

DOI: 10.13376/j.cbls/2018057

文章编号: 1004-0374(2018)04-0473-07



程金科, 上海交通大学医学院教授。主要从事蛋白质的 SUMO 修饰的基础与疾病方面的研究, 包括由 SENP 介导的去 SUMO 修饰过程和对细胞信号转导的调控机制, 以及它们在发育与疾病过程中的作用与意义。

## 蛋白质SUMO化修饰与疾病

郑 铨, 程金科\*

(上海交通大学医学院生物化学与分子细胞生物学系, 上海 200025)

**摘要:** SUMO (small ubiquitin-related modifier) 化修饰作为一种可逆的蛋白质翻译后修饰, 从发现至今已有 20 余年。细胞内被确认能发生 SUMO 化修饰的蛋白质已超过 3 000 种。SUMO 化修饰能够调控蛋白质的活性, 从而影响细胞内诸多生命活动过程, 参与了对细胞生理与病理过程的调控。该综述在简要介绍蛋白质 SUMO 化修饰的基础上, 将重点介绍蛋白质 SUMO 化修饰在疾病发生发展中的相关作用。

**关键词:** SUMO; SUMO 特异性蛋白酶; 肿瘤; 心血管疾病

**中图分类号:** Q51; R730.23      **文献标志码:** A

## Protein SUMOylation and disease

ZHENG Quan, CHENG Jin-Ke\*

(Department of Biochemistry and Molecular Cell Biology,  
Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

**Abstract:** It has been for more than twenty years to identify protein modification by small ubiquitin-like modifier (SUMOylation). Protein SUMOylation is a reversible process. More than 3 000 peptides have been reported to be conjugated by SUMO in cells. SUMOylation can affect protein function and play a vital role in physiology as well as pathology. In this review, we will focus on roles of protein SUMOylation in pathogenesis.

**Key words:** SUMO; sentrin-specific protease (SENP); tumor; cardiovascular disease

### 1 SUMO化修饰

SUMO 蛋白与泛素 (ubiquitin) 蛋白类似, 其中氨基酸序列的相同程度可达 20%<sup>[1-3]</sup>, 尤其在高级结构上具有高度的相似性, 因此, SUMO 又被称为类泛素蛋白。SUMO 蛋白在真核生物中广泛表达,

酵母、线虫和果蝇等一些生物只有一个 SUMO 基因, 人类基因组能编码 4 种不同的 SUMO 蛋白: SUMO1~SUMO4<sup>[4-5]</sup>, 其中 SUMO1~SUMO3 在所有组织中

收稿日期: 2017-12-07

\*通信作者: E-mail: jkcheng@shsmu.edu.cn

均普遍表达，而 SUMO4 主要在肾脏、淋巴结和脾脏等局部器官表达。未成熟的 SUMO 蛋白在其 C 末端有一串 2~11 个氨基酸的延长链，需要 SUMO 特异性蛋白酶 SENP (senptrin-specific protease) 切除延长链，暴露出两个甘氨酸 (Gly-Gly) 的稳定形式，才能进行后续修饰靶蛋白的反应。成熟形式的 SUMO2 和 SUMO3 的氨基酸序列有 97% 的同源性，而它们与 SUMO1 的同源性只有 50%。SUMO1 和 SUMO2/3 在功能上有很大的区别，在体内与其结合的底物蛋白也不尽相同<sup>[6-8]</sup>。与泛素蛋白相似，SUMO 蛋白通常与底物赖氨酸残基上的  $\epsilon$ -氨基相连形成异构肽。SUMO 可以结合在底物的一个或者多个赖氨酸上，也可以在同一个赖氨酸残基上形成 SUMO 蛋白链，这种多样化的结合方式也导致 SUMO 功能的多样性。研究发现，只有 *Sumo2* 缺失的小鼠因为严重的发育障碍死于较早的胚胎发育期，而 *Sumo1* 或 *Sumo3* 缺失小鼠都能够很好地存活和繁殖，也没有明显的异常表型<sup>[9-11]</sup>。究其原因，在胚胎发育第 7.5 天，*Sumo2* 的表达水平占有所有 *Sumo* 基因的 80%，*Sumo3* 只占 2%，大量的 *Sumo2* 足以弥补 *Sumo1* 和 *Sumo3* 的缺失，以至于只有 *Sumo2*<sup>-/-</sup> 小鼠才出现异常。

