

DOI: 10.13376/j.cbls/2025038

文章编号: 1004-0374(2025)04-0372-12

SUMO化修饰在骨骼肌疾病中的作用及机制研究进展

王浩哲¹, 王欢¹, 何文壁¹, 尹华彪², 王惠国², 朱琳^{2*}, 刘晓光^{2*}

(1 广州体育学院研究生院, 广州 510000; 2 广州体育学院运动与健康学院, 广州 510000)

摘要: 骨骼肌作为人体最大的代谢和分泌器官, 不仅在维持机体运动、代谢平衡及内分泌功能中起着至关重要的作用, 而且具有很强的再生能力。骨骼肌损伤和骨骼肌萎缩等疾病, 严重影响患者的生活质量, 甚至危及生命。近年来, 随着分子生物学的快速发展, 小泛素样修饰物 (small ubiquitin-related modifier, SUMO) 在骨骼肌健康与疾病中的作用日益受到学界的重视。本文旨在全面综述 SUMO 的不同亚型及其在体内发挥作用的复杂调控网络, 并剖析 SUMO 化修饰在骨骼肌损伤和萎缩等疾病的发生、发展乃至治疗过程中的关键作用及机制。本综述不仅增进了对这类小分子修饰物在骨骼肌疾病发生发展中重要性的认识, 也为未来开发针对骨骼肌疾病的新型治疗策略提供新的思路。

关键词: 小泛素样修饰; 骨骼肌疾病; 骨骼肌损伤; 骨骼肌萎缩

中图分类号: Q71; R685 **文献标志码:** A

Advances in the role and mechanism of SUMOylation in skeletal muscle diseases

WANG Hao-Zhe¹, WANG Huan¹, HE Wen-Bi¹, YIN Hua-Biao², WANG Hui-Guo², ZHU Lin^{2*}, LIU Xiao-Guang^{2*}

(1 Graduate School, Guangzhou Sport University, Guangzhou 510000, China;

2 College of Sports and Health, Guangzhou Sport University, Guangzhou 510000, China)

Abstract: Skeletal muscle is the largest metabolic and secretory organ with powerful regenerative capacity, which plays an important role in maintaining body movement, metabolic balance, and endocrine function. Skeletal muscle diseases, such as skeletal muscle injury and skeletal muscle atrophy, seriously affect patients' quality of life and even impair their lives. Recently, with the rapid development of molecular biology, small ubiquitin-like modifier (SUMO) gets highly regarded in skeletal muscle health and disease. The aim of this paper is to comprehensively review the different isoforms of SUMO and their complex regulatory networks *in vivo*, and to analyze the key roles and mechanisms of SUMOylation in the progression and treatment of skeletal muscle injury and atrophy. This review not only enhances the understanding of the importance of these small molecule modifiers in the occurrence and development of skeletal muscle diseases, but also provides new ideas for the development of novel therapeutic strategies for skeletal muscle diseases in the future.

Key words: small ubiquitin-like modifier; skeletal muscle diseases; skeletal muscle injury; skeletal muscle atrophy

骨骼肌疾病是涉及骨骼肌结构和功能异常的一大类疾病, 根据其特点分为骨骼肌损伤和萎缩等^[1]。骨骼肌损伤主要包括外伤、过度使用、炎症或自身

免疫反应等多种因素引起的急性和慢性肌肉损伤。相较于骨骼肌损伤, 骨骼肌萎缩其成因更复杂多样, 可能由神经源性、肌源性或废用性等多种原因造成,

收稿日期: 2024-12-18; 修回日期: 2025-01-13

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(32300964); 广东省基础与应用基础研究基金省市联合基金青年项目(2022A151511105)

*通信作者: E-mail: liuxg@gzsport.edu.cn (刘晓光); 11251@gzsport.edu.cn (朱琳)

导致骨骼肌体积减小、力量减弱^[2]。骨骼肌疾病对人体健康具有重要影响。首先,骨骼肌是人体运动的主要器官,其质量下降和数量减少会导致活动能力下降,增加跌倒和骨折的风险,从而降低日常生活能力和生活质量^[3]。骨骼肌质量降低也与癌症患者存活率降低密切相关^[4]。同时,骨骼肌是人体最大的代谢器官之一,与多种代谢性疾病相关联。在健康人体中,骨骼肌负责高达80%的餐后葡萄糖摄取,对维持血糖稳定至关重要。骨骼肌还是重要的内分泌器官,能够合成和分泌多种肌肉因子,这些因子通过内分泌机制影响全身的能量代谢和糖脂代谢稳态^[5]。

尽管骨骼肌疾病分子机制探究有了显著的突破,但仍然存在着一些不足之处和未解决的问题,如骨骼肌损伤后炎症细胞浸润、肌少症、肌肉萎缩等骨骼肌疾病的具体分子机制和细胞生物学基础尚未完全阐明;并且,目前针对骨骼肌疾病的治疗手段相对有限,且以缓解症状为主,难以从根本上逆转疾病进程。因此,未来的研究需要进一步明确骨骼肌疾病的分子机制,寻找潜在的治疗靶点,并探索长期有效的治疗方法。

骨骼肌疾病与特定蛋白质翻译后修饰之间存在着紧密的联系,这一发现为理解骨骼肌疾病的发病机理及治疗提供了新的视角。这种修饰包括泛素化、磷酸化、乙酰化和SUMO化等^[6,7]。在骨骼肌疾病中,SUMO化通过影响骨骼肌疾病相关蛋白的稳定性、功能或相互作用,从而参与疾病的病理过程^[8]。干扰骨骼肌内蛋白质的正常SUMO化可能是治疗骨骼肌疾病的方法之一,如阻断多聚谷氨酰胺链异常扩展的雄激素受体的SUMO化可以显著提升小鼠运动耐力,并有效缓解I型肌纤维的萎缩现象^[9]。

本文结合以往的研究,首次系统总结了不同原因诱导的骨骼肌疾病与SUMO化修饰的关系,重点探讨了SUMO化在骨骼肌损伤和萎缩中的具体机制,深化了对骨骼肌疾病分子机制的认识,以期对骨骼肌疾病的治疗提供新的思路 and 方向。

1 SUMO与SUMO化

1.1 SUMO概述

SUMO是泛素相关蛋白家族的一员。在无脊椎动物体内仅表达一种SUMO,而脊椎动物有三种亚型:SUMO-1、SUMO-2和SUMO-3。其中,SUMO-2和SUMO-3的相似度为96%,通常将二者称为SUMO-2/3,但二者和SUMO-1的相似度仅为45%^[10]。在

骨骼肌组织中,SUMO-1在比目鱼肌中的表达量显著高于其他骨骼肌(胫骨前肌、跖肌、浅层腓肠肌、深层腓肠肌及近端腓肠肌),而在趾长伸肌中的表达量则相对较低。浅层腓肠肌与咬肌中SUMO-2的表达量较高,而比目鱼肌与趾长伸肌中的表达量则相对较低,其余肌肉则表现出中等水平的表达^[8]。

1.2 SUMO化和去SUMO化

SUMO化和去SUMO化是SUMO发挥功能的重要方式(图1)。SUMO化与磷酸化和乙酰化修饰不同,后两者是在蛋白质上添加一个小分子基团,而SUMO化是将一个完整的蛋白质连接到另一个蛋白质上^[11]。蛋白质SUMO化由活化酶E1、结合酶E2和连接酶E3进行调控,其过程如下:SUMO蛋白以无活性的前体形式存在,被泛素样特异性蛋白酶1(ubiquitin-like specific protease 1, Ulp1)或sentrin特异性蛋白酶1(sentrin/SUMO-specific protease 1, SENP-1)激活,切割C末端的四个氨基酸,从而暴露出SUMO蛋白的特征性末端双甘氨酸(double glycine, GG)基序,接着由SUMO E1进行SUMO-GG的ATP依赖性激活;其次,被激活的SUMO转移到SUMO E2,最后在SUMO E3的作用下,SUMO从SUMO E2转移到底物上。生物体内SUMO E1和E2各有一种,而SUMO E3却有多种^[12]。SUMO化在哺乳动物胚胎的发育中至关重要,缺少SUMO E2编码基因泛素偶联酶9(ubiquitin-conjugating enzyme 9, Ubc9)的小鼠胚胎在发育早期死亡,但缺少SUMO E1和SUMO E3的小鼠胚胎可以正常发育^[13]。约有18%的人类蛋白质组受SUMO化的调节,随着高灵敏度质谱检测技术的出现,蛋白质组SUMO化比例被发现还在不断上升^[14]。已有学者通过双分子荧光互补实验和深度学习算法DeepSUMO,创建了能够识别SUMO修饰及SUMO非共价结合靶蛋白的高通量流程^[15]。通过此流程已鉴定了人类存在的1379个非共价结合和8457个共价结合的SUMO调控靶蛋白,为未来疾病治疗提供了大量潜在靶点。

