



SUMO 化修饰的 Apak 对核糖体 RNA 合成的调控作用

杨利华^{①②}, 王珊^②, 汪思应^{①*}, 张令强^{①②*}

① 安徽医科大学基础医学院, 合肥 230001;

② 军事医学科学院放射与辐射医学研究所, 北京 100850

* 联系人, E-mail: sywang@ahmu.edu.cn; zhanglq@nic.bmi.ac.cn

收稿日期: 2015-04-22; 接受日期: 2015-06-06; 网络版发表日期: 2015-11-02

国家自然科学基金(批准号: 31125010, 81221004)和国家重点基础研究发展计划(批准号: 2011CB910802, 2013CB910803, 2012CB910702)资助

doi: 10.1360/N052015-00064

摘要 核糖体是由核糖体 RNA 和核糖体蛋白组成的复合体, 其功能是参与蛋白质合成. SUMO 化修饰的底物蛋白对核糖体的形成有重要调控作用. 前期研究发现, KRAB 型锌指蛋白 Apak 能特异地抑制 p53 所介导的凋亡通路. 进一步研究发现, 在核仁应激及癌基因激活条件下, 抑癌蛋白 ARF 促进 Apak 发生 SUMO 化修饰并促使其移位于核仁. 为了进一步探讨 SUMO 化修饰的 Apak 对核糖体 RNA 合成的调控功能, 本研究通过 Northern blot 检测 SUMO 化修饰的 Apak 对核糖体 RNA 合成的影响, 实时定量 PCR 检测核糖体 RNA 转录水平, RNA-ChIP 方法检测核糖体 RNA 与 Apak 蛋白的相互作用, 结果表明, SUMO 化修饰的 Apak 抑制 47S 核糖体 RNA 前体的合成且抑制 RNA 聚合酶 I 介导转录的 18S 和 5.8S rRNA 的合成; 在放线菌素 D 以及癌基因诱导下, 促进 Apak 与 18S, 5.8S rRNA 相互作用. 本研究对理解 Apak 的功能和作用机制提供了新的依据, 为深入研究 KRAB 型锌指蛋白家族分子对核糖体 RNA 的调控奠定了基础.

关键词

Apak
SUMO 化修饰
核糖体 RNA

核糖体作为细胞内重要的细胞器负责蛋白质的合成. 核糖体包含大小 2 个亚基, 主要由蛋白质和核糖体 RNA(rRNA)构成. 在哺乳动物细胞中由 RNA 聚合酶 I 转录 47S 核糖体 RNA 前体(pre-rRNA), 47S pre-rRNA 合成后发生甲基化、假鸟苷酸化并在特定的位点被切割产生一系列的中间体, 最终产生成熟的 18S, 28S 和 5.8S rRNA, RNA 聚合酶 II 转录 mRNA 前体及多数的核内小 RNA, RNA 聚合酶 III 转录

tRNA, 5S rRNA 等转录产物, 其中 18S rRNA 参与构成 40S 核糖体小亚基, 而 28S, 5.8S 和 5S rRNA 参与构成 60S 核糖体大亚基^[1].

首先核糖体可以响应环境变化和多种应激信号, 其次核仁应激可以破坏核仁功能, 干扰核糖体 RNA 的合成加工并影响核糖体的组装, 对细胞增殖有重要影响^[2]. 核糖体 RNA 的合成加工受多种细胞因子的调节, 抑癌蛋白 ARF(alterative reading frame)

引用格式: 杨利华, 王珊, 汪思应, 等. SUMO 化修饰的 Apak 对核糖体 RNA 合成的调控作用. 中国科学: 生命科学, 2015, 45: 1117–1123

Yang L H, Wang S, Wang S Y, et al. SUMOylation of Apak regulates ribosome RNA synthesis. SCIENTIA SINICA Vitae, 2015, 45: 1117–1123, doi: 10.1360/N052015-00064