在哺乳动物细胞中，蛋白质的 SUMO 化修饰过程一般由 3 个酶催化生成，其中 E1 激活酶 SAE1/SAE2 (SUMO-activating enzyme 1/2，也称作 Aos1/Uba2) 和 E2 结合酶 UBC9 (ubiquitin-conjugating 9) 只有一种，而 E3 连接酶则有很多种。SAE1/SAE2 通过两步水解 ATP 的反应活化 SUMO 的 C 端，以硫酯键与 SUMO 蛋白相连；E2 结合酶 UBC9 在 SUMO 化修饰过程中起到至关重要的作用，除了能提供活化形式的 SUMO 蛋白，还可直接将 SUMO 接合到特异性底物的赖氨酸残基上。通过分析底物蛋白 SUMO 修饰位点附近的序列后，研究者找到经典的 SUMO 化修饰位点的基序 (motif):  $\Psi$ KXE ( $\Psi$  是侧链为疏水的氨基酸，X 是任意氨基酸)。这个基序与 UBC9 的作用特点有很大关系。一般来讲，具有这种经典的 SUMO 化修饰基序的靶蛋白，无需 E3 连接酶，UBC9 可以直接将活化的 SUMO 分子转移到靶蛋白上。目前已经有 10 多种蛋白被报道扮演着 SUMO 修饰 E3 连接酶的作用，如 PIAS 家族、RanBP2、CBX4 等。从生物化学的角度来讲，由于 UBC9 可以直接将 SUMO 结合到靶蛋白上，E3 连接酶的作用不是必需的；但 E3 连接酶通过不同的机制能够促进 SUMO 化修饰反应，亦是不争

的事实。蛋白质 SUMO 化修饰可以改变底物蛋白的诸多特征，如细胞内亚定位、酶活性、蛋白质结构和稳定性、转录活性等。这些特征的改变从生物化学角度来看，主要基于 SUMO 化修饰影响了靶蛋白与其他生物大分子之间的相互作用，而其中与 SUMO 化蛋白能够相互作用的蛋白质分子都具有 SIM (SUMO-interaction motifs) 结构域。

## 2 SUMO 特异性蛋白酶与去蛋白 SUMO 化修饰

哺乳动物中底物蛋白去除 SUMO 化修饰的过程由 SUMO 特异性蛋白酶 SENP (senptrin-specific protease) 介导，这是一类具有木瓜蛋白酶折叠结构的半胱氨酸水解酶。人类基因组编码 6 个 SENPs: SENP1、SEN2、SEN3、SEN5、SEN6 和 SENP7<sup>[12]</sup>。它们的 C 端为保守的蛋白酶催化结构域，约有 200 个氨基酸。而不同 SENPs 蛋白的 N 端，从序列到结构均有很大的不同，可能与其能够精细化作用于不同的靶蛋白有关<sup>[13-15]</sup>。不同的 SUMO 特异性蛋白酶有其特定的亚细胞定位。SENPs 家族成员主要集中分布在细胞核区域，SEN1 能在细胞质和细胞核之间穿梭<sup>[16-17]</sup>。SEN2 通过与核孔复合物结合而定位于核被膜<sup>[14,18-19]</sup>，虽然 SEN2 主要存在于细胞核，但实验证明其在细胞质中也有存在<sup>[20]</sup>。SEN3 和 SEN5 在细胞间期主要存在核仁中，作用于参与核糖体早期成熟的蛋白质<sup>[21-23]</sup>；同时亦与染色质结合，参与染色质蛋白的 SUMO 化修饰调控。此外，少部分 SEN5 被发现定位于线粒体的外膜，参与线粒体的分裂和融合<sup>[24-25]</sup>。SEN6 和 SENP7 主要定位在细胞核中<sup>[13,26]</sup>。不同的 SENPs 蛋白倾向作用于不同 SUMO 的修饰蛋白，如 SEN1 参与了 SUMO 蛋白的成熟过程，主要作用于 SUMO1 修饰蛋白<sup>[27]</sup>；SEN2 主要针对 SUMO2 的去 SUMO 化修饰<sup>[28-30]</sup>；SEN3 和 SEN5 更倾向于去除 SUMO2 和 SUMO3 修饰<sup>[21,31]</sup>；SEN6 和 SENP7 对 SUMO2-SUMO3 二聚体、SUMO2 多聚体和 SUMO3 多聚体修饰有相当强的作用<sup>[31-34]</sup>，主要功能是剪切赖氨酸残基上连接的 SUMO-SUMO 链。SENPs 蛋白家族成员在体内组织器官和不同的细胞间分布亦不尽相同，如 SEN1 在血液系统和神经系统中具有较高的表达，而 SEN2 在源自中胚层发育而来的组织器官中高表达。各 SENPs 的靶蛋白有相当大的不同，这反映在 SENPs 基因敲除小鼠的胚胎致死性表型，如 *Senp1*<sup>-/-</sup> 小鼠死于胚胎发育 13.5 d，原因是 SEN1 缺失导致 HIF1 $\alpha$  蛋白的 SUMO 化修饰显著升高，

促进其泛素化降解, 从而引起红细胞生成减少, 胚胎小鼠因缺血而死亡<sup>[35]</sup>。而 *Senp2*<sup>-/-</sup> 小鼠在胚胎发育 10 d 左右死于心脏功能不全, 机制是 SENP2 可以通过调控 Pc2 的 SUMO 化修饰促进心肌转录调节因子 Gata4 和 Gata6 的表达<sup>[36]</sup>。这些表型说明, 体内存在着多种调控 SENP 特异性的机制。

