

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.12.043

蛋白质组氨酸磷酸化研究进展*

曾 聪¹ 赵 健¹ 吴 静^{1,2} 刘晶晶¹ 宋晓峰^{1Δ}

(1 南京航空航天大学自动化学院 江苏 南京 211106; 2 南京医科大学生物医学工程与信息学院 江苏 南京 211166)

摘要:蛋白质磷酸化是一种可逆的翻译后修饰,这种翻译后修饰可以改变蛋白质的构象,进而使蛋白质活化或者失活。组氨酸磷酸化在细胞信号传导过程中发挥着重要作用,且组氨酸磷酸化与人类某些疾病密切相关,然而,由于组氨酸磷酸化含有 P-N 键,具备不稳定性,有关于组氨酸磷酸化的报道远远少于其它磷酸化的报道。本综述系统的总结了组氨酸磷酸化在生物学过程中的作用,以及近些年取得的重要研究进展,以期对深入研究组氨酸磷酸化提供理论参考。

关键词:蛋白质磷酸化;组氨酸磷酸化;激酶;磷酸酶

中图分类号:Q591.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)12-2396-05

Review on Histidine Phosphorylation in Protein*

ZENG Cong¹, ZHAO Jian¹, WU Jing^{1,2}, LIU Jing-jing¹, SONG Xiao-feng^{1Δ}

(1 College of Automation Engineering, Nanjing University of Aeronautics and Astronautics, Nanjing, Jiangsu, 211106, China;

2 School of Biomedical Engineering and Informatics, Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, 211166, China)

ABSTRACT: As a reversible posttranslational modification, phosphorylation can modulate the protein's activity through altering its conformation. Histidine phosphorylation plays a key role in signal transduction and is frequently involved in various human diseases. Due to the lability of the phosphoramidate (P-N) bond of phosphohistidine, histidine phosphorylation is still difficult to detect and has only been reported by a relative handful of studies, which is much less than other phosphorylation modification. In this article, we review the advance of studies on the histidine phosphorylation in recent years and summary its biological functions, which can provide theoretical support for further research.

Key words: Protein phosphorylation; Histidine phosphorylation; Kinase; Phosphatase

Chinese Library Classification(CLC): Q591.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)12-2396-05

前言

蛋白质磷酸化是一种在生物体内常见的翻译后修饰^[1]。到目前为止,其中已经得到验证的存在磷酸化修饰的天然氨基酸有 9 种(丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸、赖氨酸、精氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、半胱氨酸和组氨酸),而其中被广泛研究的是丝氨酸磷酸化,苏氨酸磷酸化以及酪氨酸磷酸化,一般情况下,任何氨基酸残基发生磷酸化作用都会造成电荷的变化,进而造成蛋白质电位的变化,这也是造成蛋白质磷酸化能够影响到蛋白质构象,蛋白质互作,生化过程的原因。与此同时研究表明蛋白质磷酸化的调节异常跟很多疾病的状态密切相关^[2]。为此研究蛋白质磷酸化对于研究蛋白质互作以及疾病的研究具有重要的意义。组氨酸磷酸化是一种生物体内广泛存在的氨基酸磷酸化,组氨酸磷酸化的首次发现早于目前研究广泛的酪氨酸磷酸化,并且磷酸化组氨酸的数量多于磷酸化酪氨酸^[3]。组氨酸磷酸化形成 P-N 键与丝氨酸磷酸化,苏氨酸磷酸化和酪氨酸磷酸化形成 P-O 键的不同以及组氨酸磷酸化会有两个同分异构体的情况,使得组氨酸磷酸化与丝氨酸磷酸化,苏氨酸磷酸化和酪氨酸磷酸化的化学性质有所不同。同时组氨酸磷酸化是调控细胞内蛋白质功能的重要方式,在信号传导过程中有着重要作用^[4]。本文将通过回顾组氨酸磷酸化的研究历史,系统总结组氨酸磷酸化在细胞内的重要作用,并综述组氨酸磷酸化研究近些年取得的重要研究进展。

