

DOI: 10.13376/j.cbls/2019082

文章编号: 1004-0374(2019)07-0678-08

SUMO化修饰与细胞迁移和侵袭

周盼, 陈幸, 曾辰, 周剑峰, 王高翔*

(华中科技大学同济医学院附属同济医院血液内科, 武汉 430030)

摘要: 小泛素样修饰蛋白 (small ubiquitin-related modifier, SUMO) 是一种新发现的泛素样分子, 通过共价结合的方式, 可逆性修饰靶蛋白, 参与其翻译后修饰, 调节包括靶蛋白稳定性、亚细胞定位及其功能在内的多种生物学行为。近年研究表明, SUMO 化修饰的异常与诸多病理生理过程相关, 尤其是肿瘤的发生发展。该文综述了 SUMO 化修饰在非肿瘤和肿瘤细胞迁移和侵袭中的影响和作用机制, 可能为相关疾病的治疗提供新的思路。

关键词: SUMO 化修饰; 肿瘤; 迁移; 进展

中图分类号: Q51: R737.31 **文献标志码:** A

Sumoylation and its role in cell migration and invasion

ZHOU Pan, CHEN Xing, ZENG Chen, ZHOU Jian-Feng, WANG Gao-Xiang*

(Department of Hematology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

Abstract: Small ubiquitin-like modifier (SUMO) is a new kind of posttranslational modifiers that conjugated to the lysine residues of proteins substrates in a reversible covalent manner. It plays a pivotal role in regulation of many biological behaviors of cells, including protein stability, subcellular location and its functions. Many recent researches demonstrate that dysregulation of sumoylation contributes to many pathophysiological processes, especially in the initiation and progression of cancer. In this review, we briefly outline the sumoylation system and summarize its role in migration as well as invasion both in tumor and non-tumor cells and provide new direction to treat the related diseases.

Key words: sumoylation; tumor; migration; progression

1 SUMO化修饰系统

1.1 SUMO

小泛素相关修饰物 (small ubiquitin-related modifier, SUMO) 是一类存在于真核生物内高度保守, 大小约为 12 kD 的蛋白质分子。目前哺乳动物中有 4 种亚型: SUMO1、SUMO2、SUMO3、SUMO4, 其中 SUMO2 和 SUMO3 序列约 97% 同源, 通常写成 SUMO2/3^[1]。SUMO1 主要参与生理状态下靶蛋白的修饰; 而 SUMO2/3 主要参与应激情况下靶蛋白的修饰; SUMO4 是近些年发现的 SUMO2/3 类似分子, 约有 87% 同源性, 目前研究尚少^[2-3]。

1.2 SUMO化修饰过程

SUMO 化修饰过程与泛素化修饰极其类似, 是

通过一系列 ATP 依赖性酶促级联反应, 经活化酶 E1、结合酶 E2 和连接酶 E3 的催化, 将 SUMO 结合到靶蛋白的 ψ KXE 序列上。 ψ KXE 是存在于底物蛋白中与 SUMO 结合的共有保守基序 (ψ 代表疏水氨基酸; X 代表任意氨基酸; K 代表 SUMO 共价结合的赖氨酸位点)。具体过程分为: 成熟——原始 SUMO 前体分子在 SUMO 特异性蛋白酶 (SENPs) 作用下, C 末端序列水解, 暴露出双甘氨酸残基后, 转变为成熟的 SUMO; 活化——哺乳动物中 E1 由 SAE1 和 SAE2 两个亚基组成, 消耗 ATP 使成熟的

收稿日期: 2019-01-14; 修回日期: 2019-02-26

基金项目: 国家自然科学基金重点资助项目(81630006)

*通信作者: E-mail: gxwtjxy@126.com

SUMO 进一步激活; 结合——激活的 SUMO 被转移至 Ubc9 (唯一的结合酶 E2) 的半胱氨酸活化区; 连接——连接酶 E3 介导 Ubc9 和靶蛋白连接, 促进 SUMO 化。连接酶 E3 主要包括: PIAS 家族 (protein inhibitor of activated STAT, 主要包括 PIAS1~4 和 NSE2)、RanBP2 (ran binding protein 2)、CBX4 (chromobox 4) 和 TRIM (tripartite motif)。去 SUMO 化是在 SENPs 的作用下, SUMO 分子的甘氨酸与靶蛋白的赖氨酸残基解离。哺乳动物中 SENPs 主要包括 SENP1~3 和 SENP5~7, 其中 SENP1~2 具有 C 末端水解活性, 对 SUMO1/2/3 均发挥作用, 而 SENP3 和 SENP5~7 只解离 SUMO2/3 [2,4]。

SUMO 化修饰是一个动态平衡, 平衡打破后, 将导致一些列良恶性疾病的发生发展。其中, SUMO 化修饰可通过修饰癌蛋白、DNA 损伤修复、促生长、耐药和转移参与肿瘤的发生发展; 而 SENPs 则可以通过去 SUMO 化修饰调控肿瘤细胞周期、衰老, 肿瘤血管形成, 侵袭转移等 [5]。本文针对 SUMO 化异常对细胞迁移浸润的作用进行综述。

2 SUMO化修饰在细胞迁移侵袭中的作用

2.1 SUMO化修饰在非肿瘤细胞迁移侵袭中的作用

研究表明, SUMO 化修饰可通过不同机制, 影响不同种类非肿瘤细胞的迁移和侵袭能力 (表 1)。

2.1.1 SUMO与成纤维滑膜细胞

类风湿关节炎 (RA) 是一种慢性炎症性关节病, 成纤维样滑膜细胞 (FLSs) 表现出肿瘤侵袭样表型, 造成对软骨和骨的破坏, 是 RA 关节病变的病理基础。研究表明, FLSs 中 SUMO1、PIAS3 表达明显升高, 促进 Rac1 发生 SUMO 化修饰, 激活下游 PAK1 和 JNK, 导致金属蛋白酶家族 MMP1、MMP3、MMP9 等表达增高, 从而加速 FLSs 的迁移和浸润 [6-7]。另外, Li 等 [8] 利用小鼠胶原诱导关节炎 (CIA) 在体模型及体外实验表明: RA 中 Ubc9 表达升高, 促 FLSs 分泌 VEGF-A、MMP-3、MMP-9, 加速其

