Proteinlerin Translasyon Sonrası Değişimi: Post-Translasyonel Modifikasyonlar

Berin Akçay[Y.], Elif Nur Özcan[E.]

Giriş

Translasyon sonrasında proteinin yapısındaki amino asit yan zincirlerine asetil, fosforil, glikozil, metil gibi grupların kovalent bağlarla eklenmesiyle yapı, miktar ve işlevinin değişmesine **post-translasyonel modifikasyon (PTM)** denilmektedir[1-3]. 200'den fazla PTM'nin olduğu bilinmektedir[4,5]. Glikozilasyon, fosforilasyon, ubikitinasyon, asetilasyon ve metilasyon en çok araştırılan PTM'lerdir[5].

İnsanlarda gözlenen modifikasyonların çoğu çeşitli hastalıkların oluşumunda rol almaktadır[6].

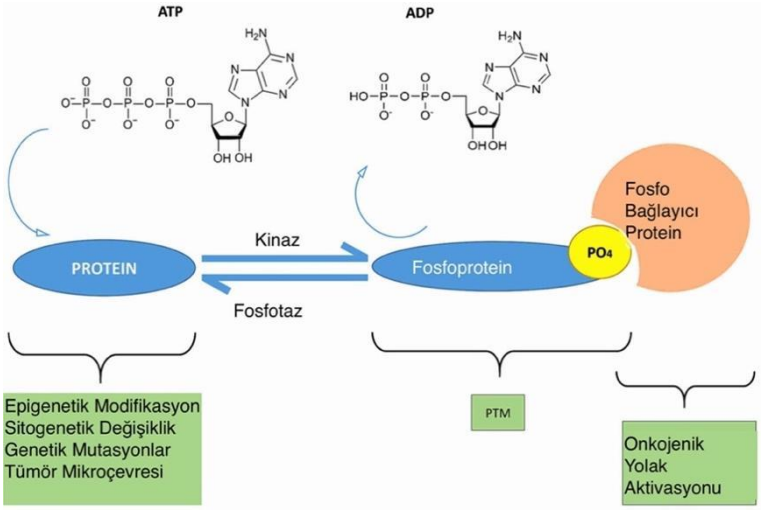
Fosforilasyon

Protein kinazlar tarafından hedef proteindeki Serin (Ser), Treonin (Thr), Tirozin (Tyr) gibi amino asitlere fosfat (PO_4^{-3}) grubunun eklenmesine **fosforilasyon** denilmektedir[7]. Fosforilasyon; hücre büyümesinde, farklılaşmasında, ölümünde ve sinyalleşmesinde görev almaktadır. Kanser hücresinin büyümesinde ve gelişiminde görev alan MAP kaskadlarında (MAPK) oluşan herhangi bir fosforilasyonun kansere neden olduğu; ayrıca fosforilasyonların kansere karşı ilaç geliştirmede hedeflendiği bilinmektedir[8]. **Uzun kodlamayan RNA (lncRNA)**'nın kanser sinyalleşmesindeki protein fosforilasyonlarının kontrol noktası olması, yüksek düzeyde Tau protein fosforilasyonunun Alzheimer teşhisinde kullanılması, proteinürik böbrek hastalığının nedenlerinden olan podosit işlevinde görevli olan proteinlerin fosforilasyon seviyelerine bakılması fosforilasyonun tedavilerde kullanımına örnek olarak verilebilir[9-11].

Proteinin fosforile olup olmadığını anlayabilmek için modifikasyonun sebep olduğu protein hareketlerindeki değişimleri tespit etmede **Poliakrilamid Jel Elektroforezi** (PAGE), belirli fosforile olmuş bölgeleri belirlemek için **tandem kütle spektrometresi** (MS/MS) kullanılmaktadır[12].

BIOINFORANGE

 Her Hakkı Saklıdır.



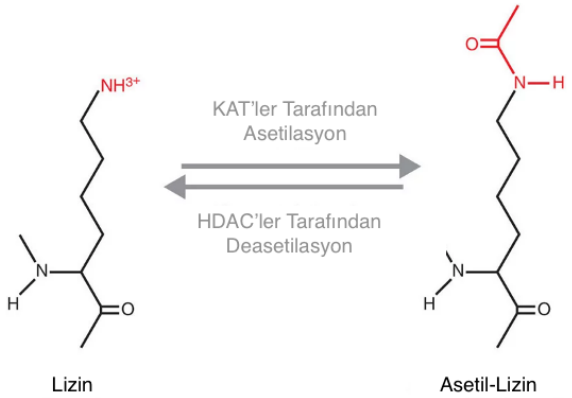
Şekil 1. Protein fosforilasyonunun kinaz, fosfotaz tarafından düzenlenmesi[13]. Epigenetik modifikasyonlar, sitogenetik değişimler, genetik mutasyonlar ya da tümör mikroçevresi gibi etkenlerden dolayı proteinin ATP hidrolizinden gelen fosfat ile kinaz enzimi tarafından fosforilasyona uğraması gösterilmiştir. Ayrıca fosfoproteine fosfat (PO_4^{-3}) grubunun bağlanması onkojenik yolağı aktive edebilmektedir.

