



RhoB 的翻译后修饰与细胞命运*

曾涛玲 王洪睿**

(厦门大学生命科学学院, 厦门 361102)

摘要 RhoB 作为 Rho 家族的一员, 其生物学活性和蛋白质水平的调控与其他成员有着较大的不同, 在肿瘤的发生发展中也起着独特的作用。RhoB 作为抑癌蛋白在肿瘤的靶向治疗上受到越来越多的关注, 然而在有些类型的肿瘤中 RhoB 却起着促进肿瘤生长的作用, 其中的分子机理还不清楚, 亟待研究阐明。可逆的翻译后修饰是快速与精细调控 RhoB 功能的重要分子机制, 对于维持正常细胞的生长、抑制细胞的早期癌变及肿瘤的发生发展至关重要。本文就 RhoB 翻译后修饰的研究, 特别是其泛素化和 SUMO 化修饰之间的转化在肿瘤细胞命运决定中的作用进行综述, 以期探索 RhoB 的调控与肿瘤发生发展的机制, 以及以 RhoB 为靶点的癌症治疗提供线索和思路。

关键词 RhoB, 翻译后修饰, 脂化修饰, 磷酸化, 泛素化, SUMO 化

中图分类号 Q26, Q28

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0081

谨以此文献给邹承鲁先生百年诞辰, 先生一生致力于科学研究, 治学严谨, 坚持真理, 展示了一代学术大师的领袖风范, 实为我等后辈之楷模。

Rho 家族小 G 蛋白属于 Ras 超家族小 GTP 酶, 在细胞骨架重组、基因表达及细胞周期的调控中起着重要的开关作用^[1-2]。目前已知 Rho 家族有 20 多个成员, 其中 RhoA、Rac1 和 Cdc42 的研究最为广泛和深入, 特别是关于它们在细胞骨架、细胞极性以及细胞运动方面所起的关键调控作用方面的研究^[3]。RhoA、RhoB 和 RhoC 同属 Rho 亚家族, 然而, 尽管它们都参与了细胞骨架的动态调控过程, 它们的细胞生物学功能和特性却不尽相同, 在包括肿瘤在内的许多疾病的发生发展中的作用也有很大的不同^[4]。近年来, 关于 RhoB 的功能及其在疾病特别是肿瘤的发生发展中作用的研究也受到越来越多的关注。

与 RhoA 促进细胞增殖的作用不同, 过表达 RhoB 的细胞生长更为缓慢, 并易于发生凋亡。敲低内源的 RhoB 后, 癌细胞对抗癌药物表现出不敏感性, 凋亡比例明显下降, 并且小鼠腹腔注射 RhoB^{-/-}肿瘤细胞的成瘤效率明显高于 RhoB^{+/+}细胞^[5-6]。此外, 在化学诱变剂处理的情况下, RhoB 敲除型小鼠的皮肤癌症发病率要明显高于野生型小鼠^[7]。同时, 临床样本也显示, 随着肺癌和头颈

癌等恶性程度的增加, RhoB 的蛋白质水平呈逐渐下降的趋势^[8-9], 这些研究结果表明 RhoB 是个重要的抑癌因子^[10-12]。然而, 随着对 RhoB 研究的深入, 人们发现, 在一些类型的肿瘤如胶质母细胞瘤和乳腺癌中, RhoB 很可能起着促进肿瘤生长的作用^[13]。RhoB 在不同类型的肿瘤发生发展中具有不同作用的分子机制尚有待进一步的深入研究, 然而目前对 RhoB 调控的研究大都停留在其转录水平的调控上, 关于 RhoB 蛋白的翻译后修饰, 特别是除了脂化修饰以外的其他翻译后修饰对其功能影响的研究仍然十分缺乏。

1 RhoB 的脂化修饰

RhoA、RhoB 和 RhoC 具有很高的同源性 (~85%), 与 RhoA 和 RhoC 的氨基酸序列相比, RhoB 最大的不同是其 C 端的氨基酸序列。除了 C

