60导致其通过蛋白酶体途径降解,从而下调p53蛋白的乙酰化水平并影响其稳定性(乙酰化位点主要包括p53蛋白C末端K370、K372、K373、K381、K382位点),这是MDM2调控p53蛋白乙酰化和稳定性的一个重要的机制,而MDM2本身受到p53蛋白的转录调控,形成一个关键的负反馈通路调控非应激细胞中p53的蛋白水平^[48]。乙酰化和泛素化的竞争对p53胞内蛋白稳定性和蛋白水平的调控可直接影响p53蛋白的生物学功能。例如,作为“基因组卫士”,p53蛋白在DNA损伤修复中起重要的作用,当生物体基因组DNA出现损伤时,可以导致p53和E3泛素连接酶MDM2分开,致使其泛素化下调和乙酰化上调,从而提高p53蛋白稳定性和蛋白水平,以应对DNA的损伤修复^[46,49]。进一步研究发现,p53蛋白乙酰化位点K370/372/373和K381/382/386突变可导致其稳定性和含量显著下调,并减弱了p53蛋白的反式激活能力,因此这些赖氨酸位点的乙酰化与p53蛋白参与的DNA损伤修复密切相关^[45]。另外,p53乙酰化的蛋白稳定性调控和疾病发生也存在一定关联,如p53突变在肿瘤中常见,但在急性早幼粒细胞白血病(APL)中却很少发生。APL相关的融合蛋白PML-RAR和PLZF-RAR可直接抑制p53,使得白血病原始细胞可以逃避p53依赖的癌症监测途径,导致APL发生。其中PML-RAR可以引起p53去乙酰化和降解,导致p53转录活性的抑制,降低了p53对遗传毒性应激反应的应对能力^[50]。上述系列研究表明,乙酰化修饰可通过多种机制影响p53蛋白的稳定性,从而调控其生物学功能。

除了p53这一典型非组蛋白外,赖氨酸乙酰化修饰对其他非组蛋白的稳定性也会产生影响,从而在翻译后水平调控蛋白的表达,其分子机制各有不同^[51-53]。其中,多个研究发现,乙酰化修饰可通过竞争泛素化修饰来提高非组蛋白稳定性,从而调控

非组蛋白的功能,这些非组蛋白包括转录因子、蛋白激酶等^[54-56]。比如,自噬关键蛋白 RB1CC1(一种铁死亡感知转录调节因子)通过发挥典型的自噬相关功能在调控各种生物学过程中担任重要的角色,其 K276 位点被发现是乙酰转移酶 CBP 的乙酰化位点,同时该位点也是泛素化位点,两者的竞争可以影响泛素介导的蛋白质降解和稳定性,进而调控细胞的自噬^[57];乙酰化还可以抑制自噬相关蛋白 LC3 的泛素化和蛋白酶体依赖性降解,从而保障 LC3 作为长寿命蛋白质维持自噬体的形成和组装^[58],表明乙酰化修饰可以通过影响蛋白稳定性调控细胞自噬,而乙酰转移酶 CBP 催化的乙酰化修饰还可以通过调控蛋白稳定性影响 DNA 的错配修复^[59],显示出 CBP 在非组蛋白乙酰化修饰调控中的重要作用。Ge 等^[60]发现,另一个乙酰转移酶 PCAF 可以通过乙酰化 β -catenin 来提高其稳定性。Zhang 等^[61]发现,转录激活因子 XBP1s 在细胞中的含量随乙酰化水平的上调而上调,而 XBP1s mRNA 水平却并未产生显著变化,表明乙酰化是在翻译后水平上调蛋白的表达。随后,他们使用蛋白质合成抑制剂 CHX 处理细胞,研究了乙酰化调控 XBP1s 含量变化的分子机制。结果表明,乙酰化通过竞争泛素结合位点,抑制泛素介导的蛋白酶体降解途径来提高蛋白质的稳定性,从而上调细胞中 XBP1s 蛋白的含量。Butler 等^[62]发现, TSA 能上调细胞中 ENaC 乙酰化水平,同时下调其泛素化水平,从而提高 ENaC 蛋白的细胞含量;而超表达组蛋白去乙酰化酶 HDAC7 能提高 ENaC 泛素化水平,降低 ENaC 蛋白的细胞含量。另外有研究表明,在 DP 胸腺细胞向 CD4 或 CD8 分化过程中,乙酰化修饰能够通过竞争同一位点的泛素化修饰而提高 ThPOK 蛋白的稳定性,并证实 ThPOK 蛋白的乙酰化修饰是由组蛋白乙酰化酶 p300 特异性地催化,显示了一种从蛋白质的翻译后修饰水平调控 ThPOK 稳定性的新机制^[63]。上述研究表明,蛋白质的乙酰化修饰可以通过竞争同一赖氨酸位点的泛素化修饰,抑制泛素介导的蛋白酶体降解途径来稳定自身在细胞内的含量,从而调控蛋白质在生物体中的功能。