Asetilasyon

Asetilasyon, Asetiltransferaz enziminin (KAT) Asetil CoA'yı kofaktör olarak kullanarak lizin yan zincirinin **ε-amino** grubuna asetil grubu ($-COCH_3$) eklemesi; deasetilasyon ise bir grup asetilin deasetiltransferaz enzimi tarafından lizin yan zincirinden çıkartılması işlemidir. **Nε asetilasyonu, Nα asetilasyonu** ve **O asetilasyonu** olmak üzere 3 çeşit asetilasyon vardır[3,14,15]. DNA replikasyonu, DNA onarımı, transkripsiyon gibi süreçler epigenetik gen düzenlemeleri, otofaji, mitoz ve daha birçok hücresel olayları etkilemektedir. Lizin asetilasyonu diyet ve belirli küçük moleküller tarafından kontrol edilebilmektedir[16,17]. Protein asetilasyonunun protein-protein veya protein-DNA ilişkilerinde yarattığı değişim, obeziteye dayalı metabolik hastalıkların oluşmasına neden olmaktadır; ayrıca tedavisinde görev alan enzimlerin ve sitokinlerin etkinliğini düzenlemesi, asetilasyonun obezite kontrolünde öneminin büyük olduğunu göstermektedir[18]. Asetilasyonun kalp-damar hastalıklarında koruyucu işlev görmesi ve Nα asetilasyonunun Huntington hastalığındaki Huntingtin protein birikimini artırması, asetilasyon ile hastalıklar arasındaki ilişki için örnek teşkil etmektedir[19,20]. Radyo etiketleme, Western blotlama, NMR spektroskopisi

 Her Hakkı Saklıdır.

protein asetilasyonu tespitinde kullanılan analiz yöntemleridir[21,22].



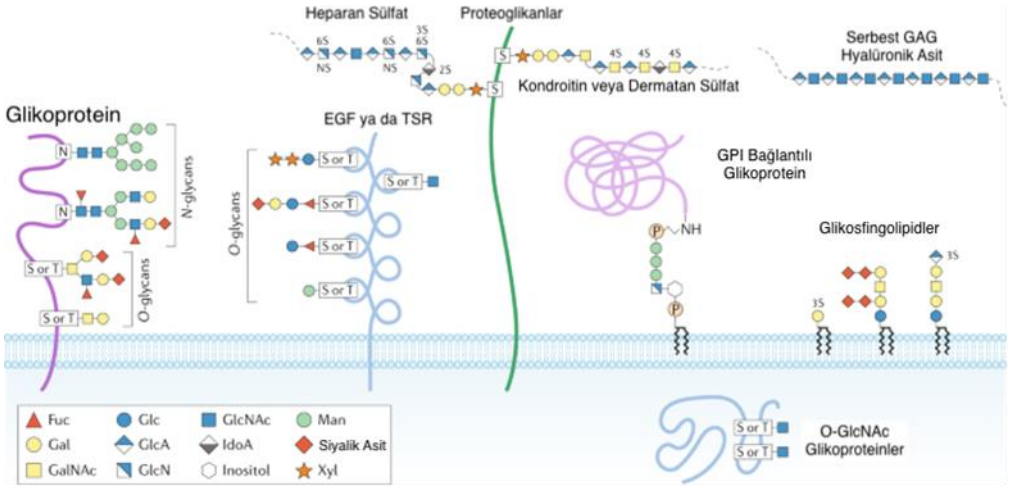
Şekil 2. Lizin Asetilasyonu[23]. Lizin proteini, Asetiltransferaz (KAT) enzimi ile asetile olarak asetil-lizini oluştururken histon deasetiltransferaz bu işlemi tersine çevirmekte ve asetil-lizinden lizin oluşumunu sağlamaktadır.

BIOINFORANGE

Glikozilasyon

Karbonhidrat zincirlerinin bir proteinin amino asit dizisindeki belirli kalıntılara enzimler aracılığı ile bağlanmasına protein glikozilasyonu denilmektedir. Protein sentezi ve işlevinin de dahil olduğu biyolojik olaylara etki etmektedir[24]. Kanser, konjenital anomaliler, diyabet ve otoimmün hastalıklarda rol aldığı bilinmektedir[25-28]. Olumlu bir etkisi ise viral aşıların tasarlanmasındaki işlevidir. Virüsler konak hücrenin anabolik yolaklarını ortak kullanmaktadır. Bu ortaklaşa kullanım viral glikozilasyonun konağın glikozilasyon işleyişine ihtiyacı olduğunu göstermektedir; bu sebeple viral aşılar ile glikozilasyon mekanizmasının ilişkilendirildiği çalış-malar bulunmaktadır[29].

 Her Hakkı Saklıdır.