对核糖体的合成有重要调控作用^[3], ARF 能与 B23/NPM(B23/nucleophosmin)发生相互作用并诱导其降解从而抑制 32S rRNA 的剪切^[4]。另外, ARF 与聚合酶 I 的转录终止因子 TTF-1(transcription termination factor I)的核仁定位序列结合影响 TTF-1 的亚细胞定位导致核糖体的合成抑制^[5]。ARF 定位于核仁能促进核蛋白的 SUMO 化修饰^[6], SUMO 化修饰对底物蛋白的定位、活性和功能有重要调控作用^[7], 其中 ARF 介导 NPM1(nucleophosmin 1)的 SUMO2 修饰能抑制 28S rRNA 的成熟^[8]。

Apak 是 KRAB 型锌指蛋白家族成员之一, 研究发现, Apak 作为 p53 的负性调控分子, 特异地调控 p53 所介导的细胞凋亡, 对细胞周期阻滞没有显著影响^[9]。在癌基因激活的条件下, ARF 与 Apak 相互作用, 促进 Apak 与 p53 解离, 激活 p53 下游凋亡相关靶基因的表达^[10]。进一步研究发现, ARF 促进 Apak 移位于核仁, 并发生 SUMO 化修饰; Apak 的 SUMO 化修饰拮抗其泛素化修饰, 稳定 Apak 的蛋白水平^[11]。

核仁作为蛋白 SUMO 化修饰和去 SUMO 化修饰重要的位置, SUMO 化修饰的 Apak 在核仁中发挥的作用是否与核糖体 RNA 的合成有关? 本研究将初步探讨 SUMO 化修饰的 Apak 对核糖体 RNA 合成的调控作用。

1 材料与方法

1.1 材料

(1) 质粒。Myc-RasV12 质粒以及 Myc-SUMO-Apak 融合表达质粒均由本实验室王珊提供。

(2) SiRNA。ARF SiRNA 的序列: 5'-CUCG-UGCUGAUGCUACUGA-3'; 非靶向对照序列: 5'-UUCUCCGAACGUGUCACGU-3'均由上海 Gene-Pharm 公司合成。

(3) 细胞和菌种。H1299(非小细胞肺癌细胞)以及菌种 DH5 α 均为本实验室保存。

(4) 主要试剂。Northern blot 试剂盒购自北京华越洋生物科技公司, TRIzol 试剂购自美国 Sigma 公司, 实时定量 PCR 试剂盒购自日本 Toyobo 公司, 放线菌素 D 购自美国 Sigma 公司, 转染试剂 Lipofectamine 2000 购自美国 Invitrogen 公司, 蛋白 A/G 琼脂糖凝胶珠购自美国 Santa Cruz 公司, 胎牛血清、DMEM 培养

基(dulbecco's modified eagle medium)以及胰酶购自美国 Hyclone 公司, 质粒提取试剂盒购自美国 Promega 公司, 感受态细胞 DH5 α 购自北京 TIANGEN 生化科技有限公司, Apak 抗体由国家蛋白质中心田春燕制备, Western blot 显色试剂盒购自美国 Pierce 公司。

1.2 细胞培养及质粒转染

H1299 细胞培养于含有 10% 的胎牛血清的 DMEM 培养液中, 置于 37℃, 5% CO₂ 培养箱中培养。待细胞生长至 70% 融合时用美国 Invitrogen 公司的转染试剂转染, 转染量按照说明书规定的量转染。

1.3 Northern blot

实验提取细胞总 RNA, 制备 1% 的变性琼脂糖凝胶和样品, 上样后 50 V 电泳约 2 h, 在紫外灯下观察 RNA 的完整性, 将 RNA 从变性胶转移至尼龙膜上, 电转完将膜在 6 $\times$ 柠檬酸盐缓冲液(saline sodium citrate, SSC)中浸泡 5 min, 膜放置 80℃ 真空干烤 10 min, 生物素探针标记(探针序列: 5'-CCCCAAG-GCACGCCTCTCAGATCGCTAGAGAAGGCTTTTC-3'), 室温下反应 1 h。在预杂交液中预杂交 2 h, 将变性的探针加入预杂交液杂交 3 h, 洗膜, 在暗室中压片显影。