SUMO化是一个高度动态的过程,会被SENP逆转,称为去SUMO化^[16]。在人体内共有七种SENP(SENP-1、SENP-2、SENP-3、SENP-5、SENP-6、SENP-7、SENP-8),在功能上SENP-8不同于其他六种,并不作用于SUMO蛋白^[17]。

1.3 SUMO化功能

SUMO化修饰作为一种重要的蛋白质翻译后修饰途径,在细胞内部执行着多种核心功能。在调节

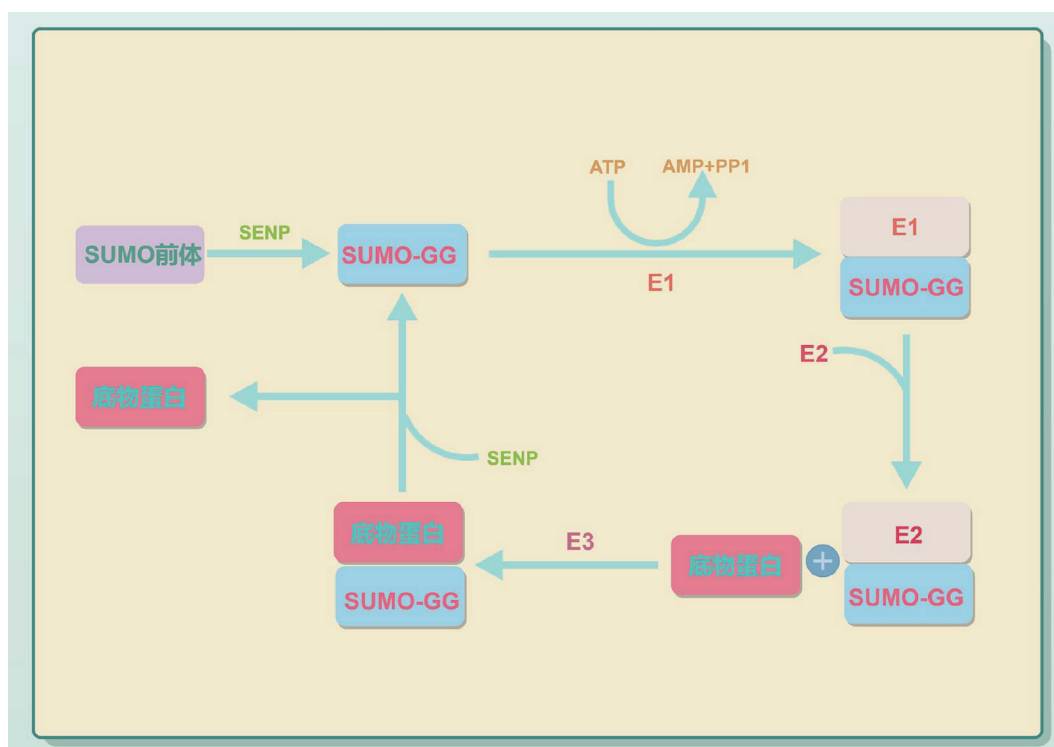


图1 SUMO化与去SUMO化的过程

蛋白质相互作用方面，SUMO 化能够改变蛋白质的表面电荷与空间结构，进而影响其与其他蛋白质的结合模式。例如，转录因子 p53 发生 SUMO 化会抑制其与 DNA 的结合，以此实现对基因表达的精细调控^[18]。SUMO 化还在蛋白质复合物的组装和解离过程中发挥作用，通过调控蛋白质间的相互作用网络，影响细胞内的生理过程^[19]。同时，SUMO 化可以影响蛋白质的细胞内定位。以 Ran GTP 酶激活蛋白 1 为例，该蛋白在 SUMO 化后会从细胞质转运至核孔复合体，进而调控细胞核物质运输等重要活动^[20]。在蛋白质稳定性调节上，SUMO 化并不介导蛋白质的降解，反而与泛素化拮抗，维持蛋白质的稳定性^[21]。SUMO 化在 DNA 损伤修复和应激反应中也具有重要意义。当细胞遭遇 DNA 损伤时，SUMO 化修饰能够招募并激活相关修复蛋白，如修复因子 rad52 经 SUMO 化修饰后，能够准确地被招募到 DNA 损伤位点，启动修复程序^[22]。同时，SUMO 化修饰可以作用于周期蛋白依赖性激酶等关键调控蛋白，调节细胞周期的进程，进而影响细胞的分裂与增殖，对细胞的生长和发育起着重要调控作用^[23]。

1.4 SUMO化与泛素化

SUMO 化和泛素化在修饰方式与结构等方面存

在显著差异，但在酶促反应以及相互拮抗等方面又存在密切联系。SUMO 化通常发生在目标蛋白质的赖氨酸 (lysine, Lys) 残基上，以单体的形式对底物蛋白质进行化学修饰，不形成单链多聚体^[24]。而泛素化主要发生在 Lys 或丝氨酸残基上，一个或多个泛素分子可以在一系列酶 (E1、E2、E3) 的作用下与底物蛋白质分子的 Lys 残基发生共价结合，形成多聚泛素链^[25]。SUMO 化与泛素化都具有典型的 β -折叠结构，并在 COOH 端具有与底物蛋白质 Lys 结合的 GG 基序。在酶促反应时，SUMO 化和泛素化过程都需要三种酶的参与：E1、E2 和 E3。这些酶在两种修饰过程中起着类似的作用，但具体的酶种类和底物识别机制有所不同^[26]。SUMO 化和泛素化既可协同调节蛋白质功能，也可相互拮抗。例如，微管相关蛋白 tau 的 Lys340 位点可以发生 SUMO 化修饰，这种修饰促进了 tau 蛋白的磷酸化，并抑制了泛素化介导的 tau 蛋白降解^[27]。

2 SUMO在骨骼肌疾病中的作用及机制研究

2.1 SUMO在调节骨骼肌损伤中的作用与机制

骨骼肌损伤是人体常见的损伤之一，主要由挫伤、撕裂伤以及低温、低氧、药物等因素诱导^[28-31]。骨骼肌损伤后愈合阶段主要包括变性、炎症、再生

和重塑阶段^[32]。骨骼肌损伤后 12 小时出现坏死、肿胀及炎症浸润, 第 5 天少量肌纤维再生, 第 10 天再生显著, 第 15 天虽仍有少量再生, 但肌纤维结构恢复良好, 骨骼肌损伤修复基本完成^[31]。而如果骨骼肌损伤程度过高, 受伤的骨骼肌组织无法完全愈合, 被结缔组织取代, 从而形成纤维化的瘢痕组织, 严重影响机体的活动能力^[33]。

2.1.1 SUMO与机械运动诱导的骨骼肌损伤

爆裂肌原纤维假说认为当骨骼肌被缓慢拉长时, 肌原纤维会随着张力的增加而均匀伸展。然而, 在高强度机械运动时, 骨骼肌张力突然增加, 肌原纤维会发生非均匀伸展, 并且一些肌原纤维会达到一个过度拉伸的临界点, 从而产生损伤^[34]。同时, 离心收缩相比于向心收缩和静力性收缩对骨骼肌损伤更大。随着骨骼肌被拉长, 每根肌纤维承受的负荷比会相应增加, 超过肌纤维所能承受的适宜负荷后, 会导致骨骼肌损伤^[35]。