1 磷酸化组氨酸研究历史

在 19 世纪末到 20 世纪初,人们开始了解到磷酸盐可以与蛋白质相互结合^[5,6]。蛋白质激酶作为一种新的酶的概念一直到 1950 年左右才出现^[7]。Eugene Kennedy^[8]在大鼠肝脏的线粒体中发现了一种能够把 ATP 的磷酸基团转移到酪蛋白上的酶。而 Fischer 和 Krebs^[9]成功的揭示了蛋白质磷酸化能够调节酶的活性,强调了可逆磷酸化修饰在生物体内的重要性。

1962 年,Boyer^[10]团队在线粒体蛋白质研究中发现了磷酸化组氨酸。在之后的几十年里,组氨酸磷酸化的研究由于缺少相应研究的方法以及试剂,并没有取得研究进展。1980 年,磷酸化酪氨酸第一次出现^[11]。一年之后,酪氨酸磷酸化的抗体就研发成功,同年,组蛋白 H4 的组氨酸磷酸化修饰位点鉴定成

* 基金项目:国家自然科学基金项目(61973155);中国博士后科学基金项目(2019M661817)

作者简介:曾聪(1995-),男,硕士研究生,研究方向:生物信息学,E-mail: cong@nuaa.edu.cn

Δ 通讯作者:宋晓峰(1968-),男,教授,博士生导师,研究方向:生物信息学,E-mail: xfsong@nuaa.edu.cn

(收稿日期:2020-05-30 接受日期:2020-06-26)

功^[12,13]。1995年,第一个哺乳动物的组氨酸磷酸化激酶出现^[14]。2010年,Muir^[15]团队成功的设计了磷酸化组氨酸的类似物,为获得组氨酸磷酸化抗体提供了可能。紧随其后,Lilley^[16]在2015年也设计出了组氨酸磷酸化的类似物。Muir^[17]团队利用研发的组氨酸磷酸化类似物于2013年生成了第一个多克隆的泛磷酸化组氨酸抗体。Hunter^[18-20]团队于2015年成功研发了单克隆1-磷酸化组氨酸和3-磷酸化组氨酸对应的特异性抗体。

2 组氨酸磷酸化的生物学功能

2.1 酶的中间产物

存在于真菌和真核生物中具有高度保守性的核苷二磷酸激酶(NDPK和NME),它们能够自磷酸化形成1-磷酸化组氨酸(1-pHis),从而催化磷酸基团从核苷三磷酸(NTP)向核苷二磷酸(NDP)的转移^[21-24]。Biossan^[4,24]团队证实了NME1/2和NME4能够特异性的直接影响动力蛋白(例如:DYN1,DYN2和OPA1),这能够保持局部GTP的高浓度和促进依赖于动力蛋白的膜重构。位于细胞中心体的NME7是形成微管蛋白环复合物(gTuRc)的一部分,且微管成形需要NME7的激酶活性^[25]。1965年,第一次发现NDPK包含着反应性磷酸中间体,随后,中间体被证实为1-pHis^[26,27]。人们很快又在SULG1中发现了其同分异构体3-组氨酸磷酸化(3-pHis)。1970年磷酸甘油酸突变酶(PGAM1)被鉴定,1971年发现了ATP柠檬酸裂解酶(ACLY)^[28-30]。Dixon^[31]团队研究发现磷脂酶D(PLD)在大肠杆菌和酵母菌内与相关家族蛋白通过组氨酸磷酸化中间体发挥其作用。Burgos^[32]使用结晶学发现烟酰胺转磷酸核糖基酶是一种能够将烟酰胺循环再造成NAD⁺的酶,同时反应过程中还伴随着ATP的水解发生组氨酸磷酸化形成1-pHis,将极大地加快催化活性。在生物体内可能还有很多还没有被发现的依赖于组氨酸磷酸化作为中间体的酶,它们可能是因为自身的不稳定性或者组氨酸磷酸化研究检测鉴定技术的不成熟,导致它们并没有被发现。

