

C/EBP β 相关修饰及其在中枢神经系统中的功能概述

李易易 王舰浩 王嘉贝 李芳 秦冬冬 王雅梅 陈洪玉
王超 胡艺千 高丹丹 张兆辉 王志昊

【中图分类号】 R742 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2022)06-0585-05
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2022.06.021

近年来,各种基因组学和蛋白质组学的研究日益增多,而转录因子在基因表达调控中发挥重要作用。CCAAT 增强子结合蛋白(CCAAT enhancer binding proteins,C/EBPs)是 1 个 C 端包含高度保守亮氨酸拉链结构的转录因子家族,主要包括 6 个成员:C/EBP α ,C/EBP β ,C/EBP δ ,C/EBP γ ,C/EBP ϵ 以及 C/EBP ζ (即 C/EBP 同源蛋白 CHOP)。它们通过与 DNA 增强子结合区结合来发挥转录调控作用。C/EBP β 是 1 个重要的核转录因子,参与细胞增殖、分化,调控机体代谢和炎症反应。本研究将围绕 C/EBP β 的结构、相关修饰以及其中枢神经系统中的功能展开概述。

1 C/EBP β 基因结构及分布

C/EBP β 有多种别称,包括 C/EBP 相关蛋白 2(C/EBP related protein 2,CRP2),IL-6 的核因子(Nuclear factor for IL-6,NF IL-6)、依赖于 IL-6 的 DNA 结合蛋白(IL-6 dependent DNA binding protein,IL-6DBP),转录因子 5(Transcription factor 5,TCF5)、肝脏富含的活化蛋白(Liver-enriched transcriptional activator protein,LAP), α -1-酸性糖蛋白增强子结合蛋白(α -1-Acid glycoprotein enhancer binding protein,AGP/EBP)、沉默因子(Silencing factor B,SF-B)等。C/EBP β 基因结构相对简单,无内含子、选择性启动子以及可变聚腺苷酸化位点,在人和啮齿动物中拥有高度同源序列,其编码区长度在人和小鼠中分别为 1038 bp 和 891 bp。C/EBP β 在单核细胞、粒细胞以及胰腺 β -细胞中高度表达,并且广泛分布于神经系统,骨骼肌、脂肪组织,肠、肝、肾、肺、脾等器官^[1]。

2 C/EBP β 转录及转录后修饰

C/EBP β 的 mRNA 在人和小鼠中的长度分别为 2113 nt 和 1507 nt,在结构上主要包含 5'端转录激活区域、中间调节区和 3'端 DNA 结合和亮氨酸拉链二聚化区域。由于其无内含子,因此只产生一种信使核糖核酸(Messenger RNA,mRNA)。C/EBP β 的 mRNA 相对不稳定,在多数细胞中其半衰期 40 min-2 h^[2]。缺乏内含子的 C/EBP β mRNA 不能

凭借外显子连接体复合物输出至核外,只能通过与人类抗原 R 结合的 ARE 分子结合出核^[3],后者可以影响其 mRNA 的亚细胞定位并增强 C/EBP β 的翻译效能,影响 C/EBP β 的活性^[4]。此外,C/EBP β mRNA 还可与 RNA 结合蛋白 1(CUG repeat-binding protein-1,CUGBP1),CUG 三重重复序列以及多种 miRNA 结合,参与炎症,肿瘤,突触功能障碍^[2]等。有趣的是,C/EBP β 可以自身激活其转录,并且不同的分子与 C/EBP β 启动子的不同结合位点结合均会影响其转录。C/EBP β 可招募组蛋白乙酰转移酶 p300 和 CREB 结合蛋白(CREB binding protein,CBP)与其特定启动子结合,导致其转录激活,并且 C/EBP β -p300 相互作用诱导 p300 磷酸化并增强 p300 共激活因子的活性^[5]。C/EBP β 的转录后修饰,除了最常见的 5'端加帽和 3'端加多聚腺苷尾巴以外,还有甲基化修饰。DNA 甲基化是转录调控的重要机制。C/EBP β 基因中包含大量的 CpG(CG 核苷酸对)区域,包绕整个转录区以及转录起始位点上游 600~1000 bp。在生理条件下几乎没有证据表明 CpG 甲基化对 C/EBP β 基因表达的影响,但在病理条件下如在肌萎缩侧索硬化的患者中有研究发现脊髓 C/EBP β 启动子低甲基化伴随着 C/EBP β mRNA 水平升高^[6]。