高强度机械运动导致肌原纤维损伤和蛋白质降解增多, SUMO 化参与该过程的调控^[36]。在静息状态下, SUMO-1 的定位集中在核周区域, 在细胞核内的分布相对较少, 而高强度阻力运动会诱导大量 SUMO-1 在骨骼肌肌纤维中进行核转位(图 2); 同时, SUMO-1 的核转位表现出明显的时间效应, 运动后 60 min 内, SUMO-1 的定位由静息时的肌核核周区域迅速转变为核内, 而 60 min 后, 核内的 SUMO-1 又会缓慢恢复到静息水平^[37]。这一动态过程影响骨骼肌对阻力运动刺激的早期响应, 影响了肌核区域的环境, 并涉及基因转录的调控。在核质穿梭时, 肌细胞特异性增强子结合因子 2 (myocyte-specific enhancer binding factor 2, MEF2) 和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha, PGC-1 α) 等关键蛋白, 均受到 SUMO 化修饰的调控^[38-40]。SUMO 化修饰通过调控 MEF2 和 PGC-1 α 的稳定性、活性、定位及相互作用等, 在线粒体和骨骼肌适应运动中发挥作用, 有助于促进线粒体的生物发生和代谢适应, 从而增强骨骼肌的功能和耐力。高强度运动诱导的骨骼肌损伤能够触发一系列复杂的分子级联反应, 其中 SUMO 化修饰作为关键一环, 参与了骨骼肌细胞内部分蛋白质的修饰过程。但现有的研究并没有明确 SUMO 在高强度机械运动诱导的骨骼肌损伤中的具体生化机制及生理功能, 未来需要对这些机制进行更为详细的探究。

2.1.2 低氧诱导的骨骼肌损伤

低氧运动或低氧刺激也可导致骨骼肌损伤后再生受损, 其特征是再生肌纤维横截面积减少、纤维化增加和力量恢复不完全等^[41]。骨骼肌细胞对低氧产生的反应主要是由低氧诱导因子 -1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1) 激活引起。在正常氧气水平下, HIF-1 在人体中的表达受到严格调控, 主要局限于骨髓组织, 在其他多数组织中并不显著表达。而在低氧环境或组织缺氧状态下, HIF-1 在骨骼肌等多种组织中显著上调^[42]。HIF-1 活性升高可以改变骨骼肌代谢, 导致骨骼肌 pH 值降低和运动引起的血清乳酸积累增加, 降低运动者的运动能力。HIF-1 也会抑制线粒体功能, 导致线粒体活性和耗氧量降低, 避免骨骼肌细胞急性缺氧而死亡^[43]。同时, HIF-1 可以调控血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、血管生成素、成纤维细胞生长因子和转化生长因子, 促进毛细血管新生, 增加氧气运输^[44]。因此, HIF-1 可以在低氧环境下减少组织的损伤, 是恢复氧稳态的关键调节因子^[45]。

去 SUMO 化的 SENP-1 对 HIF-1 的稳定性和激活至关重要。正常氧气情况下 HIF-1 被 SUMO 化而降解, 而缺氧时 HIF-1 的 SUMO 化以不依赖于羟脯氨酸的方式与 Von Hippel-Lindau 蛋白 (von Hippel-Lindau protein, VHL) 结合, 进而导致泛素化和蛋白酶体降解^[46]。在缺氧环境中, SENP-1 通过其去 SUMO 化功能, 调控 HIF-1 α 分子上 Lys391 与 Lys477 位点的 SUMO 化修饰水平, 增强 HIF-1 α 的稳定性及其转录激活能力^[47]。稳定的 HIF-1 α 与组成性表达的 HIF-1 β 结合, 形成完整的 HIF-1 复合物。HIF-1 复合物通过结合到 VEGF 基因的启动子区域, 激活 VEGF 的转录, 进而促进 VEGF 蛋白的表达。通过检测 SENP 基因敲除小鼠缺氧条件下细胞中 HIF-1 的含量发现, 缺氧显著增加野生型小鼠细胞中的 HIF-1 含量, 而敲除 SENP-1 基因的小鼠细胞内 HIF-1 含量增加较少^[46]。HIF-1 α 的 SUMO 化修饰在体内特异性地受到 SENP-1 的调控, 而不受 SENP-2 的影响。这一发现强调了 SENP-1 在调节 HIF-1 α SUMO 化过程中的独特作用(图 2)。HIF-1 和 SENP-1 之间也存在正向反馈调控环路^[47]。当 HIF-1 被特异性敲除后, 进行 24 h 缺氧应激处理, 随后检测发现细胞内 SENP-1 含量没有显著增加。而在正常细胞接受缺氧处理后, SENP-1 的表达显著上调。此发现表明 HIF-1 在缺氧时激活并促进

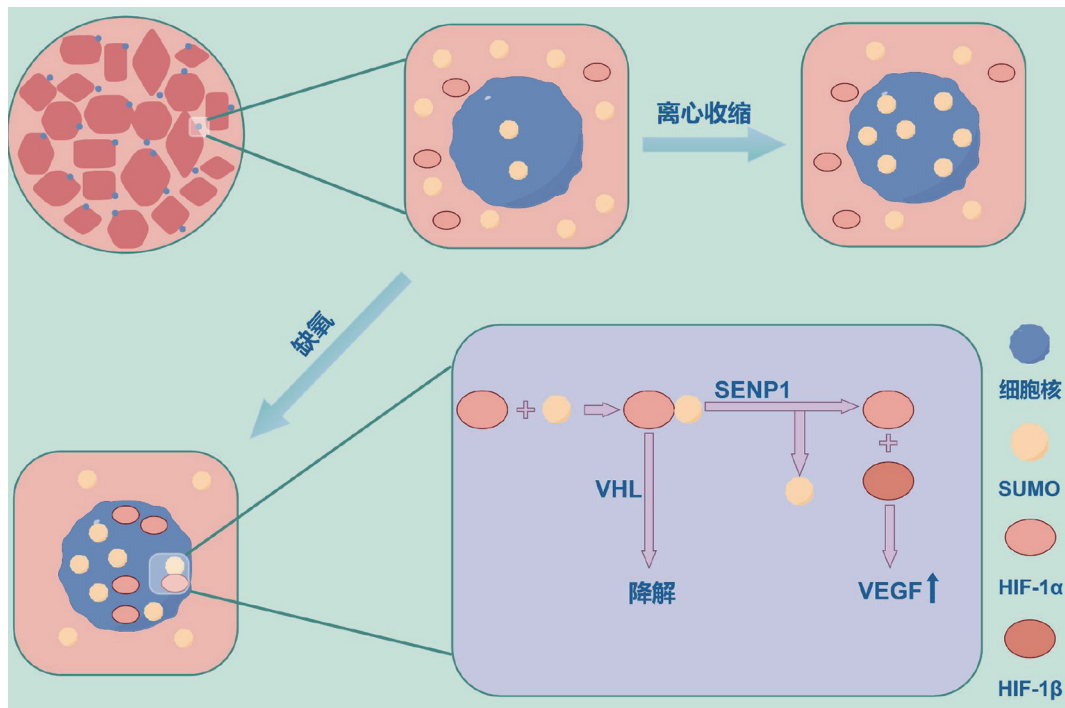


图2 SUMO在离心收缩和缺氧诱导的骨骼肌损伤中的作用与机制

SENP-1 的表达。此前已有研究指出 SENP-1 能够调控 HIF-1，而当前发现则补充了这一调控路径的逆向过程，即 HIF-1 对 SENP-1 的促进作用，从而构建了一个完整的、闭环式的调控机制。骨骼肌在高强度运动或疾病状态下（如缺血性损伤）可能面临缺氧挑战。通过 SENP-1 介导的 HIF-1 去 SUMO 化及激活，骨骼肌细胞能够上调一系列与糖酵解、血管生成、红细胞生成等相关的基因的表达，从而增强细胞对缺氧的耐受性和恢复能力。这对于减少骨骼肌损伤、促进骨骼肌修复和再生具有重要意义。

尽管已有研究表明 SUMO 在骨骼肌损伤中的作用，但具体生化机制和生理功能仍需进一步深入探究。未来研究应聚焦于精准识别 SUMO 的靶标蛋白质，解析其在骨骼肌损伤和修复中的具体作用，探究不同强度运动和低氧条件下 SUMO 化修饰的动态变化及其生理意义。同时，在低温、暴力撞击等其他因素导致的骨骼肌损伤中，SUMO 是否具有确切作用，尚需深入探索与验证。

2.2 SUMO在调节骨骼肌萎缩中的作用与机制

骨骼肌萎缩是骨骼肌蛋白质合成和降解失衡的结果，肌纤维直径减小或消失是骨骼肌萎缩最显著的组织病理特征^[48]。在骨骼肌萎缩过程中，肌原纤维蛋白和可溶性蛋白降解加速，而蛋白质合成减少，导致骨骼肌质量快速下降，逐渐影响人体日常活动