2.2 组氨酸磷酸化底物

随便不断的深入研究,组氨酸磷酸化与离子通道的联系得到证实。在2006年,Srivastava^[33]团队研究发现NDPKD对钙离子激活的钾离子通道KCa3.1的调控作用。该研究揭示了KCa3.1在跟NDPK-B结合后会令KCa3.1自身发生组氨酸磷酸化,从而激活离子通道。这一研究发现能够用于调控钙离子内流。Srivastava^[34]团队最近的研究表明钙离子激活钾离子通道KCa3.1的活性受到其自身组氨酸磷酸化的刺激,这样可以防止铜离子的螯合作用。人体内各种细胞都有KCa3.1通道,该通道与人类的多种疾病的发生及发展有关^[35-38]。这说明人体各种细胞可以利用组氨酸磷酸化来调节金属离子配位情况。G蛋白在细胞内信号的传递过程具有重要的作用,而GNB1是NME1激酶和PHPT1磷酸酶激活作用的直接底物^[39,40]。TRPV5离子通道大量表达于肾上皮细胞,有着高度的钙选择性,在钙离子的重吸收过程中起到重要作用,且与机体维持钙的内稳定平衡有关^[41]。研究表明NDPK-B和PHPT1通过可逆的组氨酸磷酸化作用来直接调控TRPV5离子通道^[42]。其它包括annexin-I和KSR1都属于组氨酸磷酸化底物^[43-45]。

2.3 组氨酸磷酸化激酶

双组分调节系统广泛存在于原核生物和真核生物中的信

号传导系统,而组氨酸磷酸化在细菌双组分调节系统中发挥着重要作用。组氨酸磷酸化第一次研究证实存在于细菌双组分系统中是在1980年^[46,47]。细菌的双组分调节系统主要由组氨酸激酶(HPK)与起到响应作用的响应调节蛋白(RR)组成。细菌的双组分调节系统能够持续监测外部环境中温度、渗透压、PH值和营养物的浓度等发生的变化,并据此作出相应的调节,来适应新的环境^[48]。

NDP激酶是一种有蛋白质组氨酸磷酸化激酶作用的多功能酶,能够起到调节部分G蛋白活性的作用。在20世纪90年代,就开始有NDPK能够作为组氨酸激酶的研究出现。Wagner^[49]团队发现大鼠肝脏NDPK能够使ATP柠檬酸裂解酶上的一个组氨酸残基发生磷酸化。Wagner^[51]团队研究发现了NM23-H1,它也能够使ATP柠檬酸裂解酶上的一个组氨酸残基发生磷酸化,同时它还与癌症转移的抑制有关。Lu^[52]团队的研究表明NDPK能够使大肠杆菌的双组分调节系统中的两个组氨酸激酶EnvZ和CheA的组氨酸残基发生磷酸化^[49,50]。

组蛋白H4组氨酸激酶活性与细胞增殖有关。在人体肝脏,人体肝癌组织,胰腺细胞以及胸腺等细胞中都能检测到组蛋白H4组氨酸激酶的活性^[53-55]。大量研究表明组氨酸磷酸化这种组蛋白的共价修饰,能够调控细胞的转录、有丝分裂、DNA修复和癌变^[56-58]。

2.4 组氨酸磷酸化磷酸酶

蛋白质磷酸化是一种可逆的蛋白质翻译后修饰,组氨酸磷酸化当然也不例外,它能够被特定的磷酸酶去磷酸化。到目前为止,已经有三种组氨酸磷酸酶得到了鉴定,它们分别是PHPT1、LHPP和PGAM5。PHPT1能够使KCa3.1离子通道、TRPV5离子通道、ATP柠檬酸裂解酶和GNB1发生去磷酸化^[42,59-61]。LHPP的底物到现在并没有确定,它在中枢神经系统功能和疾病中发挥着作用。LHPP被鉴定为新的抗癌蛋白,它可以防止癌细胞在肝脏中的扩散^[62]。研究还发现LHPP与抑郁症有着密切的关系^[63]。同时,LHPP还与酒精依赖有关。到目前为止,研究报道PGAM5的唯一底物是NDPK-B,而NDPK-B与G蛋白和离子通道密切相关。而除了PGAM5以外,其它PGAM家族成员也有可能能够作为组氨酸磷酸化磷酸酶,PGAM家族成员具有序列同源性并且它们发挥作用是利用组氨酸磷酸化做为中间体。