* 国家自然科学基金 (32070761) 和福建省自然科学基金 (2022J05006) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 15980964549, E-mail: wanghr@xmu.edu.cn

收稿日期: 2023-03-11, 接受日期: 2023-04-18

端保守的CAAX序列(其中C=Cys, A=aliphatic(脂肪族氨基酸), X=any amino acid(任意氨基酸))中的半胱氨酸残基(Cys)可以被脂化修饰, 相比于RhoA和RhoC, RhoB的C端还有另外两个半胱氨酸残基(Cys189和Cys192)也可以被脂化修饰。RhoA和RhoC的CAAX序列中的半胱氨酸残基只可以被香叶酰香叶酰化(geranylgeranyl)修饰, 而RhoB的CAAX序列中的半胱氨酸残基既可以被香叶酰香叶酰化修饰, 也可以被法尼基(farnesyl)修饰。此外, RhoB的Cys189和Cys192还可以被棕榈酰基(palmitoyl)修饰^[4](图1)。



Fig. 1 Domain organization of Rho GTPases

图1 Rho家族蛋白的结构域示意图

Rho家族的RhoA、RhoB和RhoC的结构域示意图以及高变区序列和脂化修饰差异的比较。

RhoB的C端脂化修饰的可变性使得RhoB在细胞内的定位与RhoA和RhoC有着很大的区别。RhoA和RhoC主要分布于细胞膜和细胞质中, 而RhoB分布于细胞膜、内体(endosome)、多泡体(multivesicular body, MVB)以及细胞核上, 并因此导致了其细胞和生理功能上的特异性^[4, 14-17]。内体和多泡体是细胞囊泡运输(endosome trafficking)的枢纽环节, 有研究报道RhoB参与介导细胞内的囊泡运输, 在原癌基因酪氨酸蛋白激酶src(SRC)、蛋白激酶B(AKT)和表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的运输囊泡运送到细胞膜与之融合的过程中起着重要的调控作用^[18-22]。有趣的是, 人们发现用来靶向Ras蛋白的法尼基化修饰的法尼基转移酶抑制剂(farnesyltransferase inhibitors, FTIs)能够显著抑制RhoB的法尼基化修饰, 进而导致RhoB的香叶酰香叶酰化修饰水平上调^[15], 并且RhoB香叶酰香叶酰化修饰水平的上调能够诱导肿瘤细胞的生长抑制和凋亡^[15-16, 23-24]。目前法尼基转移酶抑制剂在临床上并未取得预期效果的原因有很多, 其中RhoB作为法尼基转移酶抑制剂的一个关键靶点, 其在肿瘤发生发展中的作用和分子机制有待更进一步的深入

研究和阐明, 以期能够推动法尼基转移酶抑制剂在肿瘤临床治疗上的应用。

2 RhoB的磷酸化修饰

虽然磷酸化修饰是细胞和机体内蛋白质分子最为普遍的翻译后修饰方式, 但相对于脂化修饰, Rho家族蛋白磷酸化修饰的研究却非常有限, 目前关于RhoB磷酸化修饰的研究也仅有少数几篇文章报道。Tillement等^[25]报道了酪氨酸蛋白激酶1(casein kinase 1, CK1)可以特异性地磷酸化RhoB的185位丝氨酸残基(Ser185)而不能磷酸化修饰RhoA和RhoC。抑制CK1介导的RhoB Ser185的磷酸化修饰会导致RhoB活性水平上调, 从而促进细胞骨架微丝的形成并抑制EGFR的内吞降解。因此, RhoB的Ser185的磷酸化修饰在抑制RhoB的活性上可能起着重要的作用。另外, Ballif等^[26]通过蛋白质组学的方法鉴定出了RhoB的另一个磷酸化位点, 154位的酪氨酸残基(Tyr154), 但是该位点磷酸化的生物学功能及介导该位点磷酸化的上游激酶都不清楚。