从而降低生活质量，严重者会导致死亡^[49]。骨骼肌萎缩可分为原发性骨骼肌萎缩、继发性骨骼肌萎缩和增龄性骨骼肌萎缩等类型。原发性骨骼肌萎缩可由多种遗传性骨骼肌疾病引起，可分为先天性肌病、线粒体肌病和代谢性肌病等。继发性骨骼肌萎缩主要是由全身性疾病或身体机能异常造成，同时失重或长期不活动也是继发性骨骼肌萎缩的诱因^[50]。由衰老导致的增龄性骨骼肌萎缩是一个长期过程，涉及多种因素，其发病率与年龄呈正相关^[51]。

2.2.1 SUMO与肌营养不良导致的骨骼肌萎缩

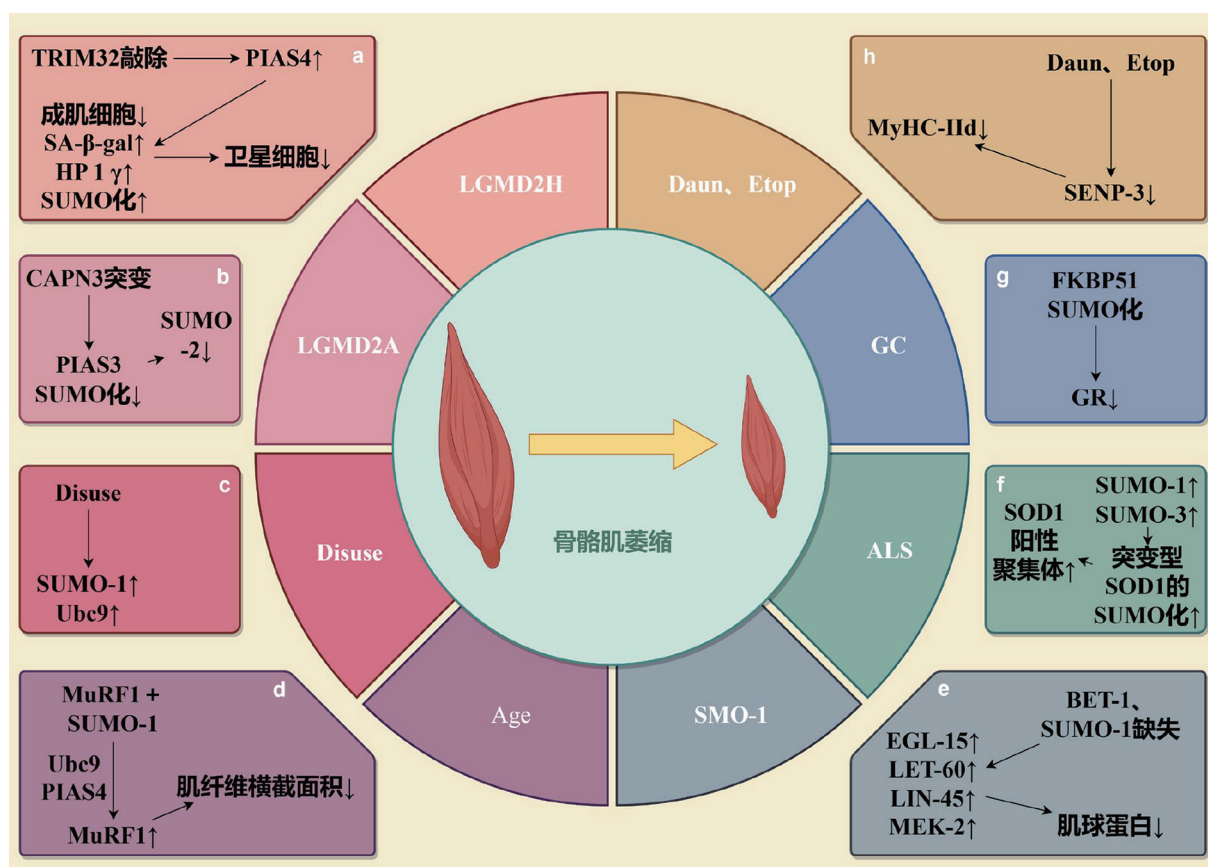
肌营养不良症是遗传性骨骼肌萎缩疾病的一类，主要特征是进行性加重的肌无力和骨骼肌变性^[52]。根据涉及的特定基因和临床特征进行分类，其中肢带肌营养不良症 (limb-girdle muscular dystrophy, LGMD) 是表型和突变种类最多的类型^[53]。

LGMD2H 型是 LGMD 中的一种亚型，主要涉及骨盆及肩带骨骼肌，轻度患者无明显症状，而重度患者行动受限^[54]。含三结构域蛋白 32 (tripartite motif containing 32, TRIM32) 突变是造成 LGMD2H 的主要原因^[55]。针对 LGMD2H 患者的临床观察揭示，除骨骼肌组织外，其他所有组织或器官在绝大多数情况下仅展现出轻微功能障碍。TRIM32 对骨骼肌中糖酵解蛋白的稳定至关重要，同时 TRIM32 与糖酵解酶一起参与维持肌肉质量和骨骼肌发

育^[56]。在 TRIM32 基因敲除的小鼠比目鱼肌中, 与糖酵解及糖原分解过程紧密相关的磷酸葡萄糖变位酶-1 (phosphoglucosmutase 1, PGM1)、丙酮酸脱氢酶 (pyruvate dehydrogenase, PDH)、丙酮酸激酶 (pyruvate kinase, PK) 等多种酶的表达显著下调^[57]。TRIM32 缺陷的原代成肌细胞由于 SUMO E3 活化 STAT 蛋白抑制因子 4 (protein inhibitor of activated STAT 4, PIAS4) 积累、异染色质蛋白 1- γ (heterochromatin protein 1 gamma, HP1 γ) 和衰老相关 β -半乳糖苷酶 (senescence-associated β -galactosidase, SA- β -gal) 表达增加以及整体 SUMO 化水平升高而发生早熟、衰老和肌生成受损 (图 3a)^[57]。同时, TRIM32 主要存在于卫星细胞, 通过调节 PIAS4 的活性影响卫星细胞周期, 从而在骨骼肌再生与修复过程中

发挥作用^[58]。然而, TRIM32 变体的低表达及其伴随的功能缺陷, 显著降低了 PIAS4 的活性, 进而触发了卫星细胞的过早衰老。

肌肉特异性钙蛋白酶家族成员中的钙蛋白酶 3 (calpain-3, CAPN3) 突变会造成 LGMD2A, 这是最常见的 LGMD 分型^[59]。CAPN3 通过其蛋白水解活性特异性切割 PIAS 蛋白, 进而对 PIAS3 的 SUMO E3 活性进行负向调控。PIAS3 的自我 SUMO 化对其稳定性的调节至关重要, 能够帮助其抵御蛋白酶的识别与降解。而在 PIAS3 受到 CAPN3 的切割后, PIAS3 的自我 SUMO 化能力完全丧失 (图 3b), 进而使患者骨骼肌中的 SUMO 化失控^[60]。这种 SUMO 化水平的异常升高或降低, 可能进一步扰乱骨骼肌细胞内蛋白质的稳定性和功能, 从而参与 LGMD



TRIM32, 三结构域蛋白32 (tripartite motif containing 32); PIAS4, 活化STAT蛋白抑制因子4 (protein inhibitor of activated STAT 4); SA- β -gal, 衰老相关 β -半乳糖苷酶 (senescence-associated β -galactosidase); 异染色质蛋白1- γ (heterochromatin protein 1 gamma, HP1 γ); CAPN3, 钙蛋白酶3 (calpain-3); 泛素偶联酶9 (ubiquitin-conjugating enzyme 9, Ubc9); 肌肉无名指蛋白-1 (muscle RING finger protein-1, MuRF1); 双溴结构域蛋白-1 (Bromo and extra-C terminal domain-1, BET-1); 超氧化物歧化酶1 (superoxide dismutase 1, SOD1); FK506结合蛋白51 (FK506 binding protein 51, FKBP51); 糖皮质激素 (glucocorticoid, GC); 糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR); 柔红霉素 (daunorubicin, Daun); 依托泊苷 (etoposide, Etop); 肌球蛋白重链II (myosin heavy chain II, MyHC-II).