Şekil 3. İnsanlarda var olan glikozilasyon çeşitleri[30]. Şekilde glikanlar; lipit, glikan ya da protein ile yaptıkları bağ ile adlandırılır. N-glikan, O-glikan, amino asit kalıntılarının oksijen ve azot atomlarına glikanların bağlanmasından oluşmuş ve glikoprotein adını almıştır. N-glikan 2 GlcNAc ve 3 mannoz (Man) kalıntısı içermekte, O-glikan ise Ser (S), Thr (T) kalıntıları ile bağ yapmaktadır. Proteoglikanlar, proteinlere glukuronik asit içeren tetrasakkarit çekirdeği yardımı ile bağlanan uzun glikozaminoglikan (GAG) zinciri ile tanımlanmaktadır. Glikosfingolipidler ise hücre zarındaki lipitler ile galaktoz (Gal) ve glukoz (Gls) gibi monosakkaritlerin bağ yaptığı bir glikokonjugat sınıfıdır.

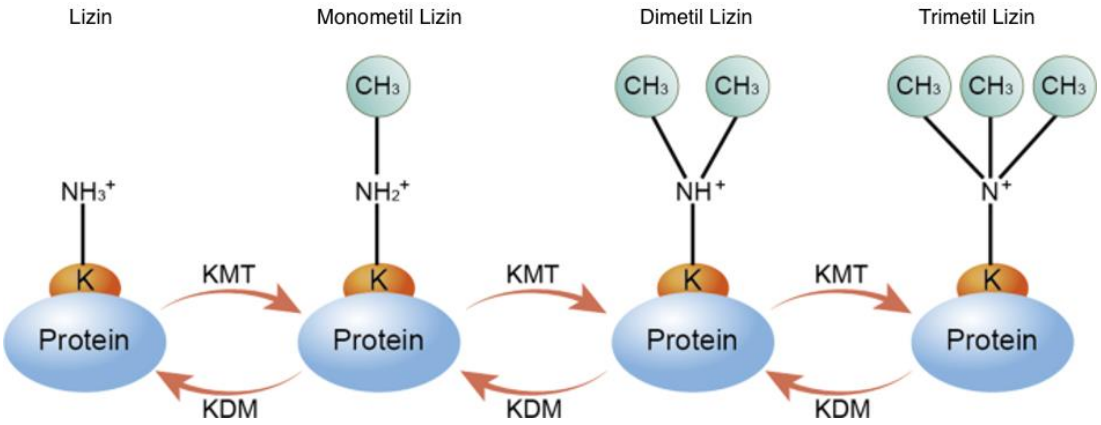
BIOINFORANGE

Metilasyon

S-adenozilmetiyoninden elde edilen metil gruplarının (CH_3-), protein metil-transferazlar aracılığı ile belirli metil alıcısı olan **lizin**, **arjinin, histidin** ve **karboksil** gruplarına protein dizi yapısını değiştirmeden eklenmesine metilasyon denilmektedir[31,32]. Enzimlerin işleyişi, gen ifadesinin düzenlemesi, protein kararlılığı, proteinler arasındaki ve protein-DNA arasındaki karşılıklı ilişki metilasyon tarafından etkilenmektedir[31].

Günümüzde yapılan klinik araştırmalar metilasyonun kanser kontrolünde önemli bir yeri olduğunu göstermektedir[32,33]. Konjenital kalp hastalıkları, damar tıkanıklığı, nörodejeneratif hastalıklar, Alzheimer ve yaşlanma alanlarında yapılan araştırmalarda dikkat edilen bir unsur olmaktadır[34-37]. Diğer etkisi olduğu düşünülen hastalıklar arasında Frajil X Sendromu, Sotos Sendromu, Mytonik Distrofisi Tip 1, Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS) bulunmaktadır[38].

 Her Hakkı Saklıdır.

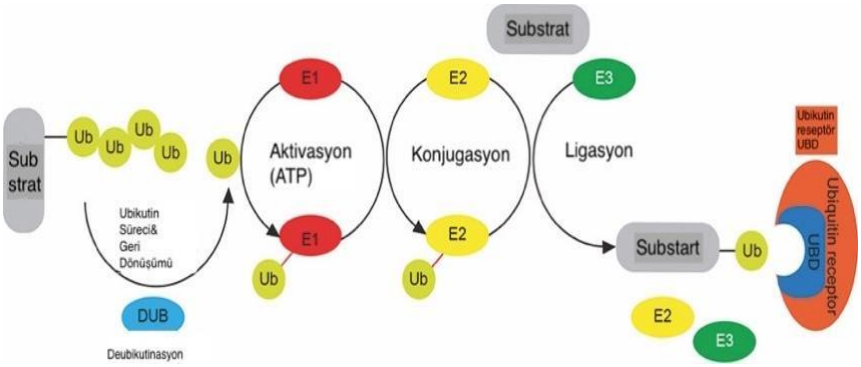


Şekil 4. Lizin Metilasyonu (Lizin metiltransferaz (KTM), Lizin demetilaz (KDM))[39]**.** Çoğunlukla lizin **ε-amino** grubu üç adede kadar metil grubu ile bağ kurmaktadır.