### 3 SUMO化修饰在疾病中的作用

到目前为止, 利用质谱分析技术和生物信息学技术鉴定到 SUMO 化修饰的蛋白质总数已经达到 3 617 个, 总共有 7 327 个 SUMO 化修饰位点<sup>[37]</sup>。SUMO 化修饰的蛋白多数位于细胞核中, 这些蛋白参与最多的生命活动是基因转录、mRNA 加工、DNA 复制和 DNA 损伤修复等, 与肿瘤、心血管疾病等的发生发展有密切关系。

#### 3.1 SUMO修饰与肿瘤

将 SUMO 化修饰与肿瘤联系在一起的是发现 PML (promyelocytic leukaemia) 是 SUMO 化修饰底物<sup>[38-39]</sup>。急性早幼粒细胞白血病 (acute promyelocytic leukemia, APL) 的发病机制是 PML 与 retinoic acid receptor- $\alpha$  (RAR $\alpha$ ) 形成融合蛋白, 导致一些促癌基因的异常表达, 并且破坏了核体的结构。当前急性早幼粒细胞白血病已经被有效治愈, 主要依赖反式维甲酸和三氧化二砷这两种药物, 其中三氧化二砷的作用就是诱导 PML 的 SUMO 化修饰, 进而促进 PML-RAR $\alpha$  融合蛋白的泛素化降解, 恢复 PML 核体的功能<sup>[40]</sup>。这个经典的调控模式开启了 SUMO 化修饰在癌症发生发展中的研究热潮。由异常的 DNA 损伤修复机制导致的基因组不稳定是癌症发生以及恶化的重要标志。值得关注的是, SUMO 化修饰已被证明几乎参与所有的 DNA 损伤修复过程, 如碱基切除修复 (base excision repair)、非同源性末端接合 (non-homologous end-joining, NHEJ) 和同源重组修复 (homologous recombination)<sup>[41-42]</sup>, 涉及到的关键调控分子有 RPA (replication protein A)、ATRIP (ATR-interacting protein)、PCNA (proliferating cell nuclear antigen)、FANCA (Fanconi anemia complementation group) 和 BRCA1 (breast cancer 1)<sup>[43-47]</sup>。此外, SUMO 化修饰还调控了着丝粒和端粒的功能, 进而影响到有丝分裂和减数分裂的进程<sup>[48-50]</sup>。细胞周期异常也是肿瘤细胞的重要特征, 许多参与细胞周期调控的关键蛋白亦是 SUMO 化修饰的底物<sup>[51]</sup>, 如 TOP2 $\alpha$ 。在有丝分裂前中期, SUMO E3 连接酶 RanBP2 介导 TOP2 $\alpha$  发生 SUMO 化修饰, 使其准

确定位在内部着丝粒 (centromere) 发挥解旋酶活性, 使姊妹染色体能够完全分开<sup>[52]</sup>。SUMO 化修饰还与肿瘤转移密切相关。上皮-间质转化 (epithelial-to-mesenchymal transition, EMT) 是肿瘤发生转移的关键过程, 转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , TGF $\beta$ ) 又在 EMT 过程中扮演重要作用<sup>[53-55]</sup>, 研究表明, TGF $\beta$  信号通路受到 SUMO 化修饰多方面的影响。TGF $\beta$  受体 I 能被 SUMO 化修饰, SUMO 化修饰增强其下游依赖 SMAD 的信号转导作用<sup>[56]</sup>, 而 SMAD3 的 SUMO 化修饰则会产生抑制性的效果<sup>[57]</sup>。同样地, 由 PISA1 介导的 SnoN (SKIL) 的 SUMO 化修饰<sup>[58]</sup> 以及由 CBX4 (PC2) 介导的 E box-binding homeobox 2 (ZEB2) 的 SUMO 化修饰都起到抑制 TGF $\beta$  信号通路的作用, 解除了 TGF $\beta$  信号对 E-cadherin 表达的负调控<sup>[59]</sup>。在肝癌细胞中, 低氧应激可以通过 CBX4 促进 HIF-1 $\alpha$  391 位和 477 位赖氨酸残基发生 SUMO 化修饰, 这两个位点的 SUMO 化修饰能够提高 HIF-1 $\alpha$  的转录活性, 增强 VEGF 等基因的表达, 从而促进肿瘤细胞的生长<sup>[60]</sup>。