图3 SUMO在不同因素诱导的骨骼肌萎缩中的作用与机制

等肌肉相关疾病的病理过程。

SUMO 化的异常调控在肌营养不良症导致的骨骼肌萎缩中扮演了重要角色。TRIM32 和 CAPN3 的突变分别通过不同的机制影响了 SUMO 化的过程,进而导致了骨骼肌的再生障碍和萎缩,但其中的 PIAS 是 TRIM32 与 CAPN3 的共同靶点^[61]。在遗传上截然不同的两种 LGMD 亚型,可能存在通过 PIAS 调控机制相互联系的潜在可能性。

2.2.2 SUMO与废用性骨骼肌萎缩

在长期缺乏活动的状态下,如长时间卧床休养、遭受创伤以及处于微重力环境等均会导致骨骼肌废用性萎缩,主要表现为骨骼肌质量、力量、肌纤维横截面积减少和疲劳性增加等特征,同时肌纤维的类型也有可能发生转变^[62]。在骨骼肌停止活动的 2~5 天内即可出现废用性肌萎缩,导致骨骼肌质量和力量的大幅损失^[63]。

SUMO 在废用性骨骼肌萎缩病理过程中也发挥保护作用。在骨骼肌萎缩发生过程中,骨骼肌中 SUMO E1 和 SUMO E2 的表达增加,进而促进了底物蛋白的 SUMO 化。SUMO 化修饰作用的增强,使得骨骼肌,尤其是腓肠肌抵御萎缩的能力提升。同时,配对盒基因 6 (paired box gene 6, PAX6) 作为调控 Ubc9 的转录因子在骨骼肌萎缩发生前发生了核转移,导致 Ubc9 在不活动骨骼肌核内过表达 (图 3c)^[8]。因此, PAX6 通过调控 Ubc9 的表达,进而影响了 SUMO 化的过程,为降低萎缩所带来的损害提供了一种有效的干预手段。在膝关节固定模型中,与对照组相比,股外侧肌内 SUMO-1 mRNA 在固定 48 h 后显著上调。然而, Western blot 分析和免疫组织化学分析并未能证实在 48 h 固定处理后 SUMO-1 的蛋白质水平发生显著变化,也未观察到其位置的明显迁移或分布模式的显著改变^[64]。出现这种差异的原因可能是 mRNA 和蛋白质的表达在时间上不同步, mRNA 的表达可能先于蛋白质的合成,或者蛋白质的降解可能在 mRNA 降解之后发生,导致在特定时间点观察到 mRNA 和蛋白质水平不一致。

因此,对于 SUMO-1 在废用性肌萎缩过程中的完整时间效应,未来需要利用更精细的时间点分析和高分辨率成像技术,观察 SUMO-1 及其相关蛋白在废用性肌萎缩过程中的实时变化。同时基于现有发现,评估通过调节 PAX6 或 Ubc9 的活性来预防或缓解废用性骨骼肌萎缩的可行性和有效性。

2.2.3 SUMO与增龄性骨骼肌萎缩

增龄性骨骼肌萎缩的主要特征为正常衰老过程

中,骨骼肌质量和力量呈进行性、广泛性丧失;同时,骨骼肌糖酵解能力下降,快肌纤维减少速度高于慢肌纤维^[65]。

肌肉无名指蛋白 -1 (muscle RING finger protein-1, MuRF1) 是增龄性骨骼肌萎缩的关键蛋白之一^[66]。人体内有 10% 的 MuRF1 可以发生 SUMO 化。在这一过程中, Lys238 位点作为 SUMO 化修饰的靶标,与 SUMO-1 发生特异性结合。但结合并非自发进行,需要一系列酶促反应的精确调控。其中, Ubc9 负责将活化的 SUMO-1 分子从 SUMO E1 传递到目标蛋白上,而 PIAS4 可以增强 Ubc9 的催化活性,确保 SUMO-1 能够准确且高效地结合到 MuRF1 的 Lys238 位点 (图 3d)^[67]。因此,由 Ubc9 和 PIAS4 介导的 SUMO 化对 MuRF1 表达的选择性调控为探索治疗增龄性骨骼肌萎缩提供了新的可能。通过开发特异性抑制剂调控这一过程,可能为治疗 MuRF1 诱导的增龄性骨骼肌萎缩提供新的分子靶点。体内敲除 MuRF1 的小鼠实验和体外过表达 MuRF1 的细胞实验均表明, MuRF1 缺陷可以部分预防小鼠的增龄性骨骼肌萎缩。MuRF1 的环指结构域与丙酮酸脱氢酶激酶 4 (pyruvate dehydrogenase kinase 4, PDK4) 在胞质中存在相互作用,当 MuRF1 过表达时可以介导 PDK4 的 SUMO 化修饰。然而,在 MuRF1 缺乏的情况下, PDK4 的 SUMO 化修饰受到抑制,导致其在线粒体中积累,促进脂质代谢和增加能量消耗,有助于维持或改善骨骼肌的功能^[68]。综上, SUMO 化修饰可能影响 PDK4 的亚细胞定位、活性和功能,从而进一步影响骨骼肌的能量代谢过程。然而,关于 MuRF1 介导 PDK4 SUMO 化的具体机制和影响,还需要进一步的研究来阐明。

秀丽隐杆线虫体内存在唯一的 SUMO 同源物 SMO-1, SMO-1 前体激活为后续 SUMO 化修饰奠定基础,影响秀丽隐杆线虫的生长发育^[69]。使用免疫荧光染色和蛋白质印迹分析等方法测量肌原纤维中的肌球蛋白含量,结果表明双溴结构域蛋白 -1 (bromo and extra-C terminal domain-1, BET-1) 和 SMO-1 可以单独或联合作用降低肌球蛋白随年龄增长而减少的速度,从而抑制增龄性骨骼肌萎缩的发生。BET-1 和 SMO-1 缺失可以导致 EGL-15、LET-60、LIN-45、MEK-2 等信号通路过度激活,进而使肌球蛋白耗竭 (图 3e)^[70]。因此,通过调控 MuRF1 等蛋白的 SUMO 化修饰,以及维持 BET-1 和 SMO-1 等 SUMO 相关蛋白的正常功能,可能有助于减缓增龄性骨骼肌萎缩的进程。

除 MuRF1 外, 骨骼肌衰老的调控还可能涉及一系列复杂的分子机制, 深入剖析这些机制间的相互作用, 并明确其他年龄相关骨骼肌萎缩基因是否通过 SUMO 化修饰参与萎缩进程, 有助于全面理解骨骼肌老化的分子基础。同时, 通过比较分析不同物种间 SUMO 信号通路的保守性和差异性, 也可能为人类增龄性骨骼肌萎缩的治疗提供新的思路。

2.2.4 SUMO与肌萎缩侧索硬化症中的骨骼肌萎缩

与常见的骨骼肌萎缩分型不同, 肌萎缩侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 属于神经系统疾病, 主要影响大脑和脊髓的运动神经元, 导致骨骼肌无力、僵硬、萎缩等^[71]。以往的研究表明 ALS 导致的骨骼肌萎缩主要由进行性运动神经元退化和神经肌肉接头解体引起的突触信号传递中断所致, 而最近的研究表明在 ALS 患者活检组织中肌肉祖细胞在明显的神经症状出现之前就被激活, 这表明 ALS 不仅受神经信号的影响, 还涉及骨骼肌组织内部复杂的相互作用^[72]。遗传性 ALS 主要由 12 种基因突变引起, 其中超氧化物歧化酶 1 (superoxide dismutase 1, SOD1) 基因突变最为常见, 在遗传性 ALS 中占比 15%, SOD1 基因缺失小鼠不表现为 ALS, 而 SOD1 基因过度表达时可使骨骼肌萎缩, 产生 ALS 症状^[73]。

SUMO 相关蛋白是 ALS 病理过程的关键调控因子。运动神经元细胞内过表达 SUMO-1 或 SUMO-3 会导致突变型 SOD1 的 SUMO 化增加, 进而使 SOD1 阳性聚集体增加, 而 SOD1 阳性聚集体增加是 ALS 的病理特征之一 (图 3f)^[74]。不仅如此, 与正常表达 SOD1 相比, 过表达 SOD1 的两种突变体 SOD1 G93C 和 SOD1 V31A 均会导致细胞中游离 SUMO-1 水平降低约 50%。通过氨基酸替换阻断过表达 SOD1 在 Lys75 位点的 SUMO 化可以使 SOD1 阳性聚集体减少^[75]。PIAS 可以增加 SOD1 阳性聚集体, 而 SENP 可以减少 SOD1 阳性聚集体, 且在 SENP1~3 三种亚型中, SENP-1 在减少 SOD1 阳性聚集体方面作用更显著^[76]。