3 C/EBP β 蛋白及翻译后修饰

C/EBP β 蛋白有 3 个必需的功能结构域,即转录激活结构域:位于 N 端,富含脯氨酸;调节结构域:位于中间区域,发挥调节作用;DNA 结合及二聚化结构域:位于 C 端,为亮氨酸拉链结构,通过此结构,C/EBP β 可以与其自身或 C/EBPs 家族其他成员以疏水键结合成同源或异源二聚体,增加 C/EBP β 对 DNA 的亲合力;反之,不形成二聚体则使得 C/EBP β 对 DNA 的亲合力明显降低^[7]。C/EBP β 的 mRNA 翻译后可形成 3 种同分异构体:C/EBP β 全长(Liver-enriched transcriptional activator protein *,LAP *)或 LAP1 (38 kDa)、肝脏激活蛋白(Liver-enriched transcriptional activator protein,LAP)(35 kDa)、肝脏抑制蛋白(Liver-enriched Inhibitory protein,LIP)(20 kDa),后两者在细胞中占绝大部分。3 种同分异构体拥有共同的 C 端结构域,且对 DNA 具有同等程度的亲和力,但它们具有调节功能的 N 端结构域却不尽相同(图 1)。此外,这 3 种同分异构体均具有反式激活潜能,其中 LAP * 和 LAP 通常是转录激活剂,而 LIP 则是转录抑制剂^[8]。转录激活潜能受许多因素的影响,包括启动子结构、细胞类型、细胞状态、翻译后修饰等。

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(82101479);国家重点研究计划项目(2021YFA1302400)

作者单位:430060 武汉大学人民医院神经内科[李易易 王舰浩 王嘉贝 李芳 秦冬冬 王雅梅 陈洪玉 王超 胡艺千 高丹丹 张兆辉 王志昊(通信作者)]

C/EBP β 翻译后可有多种翻译后修饰,这些修饰影响蛋白质稳定性、二聚化、DNA 结合、转录输出、辅因子结合以及蛋白质降解等,主要包括磷酸化修饰、乙酰化修饰、甲基化修饰、糖基化修饰、泛素化修饰、苏木化修饰等^[9],它们在 C/EBP β 的 3 个结构域均可发生(图 2)。下面将就这几种修饰进行阐述。

3.1 C/EBP β 的磷酸化修饰

C/EBP β 最典型的磷酸化位点位于保守域 7(Conserved region7,CR7)区域内第 188 位(小鼠 188 位,人 235 位)的苏氨酸上,此位点可被丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase,MAPK)及其下游 ERK 和 P38 激酶和周期蛋白依赖性激酶(Cyclin-dependent kinases,CDK2)磷酸化。这种磷酸化可以增强 C/EBP β 的转录活性和稳定性,并且还可防止 C/EBP β 被钙蛋白酶降解^[10]。另外,继 C/EBP β 苏氨酸 188 位点被磷酸化后其第 184 位点(小鼠 184 位,人 231 位)的丝氨酸或第 179 位点(小鼠 179 位,人 226 位)的苏氨酸还可被糖原合成酶激酶-3(Glycogen synthase kinase-3 β , GSK3 β)磷酸化,且这种双重磷酸化对 DNA 与 C/EBP β 的结合至关重要^[11]。有研究发现,蛋白激酶(Protein kinases, PK)A/C 在 C/EBP β 丝氨酸 239 位点(小鼠 239 位,人 288 位)处的磷酸化会抑制 C/EBP β 与 DNA 的结合,并影响 C/EBP β 的核易位和出核^[12]。此外,在 C/EBP β 亮氨酸拉链内的丝氨酸 276 位(小鼠 276 位,人 325 位)可被钙调蛋白依赖性蛋白激酶(Calmodulin-dependent protein kinases, CaMK) II 磷酸化,进而通过促进二聚化来增强反式激活^[13]。C/EBP β 蛋白上还有许多位点可以被磷酸化,例如丝氨酸 176(小鼠 176 位,人 223 位)、180 位点(小鼠 180 位,人 227 位)以及苏氨酸 217 位点(小鼠 217 位,人 266 位)等,参与反式激活,抑制 DNA 结合,抗凋亡^[14-15]等。