3 主要的化学性质及研究方法

组氨酸磷酸化中的磷酸基团与咪唑环上N原子形成高能的磷酸铵结构,磷酸铵结构中含有P-N键,而丝氨酸磷酸化,苏氨酸和酪氨酸磷酸化形成更稳定的P-O键。P-N键在水解过程中自由能的变化高于P-O键,因此,磷酸化组氨酸比起其它蛋白质磷酸化更不稳定。组氨酸磷酸化比起其它蛋白质磷酸化对酸性条件比较敏感,除此之外,某些初级胺也能够使组氨酸磷酸化发生去磷酸化。Fuhs^[18]团队在研究过程中发现即使在温和条件下(60℃和PH=6,30分钟)在很多蛋白质中组氨酸磷酸化发生了去磷酸化。而丝氨酸和苏氨酸要在高温酸性条件下(110℃和6mol/L的HCl)作用24小时才能够完全水解。由于组氨酸磷酸化的不稳定性导致了组氨酸磷酸化的低丰度,需要纯化含有组氨酸磷酸化的蛋白质,才能去鉴定组氨酸磷酸化修饰位点。酸性环境是进行磷酸肽富集以及磷酸化蛋白质组学分析

的常规研究条件,而组氨酸磷酸化对酸性条件的敏感,导致利用常规的方法去鉴定组氨酸磷酸化修饰位点存在困难。正是由于这种特殊性,用于研究组氨酸磷酸化的方法不能于其它蛋白质磷酸化相同,这也是组氨酸磷酸化研究落后的原因。

用于研究组氨酸磷酸化的方法不断得到改善。固定金属亲和色谱的方法被 Napper 团队用于研究组氨酸磷酸化,含有组氨酸磷酸化的蛋白质用固定的铜离子亲和色谱来进行分离,随后用 MALDI-TOF 质谱对其进行研究。另一种研究蛋白质磷酸化的研究方法是核磁共振磷谱(31P NMR),该方法利用了 31P 是丰度最高的同位素,这使得它具有很强的核磁共振信号。这一种研究方法已经被应用于鉴定组氨酸磷酸化的两个同分异构体。

随后,Muir^[64]团队用不能水解的 P-C 键代替磷酸化组氨酸中不稳定 P-N 键,成功的研发出 1-pHis 和 3-pHis 对应的类似物 1-pTza 和 3-pTza。他们将类似物 3-pTza 替换到组蛋白 H4 组氨酸磷酸化修饰位点上,并利用兔子做实验,产生了具有序列特异性的 3-pHis 抗体。更多的磷酸组氨酸的稳定类似物不断被研发出来^[17]。Muir^[41]团队研发的类似物被作为免疫原,利用兔子的脾细胞获取组氨酸磷酸化的单克隆抗体,并在各种免疫学试验中验证了这些单克隆抗体的有效性。他们同时对这些单克隆抗体进行蛋白质组学和免疫荧光检测等各类生化实验发现 1-磷酸组氨酸在细胞吞噬作用过程中出现,而 3-磷酸组氨酸在细胞的中心体和纺锤体中发现,而这些结构与细胞的有丝分裂密切相关^[18]。这些研究表明通过类似物产生的单克隆抗体对于研究哺乳动物细胞中组氨酸磷酸化具有重要帮助。

4 小结与展望

本文阐述了蛋白质组氨酸磷酸化在生物学过程中的作用,及近几年取得的重要研究进展。目前通过组氨酸磷酸化类似物研发相应特异性抗体进而去富集组氨酸磷酸化蛋白质的研究方法的效果并不是都很完美,有些研究方法的效果仍然需要时间的检验。由于组氨酸磷酸化含有 P-N 共价键,具有不稳定性,目前一个重要的科学难题在于怎么获得含有组氨酸磷酸化天然结构的蛋白质。近几年,人们通过制备组氨酸磷酸化类似物来代替组氨酸磷酸化,进而研发出相应的特异性抗体。今后的研究重点在于利用已经出现的组氨酸磷酸化特异性抗体去研发组氨酸磷酸化激酶和磷酸酶的抑制剂,以及利用 MS 技术去鉴定组氨酸磷酸化修饰位点,这样有助于更全面的发现组氨酸磷酸化激酶,底物和磷酸酶,从而帮助我们更好的了解组氨酸磷酸化这一类特殊的蛋白质磷酸化在细胞中发挥的作用。