Ubikitinasyon

Ubikitin aktive edici (E1), ubikitin-konjugasyon (E2) ve ubikitin ligaz (E3) enzimleri tarafından ubikitinin lizin kalıntılarına iletilmesine ubikitinasyon; ubikitinlenmiş proteinlerden ubikitinin deubikitinasyon enzimleri (**DUB**s) ile alınmasına ise deubikitinasyon denilmektedir. Lizin kalıntısına eklenen ubikitin sayısına göre monoubikitinasyon ve poliubikitnasyon isimlerini almaktadır[40,41]. Kanser hastalarında antijenik kaçışta önemli rolü olan PD-1/PD-L1 ko-inhibitör immün noktalarının ubikitinasyondan etkilendiği nörodejeneratif hastalıklarda, iltihaplanmalarda, inflamatuar bağırsak hastalığında etkisi olduğu bilinmektedir. Birçok ökaryotik canlının sinyal yolağındaki düzenlemelerde yer alan bir PTM'dir. Anormal ubikitinasyon sinyali, vücuttaki kanser, bağışıklık ve kardiyovasküler hastalıkların nedeni olarak gösterilmektedir[42]. Bu nedenden dolayı ubikitinasyon; hastalıkların tedavisini bulmada, protein işlevini ve biyolojik süreçleri anlamada yardımcı olmaktadır[43,44]. Ubikitin proteazom sistemi; kanser, genetik, nörodejeneratif ve daha birçok hastalıklara neden olan yanlış katlanmış proteinlerin denetlenmesinde kilit rol olmaktadır[45]. Bu etkileri nedeni ile kütle spektrometrisi, floresan korelasyon spektroskopisi, afinite ligandlar gibi çeşitli teknikler ile incelenmektedir[46,47].

 Her Hakkı Saklıdır.

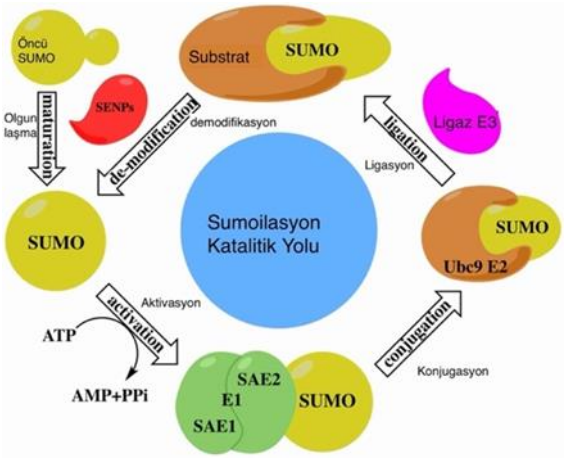


Şekil 5. Ubikitinasyon[48]. Şekilde gösterilen ubikitin, ubikitin aktive edici (**E1**), ubikitin birleştirici (**E2**), ubikitin bağlayıcı (**E3**) enzimleri ile diğer proteinlerle bağ kurmakta ya da deubikitinleştirici enzimler (**DUBs**) ile ubikitin proteinlerden ayrılmaktadır.

Sumolasyon

Sumolasyon, SUMO (Small Ubiquitin-like Modifier) olarak adlandırılan proteinin lizin kalıntıları aracılığıyla amino asit gruplarına **E1, E2, E3** enzimleri ile kovalent bağlarla bağlanması sonucu oluşmaktadır[49]. Metastaz, apoptoz, DNA onarımı, bağışıklık, kanser hücrelerinin çoğalmaları ve daha birçok hayati işleyişte yer almaktadır[50]. İnsanlardaki yaşlılık, nörodejeneratif hastalıklar, yağlı karaciğer, hepatit, siroz, kanser gibi hastalıklarda etkin rol aldığına dair araştırmalar bulunmaktadır[50-52]. Diğer yandan karaciğer kanseri olan hepatosellüler karsinomun (HCC) tedavisi için ilaç yapımında kullanılmaktadır[53]. Kanser kemoterapötiklerin geliştirilmesinde sumolasyon yolağındaki enzimlerin inhibe edilmesi yöntemi de çalışılan konular arasındadır[54]. *In vitro* sumolasyon deneyleri, sumoilasyonun ana işleyişini anlamada çok önemlidir. Sumolasyonu tespit etmek için substratın boyut farkından yararlanan SDS-PAGE, Western blot, floresan bazlı tahlil kullanılmaktadır[55]. Sumolasyon mekanizması **Şekil 6**'da açıklanmıştır.

 Her Hakkı Saklıdır.