3.2 C/EBP β 的乙酰化修饰

研究者们最开始发现的 C/EBP β 乙酰化位点位于 DNA 结合区上游的碱性/酸性氨基酸区域,在小鼠中为第 215 和 216 位(人 264 和 265 位)的赖氨酸。这 2 个位点可被 CBP 以及 p300/CBP 相关因子乙酰化,导致 C/EBP β 与 DNA 结

合的能力下降^[16]。另一研究发现,大鼠第 216 和 217 位点的赖氨酸(等同于小鼠中第 215 和 216 位的赖氨酸)发生突变后可以增强 C/EBP β 介导的白介素-6 和转化生长因子 β 1 的反式激活^[17],这一作用与乙酰化所产生的效果相似。与此相反的是,另有研究发现小鼠中第 215 和 216 位的赖氨酸突变会抑制 C/EBP β 的转录激活^[18]。有趣的是,C/EBP β 的同一位点上既可以发生乙酰化又可以发生去乙酰化。例如,CBP/p300 可以乙酰化 C/EBP β 第 39 位(小鼠 39 位,人 42 位)的赖氨酸,并增强 C/EBP β 的转录,但此位点被组蛋白去乙酰化酶(Histone deacetylase, HDAC)去乙酰化后会抑制 C/EBP β 的转录^[18]。在脂肪分化过程中 C/EBP β 第 98 位(小鼠 98 位,人 129 位)、101 位(小鼠 101 位,人 132 位)、102 位(小鼠 102 位,人 133 位)均可被乙酰化,但这些乙酰化不是由 p300/CBP 作用的,而是由 GCN5 和 p300/CBP 相关因素导致。这些位点的乙酰化导致 C/EBP β 反式激活,进而促进脂肪细胞分化^[19]。有研究发现,HDAC1 对 C/EBP β 第 213、215、216 位点的去乙酰化可以稳定 C/EBP β 的异源和同源二聚体,并增加它们与 DNA 的结合能力^[16]。因此,乙酰化所产生的作用依赖于特定的修饰位点。

3.3 C/EBP β 的甲基化修饰

C/EBP β 最常见的甲基化位点位于第 3 位(小鼠和人均为第 3 位)和 114 位(小鼠 114 位,人 144 位)的精氨酸以及第 39 位(小鼠 39 位,人 42 位)的赖氨酸。第 3 位的精氨酸甲基化依赖于第 188 位的苏氨酸维持磷酸化状态^[20],该位点突变会改变内源性髓系基因表达和成脂分化^[21]。C/EBP β 第 39 位的赖氨酸可被组蛋白-赖氨酸-N-甲基转移酶甲基化,与乙酰化作用相反,它的甲基化抑制了 C/EBP β 的转录^[22]。有研究发现,在大鼠第 114 位的精氨酸发生单甲基化,对 Ras 诱导的 C/EBP β 去抑制非常有必要^[23]。另外,C/EBP β 在大鼠的多个赖氨酸和精氨酸位点可被甲基化,其中精氨酸的甲基化对 C/EBP β 普遍表现出抑制作用^[20]。