1.4 实时定量 PCR

将 H1299 细胞铺板, 外源过表达 Myc-SUMO-Apak 质粒, 36 h 后收集细胞提取 RNA, 逆转录后得到 cDNA 模板。实时定量 PCR 的反应体系为 25 μ L, 包含水、基因引物、SybrGreen Mix 以及模板, PCR 反应的条件为 94℃ 1 min, 56℃ 1 min, 72℃ 1 min, 55℃ 采集荧光信号, 每组做 3 个重复, 待反应结束后分析溶解曲线以及扩增效率曲线。引物如下: 18S rRNA 为: 5'-TTTAACGAGGATCCATTGGA-3' 和 5'-TTACTCGGGAATTCCCTCGT-3'; 5.8S rRNA 为: 5'-AAGCGACGCTCAGACAGGCGT-3' 和 5'-CGACT-CTTAGCGGTGGATCAC-3'; 5S rRNA 为: 5'-ACGG-CCATACCACCCTGAA-3' 和 5'-GCCAAAGAAAAA-GCCTACAGCA-3'; tRNA^{Ser} 为: 5'-GCGGAAAGTC-CAGTGATCCA-3' 和 5'-GGAATCGAACCAGCGAC-CTAAG-3'; Nucleolin 为: 5'-TTGCGACGCGTACGA-GCTGG-3', 和 5'-ACTCCGACTAGGGCCGATAC-3';

GAPDH 为: 5'-GTATTCCCCCAGGTTTACATG-3'和 5'-TTCTGTCTTCCACTCACTCC-3'.

1.5 RNA-ChIP

将 H1299 细胞培养至 90%融合时, 加入终浓度为 1%的甲醛室温放置 10 min 后加甘氨酸终止固定, 磷酸盐缓冲液(phosphate buffer saline, PBS)漂洗后将细胞裂解、超声破碎离心取上清. 上清中加入蛋白 A/G 琼脂糖凝胶珠清除非特异蛋白, 留取 10 μ L 作为 input(样品裂解液上清, 未加 Apak 抗体)备用, 在预清除的上清中加入 Apak 抗体过夜后再加蛋白 A/G 琼脂糖凝胶珠放摇床 2 h, 凝胶珠洗涤后将蛋白质和 RNA 复合物洗脱, RNA 去交联纯化后用于 PCR 检测.

1.6 Western blot

制备蛋白样品, 10%的聚丙烯酰胺凝胶垂直电泳, 90 mA 恒定电流将蛋白电转至聚偏二氟乙烯膜(polyvinylidene fluoride, PVDF)上, 5%的脱脂牛奶封闭 1 h 后按一定比例稀释一抗孵育 4 $^{\circ}$ C 过夜, TBST(tris buffer solution-Tween)缓冲液洗涤 3 次, 二抗室温孵育 1 h, TBST 洗涤 3 次, 用化学发光试剂(enhanced chemiluminescent, ECL)曝光胶片, 然后进行显影和定影.