增殖迁移。

2.1.2 SUMO与伤口角化细胞

创伤修复中伤口上皮形成是角化细胞迁移、增殖和分化等一系列生物学事件的结果, 其中角化细胞的迁移最为重要。NDR1 激酶能促进泛素连接酶 E3 介导的 MEK 激酶 (MEKK1/2) 泛素化降解, 抑制 ERK 通路活化, 参与细胞周期、凋亡及肿瘤发生。NDR1 K465 位点 SUMO 化后, 与 MEKK1/2 的结合能力下降, 削弱了 NDR1 对 MAPK 激酶 P38/ERK 的活化抑制作用, 促进角化细胞的运动。在给予低水平激光照射 (LLL) 治疗创口时, 角化细胞的 SENP2 表达下调, NDR1 SUMO 化增加, 使角化细胞迁移增加, 促伤口愈合 [9], 为运用 LLL 治疗创伤, 特别是传统疗效不佳的创口, 提供强有力的证据。

2.1.3 SUMO与间充质干细胞

间充质干细胞 (MSCs) 是一种多能干细胞, 在缺氧条件或过表达缺氧诱导因子 1 (HIF-1 α) 后, 可影响细胞增殖、黏附、迁移等多种功能, 提高 MSCs 治疗疾病的潜力。Ciria 等 [10] 发现, 过表达 HIF-1 α , MSCs 内 Notch1 胞内结构域 (NICD) SUMO 化增高, 促 Notch 通路激活, 增强 MSCs 的增殖和迁移, 并且这种表型可被 SUMO 化抑制剂 (AA) 所抑制。

2.1.4 SUMO与血管内皮细胞

SUMO 化可通过影响内皮细胞功能和细胞骨架蛋白而影响内皮细胞的迁移。在猪主动脉内皮细胞 (PAECs) 中过表达 SUMO1 可呈现表达剂量依赖性的促细胞增殖、迁移和血管形成。SUMO1 转基因小鼠具有更高的血管新生能力 [11]。在血管内皮细胞 (EC) 中, 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 活化蛋白激酶 2 (MK2) 的 Lys339 位点可发生 SUMO 化修饰, SUMO 缺陷型突变后 MK2 激酶活性升高, 可通过肌动蛋白丝重构加强 TNF- α 介导的 EC 细胞迁移 [12]。

2.2 SUMO化修饰在肿瘤细胞迁移侵袭中的作用

SUMO 化修饰还调控上皮间质细胞转化 (EMT)、肿瘤细胞黏着斑 (focal adhesions, FA) 形成等重要过

表1 SUMO化修饰在非肿瘤细胞迁移侵袭中的作用

SUMO化酶/靶蛋白	细胞类型	SUMO化作用机制	迁移/侵袭
Rac1	成纤维滑膜细胞	Rac1 SUMO \uparrow , PAK1和JNK激活	促进
Ubc9	成纤维滑膜细胞	促进VEGF-A、MMP-3/9分泌	促进
NDR1	伤口角化细胞	NDR1 SUMO化 \uparrow , 与MEKK1/2结合力 \downarrow , P38/ERK活化受抑 \downarrow	促进
NICD	间充质干细胞	NICD SUMO化 \uparrow , NOTCH通路 \uparrow	促进
MK2	血管内皮细胞	MK SUMO化 \downarrow , MK2活性 \uparrow	抑制

程, 参与肿瘤细胞的迁移侵袭。

2.2.1 SUMO与EMT在促肿瘤迁移侵袭中的作用

肿瘤细胞迁移侵袭是癌症进展的重要标志, EMT可促进这一过程。参与EMT的转录分子(EMT-TFs)主要包括: Snail/Snail、Snai2/Slug、ZEB1、ZEB2/SIP1、FOXM、Twist等。EMT-TFs可抑制上皮细胞特异性基因, 如E-钙黏着蛋白(cadherin)、claudins和细胞角蛋白(cytokeratin)的表达, 促进间质标志性分子N-钙黏着蛋白、纤连蛋白(fibronectin)和MMPs表达。近些年大量研究表明, SUMO化修饰参与肿瘤进展中EMT过程^[5,13](表2)。

2.2.1.1 通过TGFβ与TGFβR受体通路

TGFβ是一个多效性细胞因子。肿瘤早期阶段具抑癌作用, 进展期TGFβ/Smad4信号通路又可促进肿瘤浸润和转移。经典的TGFβ信号通路是: TGFβ与II型受体(TβRII)结合, 募集并磷酸化I型受体(TβRI), 促进Smad2/3磷酸化, 磷酸化的Smad2/3与Smad4形成复合物, 导致Smad复合物核易位。核中, Smad复合物与DNA结合, 招募转录共激活因子p300/CBP诱导TGFβ靶基因表达^[14]。

Smad4 K113和K159是主要的SUMO化修饰位点, SUMO化修饰对TGFβ/Smad4的作用因细胞而异。乳腺癌细胞中, SUMO缺陷型突变导致Smad4去SUMO化, 可增强Smad4介导的TGFβ转录活性^[15]。Zhang等^[16]对前列腺癌细胞研究发现, SENP1可通过介导Smad4去SUMO化, 导致Smad4