除此之外,也有不依赖蛋白酶体的降解来调控蛋白质稳定性。例如一些蛋白激酶,如丙酮酸激酶 PKM 的乙酰化通过激活伴侣介导的自噬通路而降解蛋白,调节蛋白稳定性^[64]。类似地,乳酸脱氢酶 A 在 Lys5 位点的乙酰化会抑制其活性,促进其被伴侣热休克同源物 71 kDa 蛋白(HSPA8)识别,并

将其靶向溶酶体进行降解^[65]。

乙酰化修饰在提高蛋白质稳定性的同时还调控蛋白质的亚细胞定位,影响胞内生物学过程。例如,乙酰化酶 p300 和去乙酰化酶 HDAC1 可以分别乙酰化和去乙酰化 Api5 蛋白,影响其稳定性,而且乙酰化和去乙酰化之间的这种动态切换可影响 Api5 在细胞中的定位,最终调节细胞周期进程。这项研究还表明, p300 催化乙酰化介导的 Api5 蛋白稳定性是通过 AMPK-Akt 途径实现^[66]。

综上,乙酰化修饰可影响非组蛋白的稳定性,从而调控细胞周期、细胞增殖和细胞分化等生物学过程,显示了乙酰化修饰独特的生物学功能。

4 乙酰化修饰调控相关疾病

近年来的研究表明,乙酰化修饰通过调控蛋白质稳定性在疾病发生发展中起着重要的作用。乙酰化修饰对蛋白质稳定性的影响可能涉及多种疾病尤其是肿瘤的发病机制,可为这些肿瘤的治疗提供新的靶向治疗策略。例如, CBP 催化的 DOT1L 蛋白 K358 位点乙酰化和结直肠癌的进展、转移和低存活率相关, DOT1L 乙酰化可以阻止 E3 连接酶 RNF8 蛋白与其结合以及随后的蛋白酶体降解,从而提高 DOT1L 的稳定性,稳定的 DOT1L 能够催化上皮间质转化相关基因包括 SNAIL 和 ZEB1 启动子的 H3K79 甲基化,提示靶向 DOT1L 去乙酰化是 DOT1L 相关癌症的潜在治疗策略^[67]。在 T 细胞白血病中, p300 和 HDAC1 可分别乙酰化和去乙酰化 Notch3 的 K1692/K1731 位点,通过阻滞泛素化提高 Notch3 蛋白稳定性,是一种有效的治疗 Notch3 相关的 T 细胞急性淋巴细胞白血病策略^[68]。而在乳腺癌中, p300 和 HDAC1 可以分别乙酰化和去乙酰化检查点抑制因子 1 (checkpoint suppressor 1, CHES1) 蛋白,进一步研究发现乙酰化修饰通过下调泛素化和蛋白质降解促成 CHES1 蛋白在三阴性乳腺癌(TNBC)中的高度积累,而 CHES1 促进了癌基因和促癌途径的激活,可导致 TNBC 的增殖和转移,这为乳腺癌的分子靶向治疗提供了新的潜在靶标^[69]。另外,乙酰化修饰可提高某些抑癌或促癌蛋白的稳定性从而促进它们的抑癌或促癌功能,如抑癌蛋白 HIPK2^[70]、癌蛋白 MCL1^[71]、癌蛋白 HMG2^[72]等。除了肿瘤外,乙酰化修饰调控蛋白质稳定性也参与了其他疾病的发生。例如,在非酒精性脂肪肝中,脂肪酸 β 氧化关键酶 MTPalpha 的 K350、K383 和 K406 被乙酰化,导致泛素化阻