2 结果

2.1 SUMO 化修饰的 Apak 抑制核糖体 RNA 的合成

前期的研究发现, ARF 促进 Apak 移位于核仁并发生 SUMO 化修饰, 本实验室首先模拟 SUMO 化修饰的 Apak 构建了 Myc-SUMO-Apak 融合表达质粒, 研究表明, Myc-SUMO-Apak 融合表达质粒降低对 p53 的转录活性的抑制, 进一步发现该融合表达质粒改变了 Apak 的核质定位移位于核仁^[11]. 核仁是核糖体 RNA 合成的场所, 那么 SUMO 化修饰的 Apak 是否会对核糖体 RNA 的合成有影响? 首先通过 Northern blot 检测 Myc-SUMO-Apak 融合蛋白对 47S pre-rRNA 合成的影响, 而成熟的 18S, 28S 及 5.8S rRNA 均由 47S pre-rRNA 剪切加工形成(图 1A)^[8], 发现 47S pre-rRNA 的合成量明显降低, 同时 32S, 18S, 28S rRNA 的量也相应减少(图 1B). 18S:47S 和 28S:47S rRNA 比率分别降低 18%和 22%(图 1C), 说明 SUMO 化修饰的 Apak 抑制核糖体 RNA 的合成.

2.2 SUMO 化修饰的 Apak 抑制 RNA 聚合酶 I 介导转录的 18S 和 5.8S rRNA

运用实时定量 PCR 进一步检测 SUMO 化修饰的 Apak 对核糖体 RNA 转录的调控. 过表达外源的 Myc-SUMO-Apak 质粒, 检测 RNA 聚合酶 I 转录的 18S 和 5.8S rRNA, RNA 聚合酶 III 转录的 5S rRNA, tRNA^{Tyr} 以及 RNA 聚合酶 II 转录的核仁素、ARPP P0. 结果表明, 过表达外源的 Myc-SUMO-Apak 后 18S 和 5.8S rRNA 的水平分别降低 20%和 35%, 但是 5S rRNA, tRNA^{Tyr} 以及核仁素、ARPP P0 的水平没有明显变化(图 2), 说明 SUMO 化修饰的 Apak 主要抑制 RNA 聚合酶 I 介导转录的 18S 和 5.8S rRNA.

2.3 放线菌素 D 诱导促进 Apak 与 18S, 5.8S rRNA 相互作用

低浓度 5 nmol/L 的放线菌素 D(Act-D)主要抑制 RNA 聚合酶 I 的活性从而抑制核糖体的合成, 研究发现, 在 Act-D 诱导条件下, Apak 发生 SUMO 化修饰并移位至核仁, 同时 Apak 的稳定性增加, 且这一过程依赖于 ARF^[11]. 已知 SUMO 化修饰的 Apak 抑制 47S pre-rRNA 的合成, 在 Act-D 诱导下 Apak 是否与核糖体 RNA 存在相互作用, 从而抑制核糖体的合成? 在 H1299 细胞中, 通过 RNA 染色质免疫共沉淀(RNA chromatin immunoprecipitation, RNA-ChIP)实验检测内源 Apak 与 18S, 5.8S rRNA 的相互作用, 在非应激情况下, Apak 抗体和对照的 IgG 进行免疫共沉淀(immunoprecipitation, IP), 在 IP 产物里没有检测到内源 Apak 与 18S, 5.8S rRNA 的相互作用; 5 nmol/L 的 Act-D 处理 24 h 后, 在 Apak 抗体 IP 的产物中检测到 18S, 5.8S rRNA, 对照的 IgG 样品中没有检测到(图 3A), 说明当 Act-D 诱导 Apak 发生 SUMO 化修饰后, 促进 Apak 和 18S, 5.8S rRNA 的结合. Act-D 分别诱导处理 0, 4, 8, 16, 24 h, Act-D 处理 8 h 后, Apak 与 18S, 5.8S rRNA 结合逐渐增强(图 3B).

2.4 癌基因激活促进 Apak 与 18S, 5.8S rRNA 相互作用

癌基因作为一种非常重要的应激, 在其激活下 Apak 与 p53 解离, 解除对 p53 转录活性的调控, 这一过程依赖于 ARF^[10]. 癌基因能够稳定 Apak 的蛋白水平, 且促进 SUMO 修饰, 同时也依赖于 ARF^[11]. 因此检测癌基因激活下, Apak 与 18S, 5.8S rRNA 相互作