蛋白水平下调, 从而使得E-钙黏着蛋白表达降低和波形蛋白E(vimentin E)表达升高, 促进EMT。Chang等^[17]对乳腺癌的研究发现, SENP2使得Smad4去SUMO化, 减少因SUMO化介导的Smad靶基因转录受抑, 促进EMT基因(MMP9、Snail、Slug)表达, 增强TGFβ介导的细胞迁移和微球形成。与上述结论相反, Lin等^[18]提出: 过表达SUMO1、Ubc9, 上调Smad4 SUMO化, 可增强蛋白质稳定性, 从而上调TGFβ诱导的靶基因的转录活性。另外, Ohshima和Shimotohno^[19]还报道了PIAS1 E3酶功能缺失, 会减弱Smad4的SUMO化而抑制TGFβ信号。

在TGFβ信号诱导的EMT中, 除了通过Smad的SUMO化状态发挥作用外, TβRI的SUMO化修饰也扮演了重要角色。Kang等^[20]报道, TβRI SUMO化的缺失会削弱TGFβ对Ras转化的成纤维细胞侵袭转移能力的促进作用。Tan等^[21]在膀胱癌, 尤其是在转移性膀胱癌中发现, SENP2低表达患者具有更恶的表型和更差的预后。SENP2使TβRI发生去SUMO化而抑制EMT, 下调SENP2后E-钙黏蛋白表达下降, N-钙黏蛋白和纤连蛋白表达升高, 促进EMT; 但Cashman等^[22]在乳腺癌中的研究表明, SENP5低表达与乳腺癌患者预后良好相关。乳腺癌细胞中沉默SENP5后, TβRI的去SUMO化下降, TβRI的蛋白质水平降低, 导致MMP9表达下降, 迁移和侵袭能力减弱。

表2 SUMO化修饰在EMT介导的肿瘤细胞迁移侵袭中的作用

SUMO化酶/靶蛋白	细胞类型	SUMO化作用机制	EMT/迁移
TGFβ/TGFβR/Smad4通路			
PIAS1/Smad4	乳腺癌/肝癌	Smad4 SUMO化↑, TGFβ转录活性↑	促进
SUMO1/UBC9	宫颈癌	Smad4 SUMO化↑, 蛋白质稳定性↑, TGFβ靶基因转录↑	未提及
SENP2	乳腺癌	Smad4 SUMO化↓, 靶基因转录↑	促进
SENP1	前列腺癌	Smad4 SUMO化↓, 蛋白质水平↓	促进
SENP2	膀胱癌	TβRI SUMO化↓	抑制
SENP5	乳腺癌	TβRI SUMO↓, TβRI蛋白↑, MMP9表达↑	促进
SNIP1	乳腺癌/肺癌	SNIP1 SUMO化↑, TGFβ靶基因表达↑	促进
HIF1α通路			
CBX4	肝癌	HIF1α SUMO化↑, VEGF表达↑	促进
PIASγ	肾癌	VHL SUMO1↑, HIF1α水解↓, 转录活性↑, VEGF表达↑	促进
SENP1	前列腺癌	HIF1α SUMO化↓, HIF1α稳定性↑, MMP2、MMP9表达↑	促进
MITF	黑色素瘤/肾癌	Mi-E318K SUMO化水平↓, HIF1α表达↑	促进
其他			
PIASγ	肺癌	HIC1 SUMO化↑, SIRT1转录↓	促进
SENP3	胃癌	FOXC2 SUMO化↓, 转录活性↑	促进
IQGAP1	结直肠癌	IQGAP1 SUMO化↑, 稳定性↑, ERK/MEK/AKT活化	促进

此外, Smad 核相互作用蛋白 1 (SNIP1) 是 TGF β 的抑制子, Liu 等^[14]发现, SNIP1 可在 K5、K30、K108 位点发生 SUMO 化修饰, SNIP1 SUMO 化后, 干扰 Smad 复合物形成的作用减弱, 导致 TGF β 靶基因 (PAI-1、MMP2) 表达增加, 可促进 TGF β 信号介导的细胞迁移和浸润。

2.2.1.2 通过 HIF1 α 信号通路

缺氧几乎是所有实体肿瘤微环境的共同特征, 在肿瘤的发生、发展、复发和转移过程中发挥至关重要的作用。转录因子 HIF1 α 通过调节多个靶基因的表达帮助肿瘤细胞在缺氧条件下适应生存^[23]。

首先, SUMO 化修饰可通过直接作用于 HIF1 α 调控 EMT。缺氧条件下, 肝癌细胞中 CBX4 可增强 HIF1 α K391、K477 的 SUMO 化, 促进 VEGF 表达, 诱导血管生成, 增强癌细胞的体内外迁移^[24]。但在前列腺癌中, SENP1 导致 HIF1 α 去 SUMO 化, HIF1 α 的稳定性增强, 从而上调 MMP2 和 MMP9 表达, 促进肿瘤远处转移^[25]。

其次, SUMO 化分子可作用于其他靶蛋白间接调控 HIF1 α 。缺氧情况下, 肾癌细胞系 786-O 的 PIAS γ 表达上调, 促进泛素连接酶 VHL 发生 SUMO1 化, 诱导 VHL 寡聚, 降低 HIF1 α 的水解, 增强 HIF1 α 的转录活性, 促进 VEGF 表达, 诱导血管生成和细胞迁移^[26]。另外, 促癌基因 MITF 的功能获得性突变体 Mi-E318K 其 SUMO 化水平下降后, MITF 和 HIF1 α 启动子的结合能力增加, 可上调 HIF1 α 的表达, 增强黑色素瘤细胞和肾癌细胞的迁移和侵袭能力^[27]。