参考文献(References)

- [1] Eipper B A. Posttranslational modification of proteins: expanding nature's inventory [J]. Quarterly Review of Biology, 2008, 83(4): 403
- [2] Hunter T. Why nature chose phosphate to modify proteins [J]. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 2012, 367(1602): 2513-2516
- [3] Matthews H R. Protein kinases and phosphatases that act on histidine, lysine, or arginine residues in eukaryotic proteins: a possible regulator of the mitogen-activated protein kinase cascade [J]. Pharmacology & Therapeutics, 1995, 67(3): 323-350
- [4] Fuhs S R, Hunter T. pHisphorylation: the emergence of histidine phosphorylation as a reversible regulatory modification [J]. Current Opinion in Cell Biology, 2017, 45: 8-16
- [5] Levene P A, Alsberg C L. The Cleavage Products of Vitellin [J]. Journal of Biological Chemistry, 1906, 2(1): 127-33
- [6] Levene P A, Schormüller A. Serinephosphoric ACID Obtained on Hydrolysis of Vitellinic ACID. II [J]. Journal of Biological Chemistry, 1933
- [7] Sutherland E W, Cori C F. Effect of hypoglycemic-glycogenolytic factor and epinephrine on liver Phosphorylase [J]. Journal of Biological Chemistry, 1951, 188(2): 531-543
- [8] Burnett G, Kennedy E P. The enzymatic phosphorylation of proteins [J]. Journal of Biological Chemistry, 1954, 211(2): 969-980
- [9] Krebs E G, Fischer E H. The phosphorylase b to a converting enzyme of rabbit skeletal muscle [J]. Biochim Biophys Acta, 1956, 20(1): 150-157
- [10] Boyer P D, Deluca M, Ebner K E, et al. Identification of phosphohistidine in digests from a probable intermediate of oxidative phosphorylation [J]. Journal of Biological Chemistry, 1962, 237(10): PC3306
- [11] Hunter T, Sefton B M. Transforming gene product of Rous sarcoma virus phosphorylates tyrosine [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1980, 77 (3): 1311-1315
- [12] Ross A H, Baltimore D, Eisen H N. Phosphotyrosine-containing proteins isolated by affinity chromatography with antibodies to a synthetic hapten [J]. Nature, 1981, 294(5842): 654
- [13] Fujitaki J M, Fung G, Oh E Y, et al. Characterization of chemical and enzymatic acid-labile phosphorylation of histone H4 using phosphorus-31 nuclear magnetic resonance [J]. Biochemistry, 1981, 20(12): 3658-3664
- [14] Wagner P D, Vu N D. Phosphorylation of ATP-citrate lyase by nucleoside diphosphate kinase [J]. Journal of Biological Chemistry, 1995, 270(37): 21758-21764
- [15] Jung-min K, Bryeanna V, Carpenter L R, et al. Development of stable phosphohistidine analogues [J]. Journal of the American Chemical Society, 2010, 132(41): 14327-14329
- [16] Matthew L, Bezaleel M, Thompson M J, et al. 4-Phosphopyrazol-2-yl alanine: a non-hydrolysable analogue of phosphohistidine [J]. Chemical Communications, 2015, 51(34): 7305-7308
- [17] Kee J M, Oslund R C, Perlman D H, et al. A pan-specific antibody for direct detection of protein histidine phosphorylation [J]. Nature Chemical Biology, 2013, 9(7): 416
- [18] Fuhs S R, Meisenhelder J, Aslanian A, et al. Monoclonal 1- and 3-Phosphohistidine Antibodies: New Tools to Study Histidine Phosphorylation [J]. Cell, 2015, 162(1): 198-210
- [19] Khorchid A, Ikura M. Bacterial histidine kinase as signal sensor and transducer [J]. International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2006, 38(3): 307-312
- [20] Santos J L, Shiozaki K. Fungal histidine kinases [J]. Sci Stke, 2001, 2001(98): re1
- [21] Perry J, Koteva K, Wright G. Receptor domains of two-component signal transduction systems [J]. Molecular Biosystems, 2011, 7(5): 1388-1398