鉴于 SOD1 基因突变在遗传性 ALS 中的重要作用, 未来研究应聚焦于开发针对 SOD1 及其突变体的特异性治疗方法, 探索 SUMO 化修饰在 SOD1 突变体聚集过程中的具体作用, 并寻找能够抑制或逆转这一过程的药物靶点。SENP-1 在减少 SOD1 阳性聚集体方面的显著效果提示其可能成为治疗 ALS 的重要靶点。通过调节去 SUMO 化酶的活性, 可以影响 SOD1 的 SUMO 化修饰和聚集体形成,

从而减缓或阻止 ALS 中骨骼肌萎缩的进展。

2.2.5 SUMO与糖皮质激素诱导的骨骼肌萎缩

糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 可以调节多种生理过程, 是全身应激反应的关键调节因素, 同时具有抗炎、抗免疫等多种生物效应^[77]。糖皮质激素的作用主要通过糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 结合来介导, 长期使用或高剂量使用 GC 会导致机体免疫抑制、蛋白质分解增加及合成减少、骨骼肌纤维横截面积减少和肌原纤维蛋白含量降低, 从而使骨骼肌出现萎缩^[78]。

SUMO 化修饰不仅能够直接与 GR 结合, 还能与 GR 伴侣复合物中的其他蛋白质相互作用, 共同调节 GR 的活性 (图 3g)。例如, FK506 结合蛋白 51 (FK506 binding protein 51, FKBP51) 通过 SUMO 化影响 GR 活性^[79]。FKBP51 在 Lys422 位点发生 SUMO 化, 主要受到 PIAS4 的调节, 使 GR 活性下降, 而当 FKBP51 的 SUMO 化受损时, FKBP51 对 GR 的核转位、激素结合亲和力和转录活性的抑制作用会被阻断^[80]。因此, SUMO 化通过抑制 GR 的活性, 减少 GC 与 GR 的结合, 避免体内 GC 活性或含量过高造成骨骼肌萎缩, 可能是一种潜在的激素诱导型骨骼肌萎缩的治疗方法。

未来应深入研究 SUMO 化及其他蛋白质翻译后修饰如何调控 GR 的活性。通过调控这些修饰过程, 可以间接影响 GC 对骨骼肌的作用, 减少骨骼肌萎缩的发生。同时, 探索 GR 伴侣复合物中其他蛋白质与 GR 的相互作用, 以及这些相互作用如何影响 GR 的活性和 GC 的生物学效应。通过调节这些复合物的组成和功能, 寻求新的治疗策略来对抗激素诱导的骨骼肌萎缩。

2.2.6 SUMO与化疗药物诱导的骨骼肌萎缩

化疗是一种使用化学药物来杀死或抑制癌细胞生长的治疗方法, 它是一种全身性治疗手段, 是临床癌症治疗的主要方式。尽管化疗对多种癌症有良好的治疗效果, 但有一定的毒副作用, 包括骨骼肌萎缩。顺铂、柔红霉素 (daunorubicin, Daun) 和依托泊苷 (etoposide, Etop) 等多种化疗药物均可诱导骨骼肌萎缩的发生^[81, 82]。同时, 多种化疗药物通过直接影响 SUMO 的调控机制, 触发骨骼肌的萎缩^[83]。

Daun 和 Etop 是治疗血液系统肿瘤、横纹肌肉瘤、小细胞肺癌等疾病的有效化疗药物^[84-86]。但在 Daun 和 Etop 使用过程中易出现骨骼肌萎缩的现象, 其病理机制与 SUMO 化修饰有关。Daun 和 Etop 可使 SENP3 蛋白水平显著下调, 而 SENP3 的 mRNA

水平基本保持不变^[87],表明化疗药物主要通过影响 SENP3 蛋白的稳定性,而非转录过程来降低其含量。在正常的生理调控中,SENP3 与 SET 结构域包含蛋白 7 (recombinant SET domain containing protein 7, SETD7) 相关联,可使 SETD7 去 SUMO 化,并将其招募到肌球蛋白重链 IId (myosin heavy chain IId, MyHC-IId) 启动子上,促进其转录。在正常情况下,SENP3 的存在保证了 SETD7 对 MyHC-IId 基因的正确调控^[88]。但化疗药物导致 SENP3 降解后,SETD7 的染色质靶向能力受损,与 RNA 聚合酶 II 的结合减少,使得 MyHC-IId 基因转录受抑制,进而影响肌节组装和骨骼肌收缩功能,导致骨骼肌出现萎缩(图 3)。SENP3 的瞬时表达对由 Daun 和 Etop 处理引发的 MyHC-IId 表达缺陷产生了显著的改善效果,恢复率分别达到了约 60%、82%^[87]。

通过干预 SUMO 化可减轻化疗药物诱导的骨骼肌萎缩。提高 SENP3 水平已在试验中展现出部分改善效果,未来可进一步探索安全有效的提升 SENP3 水平的方法,如开发相应的激活剂。对于 SETD7 相关通路的调控,可尝试通过调节 SETD7 的 SUMO 化状态或增强其与 SENP3 的相互作用,来减轻骨骼肌萎缩。

3 总结与展望

SUMO 化和去 SUMO 化作为人体内蛋白质翻译后修饰调控机制,其动态平衡对于保持细胞功能稳态及对外界环境变化的灵活响应至关重要。当两者平衡被打破时,一系列病理状态随之出现,其中骨骼肌系统尤为敏感,表现为肌纤维损伤加剧、骨骼肌质量减少及功能衰退等。

在骨骼肌损伤与萎缩中,SUMO 化修饰扮演了关键角色。在高强度机械运动和低氧引发的骨骼肌损伤中,SUMO-1 蛋白的核转位现象与 SENP-1 介导的去 SUMO 化修饰揭示了骨骼肌对外界压力的响应机制。在肌营养不良症、废用性萎缩及增龄性萎缩中,SUMO 化修饰通过调控特定蛋白,影响骨骼肌的再生与功能。此外,SUMO 相关蛋白还参与肌萎缩侧索硬化症和糖皮质激素诱导的骨骼肌萎缩的调控。这些发现为骨骼肌疾病的预防与治疗提供了新的视角和潜在靶点。

SUMO 化修饰在不同骨骼肌疾病背景下展现出复杂性和特异性,涉及的修饰位点各不相同。目前对其在低氧诱导的骨骼肌损伤、增龄性骨骼肌萎缩和糖皮质激素诱导的骨骼肌萎缩中的作用及分子机

制阐述已较为清晰,但在高强度运动导致的骨骼肌损伤等方面仅停留在发现核转位,并未深入研究具体作用机制及与疾病的联系。同时,通过干预 SUMO 化修饰缓解或治疗骨骼肌疾病的实证研究较为缺乏。未来需要更为深入地研究并明确 SUMO 在不同疾病背景下的具体作用机制,从而为相关疾病的防治提供更为精准的理论依据。此外,除已知诱因外,尚有许多未知因素可能通过影响 SUMO 化修饰而参与骨骼肌疾病的发病过程。探索这些潜在因素与 SUMO 化修饰之间的相互作用,揭示其背后的分子机制,有助于更全面地理解骨骼肌疾病的本质,并为开发针对性的防治策略提供更多可能。

[参 考 文 献]