鉴于 SUMO 化修饰对肿瘤相关蛋白有着重要的调控作用, 人们也越来越关注 SUMO 化修饰在癌症发生发展过程中是如何被调控的, 尤其是去 SUMO 化蛋白酶的改变与肿瘤的关系。比如, 低程度的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 可以促进 SENP3 的表达<sup>[61]</sup>; 反之, 热休克抑制 SENP3 的表达<sup>[62]</sup>。与正常细胞不同, 缺氧信号通路可以调控肿瘤细胞的基因表达和代谢模式, 促进血管生成和肿瘤转移, 是参与癌症发展的重要部分。低氧 (hypoxia) 可以促进 SUMO1 和 PIASy 的表达<sup>[63-65]</sup>。在肝癌细胞中, 低氧可以通过 HIF-1/2 $\alpha$  增加 SENP1 的表达, 反过来 SENP1 又能去除 HIF-1 $\alpha$  的 SUMO 化修饰使其稳定<sup>[66]</sup>。SENP2 是转录因子 NF- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B) 的直接靶基因<sup>[67]</sup>, 而 NF- $\kappa$ B 信号通路不仅能促进肿瘤微环境的炎症水平, 也参与肿瘤细胞的抗凋亡反应, 并且受到 SUMO 化修饰的精确调控<sup>[68]</sup>。NEMO (NF- $\kappa$ B essential modifier, 也称作 IKK $\gamma$ ) 是 IKK (inhibitor of NF- $\kappa$ B (I $\kappa$ B) kinase) 复合体中的一个亚基, DNA 损伤可以诱导 NEMO 的 SUMO 化修饰, 使其发生泛素化降解, 从而激活胞浆中 IKK, 促进 NF- $\kappa$ B 进入细胞核起始下游基因的转录, 包括 SENP2。另一方面, SENP2 可以特异性去除 NEMO 的 SUMO 化修饰, 由此便构成一条负反馈调节通路。

#### 3.2 SUMO化修饰与心血管疾病

近些年, 大量的研究显示, SUMO 化修饰与心



脏的发育、代谢和病变密切相关。一方面是因为诸多调控心脏发育的关键蛋白被证明能发生 SUMO 化修饰, 如 myocardin、GATA-binding protein (GATA)-4、Nkx2.5 (Nk2 homeobox 5)、MEF2 (myocyte enhancer factor-2) 和 TBX2/TBX5 (T-box transcription factors-2 and -5) 等<sup>[69-70]</sup>; 另一方面, 通过小鼠模型发现 SUMO 元件对心脏的发育是不可或缺的。*Senp2* 缺失的胚胎小鼠死于心脏发育不全<sup>[36]</sup>, 而在心脏特异性过表达 *Senp2* 也会造成心脏功能异常, 如心脏肥大 (hypertrophy) 和心肌症 (cardiomyopathy)<sup>[71]</sup>; 同样, 心脏特异性过表达 *Sumo2* 亦会导致新生幼鼠心脏功能缺陷<sup>[72]</sup>。这些结果都说明心脏发育依赖特定的 SUMO 化程度, 过高或过低的 SUMO 水平都会导致功能不全。正常代谢的心脏主要以脂肪酸为原料提供能量, 这一过程受到 PPAR (peroxisome proliferator-activator receptor) 的严密调控。PPAR 家族有 PPAR $\alpha$ 、PPAR $\beta$  和 PPAR $\gamma$  3 个成员, 心脏中主要表达 PPAR $\alpha$  和 PPAR $\beta$ <sup>[73]</sup>。值得关注的是, SUMO 化修饰对 PPARs 蛋白及其共调节因子都有重要的调控作用。尽管目前还没有在心脏中直接证明 SUMO 化修饰可以作用于 PPARs 的研究, 但这并不会让人忽略 PPARs 的 SUMO 化修饰在心脏功能上的潜在价值。已知 SUMO 化修饰抑制 PPAR $\alpha$  和 PPAR $\gamma$  的转录活性<sup>[74-75]</sup>, 在骨骼肌细胞中, SENP2 通过去除 PPAR $\beta$  和 PPAR $\gamma$  的 SUMO 化修饰促进脂肪酸氧化和 ATP 的产生<sup>[76]</sup>。PGC-1 $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor coactivator-1 $\alpha$ ) 共价结合 SUMO 后使其失去转录共激活因子的功能, 从而抑制线粒体的功能和生物合成<sup>[77]</sup>。SENP1 可以对 PGC-1 $\alpha$  去 SUMO 化修饰, 心脏过表达 SENP1 显著提高 PGC-1 $\alpha$  的功能<sup>[78]</sup>。此外, SUMO 化修饰还可以通过其他蛋白来间接调控 PPARs。SIRT1 (Sirtuin 1) 是 NAD<sup>+</sup> 依赖的去乙酰化酶, SIRT1 对 PPARs 和 PGC-1 $\alpha$  进行去乙酰化修饰可以促进它们的活性<sup>[79]</sup>, 而 SIRT1 本身的去乙酰化活性在其被 SUMO 化修饰后会显著增强<sup>[80]</sup>。AMPK (adenosine monophosphate-activated protein kinase) 正调控 PPARs 和 PGC-1 $\alpha$ , 从而增强线粒体的功能<sup>[81]</sup>。2013 年, Rubio 等<sup>[82]</sup> 研究发现, SUMO E3 连接酶 PIASy 可以介导 AMPK 发生 SUMO2 修饰, 抑制其泛素化降解, 也就增强了 AMPK 作用。Ca<sup>2+</sup> 浓度对心肌的收缩和舒张至关重要, SERCA2a (sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> ATPase 2a) 参与了细胞内 Ca<sup>2+</sup> 转运, 其活性也与心衰等疾病密切相关<sup>[83-84]</sup>。在 2011 年, Hajjar 课题组发现 SERCA2a