滞和酶稳定性提高,可调控肝细胞的脂质积累^[73],为非酒精性脂肪肝疾病的预防和治疗提供了新的理论依据。

总之,乙酰化修饰调控的蛋白质稳定性在参与疾病发生发展中起着重要作用,深入研究乙酰化修饰影响蛋白质稳定性及其参与疾病的分子机制将有助于揭示疾病的发生机制,为相关疾病的预防与治疗提供新的理论参考与策略。上述相关内容总结见图1。

5 结论与展望

乙酰化作为一种常见的蛋白质翻译后修饰,通过调节蛋白质功能、基因表达和细胞命运等多个方面影响细胞的生物学行为,具有独特的生物学功能。其中,乙酰化修饰可以调节蛋白质的稳定性,进一步影响基因表达和细胞命运。乙酰化修饰调节蛋白质稳定性主要有以下两种方式。(1)

调节蛋白质的降解:乙酰化修饰可以影响蛋白质的降解,进而调节蛋白质的稳定性,其分子机制为乙酰化修饰降低蛋白质的泛素化,从而减缓蛋白酶体降解途径,使蛋白质更加稳定;(2)调节蛋白质的折叠状态:乙酰化修饰可以促进蛋白质的正确折叠,从而增强蛋白质的稳定性(图2)。总的来说,乙酰化修饰对蛋白质稳定性的调控是一个复杂的过程,涉及到多个方面的调节机制。未来的研究可以从以下几个方面展开:首先,需要进一步探究乙酰化修饰对蛋白质稳定性的调控机制,以便更好地阐明其生物学功能;其次,需要深入研究乙酰化修饰在不同细胞类型和不同环境下对蛋白质稳定性的影响,以便更好地探究乙酰化修饰调控蛋白稳定性在细胞命运调控中的作用;此外,还需要进一步研究乙酰化修饰对蛋白质稳定性的调控在疾病发生发展中的作用,以便为疾病的治疗和预防提供新的思路和方法。