我们的研究发现, 细胞在单链DNA损伤的情况下, 激活的Chk1激酶会磷酸化RhoB的173和

175 位的苏氨酸残基 (Thr173 和 Thr175)，而 Thr173 和 Thr175 的磷酸化修饰会促进 RhoB 从细胞膜上解离下来进入细胞质，在细胞质中与催化 SUMO 化修饰的 SUMO E3 连接酶 PIAS1 (protein inhibitor of activated STAT1) 结合进而被进一步 SUMO 化修饰。阻断 RhoB 的 Thr173 和 Thr175 的磷酸化修饰会抑制单链 DNA 损伤诱导的 RhoB 从细胞膜上的解离，而将 Thr173 和 Thr175 突变成谷氨酸 (Glu) 模拟 Thr173 和 Thr175 的磷酸化修饰则会使 RhoB 在细胞未受 DNA 损伤的情况下就从细胞膜上解离下来进入细胞质，充分说明 Thr173 和 Thr175 的磷酸化修饰在调控 RhoB 与细胞质膜的结合中起着重要的作用 [27]。

3 RhoB 的泛素化修饰

与经典的 Ras 超家族蛋白质分子的活性调控方式一样，RhoA、RhoB 和 RhoC 的活性主要也是通过与 GTP 或 GDP 的结合来调控的 [28]。但是，与 RhoA 和 RhoC 在细胞中属于组成性表达不同，RhoB 的表达属于诱导性表达，紫外线照射、抗癌药物处理、表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 以及血小板衍生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF) 等处理均可使 RhoB 的表达水平快速上调 [5, 29-31]。相应地，RhoB 的 mRNA 和蛋白质的半衰期都非常短，分别只有 20 min 和 2.5 h，而 RhoA 和 RhoC 相对则要稳定得多，RhoB 因此被认为是一个短寿蛋白 [32]。

细胞内调节蛋白质水平的经典途径是泛素化修饰介导的蛋白酶体或溶酶体的降解途径。蛋白质的泛素化修饰是通过一系列的酶促反应来实现的。泛素蛋白经过泛素活化酶 (E1) 的活化后，被转移到泛素缀合酶 (E2) 上，再通过泛素连接酶 (E3) 共价连接到特定的目标蛋白质上 [33]。在人类细胞中，目前发现有 2 种 E1、40 种 E2 以及 600 多种 E3。每一种 E3 可以识别一定的目标蛋白质底物，从而决定了蛋白质泛素化降解的特异性 [34]。同时，一个蛋白质底物可以有不同的 E3 在不同的条件下对其进行泛素化修饰，以达到精细调控的目的。

Nedd4 家族的 Smurf1 (SMAD ubiquitination regulatory factor-1) 是第一个被发现的能够泛素化降解 RhoB 的 E3 泛素连接酶。Nedd4 家族属于 HECT 类型 E3 泛素连接酶，都由 1 个 C2 结构域、2~4 个 WW 结构域，以及一个具有保守序列的有催化活性的 HECT 结构域所构成，因此又称为

C2-WW-HECT 家族 [35]。Smurf1 最早是被鉴定为细胞转化生长因子 TGF- β 信号途径的下游分子 Smad1 的泛素调节因子，在调控细胞生长和胚胎发育中起着重要的作用 [36]。有趣的是，我们之前的研究发现，Smurf1 可以泛素化降解 RhoA，在细胞极性、运动和上皮细胞的上皮-间质转化中起着重要的作用 [37-38]，并且 Smurf1 是通过其 C2 结构域来识别小 G 蛋白底物 RhoA 的 [39]。进一步发现，Smurf1 可以同样通过 C2 结构域识别 RhoB，并对 RhoB 进行 Lys48 位的泛素化修饰来介导 RhoB 的降解。通常状态下，细胞通过 Smurf1 泛素化降解 RhoB 使其蛋白质水平处于一个相对较低的水平；当细胞受到外界刺激如紫外照射导致单链 DNA 损伤时，细胞会激活 ATM/ATR 信号通路，其中 ATR 会激活其下游的蛋白激酶 Chk1 以磷酸化 Smurf1 的 Thr145、Thr161 和 Thr682，Smurf1 的磷酸化修饰会诱导其自身的泛素化降解，使得 RhoB 蛋白得以累积，促进细胞的凋亡 [40] (图 2)。