的 SUMO1 修饰能增强其结合 ATP 的亲合力以及 ATP 酶活性, 同时 SUMO1 修饰还抑制了 SERCA2a 的泛素化降解过程<sup>[85]</sup>。因此, 在之后的研究中, Hajjar 实验室通过小分子激活剂 N106 提高 SERCA2a 的 SUMO1 修饰, 有效改善了心衰小鼠的心室功能<sup>[86]</sup>。

## 4 展望

SUMO 化修饰已逐步成为细胞内重要蛋白质翻译后修饰之一。一些能改变细胞内 SUMO 化修饰的应激与疾病的发生发展有密切关系。了解这些应激引起蛋白质 SUMO 化修饰改变的机制将有助于寻找干预蛋白质 SUMO 化修饰进而影响疾病发生发展的策略与方法。比如, SUMO 化修饰 E1 和 E2 的小分子抑制剂已经在体外和体内模型中取得一些进展。E1 抑制剂漆树酸 (anacardic acid) 能够减轻小鼠白血病移植瘤模型的肿瘤负荷<sup>[87-88]</sup>。其他多酚类或黄酮类的 E1 抑制剂 (如银杏酚酸) 和 E2 抑制剂 (如 2-D08) 也在生化或细胞实验中初见成效<sup>[89-91]</sup>。但这些抑制剂存在着很大缺点, 即它们对底物没有特异选择性, 会影响细胞的正常生理活动, 有很大的副作用。因此, 探索蛋白质 SUMO 化修饰的精细调控机制, 并且基于这种精细调控机制来筛选作用的药物, 可能是推动蛋白质 SUMO 化修饰应用与疾病防治的一个关键之道。

## [参 考 文 献]

- [1] Bayer P, Arndt A, Metzger S, et al. Structure determination of the small ubiquitin-related modifier SUMO-1. *J Mol Biol*, 1998, 280: 275-86
- [2] Mossessova E, Lima CD. Ulp1-SUMO crystal structure and genetic analysis reveal conserved interactions and a regulatory element essential for cell growth in yeast. *Mol Cell*, 2000, 5: 865-76
- [3] Bernier-Villamor V, Sampson DA, Matunis MJ, et al. Structural basis for E2-mediated SUMO conjugation revealed by a complex between ubiquitin-conjugating enzyme Ubc9 and RanGAP1. *Cell*, 2002, 108: 345-56
- [4] Guo D, Li M, Zhang Y, et al. A functional variant of SUMO4, a new I $\kappa$ B  $\alpha$  modifier, is associated with type 1 diabetes. *Nat Genet*, 2004, 36: 837-41
- [5] Melchior F. SUMO--nonclassical ubiquitin. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2000, 16: 591-626
- [6] Rosas-Acosta G, Russell WK, Deyrieux A, et al. A universal strategy for proteomic studies of SUMO and other ubiquitin-like modifiers. *Mol Cell Proteomics*, 2005, 4: 56-72
- [7] Saitoh H, Hincley J. Functional heterogeneity of small ubiquitin-related protein modifiers SUMO-1 versus SUMO-2/3. *J Biol Chem*, 2000, 275: 6252-8