2.2.1.3 其他

除上述机制外, 还有很多研究报道了 SUMO 化修饰与 EMT 的关系。例如, Sun 等^[28]发现, 晚期转移性肺癌患者 SIRT1 表达下降伴 PIAS γ 升高。进一步研究揭示, 缺氧条件下 PIAS γ 能促进 HIC1 SUMO 化, 进而阻遏 SIRT1 的转录, 促进肺癌细胞的 EMT, 增强肺癌细胞迁移能力。FOXC2 是新近加入的诱导 EMT 的转录分子。对胃癌的研究发现: SENP3 可导致 FOXC2 K214 位点去 SUMO2/3 化,

诱导 FOXC2 靶基因 N-钙黏蛋白的表达, 促进胃癌 EMT 过程^[29]。IQGAP1 是一种保守的多功能蛋白质, 在结直肠癌中发现: 预后不良相关蛋白 IQGAP1 高表达, 其机制是 IQGAP1 的 SUMO 化增加, 抑制泛素化降解, 增加蛋白质稳定性, 继而激活 ERK、MEK、AKT 磷酸化, 促进肿瘤细胞的迁移^[30]。另外, 致癌突变体 K-Ras^{V12} 的 SUMO 化缺陷突变体 (K-Ras^{V12/R42}) 可降低胰腺癌细胞系中 K-Ras 与 c-Raf 的结合, 下调 Snail 和 claudin-1 的表达, 抑制 K-Ras^{V12} 的促肿瘤细胞的迁移作用^[31]。

2.2.2 SUMO与FA在促肿瘤迁移侵袭中的作用

FA 是一组含整合素的多蛋白结构, 通过肌动蛋白骨架将跨膜整合素分子与细胞外基质 (ECM) 连接起来, 产生黏附支点, 介导肿瘤细胞迁移的重要结构。主要包括黏着斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK)、talin、vinculin、paxillin 和 zyxin^[32] (表 3)。

其中, FAK 在整合素依赖的细胞运动中具有重要作用。自身磷酸化是 FAK 活化并激活下游包括 SRC 等通路的重要步骤。SRC 是一种非受体蛋白酪氨酸激酶, FAK-SRC 信号活化对细胞迁移、侵袭和血管生成至关重要^[33]。Kadare 等^[34]研究发现, 小鼠成纤维细胞中 FAK 可与 PIAS1 相互作用, 促进 FAK K152 发生 SUMO1 化而加强自身磷酸化, 但该研究显示 FAK 的 SUMO 化修饰可能与细胞黏附无关。PYK2 是 FAK 家族中的一员, 也可发生 PIAS1 依赖的 SUMO1 修饰, 促进 PYK2 自身磷酸化并募集 SRC 激酶, 激活下游信号分子 paxillin 并磷酸化 ERK1/2 促进细胞迁移^[33]。值得一提的是, 2017 年, Wang 等^[35]发现, SRC 也是 SUMO 的底物, SENP1 能够阻遏 SRC 的 SUMO 化修饰, 且 K318 位点 SUMO1 化后会干扰 FAK Y925 的磷酸化。前列腺癌细胞 DU145 的 SRC SUMO 化缺陷突变体在细胞迁移和体内成瘤中均表现出更强的恶性行为。

另外, talin 作为 FA 的关键组分, 介导 FA 中整合素与肌动蛋白丝的连接, 形成细胞向前运动的牵引黏附点。Talin 也可被 SUMO 化修饰, SUMO 抑制剂 GA 或 siUbc9 可抑制乳腺癌细胞 talin SUMO

表3 SUMO化修饰在FA介导的肿瘤细胞迁移侵袭中的作用

SUMO化酶/靶蛋白	细胞类型	SUMO化作用机制	迁移/侵袭
PIAS1/PYK2	乳腺癌	PYK2 SUMO1 \uparrow , 自身磷酸化 \uparrow , 募集SRC激酶, paxillin磷酸化 \uparrow	促进
SENP1/SRC	前列腺癌	SRC SUMO \downarrow , FAK磷酸化 \uparrow	促进
Talin	乳腺癌	Talin SUMO \downarrow , FA的数目、大小 \uparrow , 细胞迁移速度 \downarrow	抑制
Calpain	COS-1	Calpain-2 SUMO \downarrow , 活性降低 \downarrow	抑制

化水平, 增加 FA 的数目、大小, 降低细胞向前迁移速度^[32]。

细胞迁移是多步骤的序贯过程, FA 形成后, 还需细胞尾部 FA 解体, 尾部牵缩, 才能最终实现肿瘤细胞的远处浸润迁移。Calpain 家族蛋白酶包括 calpain-1 和 calpain-2, 可通过作用于 FAK、filamin A、talin 等底物, 裂解 FA 促进细胞迁移过程。Calpain-2 SUMO 化缺陷突变体可显著降低 calpain-2 活性, 抑制 calpain-2 介导的细胞浸润迁移作用^[36]。

2.2.3 SUMO 促肿瘤迁移侵袭的其他机制

肿瘤细胞与正常细胞相比, 多种促生长迁移的信号通路被异常激活。其中, NF- κ B、PI3K-AKT、Rho GTPases 等通路都受到 SUMO 化修饰的精准调控 (表 4)。

2.2.3.1 NF- κ B 通路

SUMO 化修饰在不同肿瘤中可通过不同机制调节 NF- κ B 通路, 影响肿瘤的增殖和转移。

p65 是 NF- κ B 的重要亚单位。在肝细胞癌 (HCC) 的研究中, Liu 等^[37] 发现, p65 SUMO 化修饰的不同类型对肿瘤增殖迁移的影响并不一样。他们指出在 HCC 患者肿瘤组织的细胞核中 SUMO1 的表达明显升高, 可上调 p65 的 SUMO1 化导致 p65 核易位, 激活 NF- κ B 通路, 促进肝癌细胞的增殖和迁移进展。