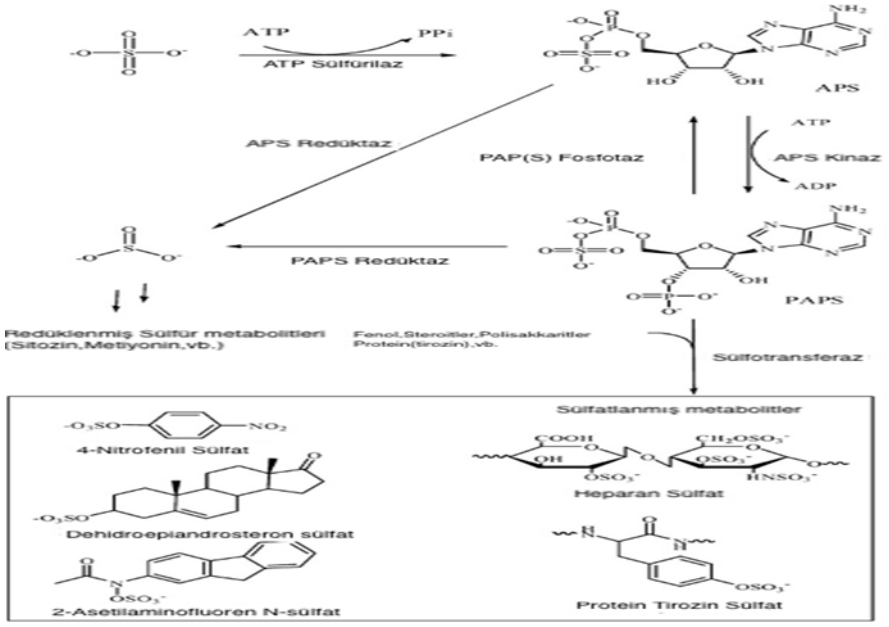


Şekil 6. Sumoilasyon[50]. Sumo öncülleri SUMO1/sentrin spesifik peptidaz (**SENP**) ile bölünmektedir. Daha sonra SUMO E1 enzimi SAE1/SAE2 ile aktifleşmektedir. Ardından E2 enziminin aktif bölgesine geçmektedir. Son olarak E3 enzimine eklenmektedir. SUMO proteinleri substratlardan SNEP ile ayrılmakta ve başka aktiviteler için uygun hale gelmektedir.

Sülfatasyon

Kükürt (S), birincil ve ikincil metabolizma metabolitlerinde çoğunlukla organik tiyol halinde bulunsa da bazı metabolitler oksitlenmiş sülfat halinde kükürt içermektedir. Bu sülfatların sülfotransferazlar ile belirli amino gruplarına iletilmesine sülfatasyon denilmektedir[56]. Bağışıklık, hormon faaliyeti, kanın pıhtılaşması, patojen konakçı arası ilişki gibi birçok fizyolojik süreçte önemli olan protein-protein ve protein-ligand etkileşimlerini düzenlemektedir[57]. Nedenlerinden biri olduğu hastalıkların arasında, sülfatasyon için sülfonat kaynağı olan **3'-fosfoadenosin-5'-fosfosülfatın (PAPS)** oluşumunda görev alan **PAPS sentaz 2 (PAPSS2)** enziminin sülfatasyonunun bağırsak kolit ve tümör oluşturması, AIDS, MS (Multipl Skleroz) gibi otoimmün hastalıklar ve akciğer hastalıkları örnek verilebilmektedir **(Şekil 7)**[3,58].

 Her Hakkı Saklıdır.



Şekil 7. Sülfatasyon[59]. Sülfat sırasıyla ATP Sülfiraz ve APS Kinaz ile **adenozin 5'-fosfosülfat (APS)** ve **3'-fosfoadenozin-5'-fosfosülfata (PAPS)** etkinleştirilmektedir. Sülfotransferazlar, sülfatı birçok biyomoleküle aktarmaktadır.

BIOINFORANGE

Sonuç

Post-translasyonel modifikasyonlar proteinlerin şeklinde, fonksiyonunda ve yapısında değişiklikler yaratmaktadır. Bu değişiklikler, hayat kalitesi ve yaşam süresine etki etmektedir[5,26,51]. Birçok hastalığın oluşumunda rol alırken bazı hastalıkların da erken teşhis ve tedavisinde kullanılmaktadır. PTM'lerin bu olumlu ve olumsuz etkileri, bilimsel araştırmalara konu olmalarını sağlamıştır[13,16,60].

 Her Hakkı Saklıdır.

Referanslar

1. Lemos Duarte, M., & Devi, L. A. (2020). Post-translational Modifications of Opioid Receptors. Trends in Neurosciences, 43(6), 417–432. https://doi.org/10.1016/J.TINS.2020.03.011

2. Song, L., & Luo, Z. Q. (2019). Post-translational regulation of ubiquitin signaling. The Journal of Cell Biology, 218(6), 1776. https://doi.org/10.1083/JCB.201902074

3. Ramazi, S., & Zahiri, J. (2021). Post-translational modifications in proteins: resources, tools and prediction methods. Database, 2021. https://doi.org/10.1093/DATABASE/BAAB012

4. Duan, G., & Walther, D. (2015). The Roles of Post-translational Modifications in the Context of Protein Interaction Networks. PLoS Computational Biology, 11(2), 1004049. https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PCBI.1004049

5. Leutert, M., Entwisle, S. W., & Villén, J. (2021). Decoding Post-Translational Modification Crosstalk With Proteomics. Molecular & Cellular Proteomics : MCP, 20, 100129. https://doi.org/10.1016/J.MCPRO.2021.100129

6. Uversky, V. N. (2013). Posttranslational Modification. Brenner's Encyclopedia of Genetics: Second Edition, 425–430. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374984-0.01203-1