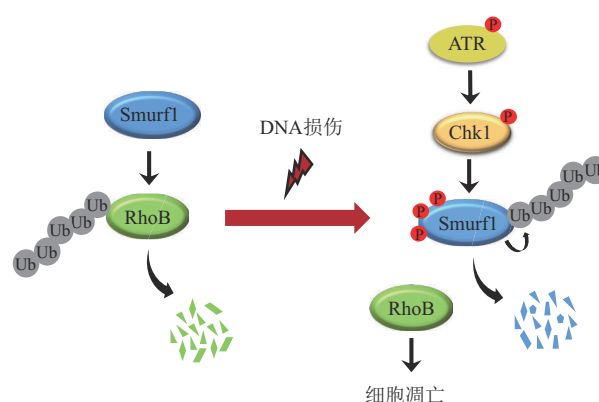


Fig. 2 Schematics of Smurf1-mediated RhoB ubiquitination

图2 Smurf1介导的RhoB泛素化降解

DNA损伤诱导Smurf1的自身泛素化降解，使得RhoB得以积累诱导细胞凋亡。

另外，其他研究者进一步发现 RhoB 还可以被 RING 类型 Cullin 家族的 E3 泛素连接酶复合体所泛素化修饰。Xu 等 [41] 发现 Cullin 2-RBX1 E3 泛素连接酶复合体可以泛素化降解 RhoB，在肝癌的发生发展中可能起着重要的作用。Kovacevic 等 [42] 发现，Cullin 3-RBX1-KCTD10 E3 泛素连接酶复合体可以对 RhoB 进行 K63 泛素化修饰，介导 RhoB 通过溶酶体途径降解来调控内皮细胞屏障的完整性，并且进一步的研究发现，Cullin 3-RBX1-KCTD10

介导的RhoB泛素化降解对于HER2阳性的乳腺癌中的Rac1的激活是必需的^[43]。此外, Liu等^[44]发现, Cullin3-TNFAIP1 E3泛素连接酶复合体可以介导RhoB通过泛素蛋白酶体途径降解来影响肝癌细胞的炎症反应。

4 RhoB的SUMO化修饰

前面提到细胞在紫外照射等刺激诱导单链DNA损伤的情况下, 激活的Chk1激酶不仅会磷酸化修饰Smurf1促进Smurf1的自身泛素化降解使得RhoB蛋白得以累积^[40], 而且还会直接磷酸化RhoB以诱导RhoB从细胞质膜上解离下来进入细胞质与PIAS1结合^[27]。PIAS1对RhoB进行SUMO化修饰, 而SUMO化修饰的RhoB则会与哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体1 (mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1) 抑制复合体中的结节性硬化症蛋白2 (tuberous sclerosis 2 protein, TSC2) 结合, 将其转运至溶酶体以抑制mTORC1的活性, 从而启动细胞自噬。阻断RhoB的SUMO化修饰会抑制单链DNA损伤引起的细胞自噬和进一步的细胞凋亡^[27] (图3)。

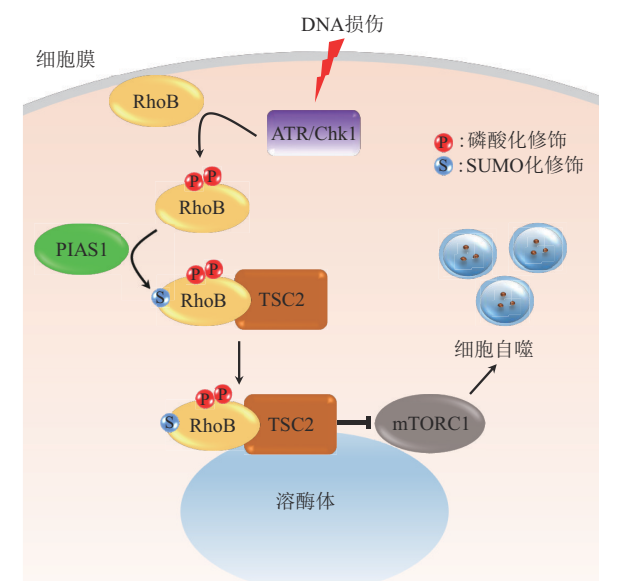


Fig. 3 Schematics of RhoB sumoylation and autophagy
图3 RhoB的SUMO化修饰与细胞自噬
DNA损伤的情况下, RhoB被磷酸化进入细胞质并被进一步SUMO化修饰。SUMO化的RhoB协助TSC2转运至溶酶体表面以抑制mTORC1的活性, 进而启动自噬。