- [1] Wan R, Liu S, Feng X, et al. The revolution of exosomes: from biological functions to therapeutic applications in skeletal muscle diseases. *J Orthop Translat*, 2024, 45: 132-9
- [2] Cohen S, Nathan JA, Goldberg AL. Muscle wasting in disease: molecular mechanisms and promising therapies. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14: 58-74
- [3] Wiedmer P, Jung T, Castro JP, et al. Sarcopenia - Molecular mechanisms and open questions. *Ageing Res Rev*, 2021, 65: 101200
- [4] Zhang FM, Wu HF, Shi HP, et al. Sarcopenia and malignancies: epidemiology, clinical classification and implications. *Ageing Res Rev*, 2023, 91: 102057
- [5] Severinsen MCK, Pedersen BK. Muscle-organ crosstalk: the emerging roles of myokines. *Endocr Rev*, 2020, 41: 594-609
- [6] Ryder DJ, Judge SM, Beharry AW, et al. Identification of the acetylation and ubiquitin-modified proteome during the progression of skeletal muscle atrophy. *PLoS One*, 2015, 10: e0136247
- [7] Chen TH, Koh KY, Lin KMC, et al. Mitochondrial dysfunction as an underlying cause of skeletal muscle disorders. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 12926
- [8] Namuduri AV, Heras G, Lauschke VM, et al. Expression of SUMO enzymes is fiber type dependent in skeletal muscles and is dysregulated in muscle disuse. *FASEB J*, 2020, 34: 2269-86
- [9] Chua JP, Reddy SL, Yu Z, et al. Disrupting SUMOylation enhances transcriptional function and ameliorates polyglutamine androgen receptor-mediated disease. *J Clin Invest*, 2015, 125: 831-45
- [10] Zhu J, Zhu S, Guzzo CM, et al. Small ubiquitin-related modifier (SUMO) binding determines substrate recognition and paralog-selective SUMO modification. *J Biol Chem*, 2008, 283: 29405-15
- [11] Yau TY, Sander W, Eidson C, et al. SUMO interacting motifs: structure and function. *Cells*, 2021, 10: 2825
- [12] Zhao X. SUMO-mediated regulation of nuclear functions and signaling processes. *Mol Cell*, 2018, 71: 409-18
- [13] Wang L, Wansleeben C, Zhao S, et al. SUMO2 is essential

- while SUMO3 is dispensable for mouse embryonic development. *EMBO Rep*, 2014, 15: 878-85
- [14] Nayak A and Amrute-Nayak M. SUMO system - a key regulator in sarcomere organization. *FEBS J*, 2020, 287: 2176-90
- [15] 蒋帅, 梁嘉祺, 李嘉文, 等. BiFC-SUMO: 人类SUMO化修饰位点及非共价结合底物的大规模筛选策略. *中国科学: 生命科学*, 2024, 54: 1663-76
- [16] Kim JH, Baek SH. Emerging roles of desumoylating enzymes. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1792: 155-62
- [17] Kunz K, Piller T, Müller S. SUMO-specific proteases and isopeptidases of the SENP family at a glance. *J Cell Sci*, 2018, 131: 211904
- [18] Chauhan KM, Chen Y, Chen Y, et al. The SUMO-specific protease SENP1 deSUMOylates p53 and regulates its activity. *J Cell Biochem*, 2021, 122: 189-97
- [19] Raman N, Nayak A, Muller S. The SUMO system: a master organizer of nuclear protein assemblies. *Chromosoma*, 2013, 122: 475-85
- [20] Matunis MJ, Wu J, Blobel G. SUMO-1 modification and its role in targeting the Ran GTPase-activating protein, RanGAP1, to the nuclear pore complex. *J Cell Biol*, 1998, 140: 499-509
- [21] Hou XN, Tang C. The pros and cons of ubiquitination on the formation of protein condensates. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2023, 55: 1084-98
- [22] Zhao R, Xu M, Yu X, et al. SUMO promotes DNA repair protein collaboration to support alternative telomere lengthening in the absence of PML. *Genes Dev*, 2024, 38: 614-30
- [23] Galarreta A, Valledor P, Fernandez-Capetillo O, et al. Coordinating DNA replication and mitosis through ubiquitin/SUMO and CDK1. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 8796
- [24] Novatchkova M, Budhiraja R, Coupland G, et al. SUMO conjugation in plants. *Planta*, 2004, 220: 1-8
- [25] Komander D. The emerging complexity of protein ubiquitination. *Biochem Soc Trans*, 2009, 37: 937-53
- [26] 杨娜, 侯巧明, 南洁, 等. 泛素连接酶的结构与功能研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2008, 35: 14-20
- [27] Ye J, Wan H, Chen S, et al. Targeting Tau in Alzheimer's disease: from mechanisms to clinical therapy. *Neural Regen Res*, 2024, 19: 1489-98
- [28] Mainali A, Chowdhury T, Adhikari S, et al. A rare case of cocaine-induced muscle hematoma followed by rhabdomyolysis in association with acute kidney injury and severe transaminitis. *Cureus*, 2022, 14: e25035
- [29] Li N, Wang XY, Wang YR, et al. Delayed step-by-step decompression with DSF alleviates skeletal muscle crush injury by inhibiting NLRP3/CASP-1/GSDMD pathway. *Cell Death Discov*, 2023, 9: 280
- [30] Edouard P, Reurink G, Mackey AL, et al. Traumatic muscle injury. *Nat Rev Dis Primers*, 2023, 9: 56
- [31] 刘晓光, 陈佩杰, 赵淋淋, 等. 骨骼肌挫伤修复过程中巨噬细胞的趋化机制. *上海体育学院学报*, 2019, 43: 92-8
- [32] Juban G, Chazaud B. Efferocytosis during skeletal muscle regeneration. *Cells*, 2021, 10: 3267
- [33] Nielsen LB, Svensson RB, Fredskild NF, et al. Chronic changes in muscle architecture and aponeurosis structure following calf muscle strain injuries. *Scand J Med Sci Sports*, 2023, 33: 2585-97
- [34] Morgan DL. New insights into the behavior of muscle during active lengthening. *Biophys J*, 1990, 57: 209-21
- [35] Qaisar R, Bhaskaran S, Van Remmen H. Muscle fiber type diversification during exercise and regeneration. *Free Radic Biol Med*, 2016, 98: 56-67
- [36] Ulbricht A, Gehlert S, Leciejewski B, et al. Induction and adaptation of chaperone-assisted selective autophagy CASA in response to resistance exercise in human skeletal muscle. *Autophagy*, 2015, 11: 538-46
- [37] Gehlert S, Klinz FJ, Willkomm L, et al. Intense resistance exercise promotes the acute and transient nuclear translocation of small ubiquitin-related modifier (SUMO)-1 in human myofibres. *Int J Mol Sci*, 2016, 17: 646
- [38] Riquelme C, Barthel KK, Liu X. SUMO-1 modification of MEF2A regulates its transcriptional activity. *J Cell Mol Med*, 2006, 10: 132-44
- [39] Chung SS, Ahn BY, Kim M, et al. SUMO modification selectively regulates transcriptional activity of peroxisome-proliferator-activated receptor γ in C2C12 myotubes. *Biochem J*, 2011, 433: 155-61
- [40] Rytinki MM, Palvimo JJ. SUMO wrestling in cell movement. *Cell Res*, 2011, 21: 3-5
- [41] Yin A, Fu W, Elengickal A, et al. Chronic hypoxia impairs skeletal muscle repair via HIF-2 α stabilization. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2024, 15: 631-45
- [42] Talks KL, Turley H, Gatter KC, et al. The expression and distribution of the hypoxia-inducible factors HIF-1 α and HIF-2 α in normal human tissues, cancers, and tumor-associated macrophages. *Am J Pathol*, 2000, 157: 411-21
- [43] Lindholm ME, Rundqvist H. Skeletal muscle hypoxia-inducible factor-1 and exercise. *Exp Physiol*, 2016, 101: 28-32
- [44] Li X, Zhang Q, Nasser MI, et al. Oxygen homeostasis and cardiovascular disease: a role for HIF? *Biomed Pharmacother*, 2020, 128: 110338
- [45] Keith B, Johnson RS, Simon MC. HIF1 α and HIF2 α : sibling rivalry in hypoxic tumour growth and progression. *Nat Rev Cancer*, 2011, 12: 9-22
- [46] Cheng J, Kang X, Zhang S, et al. SUMO-specific protease 1 is essential for stabilization of HIF1 α during hypoxia. *Cell*, 2007, 131: 584-95
- [47] Cui CP, Wong CC, Kai AK, et al. SENP1 promotes hypoxia-induced cancer stemness by HIF-1 α deSUMOylation and SENP1/HIF-1 α positive feedback loop. *Gut*, 2017, 66: 2149-59
- [48] Yin L, Li N, Jia W, et al. Skeletal muscle atrophy: from mechanisms to treatments. *Pharmacol Res*, 2021, 172: 105807
- [49] Chen K, Gao P, Li ZC, et al. Forkhead box O signaling pathway in skeletal muscle atrophy. *Am J Pathol*, 2022, 192: 1648-57
- [50] Hyatt H, Deminice R, Yoshihara T, et al. Mitochondrial dysfunction induces muscle atrophy during prolonged inactivity: a review of the causes and effects. *Arch*