3.4 C/EBP β 的糖基化修饰

O-N-乙酰氨基葡萄糖在 C/EBP β 第 180 和 181 位((小鼠 180-1 位,人 227-8 位))丝氨酸处发生糖基化并形成共价

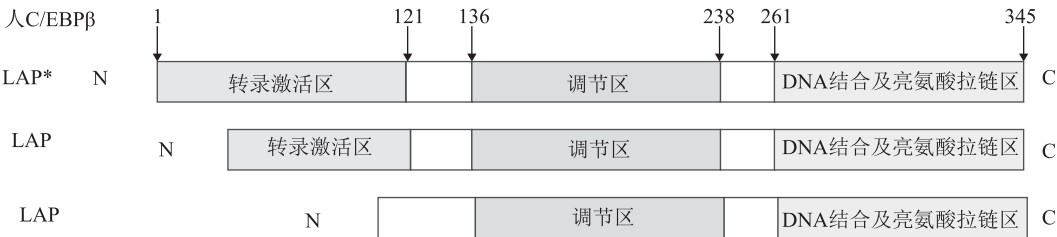


图 1 人 C/EBP β 的 3 种同分异构体

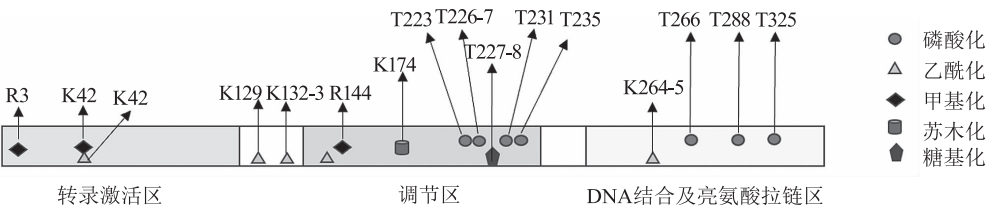


图 2 人 C/EBP β 的翻译后修饰

连接,这种糖基化可以防止该位点附近的其他位点发生磷酸化,并降低 C/EBP β 与 DNA 结合能力和反式激活活性,导致脂肪细胞分化减慢^[24]。

3.5 C/EBP β 的泛素化修饰

泛素化作为蛋白质翻译后修饰的方式之一,不仅参与蛋白质降解,在调节细胞功能方面也发挥重要作用。有研究发现,小胶质细胞中的 C/EBP β 在翻译后受到泛素连接酶的调控,该酶通过降解小胶质细胞中的 C/EBP β 而抑制神经炎症;在该酶缺失的情况下 C/EBP β 迅速积累并驱动促炎和神经变性相关的基因程序,进而导致激活的小胶质细胞发挥有害作用^[25]。另外,泛素化修饰还可受其他蛋白修饰的调节,例如沉默调节蛋白 2 介导的赖氨酸 102 和 211 去乙酰化降低了 C/EBP β 泛素化,从而增强了蛋白质的稳定性,进而增加了人脂质运载蛋白 2 的转录,对酒精性肝病起保护作用^[26]。

3.6 C/EBP β 的苏木化修饰

苏木(Small-ubiquitin-like modifier, SUMO)是与泛素类似的小肽,通过修饰某些蛋白来调控转录、细胞周期、信号传导等细胞过程。C/EBP β 上多个位点可以被苏木化。SUMO2/3 使小鼠 C/EBP β 赖氨酸-132 位(人赖氨酸-174 位)发生苏木化,这是抑制细胞周期蛋白 D1 转录不可或缺的^[27]。此外, LAP 亚型反式活化结构域的苏木化可以缓解 LAP 对小鼠 T 淋巴细胞内 c-myc 基因表达的抑制^[28]。另有研究发现, PIAS1 对 C/EBP β 赖氨酸 133 位的苏木化对脂肪细胞的分化至关重要,它可以促进脂肪形成后期泛素化的发生以及对 C/EBP β 的降解^[29]。另外, C/EBP β 赖氨酸 134 位的苏木化可以降低 C/EBP β 蛋白的稳定性,参与 PARP1 诱导的心肌肥厚,而抑制 PARP1、激活 C/EBP β 的苏木化将可能成为治疗心肌肥厚的策略之一^[30]。