而 HCC 肿瘤细胞胞浆中 SUMO2/3 相对于癌旁正常组织明显降低, 在 HCC 中过表达 SUMO2/3 会导致细胞增殖抑制, 但不影响其迁移能力^[38]。可能是由于细胞浆中 p65 入核受阻, 同时, 升高的 SUMO2/3 化 p65 会引发细胞核内 p65 转录抑制子的募集, 抑制 NF- κ B 通路的活性^[39-40]。

Chen 等^[41] 在对乳腺癌的研究中发现: SUMO 化分子可修饰靶蛋白 β 连环蛋白 (β -catenin) K870 位点, 促进 β 连环蛋白与 I κ B α 结合, 上调 I κ B α 表达, 抑制 NF- κ B 通路, 导致肿瘤细胞的生长和迁移受抑。Hamdoun 和 Effertth^[42] 证实, SUMO 化抑制剂 GA, 在无细胞毒性剂量下, 可促进 NEMO (NF- κ B essential modulator) 去 SUMO 化, 抑制 I κ B α 的降解, 降低 NF- κ B 活性, 导致转移相关基因 uPA、PAI1、CXCR4 和 MMP9 的表达下降, 抑制乳腺癌细胞的迁移。

此外, NEMO 的 SUMO 化状态还影响胶质母细胞瘤 (GBM) 的进展和对放疗的敏感性。Xu 等^[43] 研究发现, 放疗诱导 DNA 损伤时, GBM 细胞 NEMO 的 SUMO 化增加, 可激活 NF- κ B 导致细胞生存和浸润能力增强, 表现出对放疗抵抗。

2.2.3.2 PI3K-AKT 通路

PI3Ks 由 p110 催化亚基和 p85 调控亚基组成,

表4 SUMO化修饰在肿瘤细胞迁移侵袭中的其他机制

SUMO化酶/靶蛋白	细胞类型	SUMO化作用机制	迁移/浸润
NF- κ B通路			
p65/SUMO1	肝癌	p65 SUMO1 \uparrow , 核易位 \uparrow , NF- κ B通路 \uparrow	促进
p65/SUMO2/3	肝癌	p65 SUMO2/3 \uparrow , 核内p65转录抑制子募集 \uparrow , NF- κ B通路 \downarrow	不影响
β -catenin	乳腺癌	β -catenin SUMO \uparrow , I κ B α \uparrow , NF- κ B通路 \downarrow	抑制
NEMO	乳腺癌	NEMO SUMO \downarrow , NF- κ B活性 \downarrow	抑制
	胶质母细胞瘤	放疗后NEMO SUMO \uparrow	促进
PI3K-AKT通路			
p85 β	人胚肾	p85 β SUMO \uparrow , p85磷酸化 \downarrow , PI3K通路 \downarrow	抑制
p85 α	人胚肾	p85 α (KS459del) SUMO \downarrow , p85磷酸化 \uparrow , PI3K通路 \uparrow	促进
AKT	肺癌	AKT SUMO \downarrow , 激酶活性 \downarrow	抑制
Rho GTPases通路			
PIAS3/Rac1	成纤维	Rac1 SUMO-1 \uparrow , 细胞伪足形成 \uparrow	促进
RhoGDI α	结肠癌	RhoGDI α SUMO \uparrow , Rho GTPases活性 \downarrow , 调节肌动蛋白聚合 \downarrow	抑制
其他			
Ubc9/Cx43	骨肉瘤	Ubc9 \downarrow , Cx43 SUMO \downarrow	抑制
SENP2/TBL1/TBLR1	膀胱癌	TBL1/TBLR1 SUMO \downarrow , β -catenin核易位 \downarrow	抑制
S100A4	胆管癌	S100A4 SUMO \downarrow , 核易位 \downarrow	抑制
DCGR8	前列腺癌	DCGR8 SUMO \uparrow , 细胞迁移 \uparrow	促进
KHSRP	前列腺癌	KHSRP SUMO1 \uparrow , 胞核胞浆易位 \uparrow , TL-G-Rich miRNAs合成 \downarrow	促进
hADA3	宫颈癌	hADA3 SUMO化 \uparrow , 蛋白质稳定性 \downarrow	促进

PI3K 参与细胞生长、增殖和迁移等多种过程。研究发现, p85 α 和 p85 β 均可发生 SUMO1、SUMO2 化^[44]。其中, p85 β SUMO 化修饰位点主要是 K535 和 K592, SUMO 化修饰后会抑制 p85 的磷酸化。p85 β SUMO 化缺陷突变体的 PI3K 通路被激活, 促进细胞迁移和转化。而致癌突变体 p85 α (KS459del) 与野生型相比, 其发生 SUMO 化修饰的程度降低, 与 p85 β SUMO 化缺陷突变体一致, 促进 p85 磷酸化。

原癌基因 AKT 在细胞增殖和肿瘤发展中具有重要作用, AKT 的激活受磷酸化、泛素化、乙酰化和 SUMO 化多种翻译后修饰的调控。AKT 的 3 种亚型均可发生 SUMO 化。K276、K301 是主要修饰位点。K276R 或 E278A 突变降低 AKT SUMO 化, 并完全遏制其激酶活性, 抑制细胞迁移。更有趣的是, 与野生型相比, 癌症来源的 E17K 突变可发生更显著的 SUMO 化修饰, 具有更强地介导细胞增殖、迁移和肿瘤发生的能力^[45-46]。