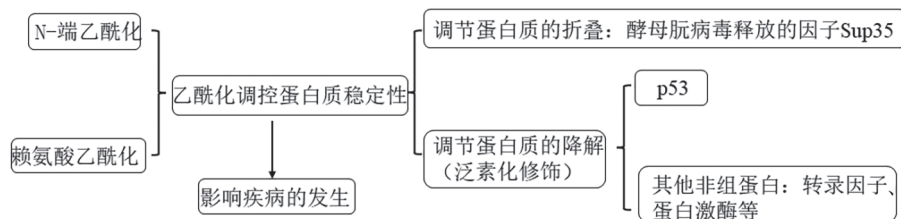


图1 乙酰化修饰调控蛋白质稳定性

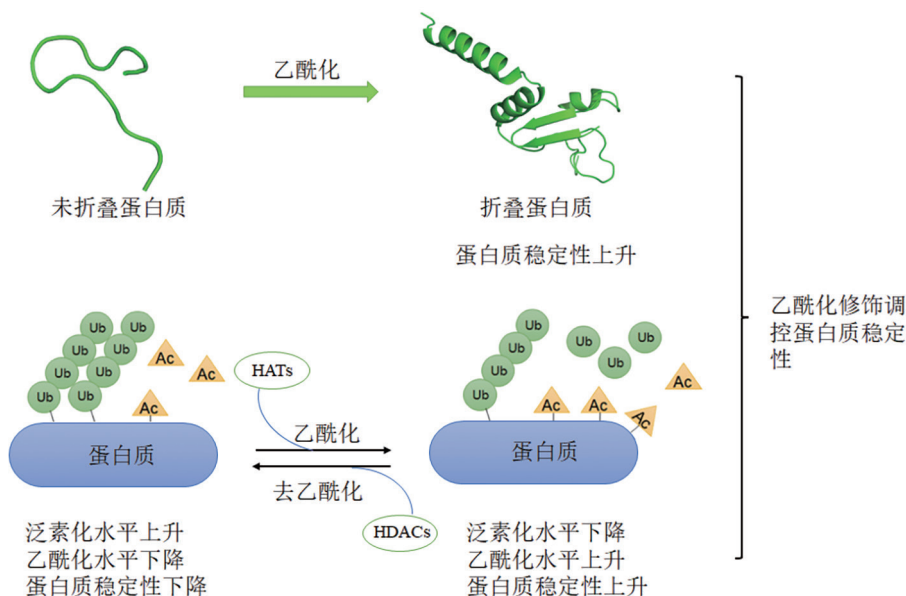


图2 乙酰化修饰调节蛋白质稳定性的方式

[参 考 文 献]