4 C/EBP β 在中枢神经系统中的功能

C/EBP β 在生物体内发挥多重功能,尤其在细胞的分化

和再生、机体炎症和代谢中发挥重要作用,这里主要关注的是 C/EBP β 在中枢神经系统中的功能。

4.1 C/EBP β 在中枢神经系统中的生理功能

C/EBP β 在神经元中最具特征的作用是参与记忆形成。在大鼠脑内海马中 C/EBP β 的关键作用是抑制性回避记忆的巩固,而杏仁核内 C/EBP β 与记忆再巩固相关^[31]。有研究发现,在小鼠皮层神经元中 C/EBP β 过表达可以促进轴突生长,而用小干扰 RNA 下调或敲除 C/EBP β 则会抑制神经元轴突生长并降低再生相关蛋白的表达。其原因是 C/EBP β 可以调控神经形成相关的关键激酶(胆碱激酶 A)的转录,而胆碱激酶 A 可以加速膜磷脂的代谢,促进神经形成^[2]。C/EBP β 还具有神经保护作用,过表达 C/EBP β 全长或 LAP 可以保护大鼠小脑缺钾诱导的颗粒神经元凋亡^[32]。此外, C/EBP β 还调节下丘脑-垂体轴关键基因的表达,如激活促肾上腺皮质激素释放激素、前阿片类皮质激素等,表明 C/EBP β 可能参与神经内分泌。除神经内分泌调节作用外, C/EBP β 还可调控神经转录因子(早期生长应答因子 1 和 2 等)、神经递质受体(如代谢型谷氨酸受体 1,疼痛相关的嘌呤能受体)以及神经退行性变相关的基因(如淀粉样前体蛋白、 α -突触核蛋白)^[2]。在代谢方面有研究发现,在大鼠初级星形胶质细胞中过表达 LAP 可以使去甲肾上腺素诱导的糖原合成增加,而过表达 LIP 则出现相反的结果^[33]。在 C/EBP β 敲除小鼠的胶质细胞中 LPS 诱导的白介素-1 β 的表达水平下降,并且炎症相关的酶环氧合酶 2、前列腺素 E2 的表达水平也显著降低^[34],提示 C/EBP β 在炎症中发挥重要作用。

4.2 C/EBP β 在中枢神经系统中的病理功能

C/EBP β 在中枢神经系统中的病理功能主要体现在其在中枢神经系统疾病中的作用。由于 C/EBP β 是一种炎症相关的重要转录因子,且能调控神经退行性疾病中的重要致病因子的表达,因此本研究主要阐述 C/EBP β 在几种常见的神经退行性疾病中的作用(图 3)。