综上所述, RhoB的泛素化修饰和SUMO化修饰在调节RhoB的水平和活性上起着完全相反的作用。细胞在正常状态下会通过Smurf1泛素化降解RhoB使RhoB处于低水平状态, 使得细胞能够正常生长; 而当细胞的DNA受到损伤的情况下, DNA损伤应答信号通路ATR/Chk1一方面通过磷酸化修饰Smurf1促进Smurf1的自身降解来提高RhoB的蛋白质水平, 另一方面则通过磷酸化修饰RhoB使其从细胞质膜上解离进入细胞质被SUMO化修饰, 从而将TSC2转运至溶酶体抑制mTORC1的活性以诱导细胞自噬, 并且进一步导致细胞的死亡(图4)。由此可见, RhoB可以通过不同的翻译后修饰来决定细胞的命运。

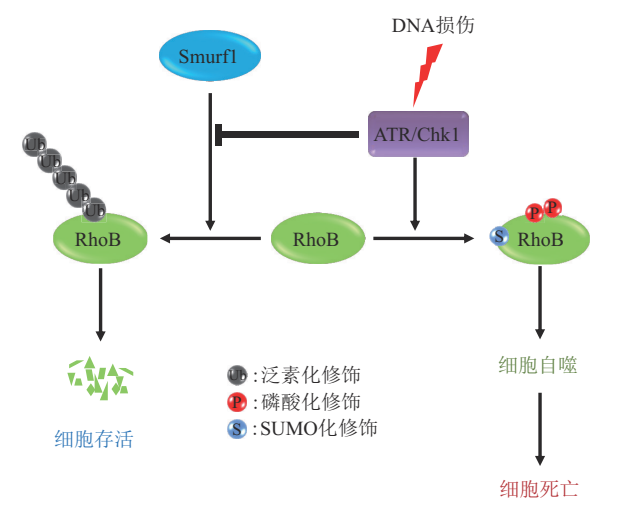


Fig. 4 RhoB determines cell fate by switching between ubiquitination and sumoylation
图4 RhoB泛素化修饰和SUMO化修饰之间的转变与细胞命运

正常情况下, Smurf1对RhoB的泛素化降解使其维持较低的水平促进细胞存活; 而在DNA损伤的情况下, RhoB的SUMO化修饰促进细胞自噬, 并进一步导致细胞死亡。

5 总结与展望

RhoB在肿瘤的发生发展中起着重要作用, 并且与肿瘤耐药性密切相关, RhoB的研究将对于理解肿瘤的发病机理并探索特异的肿瘤治疗方法具有重要的意义。但是, 关于RhoB在不同类型的肿瘤

中所起不同作用的分子机理还不完全清楚,不同类型的组织和细胞环境是否存在着特异性的修饰类型或修饰位点?除了DNA损伤外,是否还存在其他生理性刺激来调控RhoB的水平及活性?而目前RhoB自身的水平和活性调控机制的研究也相当缺乏,亟待进一步的深入和完善。

蛋白质的翻译后修饰是调控蛋白质水平及活性的关键因素,目前已知的蛋白质翻译后修饰已达数百种,除了文中提到的已知的翻译后修饰,RhoB很可能还有许多其他尚未发现的翻译后修饰在不同的生理或病理情况下调节其水平、活性、细胞定位以及相互作用蛋白质的改变等。因此,针对RhoB的翻译后修饰进行系统深入的研究将会对了解其调控机制和生物学功能起到积极的促进作用,也是全面阐明RhoB信号通路相关的分子机理不可或缺的一环。