- [8] Vertegaal AC, Andersen JS, Ogg SC, et al. Distinct and overlapping sets of SUMO-1 and SUMO-2 target proteins revealed by quantitative proteomics. *Mol Cell Proteomics*, 2006, 5: 2298-310
- [9] Evdokimov E, Sharma P, Lockett SJ, et al. Loss of SUMO1 in mice affects RanGAP1 localization and formation of PML nuclear bodies, but is not lethal as it can be compensated by SUMO2 or SUMO3. *J Cell Sci*, 2008, 121: 4106-13
- [10] Qi Y, Wang J, Bomben VC, et al. Hyper-SUMOylation of the Kv7 potassium channel diminishes the M-current leading to seizures and sudden death. *Neuron*, 2014, 83: 1159-71
- [11] Zhang FP, Mikkonen L, Toppari J, et al. Sumo-1 function is dispensable in normal mouse development. *Mol Cell Biol*, 2008, 28: 5381-90
- [12] Yeh ET, Gong L, Kamitani T. Ubiquitin-like proteins: new wines in new bottles. *Gene*, 2000, 248: 1-14
- [13] Garvin AJ, Densham RM, Blair-Reid SA, et al. The deSUMOylase SENP7 promotes chromatin relaxation for homologous recombination DNA repair. *EMBO Rep*, 2013, 14: 975-83
- [14] Hang J, Dasso M. Association of the human SUMO-1 protease SENP2 with the nuclear pore. *J Biol Chem*, 2002, 277: 19961-6
- [15] Nishida T, Tanaka H, Yasuda H. A novel mammalian Smt3-specific isopeptidase 1 (SMT3IP1) localized in the nucleolus at interphase. *Eur J Biochem*, 2000, 267: 6423-7
- [16] Bailey D, O'Hare P. Characterization of the localization and proteolytic activity of the SUMO-specific protease, SENP1. *J Biol Chem*, 2004, 279: 692-703
- [17] Gong L, Millas S, Maul GG, et al. Differential regulation of sentrinized proteins by a novel sentrin-specific protease. *J Biol Chem*, 2000, 275: 3355-9
- [18] Li SJ, Hochstrasser M. The Ulp1 SUMO isopeptidase: distinct domains required for viability, nuclear envelope localization, and substrate specificity. *J Cell Biol*, 2003, 160: 1069-81
- [19] Zhang H, Saitoh H, Matunis MJ. Enzymes of the SUMO modification pathway localize to filaments of the nuclear pore complex. *Mol Cell Biol*, 2002, 22: 6498-508
- [20] Itahana Y, Yeh ET, Zhang Y. Nucleocytoplasmic shuttling modulates activity and ubiquitination-dependent turnover of SUMO-specific protease 2. *Mol Cell Biol*, 2006, 26: 4675-89
- [21] Gong L, Yeh ET. Characterization of a family of nucleolar SUMO-specific proteases with preference for SUMO-2 or SUMO-3. *J Biol Chem*, 2006, 281: 15869-77
- [22] Haindl M, Harasim T, Eick D, et al. The nucleolar SUMO-specific protease SENP3 reverses SUMO modification of nucleophosmin and is required for rRNA processing. *EMBO Rep*, 2008, 9: 273-9
- [23] Yun C, Wang Y, Mukhopadhyay D, et al. Nucleolar protein B23/nucleophosmin regulates the vertebrate SUMO pathway through SENP3 and SENP5 proteases. *J Cell Biol*, 2008, 183: 589-95
- [24] Zunino R, Braschi E, Xu L, et al. Translocation of SenP5 from the nucleoli to the mitochondria modulates DRP1-dependent fission during mitosis. *J Biol Chem*, 2009, 284: 17783-95
- [25] Zunino R, Schauss A, Rippstein P, et al. The SUMO protease SENP5 is required to maintain mitochondrial morphology and function. *J Cell Sci*, 2007, 120: 1178-88
- [26] Mukhopadhyay D, Ayaydin F, Kolli N, et al. SUSP1 antagonizes formation of highly SUMO2/3-conjugated species. *J Cell Biol*, 2006, 174: 939-49
- [27] Sharma P, Yamada S, Luaidi M, et al. Senp1 is essential for desumoylating Sumo1-modified proteins but dispensable for Sumo2 and Sumo3 deconjugation in the mouse embryo. *Cell Rep*, 2013, 3: 1640-50
- [28] Bekes M, Prudden J, Srikumar T, et al. The dynamics and mechanism of SUMO chain deconjugation by SUMO-specific proteases. *J Biol Chem*, 2011, 286: 10238-47
- [29] Mikolajczyk J, Drag M, Bekes M, et al. Small ubiquitin-related modifier (SUMO)-specific proteases: profiling the specificities and activities of human SENPs. *J Biol Chem*, 2007, 282: 26217-24
- [30] Reverter D, Lima CD. Structural basis for SENP2 protease interactions with SUMO precursors and conjugated substrates. *Nat Struct Mol Biol*, 2006, 13: 1060-8
- [31] Kolli N, Mikolajczyk J, Drag M, et al. Distribution and paralogue specificity of mammalian deSUMOylating enzymes. *Biochem J*, 2010, 430: 335-44
- [32] Drag M, Mikolajczyk J, Krishnakumar IM, et al. Activity profiling of human deSUMOylating enzymes (SENPs) with synthetic substrates suggests an unexpected specificity of two newly characterized members of the family. *Biochem J*, 2008, 409: 461-9
- [33] Lima CD, Reverter D. Structure of the human SENP7 catalytic domain and poly-SUMO deconjugation activities for SENP6 and SENP7. *J Biol Chem*, 2008, 283: 32045-55
- [34] Shen LN, Geoffroy MC, Jaffray EG, et al. Characterization of SENP7, a SUMO-2/3-specific isopeptidase. *Biochem J*, 2009, 421: 223-30
- [35] Cheng J, Kang X, Zhang S, et al. SUMO-specific protease 1 is essential for stabilization of HIF1 $\alpha$  during hypoxia. *Cell*, 2007, 131: 584-95
- [36] Kang X, Qi Y, Zuo Y, et al. SUMO-specific protease 2 is essential for suppression of polycomb group protein-mediated gene silencing during embryonic development. *Mol Cell*, 2010, 38: 191-201
- [37] Hendriks IA, Vertegaal AC. A comprehensive compilation of SUMO proteomics. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17: 581-95
- [38] Muller S, Matunis MJ, Dejean A. Conjugation with the ubiquitin-related modifier SUMO-1 regulates the partitioning of PML within the nucleus. *EMBO J*, 1998, 17: 61-70
- [39] Sternsdorf T, Jensen K, Will H. Evidence for covalent modification of the nuclear dot-associated proteins PML and Sp100 by PIC1/SUMO-1. *J Cell Biol*, 1997, 139: 1621-34
- [40] de Thé H, Pandolfi PP, Chen Z. Acute promyelocytic