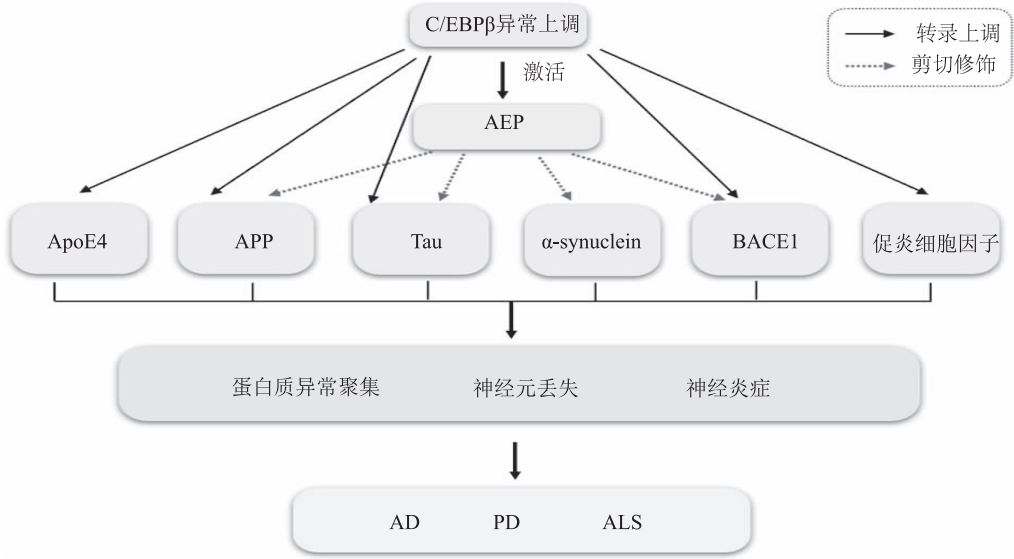


图 3 C/EBP β 在几种常见的神经退行性疾病中的作用

在阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)中研究者发现AD人脑内C/EBP β mRNA和蛋白质水平均上调,并且C/EBP β 可以同时上调淀粉样蛋白前体蛋白(Amyloid precursor protein, APP)、Tau蛋白、 β -分泌酶1(Beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme-1, BACE1)、载脂蛋白E4(Apolipoprotein E4, ApoE4)等重要的AD致病基因^[35-36],还可调控 δ -内分泌酶的转录和表达,通过上调其表达来剪切APP及Tau介导AD病理^[37],而抑制C/EBP β / δ -内分泌酶轴可以改善AD病理^[38]。另有研究发现,肠道炎症通过激活C/EBP β / δ -内分泌酶通路导致AD相关的病理改变并通过迷走神经由肠道传递到脑内^[39]。除此之外,C/EBP β 还受APP片段、脑源性神经营养因子下调、ApoE4以及创伤性脑损伤等因素的反向调节,它们通过激活C/EBP β / δ -内分泌酶轴来参与AD发病^[35,40-43]。在帕金森病(Parkinson's disease, PD)中C/EBP β 通过直接调控 α -突触核蛋白和单胺氧化酶B转录,并通过激活 δ -内分泌酶来剪切 α -突触核蛋白,增加神经毒性,促进PD的发生^[44]。另有研究发现,C/EBP β 的敲除可以减轻PD大鼠小胶质细胞内的炎症反应和退行性病变^[45]。在肌萎缩侧索硬化(Amyotrophic lateral sclerosis, ALS)中研究者发现ALS患者脊髓小胶质细胞表达C/EBP β ,上调活化的小胶质细胞,导致神经炎症加剧,促进ALS发生^[46],提示C/EBP β 是调节ALS小胶质细胞中潜在神经毒性基因表达的候选分子,并可能成为干预ALS的靶标。

5 结束语

转录因子C/EBP β 功能广泛且多样,已成为近几年研究的热点;它在细胞增殖、分化,调控机体炎症及代谢中发挥重要作用。在中枢神经系统中C/EBP β 不同亚型产生的生物学效应也不相同。目前对于C/EBP β 的结构、调控以及在疾病中的作用已有诸多研究,但对于其他分子对C/EBP β 的调控研究较少,进一步研究可以更加全面地了解C/EBP β 以及C/EBP β 相关分子,为临床对疾病的诊断和干预提供更多可能。