2.2.3.3 Rho GTPases和RhoGDI α 通路

Rho GTPases 已被证实是调控细胞迁移的关键因素, Rho GTPases 主要包括 RhoA、Rac1 和 Cdc42。Castillo-Liuvia 等^[47]发现, 肝细胞生长因子 (HGF) 信号激活下, Rac1 与 SUMO-1 结合, PIAS3 可增强 Rac1 的 SUMO 化修饰, 刺激细胞伪足形成、迁移和侵袭。而 RhoGDI 可与 Rho GTPases 结合, 使它们处于失活状态, 从而影响肌动蛋白丝聚合和细胞运动。2017 年, Xie 等^[48]研究发现, RhoGDI α 也可被 SUMO 化, SUMO 化的 RhoGDI α 与 Rho GTPases 亲和力增加, Rho GTPases 活性受到抑制, 最终负性调节肌动蛋白聚合和肿瘤细胞迁移。ARHGAP21 是 Rho GTPases 的活化蛋白和肌动蛋白细胞骨架动力学的重要调控因子, 通过控制 Cdc42 和 FAK 活性调控细胞迁移。Bigarella 等^[49]研究表明, ARHGAP21 能被 SUMO2/3 化, 其 SUMO 化可能与细胞增殖有关, 但对细胞迁移的影响需要进一步论证。

2.2.3.4 其他

参与 SUMO 化修饰的酶可通过作用于某一特定靶蛋白调控肿瘤细胞的迁移和浸润, 如 Ubc9 在骨肉瘤组织及细胞系中高表达, 敲降后下调 Cx43 的 SUMO 化, 抑制骨肉瘤细胞的增殖、迁移并促进凋亡^[50]。膀胱癌中 SENP2 表达下调, 给予 WNT5a 刺激后, SENP2 过表达, 促进膀胱癌细胞 TBL1 (K560)/TBLR1 (K497) 去 SUMO 化, 抑制 β 连环蛋白核易位, 降低 MMP13 的表达, 导致膀胱癌细胞迁移和侵袭能力下降^[51]。另外, 在一些实体瘤中,

特定蛋白的 SUMO 修饰水平发生改变也使得肿瘤细胞的侵袭行为发生改变, 如在胆管癌中, 钙结合蛋白 S100A4 的核表达是胆管癌侵袭性增强的生物标志。低剂量紫杉醇显著降低 S100A4 的 SUMO 化, 抑制 S100A4 的核易位, 减弱胆管癌细胞株的侵袭转移^[52]。DGCR8 是一种双链 RNA 结合蛋白, 肿瘤细胞 PC3 和 A549 中 DGCR8 (K707 位点) 发生 SUMO 化可促进肿瘤细胞迁移, 但不影响生长^[53]。与 DGCR8 类似, KHSRP 也是一种单链核酸结合蛋白, 是促 miRNA 合成的 Drosha-DGCR8 复合物的组成部分, 通常发挥抑癌作用。KHSRP (K87 位点) SUMO1 化后, 促进 KHSRP 从细胞核向胞浆易位。更重要的是, KHSRP 的 SUMO1 化修饰抑制 TL-G-Rich miRNAs 的合成, KHSRP SUMO 缺陷型突变 (K87R) 较野生型 KHSRP 能更明显地抑制肿瘤细胞生长、转移和浸润^[54]。在宫颈癌细胞中, Hpv16e6 介导 hADA3 SUMO 化修饰使得蛋白质稳定性下降, hADA3 蛋白水平下降, 宫颈癌细胞迁移能力增强^[55]。

3 展望

SUMO 化修饰是继磷酸化、乙酰化、泛素化、甲基化之后的又一重要蛋白质翻译后修饰 (PTM), 其修饰过程类似于泛素化修饰, 但生物学功能与之大为不同, 是蛋白质翻译后修饰研究的新热点。目前, SUMO 化修饰在肿瘤和非肿瘤细胞浸润迁移方面的研究已有很多, 但对不同类型的细胞, 其作用及机制也不尽相同。具体包括影响靶蛋白的稳定性、核定位, 特别是对信号转导蛋白的快速调节, 从而对细胞迁移、浸润进行调控。另外, SUMO 化修饰与其他蛋白质翻译后修饰间作用的研究也日益增多。串联质谱分析发现 SUMO 化位点与泛素化、乙酰化和甲基化位点具有较高的重叠率, 泛素化或乙酰化可与 SUMO 化共同竞争靶蛋白的 Lys 残基从而影响蛋白质的降解与稳定。而磷酸化与 SUMO 化互作体现在磷酸化修饰受抑后可通过磷酸化依赖的 SUMO 化修饰公有基序 (PDSM) 下调底物蛋白的 SUMO 化修饰水平^[56-57]。值得提出的是, 较多 PTM 与细胞迁移和肿瘤浸润相关, 如泛素化修饰中的 E3 连接酶和去泛素化酶在肿瘤的 EMT 中具有重要调节作用, 细胞骨架蛋白和黏附分子也受磷酸化、乙酰化等修饰方式的调控, 提示各种蛋白质翻译后修饰在细胞迁移浸润中的作用很可能是一个复杂而精细的交互网络^[58-59]。进一步探讨并揭示 PTM 可能存在的互作关系对各种生理病理学现象的作用机

制、开发优化检测 SUMO 分子靶蛋白的方法，是未来研究的重点和难点，随着更多深入开展和机制的阐明，有望对疾病，特别是肿瘤性疾病的预防、诊断和靶向治疗提供新思路。

[参 考 文 献]