参 考 文 献

- [1] Croft D R, Olson M F. Transcriptional regulation of Rho GTPase signaling. *Transcription*, 2011, **2**(5): 211-215
- [2] Karlsson R, Pedersen E D, Wang Z, *et al.* Rho GTPase function in tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta*, 2009, **1796**(2): 91-98
- [3] Jaffe A B, Hall A. Rho GTPases: biochemistry and biology. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2005, **21**: 247-269
- [4] Vega F M, Ridley A J. The RhoB small GTPase in physiology and disease. *Small GTPases*, 2018, **9**(5): 384-393
- [5] Huang M, Prendergast G C. RhoB in cancer suppression. *Histol Histopathol*, 2006, **21**(2): 213-218
- [6] Liu A X, Rane N, Liu J P, *et al.* RhoB is dispensable for mouse development, but it modifies susceptibility to tumor formation as well as cell adhesion and growth factor signaling in transformed cells. *Mol Cell Biol*, 2001, **21**(20): 6906-6912
- [7] Thumkeo D, Watanabe S, Narumiya S. Physiological roles of Rho and Rho effectors in mammals. *Eur J Cell Biol*, 2013, **92**(10-11): 303-315
- [8] Adnane J, Muro-Cacho C, Mathews L, *et al.* Suppression of rho B expression in invasive carcinoma from head and neck cancer patients. *Clin Cancer Res*, 2002, **8**(7): 2225-2232
- [9] Mazieres J, Antonia T, Daste G, *et al.* Loss of RhoB expression in human lung cancer progression. *Clin Cancer Res*, 2004, **10**(8): 2742-2750
- [10] Huang M, Kamasani U, Prendergast G C. RhoB facilitates c-Myc turnover by supporting efficient nuclear accumulation of GSK-3. *Oncogene*, 2006, **25**(9): 1281-1289
- [11] Lebowitz P F, Casey P J, Prendergast G C, *et al.* Farnesyltransferase inhibitors alter the prenylation and growth-stimulating function of RhoB. *J Biol Chem*, 1997, **272**(25): 15591-15594
- [12] Prendergast G C. Actin' up: RhoB in cancer and apoptosis. *Nat Rev Cancer*, 2001, **1**(2): 162-168
- [13] Ju J A, Gilkes D M. RhoB: team oncogene or team tumor suppressor?. *Genes (Basel)*, 2018, **9**(2): 67
- [14] Adamson P, Paterson H F, Hall A. Intracellular localization of the P21rho proteins. *J Cell Biol*, 1992, **119**(3): 617-627
- [15] Du W, Lebowitz P F, Prendergast G C. Cell growth inhibition by farnesyltransferase inhibitors is mediated by gain of geranylgeranylated RhoB. *Mol Cell Biol*, 1999, **19**(3): 1831-1840
- [16] Du W, Prendergast G C. Geranylgeranylated RhoB mediates suppression of human tumor cell growth by farnesyltransferase inhibitors. *Cancer Res*, 1999, **59**(21): 5492-5496
- [17] Wherlock M, Gampel A, Futter C, *et al.* Farnesyltransferase inhibitors disrupt EGF receptor traffic through modulation of the RhoB GTPase. *J Cell Sci*, 2004, **117**(Pt 15): 3221-3231
- [18] Wennerberg K, Der C J. Rho-family GTPases: it's not only Rac and Rho (and I like it). *J Cell Sci*, 2004, **117**(Pt 8): 1301-1312
- [19] Adini I, Rabinovitz I, Sun J F, *et al.* RhoB controls Akt trafficking and stage-specific survival of endothelial cells during vascular development. *Genes Dev*, 2003, **17**(21): 2721-2732
- [20] Gampel A, Parker P J, Mellor H. Regulation of epidermal growth factor receptor traffic by the small GTPase rhoB. *Curr Biol*, 1999, **9**(17): 955-958
- [21] Sandilands E, Cans C, Fincham V J, *et al.* RhoB and actin polymerization coordinate Src activation with endosome-mediated delivery to the membrane. *Dev Cell*, 2004, **7**(6): 855-869
- [22] Wheeler A P, Ridley A J. Why three Rho proteins? RhoA, RhoB, RhoC, and cell motility. *Exp Cell Res*, 2004, **301**(1): 43-49
- [23] Liu A, Du W, Liu J P, *et al.* RhoB alteration is necessary for apoptotic and antineoplastic responses to farnesyltransferase inhibitors. *Mol Cell Biol*, 2000, **20**(16): 6105-6113
- [24] Chen Z, Sun J, Pradines A, *et al.* Both farnesylated and geranylgeranylated RhoB inhibit malignant transformation and suppress human tumor growth in nude mice. *J Biol Chem*, 2000, **275**(24): 17974-17978
- [25] Tillement V, Lajoie-Mazenc I, Casanova A, *et al.* Phosphorylation of RhoB by CK1 impedes actin stress fiber organization and epidermal growth factor receptor stabilization. *Exp Cell Res*, 2008, **314**(15): 2811-2821
- [26] Ballif B A, Carey G R, Sunyaev S R, *et al.* Large-scale identification and evolution indexing of tyrosine phosphorylation sites from murine brain. *J Proteome Res*, 2008, **7**(1): 311-318
- [27] Liu M, Zeng T, Zhang X, *et al.* ATR/Chk1 signaling induces autophagy through sumoylated RhoB-mediated lysosomal translocation of TSC2 after DNA damage. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 4139
- [28] Narumiya S, Thumkeo D. Rho signaling research: history, current status and future directions. *FEBS Lett*, 2018, **592**(11): 1763-1776