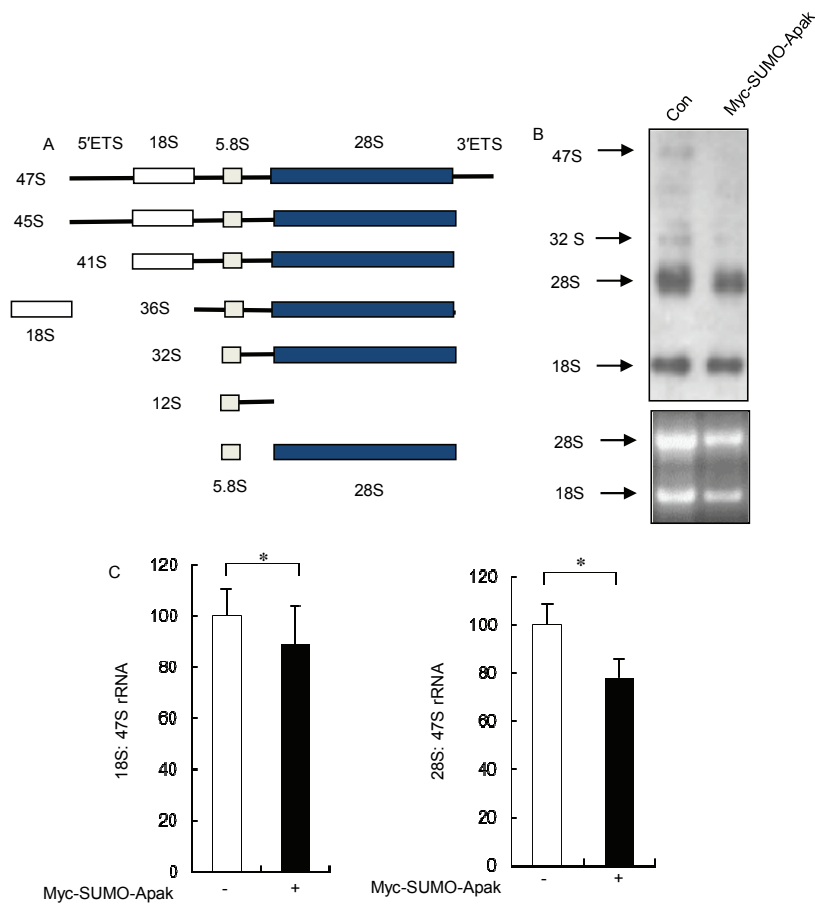


图1 SUMO 化修饰的 Apak 对核糖体 RNA 合成的影响

A: 47S pre-rRNA 的加工过程主要步骤示意图, pre-rRNA 包含外转录间隔区(external transcribed spacer, ETS); B: 在 H1299 细胞中转染 Myc-SUMO-Apak 融合表达质粒, 36 h 后收细胞提取 RNA, Northern blot 检测 SUMO 化修饰的 Apak 对核糖体 RNA 合成的影响; C: 18S: 47S 和 28S: 47S rRNA 比率数据统计来源图 B 的灰度扫描. *: $P < 0.05$

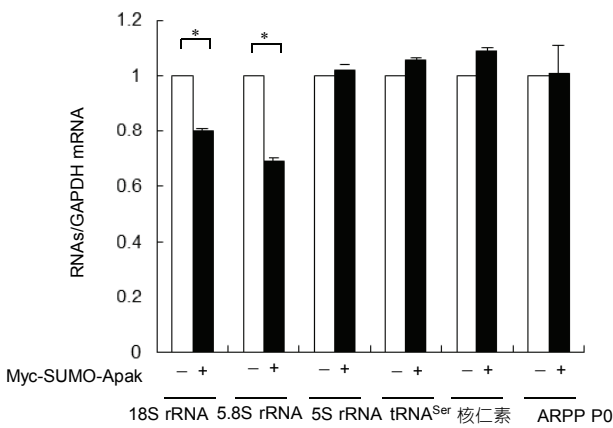


图2 SUMO 化修饰的 Apak 对核糖体 RNA 转录的影响

在 H1299 细胞中转染 Myc-SUMO-Apak 融合表达质粒, 36 h 后收细胞提取 RNA, 通过 QRT-PCR 检测 rRNA 水平. *: $P < 0.05$