- [22] Besant P G, Attwood P V. Mammalian histidine kinases [J]. *BBA - Proteins and Proteomics*, 2005, 1754(1): 281-290
- [23] Kee J M, Muir T W. Chasing phosphohistidine, an elusive sibling in the phosphoamino acid family[J]. *Acs Chemical Biology*, 2012, 7(1): 44
- [24] Mathieu B, Guillaume M, Qinfang S, et al. Membrane trafficking. Nucleoside diphosphate kinases fuel dynamin superfamily proteins with GTP for membrane remodeling [J]. *Science*, 2014, 344(6191): 1510-1515
- [25] Liu P, Choi Y K, Qi R Z. NME7 is a functional component of the β -tubulin ring complex [J]. *Molecular Biology of the Cell*, 2012, 25(13): 2017-2025
- [26] Moyrad N, Jr R E P. Ndp Kinase: Demonstration of Phosphorylated Enzyme as The Reactive Intermediate[J]. *Biochemical & Biophysical Research Communications*, 1965, 19(3): 312-316
- [27] Walinder O. Evidence of the presence of 1-phosphohistidine as the main phosphohistidine as the main phosphorylated component at the active site of bovine liver nucleoside diphosphate kinase [J]. *Acta Chem Scand*, 1969, 23(1): 339-341
- [28] Rose Z B. Evidence for a phosphohistidine protein intermediate in the phosphoglycerate mutase reaction [J]. *Archives of Biochemistry & Biophysics*, 1970, 140(2): 508-513
- [29] Fan F, Williams H J, Boyer J G, et al. On the catalytic mechanism of human ATP citrate lyase[J]. *Biochemistry*, 2012, 51(25): 5198
- [30] Mardh S, Ljungstrom O, Hogstedt S, et al. Studies on a rat-liver cell-sap protein yielding 3- [32 P]-phosphohistidine after incubation with [32 P]ATP and alkaline hydrolysis. Identification of the protein as ATP citrate lyase[J]. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 1971, 251(3): 419-426
- [31] Gottlin E B, Rudolph A E, Zhao Y, et al. Catalytic mechanism of the phospholipase D superfamily proceeds via a covalent phosphohistidine intermediate [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1998, 95(16): 9202-9207
- [32] Burgos E S, Meng-chiao H, Almo S C, et al. A phosphoenzyme mimic, overlapping catalytic sites and reaction coordinate motion for human NAMPT[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(33): 13748-13753
- [33] Srivastava S, Li Z, Ko K, et al. Histidine Phosphorylation of the Potassium Channel KCa3.1 by Nucleoside Diphosphate Kinase B Is Required for Activation of KCa3.1 and CD4 T Cells [J]. *Molecular Cell*, 2006, 24(5): 665-675
- [34] Srivastava S, Panda S, Li Z, et al. Histidine phosphorylation relieves copper inhibition in the mammalian potassium channel KCa3.1 [J]. *Elife*, 2016, 5: e16093
- [35] Albaqumi M, Srivastava S, Li Z, et al. KCa3.1 potassium channels are critical for cAMP-dependent chloride secretion and cyst growth in autosomal-dominant polycystic kidney disease[J]. *Kidney International*, 2008, 74(6): 740-749
- [36] Wang Z, Shen B, Hl, Jia Y, et al. Blockage of intermediate-conductance-Ca(2+) -activated K(+) channels inhibits progression of human endometrial cancer[J]. *Oncogene*, 2007, 26(35): 5107
- [37] Yi-je C, Girija R, Silke B, et al. The KCa3.1 blocker TRAM-34 reduces infarction and neurological deficit in a rat model of ischemia-reperfusion stroke[J]. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*
- Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2011, 31(12): 2363
- [38] Fanger C M, Ghanshani S, Logsdon N J, et al. Calmodulin mediates calcium-dependent activation of the intermediate conductance KCa channel, IKCa1 [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1999, 274(9): 5746
- [39] Friederike C, Schulze R A, Frank H, et al. Activation of heterotrimeric G proteins by a high energy phosphate transfer via nucleoside diphosphate kinase (NDPK) B and Gbeta subunits. Complex formation of NDPK B with Gbeta gamma dimers and phosphorylation of His-266 IN Gbeta [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2003, 278(9): 7220-7226
- [40] Hippe H-J, Lutz S, Curlo F, et al. Activation of heterotrimeric G proteins by a high energy phosphate transfer via nucleoside diphosphate kinase (NDPK) B and G β subunits specific activation of Gs α by an NDPK B $\cdot$ G β γ complex in H10 cells [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2003, 278(9): 7227-7233
- [41] Hoenderop J G J, Nilius B, Bindels R J M. ECaC: the gatekeeper of transepithelial Ca²⁺ transport [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2002, 1600(1): 6-11
- [42] Xinjiang C, Shekhar S, Sheena S, et al. Regulation of the epithelial Ca²⁺ channel TRPV5 by reversible histidine phosphorylation mediated by NDPK-B and PHPT1 [J]. *Molecular Biology of the Cell*, 2014, 25(8): 1244-1250
- [43] Muimo R, Hornickova Z, Riemen C E, et al. Histidine phosphorylation of annexin I in airway epithelia [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2000, 275(47): 36632-36636
- [44] Neda M, Luca F, Ehsan P, et al. The NM23-H1/H2 homolog NDK-1 is required for full activation of Ras signaling in *C. elegans*[J]. *Development*, 2013, 140(16): 3486-3495
- [45] Hartsough M T, Morrison D K, Massimiliano S, et al. Nm23-H1 metastasis suppressor phosphorylation of kinase suppressor of Ras via a histidine protein kinase pathway [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2002, 277(35): 32389
- [46] Spudich J L, Stoeckenius W. Light-regulated retinal-dependent reversible phosphorylation of Halobacterium proteins[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1980, 255(12): 5501-5503
- [47] Rudolph J, Tolliday N, Schmitt C, et al. Phosphorylation in halobacterial signal transduction[J]. *Embo Journal*, 1995, 14(17): 4249-4257
- [48] Alex L A, Simon M I. Protein histidine kinases and signal transduction in prokaryotes and eukaryotes [J]. *Trends in Genetics*, 1994, 10(4): 133-138
- [49] Ota I M, Varshavsky A. A yeast protein similar to bacterial two-component regulators[J]. *Science*, 1993, 262(5133): 566-569
- [50] Maeda T, Wurgler-murphy S M, Saito H. A two-component system that regulates an osmosensing MAP kinase cascade in yeast [J]. *Nature*, 1994, 369(6477): 242-245
- [51] Wagner P D, Steeg P S, Vu N D. Two-component kinase-like activity of nm23 correlates with its motility-suppressing activity [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1997, 94(17): 9000-9005
- [52] Lu Q, Park H, Egger L A, et al. Nucleoside-diphosphate kinase-mediated signal transduction via histidyl-aspartyl phosphorelay systems in