参 考 文 献

- [1] Spike AJ, Rosen JM. C/EBP β isoform specific gene regulation; it's a lot more complicated than you think[J]. J Mammary Gland Biol Neoplasia, 2020, 25(1): 1-12.
- [2] Marta Pulido-Salgado, Jose M Vidal-Taboada, Josep Saura. C/EBP β and C/EBP δ transcription factors; basic biology and roles in the CNS[J]. Prog Neurobiol, 2015, 132: 1-33.
- [3] Gantt K, Cherry J, Tenney R, et al. An early event in adipogenesis, the nuclear selection of the CCAAT enhancer-binding protein {beta} (C/EBP{beta}) mRNA by HuR and its translocation to the cytosol[J]. J Biol Chem, 2005, 280(26): 24768-24774.
- [4] Bergalet J, Fawal M, Lopez C, et al. HuR-mediated control of C/EBPbeta mRNA stability and translation in ALK-positive anaplastic large cell lymphomas[J]. Mol Cancer Res, 2011, 9(4): 485-496.
- [5] Schwartz C, Beck K, Mink S, et al. Recruitment of p300 by C/EBPbeta triggers phosphorylation of p300 and modulates co-activator activity[J]. EMBO J, 2003, 22(4): 882-892.
- [6] Belzil VV, Katzman RB, Petrucelli L. ALS and FTD: an epigenetic perspective[J]. Acta Neuropathol, 2016, 132(4): 487-502.
- [7] Miller M. Interactions of CCAAT/enhancer-binding protein β with transcriptional coregulators[J]. Postepy Biochem, 2016, 62(3): 343-348.
- [8] Bégay V, Baumeier C, Zimmermann K. The C/EBP β LIP isoform rescues loss of C/EBP β function in the mouse[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 8417.
- [9] Dittmar G, Hernandez DP, Kowenz-Leutz E, et al. PRISMA: protein interaction screen on peptide matrix reveals interaction footprints and modifications- dependent interactome of intrinsically disordered C/EBP β [J]. iScience, 2019, 13: 351-370.
- [10] Zhang YY, Li SF, Qian SW, et al. Phosphorylation prevents C/EBP β from the calpain-dependent degradation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 419(3): 550-555.
- [11] Park YK, Park H. Prevention of CCAAT/enhancer-binding protein beta DNA binding by hypoxia during adipogenesis[J]. J Biol Chem, 2010, 285(5): 3289-3299.
- [12] Chio CC, Chang YH, Hsu YW, et al. PKA-dependent activation of PKC, p38 MAPK and IKK in macrophage; implication in the induction of inducible nitric oxide synthase and interleukin-6 by dibutyryl cAMP[J]. Cell Signal, 2004, 16(5): 565-575.
- [13] Wegner M, Cao Z, Rosenfeld MG. Calcium-regulated phosphorylation within the leucine zipper of C/EBP beta[J]. Science, 1992, 256(555): 370-373.
- [14] Zhao X, Zhuang S, Chen Y, et al. Cyclic GMP-dependent protein kinase regulates CCAAT enhancer-binding protein beta functions through inhibition of glycogen synthase kinase-3[J]. J Biol Chem, 2005, 280(38): 32683-32692.
- [15] Buck M, Chojkier M. C/EBPbeta phosphorylation rescues macrophage dysfunction and apoptosis induced by anthrax lethal toxin[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2007, 293(6): C1788-C1796.
- [16] Xu M, Nie L, Kim SH, et al. STAT5-induced Id-1 transcription involves recruitment of HDAC1 and deacetylation of C/EBPbeta[J]. EMBO J, 2003, 22(4): 893-904.
- [17] Zhang J, Li Y, Shan K, et al. Sublytic C5b-9 induces IL-6 and TGF- β 1 production by glomerular mesangial cells in rat Thy-1 nephritis through p300-mediated C/EBP β acetylation[J]. FASEB J, 2014, 28(3): 1511-1525.
- [18] Cesena TI, Cui TX, Subramanian L, et al. Acetylation and deacetylation regulate CCAAT/enhancer binding protein beta at K39 in mediating gene transcription[J]. Mol Cell Endocrinol, 2008, 289(1/2): 94-101.
- [19] Wiper-Bergeron N, Salem HA, Tomlinson JJ, et al. Glucocorticoid-stimulated preadipocyte differentiation is mediated through acetylation of C/EBPbeta by GCN5[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(8): 2703-2708.
- [20] Leutz A, Pless O, Lappe M, et al. Crosstalk between phosphorylation and multi-site arginine/lysine methylation in C/EBPs[J]. Transcription, 2011, 2(1): 3-8.
- [21] Pless O, Kowenz-Leutz E, Knoblich M, et al. G9a-mediated lysine methylation alters the function of CCAAT/enhancer-binding protein-beta[J]. J Biol Chem, 2008, 283(39): 26357-