用, 在 H1299 细胞中外转 Myc-RasV12, ChIP 实验显示, Apak 与 18S, 5.8S rRNA 存在相互作用(图 4A). 另外转染 Myc-RasV12 的同时敲低内源 ARF 的表达后, Apak 与 18S, 5.8S rRNA 的相互作用消失(图 4B), 说明癌基因激活促进 Apak 与 18S, 5.8S rRNA 相互作用并且依赖 ARF.

3 讨论

核仁是核糖体 RNA 的合成以及核糖体形成的重要场所, 超过 1/3 的核仁蛋白都在核糖体 RNA 的转录或转录后加工过程发挥作用^[12]. 研究表明, 核仁能响应多种细胞应激, 核仁应激对核糖体的调控是近期研究的热点. 本研究发现, SUMO 化修饰的 Apak

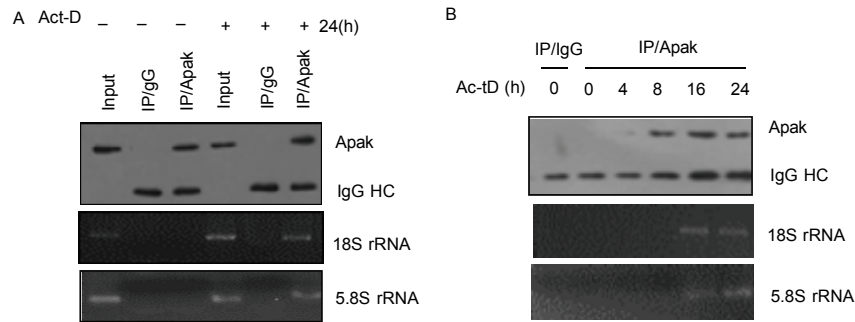


图 3 放线菌素 D 诱导下 Apak 与 18S, 5.8S rRNA 相互作用关系

A: H1299 细胞 Act-D 诱导 24 h 后用 Apak 或对照 IgG 抗体进行 ChIP 检测相互作用. Input: 超声后未进行 IP 的样本裂解液上清; B: H1299 细胞 Act-D 诱导不同时间后用 Apak 或对照 IgG 抗体进行 ChIP 检测相互作用

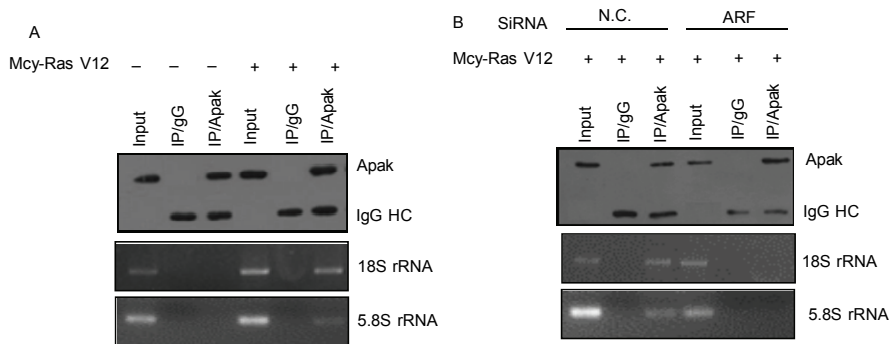


图 4 癌基因激活下 Apak 与 18S, 5.8S rRNA 相互作用关系

A: 在 H1299 细胞中转染 Myc-RasV12 质粒, 36 h 后收细胞用 Apak 或对照 IgG 抗体进行 ChIP 检测相互作用; B: 在 H1299 细胞中转染 Myc-Ras V12 质粒, 同时转染 ARF SiRNA 或非特异的阴性对照(negative control, N.C.)SiRNA, 36 h 后收细胞用 Apak 或对照 IgG 抗体进行 ChIP 检测相互作用, Input: 超声后未进行 IP 的样本裂解液上清