7. Koike, R., Amano, M., Kaibuchi, K., & Ota, M. (2020). Protein kinases phosphorylate long disordered regions in intrinsically disordered proteins. Protein Science : A Publication of the Protein Society, 29(2), 564. https://doi.org/10.1002/PRO.3789

8. Singh, V., Ram, M., Kumar, R., Prasad, R., Roy, B. K., & Singh, K. K. (2017). Phosphorylation: Implications in Cancer. The Protein Journal 2017 36:1, 36(1), 1–6. https://doi.org/10.1007/S10930-017-9696-Z

9. Feng, D. (2020). Phosphorylation of key podocyte proteins and the association with proteinuric kidney disease. American Journal of Physiology. Renal Physiology, 319(2), F284–F291. https://doi.org/10.1152/AJPRENAL.00002.2020

10. Su, T., Wang, T., Zhang, N., Shen, Y., Li, W., Xing, H., & Yang, M. (2022). Long non-coding RNAs in gastrointestinal cancers: Implications for protein phosphorylation. Biochemical Pharmacology, 197, 114907. https://doi.org/10.1016/J.BCP.2022.114907

11. Wegmann, S., Biernat, J., & Mandelkow, E. (2021). A current view on Tau protein phosphorylation in Alzheimer's disease. Current Opinion in Neurobiology, 69, 131–138. https://doi.org/10.1016/J.CONB.2021.03.003

12. Taracha, A., Kotarba, G., & Wilanowski, T. (2017). [Methods of analysis of protein phosphorylation]. Postepy Biochemii, 63(2), 137–142. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28689381/

13. Ardito, F., Giuliani, M., Perrone, D., Troiano, G., & Lo Muzio, L. (2017). The crucial role of protein phosphorylation in cell signaling and its use as targeted therapy (Review). International journal of molecular medicine, 40(2), 271–280. https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.3036

14. Chen, L., & Kashina, A. (2021). Post-translational Modifications of the Protein Termini. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 9, 1973. https://doi.org/10.3389/FCELL.2021.719590/BIBTE X

15. Drazic, A., Myklebust, L. M., Ree, R., & Arnesen, T. (2016). The world of protein acetylation. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics, 1864(10), 1372–1401. https://doi.org/10.1016/J.BBAPAP.2016.06.007

16. Shvedunova, M., & Akhtar, A. (2022). Modulation of cellular processes by histone and non-histone protein acetylation. Nature Reviews Molecular Cell Biology 2022 23:5, 23(5), 329–349.

 Her Hakkı Saklıdır.

https://doi.org/10.1038/s41580-021-00441-y

17. Li, P., Han, Y., Li, Y., Zhu, R., Wang, H., Nie, Z., & Yao, S. (2016). Bioanalytical approaches for the detection of protein acetylation-related enzymes. Analytical and Bioanalytical Chemistry 2016 408:11, 408(11), 2659–2668. https://doi.org/10.1007/S00216-016-9304-7

18. Liu, Y., Yang, H., Liu, X., Gu, H., Li, Y., & Sun, C. (2021). Protein acetylation: a novel modus of obesity regulation. Journal of Molecular Medicine 2021 99:9, 99(9), 1221–1235. https://doi.org/10.1007/S00109-021-02082-2

19. Gottlieb, L., Guo, L., Shorter, J., & Marmorstein, R. (2021). N-alpha-acetylation of Huntingtin protein increases its propensity to aggregate. The Journal of Biological Chemistry, 297(6). https://doi.org/10.1016/J.JBC.2021.101363

20. Zúñiga-Muñoz, A., García-Niño, W. R., Carbó, R., Navarrete-López, L. Á., & Buelna-Chontal, M. (2021). The regulation of protein acetylation influences the redox homeostasis to protect the heart. Life Sciences, 277. https://doi.org/10.1016/J.LFS.2021.119599

21. Lee, K., Park, S. H., & Lee, J. H. (2022). Selective detection of protein acetylation by NMR spectroscopy. Journal of Magnetic Resonance (San Diego, Calif. : 1997), 337. https://doi.org/10.1016/J.JMR.2022.107169

22. Diallo, I., Seve, M., Cunin, V., Minassian, F., Poisson, J. F., Michelland, S., & Bourgoin-Voillard, S. (2018). Current trends in protein acetylation analysis. Https://Doi.Org/10.1080/14789450.2019.1559061, 16(2), 139–159. https://doi.org/10.1080/14789450.2019.1559061

23. Protein Acetylation | News & Announcements | Cayman Chemical. (n.d.-w). Retrieved April 27, 2022, from https://www.caymanchem.com/news/protein-acetylation

24. Pirillo, A., Svecla, M., Catapano, A. L., Holleboom, A. G., & Norata, G. D. (2021). Impact of protein glycosylation on lipoprotein metabolism and atherosclerosis. Cardiovascular Research, 117(4), 1033–1045. https://doi.org/10.1093/CVR/CVAA252

25. Štambuk, T., & Gornik, O. (2021). Protein Glycosylation in Diabetes. Advances in Experimental Medicine and Biology, 1325, 285–305. https://doi.org/10.1007/978-3-030-70115-4_14