- Escherichia coli [J]. Journal of Biological Chemistry, 1996, 271(51): 32886-32893
- [53] Yeoh G C, Tan E, Besant P G, et al. Histone H4 histidine kinase displays the expression pattern of a liver oncodevelopmental marker[J]. Carcinogenesis, 2004, 25(11): 2083-2088
- [54] Kowluru A. Identification and characterization of a novel protein histidine kinase in the islet β cell: evidence for its regulation by mastoparan, an activator of G-proteins and insulin secretion [J]. Biochemical Pharmacology, 2002, 63(12): 2091-2100
- [55] Kowluru A. Defective protein histidine phosphorylation in islets from the Goto-Kakizaki diabetic rat [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2003, 285(3): E498-503
- [56] Hongpeng H, Norbert L. Global effects of histone modifications[J]. Brief Funct Genomic Proteomic, 2003, 2(3): 234-243
- [57] Masayoshi I, M Mitchell S. Functional consequences of histone modifications [J]. Current Opinion in Genetics & Development, 2003, 13(2): 154-160
- [58] Hake S B, Xiao A, Allis C D. Linking the epigenetic 'language' of covalent histone modifications to cancer [J]. Br J Cancer, 2004, 90(4): 761-769
- [59] Srivastava S, Zhdanova O, DI L, et al. Protein Histidine Phosphatase 1 Negatively Regulates CD4 T Cells by Inhibiting the K⁺ Channel KCa3.1[J]. Biophysical Journal, 2008, 105(38): 14442-14446
- [60] Klumpp S, Bechmann G, Maurer A, et al. ATP-citrate lyase as a substrate of protein histidine phosphatase in vertebrates [J]. Biochemical & Biophysical Research Communications, 2003, 306(1): 110-115
- [61] Susanne K, Josef K. Reversible phosphorylation of histidine residues in proteins from vertebrates[J]. Science Signaling, 2009, 2(61): pe13
- [62] Hindupur S K, Colombi M, Fuhs S R, et al. The protein histidine phosphatase LHPP is a tumour suppressor [J]. Nature, 2018, 555(7698): 678-682
- [63] Neff C D, Abkevich Vpaker J C. Evidence for HTR1A and LHPP as interacting genetic risk factors in major depression[J]. Molecular Psychiatry, 2008, 14(6): 621-630
- [64] Jung-min K, Bryeanna V, Carpenter L R, et al. Development of stable phosphohistidine analogues[J]. Journal of the American Chemical Society, 2010, 132(41): 14327-14329