- 26363.
- [22] Kowenz-Leutz E, Pless O, Dittmar G, et al. Crosstalk between C/EBP β phosphorylation, arginine methylation, and SWI/SNF/Mediator implies an indexing transcription factor code[J]. *EMBO J*, 2010, 29(6): 1105-1115.
 - [23] Lee S, Shuman JD, Guszczynski T, et al. RSK-mediated phosphorylation in the C/EBP β leucine zipper regulates DNA binding, dimerization, and growth arrest activity[J]. *Mol Cell Biol*, 2010, 30(11): 2621-2635.
 - [24] Li X, Molina H, Huang H, et al. O-linked N-acetylglucosamine modification on CCAAT enhancer-binding protein β : role during adipocyte differentiation[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(29): 19248-19254.
 - [25] Ndoja A, Reja R, Lee SH, et al. Ubiquitin ligase COP1 suppresses neuroinflammation by degrading c/EBP β in microglia[J]. *Cell*, 2020, 182(5): 1156-1169. e12.
 - [26] Zhang Y, Long X, Ruan X, et al. SIRT2-mediated deacetylation and deubiquitination of C/EBP β prevents ethanol-induced liver injury[J]. *Cell Discov*, 2021, 7(1): 93.
 - [27] Eaton EM, Sealy L. Modification of CCAAT/enhancer-binding protein- β by the small ubiquitin-like modifier (SUMO) family members, SUMO-2 and SUMO-3[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(35): 33416-33421.
 - [28] Friederikeberberich-Siebelt F, IngolfBerberich, Andrulis M, et al. SUMOylation interferes with CCAAT/enhancer-binding protein β -mediated c-myc repression, but not IL-4 activation in T cells[J]. *J Immunol*, 2006, 176(8): 4843-4851.
 - [29] Liu Y, Zhang YD, Guo L, et al. Protein inhibitor of activated STAT 1 (PIAS1) is identified as the SUMO E3 ligase of CCAAT/enhancer-binding protein β (C/EBP β) during adipogenesis[J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(22): 4606-4617.
 - [30] Wang LP, Wang PX, Xu SW. The cross-talk between PARylation and SUMOylation in C/EBP β at K134 site participates in pathological cardiac hypertrophy[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(2): 783-799.
 - [31] Dillon YC, Sarah AS, Garcia-Osta A, et al. A critical role for IGF-II in memory consolidation and enhancement[J]. *Nature*, 2011, 469(7331): 491-497.
 - [32] Peña-Altamira E, Elisabetta P, Moretto E, et al. The transcription factor CCAAT enhancer-binding protein β protects rat cerebellar granule neurons from apoptosis through its transcription-activating isoforms[J]. *Eur J Neurosci*, 2014, 39(2): 176-185.
 - [33] PelinKelicen, NiclasTindberg. Lipopolysaccharide induces CYP2E1 in astrocytes through MAP kinase kinase-3 and C/EBP β and δ [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(16): 15734-15742.
 - [34] Straccia M, Dentesano G, Valente T, et al. CCAAT/enhancer binding protein β regulates prostaglandin E synthase expression and prostaglandin E2 production in activated microglial cells[J]. *Glia*, 2013, 61(10): 1607-1619.
 - [35] Wang ZH, Xia Y, Wu Z, et al. Neuronal ApoE4 stimulates C/EBP β activation, promoting Alzheimer's disease pathology in a mouse model[J]. *Prog Neurobiol*, 2022, 209: 102212.
 - [36] Xia Y, Wang ZH, Zhang J, et al. C/EBP β is a key transcription factor for APOE and preferentially mediates ApoE4 expression in Alzheimer's disease[J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(10): 6002-6022.
 - [37] Wang ZH, Gong K, Liu X, et al. C/EBP β regulates delta-secretase expression and mediates pathogenesis in mouse models of Alzheimer's disease[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1784.
 - [38] Wang HL, Xia L, Chen SD, et al. Spatiotemporal activation of the C/EBP β / δ -secretase axis regulates the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(52): E12427-E12434.
 - [39] Chen C, Zhou Y, Wang H, et al. Gut inflammation triggers C/EBP β / δ -secretase-dependent gut-to-brain propagation of A β and Tau fibrils in Alzheimer's disease[J]. *EMBO J*, 2021, 40(17): e106320.
 - [40] Yao Y, Kang SS, Xia Y, et al. A delta-secretase-truncated APP fragment activates CEBPB, mediating Alzheimer's disease pathologies[J]. *Brain*, 2021, 144(6): 1833-1852.
 - [41] Wang ZH, Xiang J, Liu X, et al. Deficiency in BDNF/TrkB neurotrophic activity stimulates δ -Secretase by upregulating C/EBP β in Alzheimer's disease[J]. *Cell Rep*, 2019, 28(3): 655-669. e5.
 - [42] Wu Z, Wang ZH, Liu X, et al. Traumatic brain injury triggers APP and Tau cleavage by delta-secretase, mediating Alzheimer's disease pathology[J]. *Prog Neurobiol*, 2020, 185: 101730.
 - [43] Wang ZH, Xia Y, Liu P, et al. ApoE4 activates C/EBP β / δ -secretase with 27-hydroxycholesterol, driving the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. *Prog Neurobiol*, 2021, 202: 102032.
 - [44] Wu Z, Xia Y, Wang Z, et al. C/EBP β / δ -secretase signaling mediates Parkinson's disease pathogenesis via regulating transcription and proteolytic cleavage of α -synuclein and MAOB[J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(2): 568-585.
 - [45] Morales-Garcia JA, Gine E, Hernandez-Encinas E, et al. CCAAT/enhancer binding protein β silencing mitigates glial activation and neurodegeneration in a rat model of Parkinson's disease[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13526.
 - [46] Valente T, Mancera P, Tusell JM, et al. C/EBP β expression in activated microglia in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(9): 2186-2199.

(2022-05-05 收稿)