26. Oliveira-Ferrer, L., Legler, K., & Milde-Langosch, K. (2017). Role of protein glycosylation in cancer metastasis. Seminars in Cancer Biology, 44, 141–152. https://doi.org/10.1016/J.SEMCANCER.2017.03.002

27. Li, X., Xu, J., Li, M., Zeng, X., Wang, J., & Hu, C. (2020). Aberrant glycosylation in autoimmune disease. Clinical and Experimental Rheumatology, 38(4), 767–775. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31694739/

28. Ondruskova, N., Cechova, A., Hansikova, H., Honzik, T., & Jaeken, J. (2021). Congenital disorders of glycosylation: Still “hot” in 2020. Biochimica et Biophysica Acta. General Subjects, 1865(1). https://doi.org/10.1016/J.BBAGEN.2020.129751

29. Schön, K., Lepenies, B., & Goyette-Desjardins, G. (2021). Impact of Protein Glycosylation on the Design of Viral Vaccines. Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology, 175, 319–354. https://doi.org/10.1007/10_2020_132

30. Reily, C., Stewart, T. J., Renfrow, M. B., & Novak, J. (2019). Glycosylation in health and disease. Nature Reviews Nephrology 2019 15:6, 15(6), 346–366. https://doi.org/10.1038/s41581-019-0129-4

31. Lee, Y. H., & Stallcup, M. R. (2009). Minireview: protein arginine methylation of nonhistone proteins in transcriptional regulation. Molecular Endocrinology (Baltimore, Md.), 23(4), 425–433. https://doi.org/10.1210/ME.2008-0380

32. Dai, X., Ren, T., Zhang, Y., & Nan, N. (2021).

 Her Hakkı Saklıdır.

Methylation multiplicity and its clinical values in cancer. Expert Reviews in Molecular Medicine, 23. https://doi.org/10.1017/ERM.2021.4

33. Gutierrez, A., Demond, H., Brebi, P., & Ili, C. G. (2021). Novel Methylation Biomarkers for Colorectal Cancer Prognosis. Biomolecules, 11(11). https://doi.org/10.3390/BIOM11111722

34. Huseby, C. J., Hoffman, C. N., Cooper, G. L., Cocuron, J. C., Alonso, A. P., Thomas, S. N., Yang, A. J., & Kuret, J. (2019). Quantification of Tau Protein Lysine Methylation in Aging and Alzheimer's Disease. Journal of Alzheimer's Disease : JAD, 71(3), 979–991. https://doi.org/10.3233/JAD-190604

35. Rowe, E. M., Xing, V., & Biggar, K. K. (2019). Lysine methylation: Implications in neurodegenerative disease. Brain Research, 1707, 164–171. https://doi.org/10.1016/J.BRAINRES.2018.11.024

36. Tao, J., Xia, L., Cai, Z., Liang, L., Chen, Y., Meng, J., & Wang, Z. (2021). Interaction Between microRNA and DNA Methylation in Atherosclerosis. DNA and Cell Biology, 40(1), 101–115. https://doi.org/10.1089/DNA.2020.6138

37. Cao, J., Wu, Q., Huang, Y., Wang, L., Su, Z., & Ye, H. (2021). The role of DNA methylation in syndromic and non-syndromic congenital heart disease. Clinical Epigenetics, 13(1). https://doi.org/10.1186/S13148-021-01077-7

38. Cerrato, F., Sparago, A., Ariani, F., Brugnoletti, F., Calzari, L., Coppedè, F., de Luca, A., Gervasini, C., Giardina, E., Gurrieri, F., Nigro, C. lo, Merla, G., Miozzo, M., Russo, S., Sangiorgi, E., Sirchia, S. M., Squeo, G. M., Tabano, S., Tabolacci, E., … Riccio, A. (2020). DNA Methylation in the Diagnosis of Monogenic Diseases. Genes, 11(4), 355. https://doi.org/10.3390/GENES11040355

39. Han, D., Huang, M., Wang, T., Li, Z., Chen, Y., Liu, C., Lei, Z., & Chu, X. (2019). Lysine methylation of transcription factors in cancer. Cell Death & Disease 2019 10:4, 10(4), 1–11. https://doi.org/10.1038/s41419-019-1524-2

40. Deng, L., Meng, T., Chen, L., Wei, W., & Wang, P. (2020). The role of ubiquitination in tumorigenesis and targeted drug discovery. Signal Transduction and Targeted Therapy, 5(1). https://doi.org/10.1038/S41392-020-0107-0

41. Sun, T., Liu, Z., & Yang, Q. (2020). The role of ubiquitination and deubiquitination in cancer metabolism. Molecular Cancer, 19(1). https://doi.org/10.1186/S12943-020-01262-X

42. Brychtová, V., Hrabal, V., & Vojtěšek, B. (2019). Protein Ubiquitination Research in Oncology. Klinicka Onkologie : Casopis Ceske a Slovenske Onkologicke Spolecnosti, 32(Supplementum 3), 72–77. https://doi.org/10.14735/AMKO20193S