- [1] Flotho A, Melchior F. Sumoylation: a regulatory protein modification in health and disease. *Annu Rev Biochem*, 2013, 82: 357-85
- [2] Zhao X. SUMO-mediated regulation of nuclear functions and signaling processes. *Mol Cell*, 2018, 71: 409-18
- [3] Bursomanno S, McGouran JF, Kessler BM, et al. Regulation of SUMO2 target proteins by the proteasome in human cells exposed to replication stress. *J Proteome Res*, 2015, 14: 1687-99
- [4] Gareau JR, Lima CD. The SUMO pathway: emerging mechanisms that shape specificity, conjugation and recognition. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, 11: 861-71
- [5] Seeler JS, Dejean A. SUMO and the robustness of cancer. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17: 184-97
- [6] Lao M, Zhan Z, Li N, et al. Role of small ubiquitin-like modifier proteins-1 (SUMO-1) in regulating migration and invasion of fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Exp Cell Res*, 2019, 375: 52-61
- [7] Lao M, Shi M, Zou Y, et al. Protein inhibitor of activated STAT3 regulates migration, invasion, and activation of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. *J Immunol*, 2016, 196: 596-606
- [8] Li F, Li X, Kou L, et al. SUMO-conjugating enzyme UBC9 promotes proliferation and migration of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Inflammation*, 2014, 37: 1134-41
- [9] Xiao N, Li H, Yu W, et al. SUMO-specific protease 2 (SEN2) suppresses keratinocyte migration by targeting NDR1 for de-SUMOylation. *FASEB J*, 2019, 33: 163-74
- [10] Ciria M, Garcia NA, Ontoria-Oviedo I, et al. Mesenchymal stem cell migration and proliferation are mediated by hypoxia-inducible factor-1 α upstream of notch and SUMO pathways. *Stem Cells Dev*, 2017, 26: 973-85
- [11] Yang P, Zhang Y, Xu J, et al. SUMO1 regulates endothelial function by modulating the overall signals in favor of angiogenesis and homeostatic responses. *Am J Transl Res*, 2013, 5: 427-40
- [12] Chang E, Heo KS, Woo CH, et al. MK2 SUMOylation regulates actin filament remodeling and subsequent migration in endothelial cells by inhibiting MK2 kinase and HSP27 phosphorylation. *Blood*, 2011, 117: 2527-37
- [13] Chanda A, Sarkar A, Bonni S. The SUMO system and TGF β signaling interplay in regulation of epithelial-mesenchymal transition: implications for cancer progression. *Cancers (Basel)*, 2018, 10: 264
- [14] Liu S, Long J, Yuan B, et al. SUMO modification reverses inhibitory effects of smad nuclear interacting protein-1 in TGF- β responses. *J Biol Chem*, 2016, 291: 24418-30
- [15] Chang CC, Lin DY, Fang HI, et al. Daxx mediates the small ubiquitin-like modifier-dependent transcriptional repression of Smad4. *J Biol Chem*, 2005, 280: 10164-73
- [16] Zhang X, Wang H, Wang H, et al. SUMO-specific cysteine protease 1 promotes epithelial mesenchymal transition of prostate cancer cells via regulating SMAD4 deSUMOylation. *Int J Mol Sci*, 2017, 18: 808
- [17] Chang CC, Huang YS, Lin YM, et al. The role of sentrin-specific protease 2 substrate recognition in TGF- β -induced tumorigenesis. *Sci Rep*, 2018, 8: 9786
- [18] Lin X, Liang M, Liang YY, et al. Activation of transforming growth factor- β signaling by SUMO-1 modification of tumor suppressor Smad4/DPC4. *J Biol Chem*, 2003, 278: 18714-9
- [19] Ohshima T, Shimotohno K. Transforming growth factor- β -mediated signaling via the p38 MAP kinase pathway activates Smad-dependent transcription through SUMO-1 modification of Smad4. *J Biol Chem*, 2003, 278: 50833-42
- [20] Kang JS, Saunier EF, Akhurst RJ, et al. The type I TGF- β receptor is covalently modified and regulated by sumoylation. *Nat Cell Biol*, 2008, 10: 654-64
- [21] Tan M, Zhang D, Zhang E, et al. SENP2 suppresses epithelial-mesenchymal transition of bladder cancer cells through deSUMOylation of TGF- β RI. *Mol Carcinog*, 2017, 56: 2332-41
- [22] Cashman R, Cohen H, Ben-Hamo R, et al. SENP5 mediates breast cancer invasion via a TGF β RI SUMOylation cascade. *Oncotarget*, 2014, 5: 1071-82
- [23] Huang Y, Lin D, Taniguchi CM. Hypoxia inducible factor (HIF) in the tumor microenvironment: friend or foe? *Sci China Life Sci*, 2017, 60: 1114-24
- [24] Mei Z, Jiao H, Wang W, et al. Polycomb chromobox 4 enhances migration and pulmonary metastasis of hepatocellular carcinoma cell line MHCC97L. *Sci China Life Sci*, 2014, 57: 610-7
- [25] Wang Q, Xia N, Li T, et al. SUMO-specific protease 1 promotes prostate cancer progression and metastasis. *Oncogene*, 2013, 32: 2493-8
- [26] Cai Q, Verma SC, Kumar P, et al. Hypoxia inactivates the VHL tumor suppressor through PIASy-mediated SUMO modification. *PLoS One*, 2010, 5: e9720
- [27] Bertolotto C, Lesueur F, Giuliano S, et al. A SUMOylation-defective MITF germline mutation predisposes to melanoma and renal carcinoma. *Nature*, 2011, 480: 94-8
- [28] Sun L, Li H, Chen J, et al. A SUMOylation-dependent pathway regulates SIRT1 transcription and lung cancer metastasis. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105: 887-98
- [29] Ren YH, Liu KJ, Wang M, et al. De-SUMOylation of FOXC2 by SENP3 promotes the epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer cells. *Oncotarget*, 2014, 5: 7093-104
- [30] Liang Z, Yang Y, He Y, et al. SUMOylation of IQGAP1 promotes the development of colorectal cancer. *Cancer Lett*, 2017, 411: 90-9
- [31] Choi BH, Philips MR, Chen Y, et al. K-Ras Lys-42 is