抑制核糖体 RNA 的合成, 在放线菌素 D 和癌基因诱导条件下可以促进 Apak 与 18S, 5.8S rRNA 发生相互作用。

SUMO 化修饰对核蛋白在核仁和核质的分布发挥重要的调控作用, 同时 SUMO 化修饰的核蛋白移位于核仁可能对核糖体 RNA 合成及加工有重要影响. 研究报道 SUMO 化修饰的 NPM1 可以抑制 32S rRNA 的加工^[8]. 在核仁应激下抑癌蛋白 ARF 促进 Apak 的 SUMO 化修饰并移位至核仁, SUMO 化修饰的 Apak 可能在核糖体 RNA 的合成或加工过程发挥重要作用, 本研究发现 SUMO 化修饰的 Apak 可以抑制核糖体 RNA 的合成. 核糖体内 RNA 的合成、加工及组装是多步骤过程, SUMO 化修饰的 Apak 对核糖体 RNA 转录后加工及组装的影响还有待进一步研究。

ARF 响应多种细胞应激信号, 癌基因的激活下

ARF 与 p53 竞争性结合 Apak 抑制了 Apak 对 p53 的负调控作用^[10]. 核仁应激及癌基因激活上调 ARF 蛋白表达并快速抑制核糖体 RNA 的转录效率^[13]. 同时本研究表明, ARF 促进 Apak 的 SUMO 化修饰由核质移位于核仁并抑制核糖体 RNA 的合成, 因此 ARF 与 Apak 可能协同响应细胞应激, 从而抑制核糖体 RNA 的合成. 有报道 ARF 可以通过与 5.8S rRNA 结合抑制 32S rRNA 的剪切^[14]. 在哺乳动物中 KRAB 型锌指蛋白作为最大的转录调控因子家族对 RNA 的剪切加工有调控作用^[15]. 本研究发现, 在核仁应激及癌基因激活条件下, 促进 Apak 与 18S, 5.8S rRNA 结合, 且依赖于 ARF. 因此 Apak 可能协同抑癌蛋白 ARF 共同靶向 18S, 5.8S rRNA, 从而抑制核糖体 RNA 的加工过程。

本研究发现, 在核仁应激或癌基因激活条件下,

SUMO 化修饰的 Apak 入核仁后发挥抑制核糖体形成的新功能. 在人类肿瘤中 Apak 是否作为抑癌因子抑制核糖体的合成从而抑制肿瘤细胞的恶性增殖? Apak

的表达水平是否对肿瘤的发生发展有抑制作用? 这一系列问题还有待进一步研究. 基于对 Apak 功能的研究, 有可能为临床肿瘤的检测提供新的标志物.