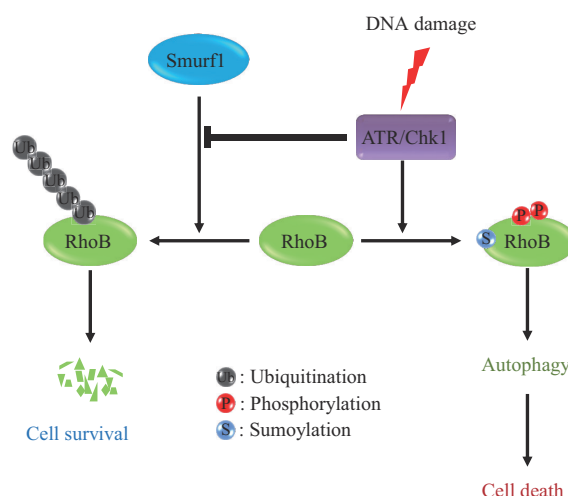
- [29] Connolly E C, Van Doorslaer K, Rogler L E, *et al.* Overexpression of miR-21 promotes an *in vitro* metastatic phenotype by targeting the tumor suppressor RHOB. *Mol Cancer Res*, 2010, **8**(5): 691-700
- [30] Vega F M, Colomba A, Reymond N, *et al.* RhoB regulates cell migration through altered focal adhesion dynamics. *Open Biol*, 2012, **2**(5): 120076
- [31] Wheeler A P, Ridley A J. RhoB affects macrophage adhesion, integrin expression and migration. *Exp Cell Res*, 2007, **313**(16): 3505-3516
- [32] Ridley A J. RhoA, RhoB and RhoC have different roles in cancer cell migration. *J Microsc*, 2013, **251**(3): 242-249
- [33] Hershko A, Ciechanover A. The ubiquitin system. *Annu Rev Biochem*, 1998, **67**: 425-479
- [34] Li Q, Zhang W. Progress in anticancer drug development targeting ubiquitination-related factors. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(23): 15104
- [35] Zou X, Levy-Cohen G, Blank M. Molecular functions of NEDD4 E3 ubiquitin ligases in cancer. *Biochim Biophys Acta*, 2015, **1856**(1): 91-106
- [36] Zhu H, Kavsak P, Abdollah S, *et al.* A SMAD ubiquitin ligase targets the BMP pathway and affects embryonic pattern formation. *Nature*, 1999, **400**(6745): 687-693
- [37] Ozdamar B, Bose R, Barrios-Rodiles M, *et al.* Regulation of the polarity protein Par6 by TGFbeta receptors controls epithelial cell plasticity. *Science*, 2005, **307**(5715): 1603-1609
- [38] Wang H R, Zhang Y, Ozdamar B, *et al.* Regulation of cell polarity and protrusion formation by targeting RhoA for degradation. *Science*, 2003, **302**(5651): 1775-1779
- [39] Tian M, Bai C, Lin Q, *et al.* Binding of RhoA by the C2 domain of E3 ligase Smurf1 is essential for Smurf1-regulated RhoA ubiquitination and cell protrusive activity. *FEBS Lett*, 2011, **585**(14): 2199-2204
- [40] Wang M, Guo L, Wu Q, *et al.* ATR/Chk1/Smurf1 pathway determines cell fate after DNA damage by controlling RhoB abundance. *Nat Commun*, 2014, **5**: 4901
- [41] Xu J, Li L, Yu G, *et al.* The neddylation-cullin 2-RBX1 E3 ligase axis targets tumor suppressor RhoB for degradation in liver cancer. *Mol Cell Proteomics*, 2015, **14**(3): 499-509
- [42] Kovacevic I, Sakaue T, Majilee J, *et al.* The Cullin-3-Rbx1-KCTD10 complex controls endothelial barrier function *via* K63 ubiquitination of RhoB. *J Cell Biol*, 2018, **217**(3): 1015-1032
- [43] Murakami A, Maekawa M, Kawai K, *et al.* Cullin-3/KCTD10 E3 complex is essential for Rac1 activation through RhoB degradation in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer cells. *Cancer Sci*, 2019, **110**(2): 650-661
- [44] Liu Y, Zhang W, Wang S, *et al.* Cullin3-TNFAIP1 E3 ligase controls inflammatory response in hepatocellular carcinoma cells *via* ubiquitination of RhoB. *Front Cell Dev Biol*, 2021, **9**: 617134