43. Hu, X., Wang, J., Chu, M., Liu, Y., Wang, Z. wei, & Zhu, X. (2021). Emerging Role of Ubiquitination in the Regulation of PD-1/PD-L1 in Cancer Immunotherapy. Molecular Therapy : The Journal of the American Society of Gene Therapy, 29(3), 908–919. https://doi.org/10.1016/J.YMTHE.2020.12.032

44. Xiao, Y., Huang, Q., Wu, Z., & Chen, W. (2020). Roles of protein ubiquitination in inflammatory bowel disease. Immunobiology, 225(6). https://doi.org/10.1016/J.IMBIO.2020.152026

45. Baker, H. A., & Bernardini, J. P. (2021). It's not just a phase; ubiquitination in cytosolic protein quality control. Biochemical Society Transactions, 49(1), 365. https://doi.org/10.1042/BST20200694

46. Wijk, S. J. van, Fulda, S., Dikic, I., & Heilemann, M. (2019). Visualizing ubiquitination in mammalian cells. EMBO Reports, 20(2).

 Her Hakkı Saklıdır.

https://doi.org/10.15252/EMBR.201846520

47. Huifei, Z., Yanyan, H., Yulong, J., & Rui, Z. (2021). [Advances in the application of affinity separation for analyzing protein ubiquitination]. Se Pu = Chinese Journal of Chromatography, 39(1), 26–33. https://doi.org/10.3724/SP.J.1123.2020.07005

48. Linear Ubiquitination - 2018 - Wiley Analytical Science. (n.d.-av). Retrieved April 29, 2022, from https://analyticalscience.wiley.com/do/10.1002/gitlab.15800

49. Zhao, B., Zhang, Z., Chen, X., Shen, Y., Qin, Y., Yang, X., Xing, Z., Zhang, S., Long, X., Zhang, Y., An, S., Wu, H., & Qi, Y. (2021). The important roles of protein SUMOylation in the occurrence and development of leukemia and clinical implications. Journal of Cellular Physiology, 236(5), 3466–3480. https://doi.org/10.1002/JCP.30143

50. Han, Z. J., Feng, Y. H., Gu, B. H., Li, Y. M., & Chen, H. (2018). The post-translational modification, SUMOylation, and cancer (Review). International Journal of Oncology, 52(4), 1081–1094. https://doi.org/10.3892/IJO.2018.4280

51. Princz, A., & Tavernarakis, N. (2020). SUMOylation in Neurodegenerative Diseases. Gerontology, 66(2), 122–130. https://doi.org/10.1159/000502142

52. Zeng, M., Liu, W., Hu, Y., & Fu, N. (2020). Sumoylation in liver disease. Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry, 510, 347–353. https://doi.org/10.1016/J.CCA.2020.07.044

53. Yuan, H., Lu, Y., Chan, Y. T., Zhang, C., Wang, N., & Feng, Y. (2021). The Role of Protein SUMOylation in Human Hepatocellular Carcinoma: A Potential Target of New Drug Discovery and Development. Cancers, 13(22). https://doi.org/10.3390/CANCERS13225700

54. Brackett, C. M., & Blagg, B. S. J. (2021). Current Status of SUMOylation Inhibitors. Current Medicinal Chemistry, 28(20), 3892. https://doi.org/10.2174/0929867327666200810135039

55. Tripathi, V., & Das, R. (2020). A Fluorescence-Based Assay to Monitor SUMOylation in Real-Time. Current Protocols in Protein Science, 101(1), e111. https://doi.org/10.1002/CPPS.111

56. Günal, S., Hardman, R., Kopriva, S., & Mueller, J. W. (2019). Sulfation pathways from red to green. The Journal of Biological Chemistry, 294(33), 12293. https://doi.org/10.1074/JBC.REV119.007422

57. Italia, J. S., Peeler, J. C., Hillenbrand, C. M., Latour, C., Weerapana, E., & Chatterjee, A. (2020). Genetically encoded protein sulfation in mammalian cells. Nature Chemical Biology, 16(4), 379. https://doi.org/10.1038/S41589-020-0493-1

58. Xu, P., Xi, Y., Zhu, J., Zhang, M., Luka, Z., Stolz, D. B., Cai, X., Xie, Y., Xu, M., Ren, S., Huang, Z., Yang, D., York, J. D., Ma, X., & Xie, W. (2021). Intestinal Sulfation Is Essential to Protect Against Colitis and Colonic Carcinogenesis. Gastroenterology, 161(1), 271-286.e11. https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2021.03.048

59. Yang, Y. S., Wang, C. C., Chen, B. H., Hou, Y. H., Hung, K. S., & Mao, Y. C. (2015). Tyrosine Sulfation as a Protein Post-Translational Modification. Molecules, 20(2), 2138. https://doi.org/10.3390/MOLECULES20022138

60. Czuba, L. C., Hillgren, K. M., & Swaan, P. W. (2018). Post-translational modifications of transporters. Pharmacology & Therapeutics, 192, 88–99. https://doi.org/10.1016/J.PHARMTHERA.2018.06.013

 Her Hakkı Saklıdır.