- [1] Aksnes H, Hole K, Arnesen T. Molecular, cellular, and physiological significance of N-terminal acetylation. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2015, 316: 267-305
- [2] Sewack GF, Ellis TW, Hansen U. Binding of TATA binding protein to a naturally positioned nucleosome is facilitated by histone acetylation. *Mol Cell Biol*, 2001, 21: 1404-15
- [3] Paquette N, Conlon J, Sweet C, et al. Serine/threonine acetylation of TGF β -activated kinase (TAK1) by *Yersinia pestis* YopJ inhibits innate immune signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109: 12710-5
- [4] Kouzarides T. Histone acetylases and deacetylases in cell proliferation. *Curr Opin Genet Dev*, 1999, 9: 40-8
- [5] Grunstein M. Histone acetylation in chromatin structure and transcription. *Nature*, 1997, 389: 349-52
- [6] Timmermann S, Lehrmann H, Polesskaya A, et al. Histone acetylation and disease. *Cell Mol Life Sci*, 2001, 58: 728-36
- [7] Stewart MD, Ramani VC, Sanderson RD. Shed syndecan-1 translocates to the nucleus of cells delivering growth factors and inhibiting histone acetylation: a novel mechanism of tumor-host cross-talk. *J Biol Chem*, 2015, 290: 941-9
- [8] Karczmariski J, Rubel T, Paziewska A, et al. Histone H3 lysine 27 acetylation is altered in colon cancer. *Clin Proteomics*, 2014, 11: 24
- [9] Perez-Salvia M, Simo-Riudalbas L, Ausio J, et al. Barcelona Conference on Epigenetics and Cancer: 50 years of histone acetylation. *Epigenetics*, 2015, 10: 446-51
- [10] Parbin S, Kar S, Shilpi A, et al. Histone deacetylases: a saga of perturbed acetylation homeostasis in cancer. *J Histochem Cytochem*, 2014, 62: 11-33
- [11] Park G, Tan J, Garcia G, et al. Regulation of histone acetylation by autophagy in Parkinson disease. *J Biol Chem*, 2016, 291: 3531-40
- [12] Zhu Y, Tang X, Cheng Z, et al. The anti-inflammatory effect of preventive intervention with ketogenic diet mediated by the histone acetylation of mGluR5 promoter region in rat Parkinson's disease model: a dual-tracer PET study. *Parkinsons Dis*, 2022, 2022: 3506213
- [13] Ramamurthy E, Welch G, Cheng J, et al. Cell type-specific histone acetylation profiling of Alzheimer's disease subjects and integration with genetics. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15: 948456
- [14] Lu X, Wang L, Yu C, et al. Histone acetylation modifiers in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9: 226
- [15] Martinez-Iglesias O, Naidoo V, Carrera I, et al. Nosutrophine: an epinutraceutical bioproduct with effects on DNA methylation, histone acetylation and Sirtuin expression in Alzheimer's disease. *Pharmaceutics*, 2022, 14: 2447
- [16] Sarode GV, Neier K, Shibata NM, et al. Wilson disease: intersecting DNA methylation and histone acetylation regulation of gene expression in a mouse model of hepatic copper accumulation. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2021, 12: 1457-77
- [17] Bompada P, Goncalves I, Wu C, et al. Epigenome-wide histone acetylation changes in peripheral blood mononuclear cells in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic disease. *Biomedicines*, 2021, 9: 1908
- [18] Sterner R, Vidali G, Allfrey VG. Studies of acetylation and deacetylation in high mobility group proteins. Identification of the sites of acetylation in HMG-1. *J Biol Chem*, 1979, 254: 11577-83
- [19] Gu W, Roeder RG. Activation of p53 sequence-specific DNA binding by acetylation of the p53 C-terminal domain. *Cell*, 1997, 90: 595-606
- [20] Zhang K, Tian S, Fan E. Protein lysine acetylation analysis: current MS-based proteomic technologies. *Analyst*, 2013, 138: 1628-36
- [21] Wang Q, Zhang Y, Yang C, et al. Acetylation of metabolic enzymes coordinates carbon source utilization and metabolic flux. *Science*, 2010, 327: 1004-7
- [22] Zhao S, Xu W, Jiang W, et al. Regulation of cellular metabolism by protein lysine acetylation. *Science*, 2010, 327: 1000-4
- [23] Shan C, Elf S, Ji Q, et al. Lysine acetylation activates 6-phosphogluconate dehydrogenase to promote tumor growth. *Mol Cell*, 2014, 55: 552-65
- [24] Lin R, Zhou X, Huang W, et al. Acetylation control of cancer cell metabolism. *Curr Pharm Des*, 2014, 20: 2627-33
- [25] Liu W, Yuan Q, Cao S, et al. Review: acetylation mechanisms and targeted therapies in cardiac fibrosis. *Pharmacol Res*, 2023, 193: 106815
- [26] Reed NA, Cai D, Blasius TL, et al. Microtubule acetylation promotes kinesin-1 binding and transport. *Curr Biol*, 2006, 16: 2166-72
- [27] Catarino T, Ribeiro L, Santos SD, et al. Regulation of synapse composition by protein acetylation: the role of acetylated cortactin. *J Cell Sci*, 2013, 126: 149-62
- [28] Kloster MM, Naderi EH, Haaland I, et al. cAMP signalling inhibits p53 acetylation and apoptosis via HDAC and SIRT deacetylases. *Int J Oncol*, 2013, 42: 1815-21
- [29] Webster BR, Scott I, Traba J, et al. Regulation of autophagy and mitophagy by nutrient availability and acetylation. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1841: 525-34
- [30] Shvedunova M, Akhtar A. Modulation of cellular processes by histone and non-histone protein acetylation. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23: 329-49
- [31] Tu T, Zhou S, Liu Q. Acetylation: a potential "regulating valve" of cardiac energy metabolism during atrial fibrillation. *Int J Cardiol*, 2014, 177: 71-2
- [32] 黄的, 张华凤. 赖氨酸乙酰化作用: 更为广泛的蛋白调控方式. *国际药学研究杂志*, 2012, 39: 114-20
- [33] Takahashi D, Moriyama J, Nakamura T, et al. AUTACs: cargo-specific degraders using selective autophagy. *Mol Cell*, 2019, 76: 797-810.e10
- [34] Banik SM, Pedram K, Wisnovsky S, et al. Lysosome-targeting chimaeras for degradation of extracellular proteins. *Nature*, 2020, 584: 291-7
- [35] Lee JM, Hammarén HM, Savitski MM, et al. Control of protein stability by post-translational modifications. *Nat*