- leukemia: a paradigm for oncoprotein-targeted cure. *Cancer Cell*, 2017, 32: 552-60
- [41] Dantuma NP, van Attikum H. Spatiotemporal regulation of posttranslational modifications in the DNA damage response. *EMBO J*, 2016, 35: 6-23
- [42] Jackson SP, Durocher D. Regulation of DNA damage responses by ubiquitin and SUMO. *Mol Cell*, 2013, 49: 795-807
- [43] Dou H, Huang C, Singh M, et al. Regulation of DNA repair through deSUMOylation and SUMOylation of replication protein A complex. *Mol Cell*, 2010, 39: 333-45
- [44] Gibbs-Seymour I, Oka Y, Rajendra E, et al. Ubiquitin-SUMO circuitry controls activated fanconi anemia ID complex dosage in response to DNA damage. *Mol Cell*, 2015, 57: 150-64
- [45] Morris JR, Boutell C, Keppler M, et al. The SUMO modification pathway is involved in the BRCA1 response to genotoxic stress. *Nature*, 2009, 462: 886-90
- [46] Pfander B, Moldovan GL, Sacher M, et al. SUMO-modified PCNA recruits Srs2 to prevent recombination during S phase. *Nature*, 2005, 436: 428-33
- [47] Wu CS, Ouyang J, Mori E, et al. SUMOylation of ATRIP potentiates DNA damage signaling by boosting multiple protein interactions in the ATR pathway. *Genes Dev*, 2014, 28: 1472-84
- [48] Rao HB, Qiao H, Bhatt SK, et al. A SUMO-ubiquitin relay recruits proteasomes to chromosome axes to regulate meiotic recombination. *Science*, 2017, 355: 403-7
- [49] Rodriguez A, Pangas SA. Regulation of germ cell function by SUMOylation. *Cell Tissue Res*, 2016, 363: 47-55
- [50] Wan J, Subramonian D, Zhang XD. SUMOylation in control of accurate chromosome segregation during mitosis. *Curr Protein Pept Sci*, 2012, 13: 467-81
- [51] Eifler K, Vertegaal AC. SUMOylation-mediated regulation of cell cycle progression and cancer. *Trends Biochem Sci*, 2015, 40: 779-93
- [52] Dawlaty MM, Malureanu L, Jeganathan KB, et al. Resolution of sister centromeres requires RanBP2-mediated SUMOylation of topoisomerase II $\alpha$ . *Cell*, 2008, 133: 103-15
- [53] Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15: 178-96
- [54] Mani SA, Guo W, Liao MJ, et al. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell*, 2008, 133: 704-15
- [55] Morrison CD, Parvani JG, Schiemann WP. The relevance of the TGF- $\beta$  paradox to EMT-MET programs. *Cancer Lett*, 2013, 341: 30-40
- [56] Kang JS, Saunier EF, Akhurst RJ, et al. The type I TGF- $\beta$  receptor is covalently modified and regulated by sumoylation. *Nat Cell Biol*, 2008, 10: 654-64
- [57] Imoto S, Sugiyama K, Muromoto R, et al. Regulation of transforming growth factor- $\beta$  signaling by protein inhibitor of activated STAT, PIASy through Smad3. *J Biol Chem*, 2003, 278: 34253-8
- [58] Netherton SJ, Bonni S. Suppression of TGF $\beta$ -induced epithelial-mesenchymal transition like phenotype by a PIAS1 regulated sumoylation pathway in NMuMG epithelial cells. *PLoS One*, 2010, 5: e13971
- [59] Long J, Zuo D, Park M. Pc2-mediated sumoylation of Smad-interacting protein 1 attenuates transcriptional repression of E-cadherin. *J Biol Chem*, 2005, 280: 35477-89
- [60] Li J, Xu Y, Long XD, et al. Cbx4 governs HIF-1 $\alpha$  to potentiate angiogenesis of hepatocellular carcinoma by its SUMO E3 ligase activity. *Cancer Cell*, 2014, 25: 118-31
- [61] Han Y, Huang C, Sun X, et al. SENP3-mediated deconjugation of SUMO2/3 from promyelocytic leukemia is correlated with accelerated cell proliferation under mild oxidative stress. *J Biol Chem*, 2010, 285: 12906-15
- [62] Pinto MP, Carvalho AF, Grou CP, et al. Heat shock induces a massive but differential inactivation of SUMO-specific proteases. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1823: 1958-66
- [63] Comerford KM, Leonard MO, Karhausen J, et al. Small ubiquitin-related modifier-1 modification mediates resolution of CREB-dependent responses to hypoxia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 986-91
- [64] Sun L, Li H, Chen J, et al. PIASy mediates hypoxia-induced SIRT1 transcriptional repression and epithelial-to-mesenchymal transition in ovarian cancer cells. *J Cell Sci*, 2013, 126: 3939-47
- [65] Shao R, Zhang FP, Tian F, et al. Increase of SUMO-1 expression in response to hypoxia: direct interaction with HIF-1 $\alpha$  in adult mouse brain and heart *in vivo*. *FEBS Lett*, 2004, 569: 293-300
- [66] Cui CP, Wong CC, Kai AK, et al. SENP1 promotes hypoxia-induced cancer stemness by HIF-1 $\alpha$  deSUMOylation and SENP1/HIF-1 $\alpha$  positive feedback loop. *Gut*, 2017, 66: 2149-59
- [67] Lee MH, Mabb AM, Gill GB, et al. NF- $\kappa$ B induction of the SUMO protease SENP2: a negative feedback loop to attenuate cell survival response to genotoxic stress. *Mol Cell*, 2011, 43: 180-91
- [68] Huang TT, Wuerzberger-Davis SM, Wu ZH, et al. Sequential modification of NEMO/IKK $\gamma$  by SUMO-1 and ubiquitin mediates NF- $\kappa$ B activation by genotoxic stress. *Cell*, 2003, 115: 565-76
- [69] Wang J, Schwartz RJ. Sumoylation and regulation of cardiac gene expression. *Circ Res*, 2010, 107: 19-29
- [70] Beketaev I, Kim EY, Zhang Y, et al. Potentiation of Tbx5-mediated transactivation by SUMO conjugation and protein inhibitor of activated STAT 1 (PIAS1). *Int J Biochem Cell Biol*, 2014, 50: 82-92
- [71] Kim EY, Chen L, Ma Y, et al. Enhanced desumoylation in murine hearts by overexpressed SENP2 leads to congenital heart defects and cardiac dysfunction. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 52: 638-49
- [72] Kim EY, Zhang Y, Ye B, et al. Involvement of activated SUMO-2 conjugation in cardiomyopathy. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852: 1388-99
- [73] Neels JG, Grimaldi PA. Physiological functions of peroxisome proliferator-activated receptor  $\beta$ . *Physiol Rev*,