Post-translational Modifications of RhoB in Cell Fate Determination*

Zeng Tao-Ling, Wang Hong-Rui**

(School of Life Sciences, Xiamen University, Xiamen 361102, China)

Graphical abstract



Abstract As a special member of the Rho family, RhoB exhibits distinct biological activities and plays a unique role in tumorigenesis, and its protein levels are tightly regulated compared with other family members. Acting as a tumor suppressor, RhoB has attracted increasing attention in targeted cancer therapy. However, RhoB has been reported to promote development of certain types of tumors, in which the underlying molecular mechanisms remain unclear. In this article we summarize the studies on post-translational modifications of RhoB, particularly its ubiquitination and sumoylation, and their roles in determining the fate of tumor cells. Under normal physiological conditions, RhoB is targeted to ubiquitination and degradation by E3 ubiquitin ligase Smurf1, therefore maintaining relatively low protein levels of RhoB for cell survival. In response to single strand DNA damage, activated Chk1 phosphorylates Smurf1 to induce its self-degradation, resulting an accumulation of RhoB. Meanwhile, RhoB is also phosphorylated by Chk1, leading to dissociation of RhoB from plasma membrane. Phosphorylated RhoB is further sumoylated by SUMO E3 PIAS1 in cytosol, which is required for translocation of TSC2 to lysosomes to inhibit mTORC1 activity and subsequent initiation of autophagy. Hence, RhoB plays a pivotal role in determining cell fate by switching between its ubiquitination and sumoylation. These multiple layers of regulation enable RhoB to execute appropriate cellular responses in different cellular states and environmental conditions. Further exploring the regulatory mechanisms of RhoB in tumor development may provide valuable clues and ideas for cancer treatment by targeting RhoB.

Key words RhoB, post-translational modification, lipidation, phosphorylation, ubiquitination, sumoylation

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0081

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (32070761) and the Natural Science Foundation of Fujian Province (2022J05006).

** Corresponding author.

Tel: 86-15980964549, E-mail: wanghr@xmu.edu.cn

Received: March 11, 2023 Accepted: April 18, 2023