- Commun, 2023, 14: 201
- [36] Fairman R, Shoemaker KR, York EJ, et al. Further studies of the helix dipole model: effects of a free alpha-NH3⁺ or alpha-COO⁻ group on helix stability. *Proteins*, 1989, 5: 1-7
- [37] Arnesen T, Van Damme P, Polevoda B, et al. Proteomics analyses reveal the evolutionary conservation and divergence of N-terminal acetyltransferases from yeast and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106: 8157-62
- [38] Kalvik TV, Arnesen T. Protein N-terminal acetyltransferases in cancer. *Oncogene*, 2013, 32: 269-76
- [39] Polevoda B, Cardillo TS, Doyle TC, et al. Nat3p and Mdm20p are required for function of yeast NatB Nalpha-terminal acetyltransferase and of actin and tropomyosin. *J Biol Chem*, 2003, 278: 30686-97
- [40] Pezza JA, Langseth SX, Raupp Yamamoto R, et al. The NatA acetyltransferase couples Sup35 prion complexes to the [PSI⁺] phenotype. *Mol Biol Cell*, 2009, 20: 1068-80
- [41] Netzer WJ, Hartl FU. Recombination of protein domains facilitated by co-translational folding in eukaryotes. *Nature*, 1997, 388: 343-9
- [42] Starheim KK, Gevaert K, Arnesen T. Protein N-terminal acetyltransferases: when the start matters. *Trends Biochem Sci*, 2012, 37: 152-61
- [43] Holmes WM, Mannakee BK, Gutenkunst RN, et al. Loss of amino-terminal acetylation suppresses a prion phenotype by modulating global protein folding. *Nat Commun*, 2014, 5: 4383
- [44] Wang M, Attardi LD. A balancing act: p53 activity from tumor suppression to pathology and therapeutic implications. *Annu Rev Pathol*, 2022, 17: 205-26
- [45] Wang Y, Chen Y, Chen Q, et al. The role of acetylation sites in the regulation of p53 activity. *Mol Biol Rep*, 2020, 47: 381-91
- [46] Li M, Luo J, Brooks CL, et al. Acetylation of p53 inhibits its ubiquitination by Mdm2. *J Biol Chem*, 2002, 277: 50607-11
- [47] Ito A, Kawaguchi Y, Lai CH, et al. MDM2-HDAC1-mediated deacetylation of p53 is required for its degradation. *EMBO J*, 2002, 21: 6236-45
- [48] Reed SM, Quelle DE. p53 acetylation: regulation and consequences. *Cancers (Basel)*, 2014, 7: 30-69
- [49] Lau AW, Liu P, Inuzuka H, et al. SIRT1 phosphorylation by AMP-activated protein kinase regulates p53 acetylation. *Am J Cancer Res*, 2014, 4: 245-55
- [50] Insinga A, Monestiroli S, Ronzoni S, et al. Impairment of p53 acetylation, stability and function by an oncogenic transcription factor. *EMBO J*, 2004, 23: 1144-54
- [51] Cheng J, Yang H, Fang J, et al. Molecular mechanism for USP7-mediated DNMT1 stabilization by acetylation. *Nat Commun*, 2015, 6: 7023
- [52] Lee MS, Seo J, Choi DY, et al. Stabilization of p21 (Cip1/WAF1) following Tip60-dependent acetylation is required for p21-mediated DNA damage response. *Cell Death Differ*, 2013, 20: 620-9
- [53] van Loosdregt J, Vercoulen Y, Guichelaar T, et al. Regulation of Treg functionality by acetylation-mediated Foxp3 protein stabilization. *Blood*, 2010, 115: 965-74
- [54] Hong Q, Shao ZM. Ubiquitination/deubiquitination and acetylation/deacetylation: making DNMT1 stability more coordinated. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 32: 139-40
- [55] Li K, Wang R, Lozada E, et al. Acetylation of WRN protein regulates its stability by inhibiting ubiquitination. *PLoS One*, 2010, 5: e10341