- Biochem Biophys, 2019, 662: 49-60
- [51] Pabla P, Jones EJ, Piasecki M, et al. Skeletal muscle dysfunction with advancing age. *Clin Sci (Lond)*, 2024, 138: 863-82
- [52] Oliveira M, da Silva Santana TAB, Costa MCM, et al. MicroRNA as potential biomarker for severity, progression, and therapeutic monitoring in animal models of limb-girdle muscular dystrophy: a systematic review. *Front Cell Neurosci*, 2023, 17: 1233181
- [53] Rawls A, Diviak BK, Smith CI, et al. Pharmacotherapeutic approaches to treatment of muscular dystrophies. *Biomolecules*, 2023, 13: 1536
- [54] Shieh PB, Kudryashova E, Spencer MJ. Limb-girdle muscular dystrophy 2H and the role of TRIM32. *Handb Clin Neurol*, 2011, 101: 125-33
- [55] Jeong SY, Choi JH, Kim J, et al. Tripartite motif-containing protein 32 (TRIM32): what does it do for skeletal muscle? *Cells*, 2023, 12: 2104
- [56] Bawa S, Brooks DS, Neville KE, et al. *Drosophila* TRIM32 cooperates with glycolytic enzymes to promote cell growth. *Elife*, 2020, 9: e52358
- [57] Mokhonova EI, Avliyakov NK, Kramerova I, et al. The E3 ubiquitin ligase TRIM32 regulates myoblast proliferation by controlling turnover of NDRG2. *Hum Mol Genet*, 2015, 24: 2873-83
- [58] Albor A, El-Hizawi S, Horn EJ, et al. The interaction of Piasy with Trim32, an E3-ubiquitin ligase mutated in limb-girdle muscular dystrophy type 2H, promotes Piasy degradation and regulates UVB-induced keratinocyte apoptosis through NFκB. *J Biol Chem*, 2006, 281: 25850-66
- [59] Villani KR, Zhong R, Henley-Beasley CS, et al. Loss of Calpain 3 dysregulates store-operated calcium entry and its exercise response in mice. *FASEB J*, 2024, 38: e23825
- [60] de Morrée A, Lutje Hulsik D, Impagliazzo A, et al. Calpain 3 is a rapid-action, unidirectional proteolytic switch central to muscle remodeling. *PLoS One*, 2010, 5: e11940
- [61] Qu J, Liu GH, Wu K, et al. Nitric oxide destabilizes Pias3 and regulates sumoylation. *PLoS One*, 2007, 2: e1085
- [62] Deane CS, Piasecki M, Atherton PJ. Skeletal muscle immobilisation-induced atrophy: mechanistic insights from human studies. *Clin Sci (Lond)*, 2024, 138: 741-56
- [63] Hardy EJO, Inns TB, Hatt J, et al. The time course of disuse muscle atrophy of the lower limb in health and disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2022, 13: 2616-29
- [64] Urso ML, Scrimgeour AG, Chen YW, et al. Analysis of human skeletal muscle after 48 h immobilization reveals alterations in mRNA and protein for extracellular matrix components. *J Appl Physiol* (1985), 2006, 101: 1136-48
- [65] Sato R, Vatic M, Peixoto da Fonseca GW, et al. Biological basis and treatment of frailty and sarcopenia. *Cardiovasc Res*, 2024, 120: 982-98
- [66] Peris-Moreno D, Taillandier D, Polge C. MuRF1/TRIM63, master regulator of muscle mass. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 6663
- [67] Heras G, Namuduri AV, Traini L, et al. Muscle RING-finger protein-1 (MuRF1) functions and cellular localization are regulated by SUMO1 post-translational modification. *J Mol Cell Biol*, 2019, 11: 356-70
- [68] Sugiura K, Hirasaka K, Maeda T, et al. MuRF1 deficiency prevents age-related fat weight gain, possibly through accumulation of PDK4 in skeletal muscle mitochondria in older mice. *J Orthop Res*, 2022, 40: 1026-38
- [69] Fergin A, Boesch G, Greter NR, et al. Tissue-specific inhibition of protein sumoylation uncovers diverse SUMO functions during *C. elegans* vulval development. *PLoS Genet*, 2022, 18: e1009978
- [70] Fisher K, Gee F, Wang S, et al. Maintenance of muscle myosin levels in adult *C. elegans* requires both the double bromodomain protein BET-1 and sumoylation. *Biol Open*, 2013, 2: 1354-63
- [71] Duranti E, Villa C. Muscle involvement in amyotrophic lateral sclerosis: understanding the pathogenesis and advancing therapeutics. *Biomolecules*, 2023, 13: 1582
- [72] Kubat GB, Picone P. Skeletal muscle dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis: a mitochondrial perspective and therapeutic approaches. *Neurol Sci*, 2024, 45: 4121-31
- [73] Mielke JK, Klingeborn M, Schultz EP, et al. Seeding activity of human superoxide dismutase 1 aggregates in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis postmortem neural tissues by real-time quaking-induced conversion. *Acta Neuropathol*, 2024, 147: 100
- [74] Niikura T, Kita Y, Abe Y. SUMO3 modification accelerates the aggregation of ALS-linked SOD1 mutants. *PLoS One*, 2014, 9: e101080
- [75] Dangoumau A, Marouillat S, Gaillard JB, et al. Inhibition of pathogenic mutant SOD1 aggregation in cultured motor neuronal cells by prevention of its SUMOylation on lysine 75. *Neurodegener Dis*, 2016, 16: 161-71
- [76] Wada H, Suzuki D, Niikura T. Regulation of ALS-associated SOD1 mutant SUMOylation and aggregation by SENP and PIAS family proteins. *J Mol Neurosci*, 2020, 70: 2007-14
- [77] Oliver T, Nguyen NY, Tully CB, et al. The glucocorticoid receptor acts locally to protect dystrophic muscle and heart during disease. *Dis Model Mech*, 2024, 17: 050397
- [78] Mishra S, Cosentino C, Tamta AK, et al. Sirtuin 6 inhibition protects against glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy by regulating IGF/PI3K/AKT signaling. *Nat Commun*, 2022, 13: 5415
- [79] Gobbin RP, Velardo VG, Sokn C, et al. SUMO regulation of FKBP51 activity and the stress response. *J Cell Biochem*, 2023, 125: e30411
- [80] Antunica-Noguerol M, Budziński ML, Druker J, et al. The activity of the glucocorticoid receptor is regulated by SUMO conjugation to FKBP51. *Cell Death Differ*, 2016, 23: 1579-91
- [81] Huot JR, Pin F, Chatterjee R, et al. PGC1α overexpression preserves muscle mass and function in cisplatin-induced cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2022, 13: 2480-91
- [82] Liu XG, Xu MM, Yu Y, et al. PD-1 alleviates cisplatin-

- induced muscle atrophy by regulating inflammation and oxidative stress. *Antioxidants*, 2022, 11: 1839
- [83] Khan B, Gand LV, Amrute-Nayak M, et al. Emerging mechanisms of skeletal muscle homeostasis and cachexia: the SUMO perspective. *Cells*, 2023, 12: 644
- [84] Othman J, Wilhelm-Benartzi C, Dillon R, et al. A randomized comparison of CPX-351 and FLAG-Ida in adverse karyotype AML and high-risk MDS: the UK NCRI AML19 trial. *Blood Adv*, 2023, 7: 4539-49
- [85] Megyesfalvi Z, Gay CM, Popper H, et al. Clinical insights into small cell lung cancer: tumor heterogeneity, diagnosis, therapy, and future directions. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73: 620-52
- [86] Sparber-Sauer M, Ferrari A, Kosztyla D, et al. Long-term results from the multicentric European randomized phase 3 trial CWS/RMS-96 for localized high-risk soft tissue sarcoma in children, adolescents, and young adults. *Pediatr Blood Cancer*, 2022, 69: e29691
- [87] Amrute-Nayak M, Pegoli G, Holler T, et al. Chemotherapy triggers cachexia by deregulating synergetic function of histone-modifying enzymes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2021, 12: 159-76
- [88] Nayak A, Lopez-Davila AJ, Kefalakes E, et al. Regulation of SETD7 methyltransferase by SENP3 is crucial for sarcomere organization and cachexia. *Cell Rep*, 2019, 27: 2725-36.e4