- 2014, 94: 795-858
- [74] Wadosky KM, Willis MS. The story so far: post-translational regulation of peroxisome proliferator-activated receptors by ubiquitination and SUMOylation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012, 302: H515-26
- [75] Harmon GS, Lam MT, Glass CK. PPARs and lipid ligands in inflammation and metabolism. *Chem Rev*, 2011, 111: 6321-40
- [76] Koo YD, Choi JW, Kim M, et al. SUMO-specific protease 2 (SEN2) is an important regulator of fatty acid metabolism in skeletal muscle. *Diabetes*, 2015, 64: 2420-31
- [77] Rytinki MM, Palvimo JJ. SUMOylation attenuates the function of PGC-1 $\alpha$ . *J Biol Chem*, 2009, 284: 26184-93
- [78] Cai R, Gu J, Sun H, et al. Induction of SENP1 in myocardium contributes to abnormalities of mitochondria and cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 79: 115-22
- [79] Planavila A, Iglesias R, Giralt M, et al. Sirt1 acts in association with PPAR $\alpha$  to protect the heart from hypertrophy, metabolic dysregulation, and inflammation. *Cardiovasc Res*, 2011, 90: 276-84
- [80] Yang Y, Fu W, Chen J, et al. SIRT1 sumoylation regulates its deacetylase activity and cellular response to genotoxic stress. *Nat Cell Biol*, 2007, 9: 1253-62
- [81] Zaha VG, Young LH. AMP-activated protein kinase regulation and biological actions in the heart. *Circ Res*, 2012, 111: 800-14
- [82] Rubio T, Vernia S, Sanz P. Sumoylation of AMPK $\beta$ 2 subunit enhances AMP-activated protein kinase activity. *Mol Biol Cell*, 2013, 24: 1801-11, S1-4
- [83] ter Keurs HE. The interaction of Ca<sup>2+</sup> with sarcomeric proteins: role in function and dysfunction of the heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012, 302: H38-50
- [84] Kranias EG, Hajjar RJ. Modulation of cardiac contractility by the phospholamban/SERCA2a regulatome. *Circ Res*, 2012, 110: 1646-60
- [85] Kho C, Lee A, Jeong D, et al. SUMO1-dependent modulation of SERCA2a in heart failure. *Nature*, 2011, 477: 601-5
- [86] Kho C, Lee A, Jeong D, et al. Small-molecule activation of SERCA2a SUMOylation for the treatment of heart failure. *Nat Commun*, 2015, 6: 7229
- [87] Bossis G, Sarry JE, Kifagi C, et al. The ROS/SUMO axis contributes to the response of acute myeloid leukemia cells to chemotherapeutic drugs. *Cell Rep*, 2014, 7: 1815-23
- [88] Fukuda I, Ito A, Hirai G, et al. Ginkgolic acid inhibits protein SUMOylation by blocking formation of the E1-SUMO intermediate. *Chem Biol*, 2009, 16: 133-40
- [89] Hirohama M, Kumar A, Fukuda I, et al. Spectomycin B1 as a novel SUMOylation inhibitor that directly binds to SUMO E2. *ACS Chem Biol*, 2013, 8: 2635-42
- [90] Fukuda I, Ito A, Uramoto M, et al. Kerriamycin B inhibits protein SUMOylation. *J Antibiot (Tokyo)*, 2009, 62: 221-4
- [91] Kim YS, Nagy K, Keyser S, et al. An electrophoretic mobility shift assay identifies a mechanistically unique inhibitor of protein sumoylation. *Chem Biol*, 2013, 20: 604-13