- [56] Tang X, Wen S, Zheng D, et al. Acetylation of Drosha on the N-terminus inhibits its degradation by ubiquitination. *PLoS One*, 2013, 8: e72503
- [57] Yi F, Cai C, Ruan B, et al. Regulation of RB1CC1/FIP200 stability and autophagy function by CREBBP-mediated acetylation in an intrinsically disordered region. *Autophagy*, 2023, 19: 1662-77
- [58] Song T, Su H, Yin W, et al. Acetylation modulates LC3 stability and cargo recognition. *FEBS Lett*, 2019, 593: 414-22
- [59] Zhang M, Zhao J, Glazer PM, et al. Acetylation of MLH1 by CBP increases cellular DNA mismatch repair activity. *J Biochem*, 2023, 174: 183-91
- [60] Ge X, Jin Q, Zhang F, et al. PCAF acetylates β -catenin and improves its stability. *Mol Biol Cell*, 2009, 20: 419-27
- [61] Zhang Y, Liu CM, Cao XC, et al. Involvement of transcription factor XBP1s in the resistance of HDAC6 inhibitor Tubastatin A to superoxidation via acetylation-mediated proteasomal degradation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 450: 433-9
- [62] Butler PL, Staruschenko A, Snyder PM. Acetylation stimulates the epithelial sodium channel by reducing its ubiquitination and degradation. *J Biol Chem*, 2015, 290: 12497-503
- [63] Zhang M, Zhang J, Rui J, et al. p300-mediated acetylation stabilizes the Th-inducing POK factor. *J Immunol*, 2010, 185: 3960-9
- [64] Lv L, Li D, Zhao D, et al. Acetylation targets the M2 isoform of pyruvate kinase for degradation through chaperone-mediated autophagy and promotes tumor growth. *Mol Cell*, 2011, 42: 719-30
- [65] Zhao D, Zou SW, Liu Y, et al. Lysine-5 acetylation negatively regulates lactate dehydrogenase A and is decreased in pancreatic cancer. *Cancer Cell*, 2013, 23: 464-76
- [66] Sharma VK, Lahiri M. Interplay between p300 and HDAC1 regulate acetylation and stability of Api5 to regulate cell proliferation. *Sci Rep*, 2021, 11: 16427
- [67] Liu C, Yang Q, Zhu Q, et al. CBP mediated DOT1L acetylation confers DOT1L stability and promotes cancer metastasis. *Theranostics*, 2020, 10: 1758-76
- [68] Palermo R, Checquolo S, Giovenco A, et al. Acetylation controls Notch3 stability and function in T-cell leukemia. *Oncogene*, 2012, 31: 3807-17
- [69] Xu Z, Liu S, Feng C, et al. Acetylation of checkpoint suppressor 1 enhances its stability and promotes the progression of triple-negative breast cancer. *Cell Death Discov*, 2022, 8: 474
- [70] Choi JR, Lee SY, Shin KS, et al. p300-mediated

- acetylation increased the protein stability of HIPK2 and enhanced its tumor suppressor function. *Sci Rep*, 2017, 7: 16136
- [71] Shimizu K, Gi M, Suzuki S, et al. Interplay between protein acetylation and ubiquitination controls MCL1 protein stability. *Cell Rep*, 2021, 37: 109988
- [72] Wu Y, Wang X, Xu F, et al. The regulation of acetylation and stability of HMGA2 via the HBXIP-activated Akt-PCAF pathway in promotion of esophageal squamous cell carcinoma growth. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48: 4858-76
- [73] Guo L, Zhou S, Wei X, et al. Acetylation of mitochondrial trifunctional protein α -subunit enhances its stability to promote fatty acid oxidation and is decreased in nonalcoholic fatty liver disease. *Mol Cell Biol*, 2016, 36: 2553-67