参考文献

- 1 Bowman L H, Rabin B, Schlessinger D. Multiple ribosomal RNA cleavage pathways in mammalian cells. *Nucleic Acids Res*, 1981, 9: 4951–4966
- 2 Moss T, Langlois F, Gagnon-Kugler T, et al. A housekeeper with power of attorney: the rRNA genes in ribosome biogenesis. *Cell Mol Life Sci*, 2007, 64: 29–49
- 3 Saporita A J, Chang H C, Winkler C L, et al. RNA helicase DDX5 is a p53-independent target of ARF that participates in ribosome biogenesis. *Cancer Res*, 2011, 71: 6708–6717
- 4 Bertwistle D, Sugimoto M, Sherr C J. Physical and functional interactions of the Arf tumor suppressor protein with nucleophosmin/B23. *Mol Cell Biol*, 2004, 24: 985–996
- 5 Lessard F, Morin F, Ivanchuk S, et al. The ARF tumor suppressor controls ribosome biogenesis by regulating the RNA polymerase I transcription factor TTF-I. *Mol Cell*, 2010, 38: 539–550
- 6 Rizos H, Woodruff S, Kefford R F. p14ARF interacts with the SUMO conjugating enzyme Ubc9 and promotes the sumoylation of its binding partners. *Cell Cycle*, 2005, 4: 597–603
- 7 Verger A, Perdomo J, Crossley M. Modification with SUMO. A role in transcriptional regulation. *EMBO Rep*, 2003, 4: 137–142
- 8 Markus H, Thomas H, Dirk E. The nucleolar SUMO-specific protease SENP3 reverses SUMO modification of nucleophosmin and is required for rRNA processing. *EMBO Rep*, 2008, 9: 273–279
- 9 Tian C Y, Xing G C, Xie P, et al. KRAB-type zinc-finger protein Apak specifically regulates p53-dependent apoptosis. *Nat Cell Biol*, 2009, 11: 580–591
- 10 Wang S, Tian C Y, Xing G C, et al. ARF-dependent regulation of ATM and p53 associated KZNF (Apak) protein activity in response to oncogenic stress. *FEBS Lett*, 2010, 584: 3909–3915
- 11 Wang S, Wang S Y, Yang L H, et al. ARF-mediated SUMOylation of Apak antagonizes ubiquitylation and promotes its nucleolar accumulation to inhibit 47S pre-rRNA synthesis. *J Mol Cell Biol*, 2015, 7: 154–167
- 12 Andersen J S, Lam Y W, Leung A K, et al. Nucleolar proteome dynamics. *Nature*, 2005, 433: 77–83
- 13 Chang Y W, Howard S C, Herman P K. The Ras/PKA signaling pathway directly targets the Srb9 protein, a component of the general RNA polymerase II transcription apparatus. *Mol Cell*, 2004, 15: 107–116
- 14 Sugimoto M, Kuo M L, Roussel M F, et al. Nucleolar Arf tumor suppressor inhibits ribosomal RNA processing. *Mol Cell*, 2003, 11: 415–424
- 15 Urrutia R. KRAB-containing zinc-finger repressor proteins. *Genome Biol*, 2003, 4: 231

SUMOylation of Apak Regulates Ribosome RNA Synthesis

YANG LiHua^{1,2}, WANG Shan², WANG SiYing¹ & ZHANG LingQiang^{1,2}

1 School of Basic Medical Sciences, Anhui Medical University, Hefei 230001, China;

2 Institute of Radiation Medicine, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China

Ribosome is a complex consisted by ribosomal RNA and ribosomal proteins, which is required for protein synthesis. SUMOylation of substrate proteins have an important role in ribosome biogenesis. Previous studies found that the KRAB-type zinc-finger protein Apak specifically suppresses p53-mediated apoptosis. Upon ribosomal stress, the tumor suppressor protein ARF promotes Apak SUMOylation and translocation to the nucleolus. To evaluate the regulation of ribosome RNA synthesis by SUMOylation of Apak, in this study, Northern blot assay was used to detect the level of ribosome RNA to evaluate the regulation of ribosome RNA synthesis by SUMOylation of Apak. Real-time PCR detect the level of ribosome RNA transcripts. RNA-ChIP examined the interaction between Apak and ribosomal RNA. Here we showed that SUMOylation of Apak inhibits 47S ribosomal RNA precursor synthesis and specifically reduced 18 S rRNA and 5.8S rRNA transcribed by RNA polymerase I. Moreover, our data demonstrated the specific interaction between endogenous Apak and 18S rRNA or 5.8S rRNA in human cells following Act D treatment and oncogenic stress. These finding provide new evidences for understanding functions of Apak in cellular process and new insights into the regulatory mechanism of KRAB type zinc finger proteins in ribosomal RNA synthesis.

Apak, SUMOylation, rRNA

doi: 10.1360/N052015-00064