(上接第 2385 页)

- [21] 邹光美, 黄朝任, 陆颖, 等. 系统性红斑狼疮患者 T 淋巴细胞亚群、补体和血脂水平及其临床意义 [J]. 广西医学, 2019, 41(17): 2161-2163
- [22] 李敏, 郭毅飞, 龚丽, 等. 系统性红斑狼疮患者氧化低密度脂蛋白水平与颈动脉硬化关系分析 [J]. 疑难病杂志, 2018, 17(11): 1256-1260
- [23] Johnson SR, Khanna D, Daikh D, et al. Use of Consensus Methodology to Determine Candidate Items for Systemic Lupus Erythematosus Classification Criteria[J]. J Rheumatol, 2019, 46(7): 721-726
- [24] 代荣琴, 张金彪. 血小板检测参数与系统性红斑狼疮疾病活动的相关性分析[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(5): 121-124
- [25] Xie HH, Shen H, Zhang L, et al. Elevated Serum Interleukin-34 Level in Patients with Systemic Lupus Erythematosus Is Associated with Disease Activity[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 3462-3463
- [26] Du Y, Wu X, Chen M, et al. Elevated semaphorin5A in systemic lupus erythematosus is in association with disease activity and lupus nephritis[J]. Clin Exp Immunol, 2017, 188(2): 234-242
- [27] 沈括, 冯建明, 李文倩, 等. SLE 患者血清载脂蛋白 M 含量及与病情活动度的相关性研究 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(14): 1907-1909
- [28] 李文兴, 王一丁, 石楠. 系统性红斑狼疮患者补体 C3、C4 水平变化的临床意义[J]. 现代仪器与医疗, 2018, 24(1): 67-69
- [29] Weinstein A. Cell-Bound Complement Activation Products Are Superior to Serum Complement C3 and C4 Levels to Detect Complement Activation in Systemic Lupus Erythematosus: Comment on the Article by Aringer et al[J]. Arthritis Rheumatol, 2020, 72(5): 860-861
- [30] Qu C, Zhang J, Zhang X, et al. Value of combined detection of anti-nuclear antibody, anti-double-stranded DNA antibody and C3、C4 complements in the clinical diagnosis of systemic lupus erythematosus[J]. Exp Ther Med, 2019, 17(2): 1390-1394