- crucial for its signaling, cell migration, and invasion. *J Biol Chem*, 2018, 293: 17574-81
- [32] Huang Z, Barker D, Gibbins JM, et al. Talin is a substrate for SUMOylation in migrating cancer cells. *Exp Cell Res*, 2018, 370: 417-25
- [33] Uzoma I, Hu J, Cox E, et al. Global identification of small ubiquitin-related modifier (SUMO) substrates reveals crosstalk between SUMOylation and phosphorylation promotes cell migration. *Mol Cell Proteomics*, 2018, 17: 871-88
- [34] Kadare G, Toutant M, Formstecher E, et al. PIAS1-mediated sumoylation of focal adhesion kinase activates its autophosphorylation. *J Biol Chem*, 2003, 278: 47434-40
- [35] Wang J, Deng R, Cui N, et al. Src SUMOylation inhibits tumor growth via decreasing FAK Y925 phosphorylation. *Neoplasia*, 2017, 19: 961-71
- [36] Wang HC, Huang YS, Ho CC, et al. SUMO modification modulates the activity of calpain-2. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 384: 444-9
- Liu J, Tao X, Zhang J, et al. Small ubiquitin-related modifier 1 is involved in hepatocellular carcinoma progression via mediating p65 nuclear translocation. *Oncotarget*, 2016, 7: 22206-18
- [37] Liu J, Sha M, Wang Q, et al. Small ubiquitin-related modifier 2/3 interacts with p65 and stabilizes it in the cytoplasm in HBV-associated hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*, 2015, 15: 675
- [38] Kim EM, Lee HH, Kim SH, et al. The mouse small ubiquitin-like modifier-2 (SUMO-2) inhibits interleukin-12 (IL-12) production in mature dendritic cells by blocking the translocation of the p65 subunit of NF κ B into the nucleus. *Mol Immunol*, 2011, 48: 2189-97
- [39] Geiss-Friedlander R, Melchior F. Concepts in sumoylation: a decade on. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8: 947-56
- [40] Chen H, Xu Z, Li X, et al. α -catenin SUMOylation increases I κ B α stability and inhibits breast cancer progression. *Oncogenesis*, 2018, 7: 28
- [41] Hamdoun S, Efferth T. Ginkgolic acids inhibit migration in breast cancer cells by inhibition of NEMO sumoylation and NF- κ B activity. *Oncotarget*, 2017, 8: 35103-15
- [42] Xu RX, Liu RY, Wu CM, et al. DNA damage-induced NF- κ B activation in human glioblastoma cells promotes miR-181b expression and cell proliferation. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 35: 913-25
- [43] de la Cruz-Herrera CF, Baz-Martinez M, Lang V, et al. Conjugation of SUMO to p85 leads to a novel mechanism of PI3K regulation. *Oncogene*, 2016, 35: 2873-80
- [44] Chan CH, Jo U, Kohrman A, et al. Posttranslational regulation of Akt in human cancer. *Cell Biosci*, 2014, 4: 59
- [45] Li R, Wei J, Jiang C, et al. Akt SUMOylation regulates cell proliferation and tumorigenesis. *Cancer Res*, 2013, 73: 5742-53
- [46] Castillo-Lluva S, Tatham MH, Jones RC, et al. SUMOylation of the GTPase Rac1 is required for optimal cell migration. *Nat Cell Biol*, 2010, 12: 1078-85
- [47] Xie F, Shao S, Aziz AUR, et al. Role of Rho-specific guanine nucleotide dissociation inhibitor α regulation in cell migration. *Acta Histochem*, 2017, 119: 183-9
- [48] Bigarella CL, Ferro KP, Barcellos KS, et al. Post-translational modification of the RhoGTPase activating protein 21, ARHGAP21, by SUMO2/3. *FEBS Lett*, 2012, 586: 3522-8
- [49] Zhang D, Yu K, Yang Z, et al. Silencing Ubc9 expression suppresses osteosarcoma tumorigenesis and enhances chemosensitivity to HSV-TK/GCV by regulating connexin 43 SUMOylation. *Int J Oncol*, 2018, 53: 1323-31
- [50] Tan M, Gong H, Wang J, et al. SENP2 regulates MMP13 expression in a bladder cancer cell line through SUMOylation of TBL1/TBLR1. *Sci Rep*, 2015, 5: 13996
- [51] Cadamuro M, Spagnuolo G, Sambado L, et al. Low-dose paclitaxel reduces S100A4 nuclear import to inhibit invasion and hematogenous metastasis of cholangiocarcinoma. *Cancer Res*, 2016, 76: 4775-84
- [52] Zhu C, Chen C, Huang J, et al. SUMOylation at K707 of DGCR8 controls direct function of primary microRNA. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43: 7945-60
- [53] Yuan H, Deng R, Zhao X, et al. SUMO1 modification of KHSRP regulates tumorigenesis by preventing the TL-G-Rich miRNA biogenesis. *Mol Cancer*, 2017, 16: 157
- [54] Chand V, John R, Jaiswal N, et al. High-risk HPV16E6 stimulates hADA3 degradation by enhancing its SUMOylation. *Carcinogenesis*, 2014, 35: 1830-9
- [55] Hendriks IA, Vertegaal AC. A comprehensive compilation of SUMO proteomics. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17: 581-95
- [56] Nie Q, Gong XD, Liu M, et al. Effects of crosstalks between sumoylation and phosphorylation in normal cellular physiology and human diseases. *Curr Mol Med*, 2017, 16: 906-13
- [57] Inoue Y, Itoh Y, Sato K, et al. Regulation of epithelial-mesenchymal transition by E3 ubiquitin ligases and deubiquitinase in cancer. *Curr Cancer Drug Targets*, 2016, 16: 110-8
- [58] Loh JT, Su IH. Post-translational modification-regulated leukocyte adhesion and migration. *Oncotarget*, 2016, 7: 37347-60