

# 小泛素样修饰体在神经系统疾病中的功能研究进展

刘晓智 综述, 杨新宇 审校

(天津医科大学总医院神经外科, 天津市神经病学研究所, 天津 300052)

关键词 小泛素样修饰体; 脑卒中; 神经退行性疾病; 脑肿瘤  
中图分类号 R651 文献标志码 A

小泛素样修饰体(SUMO)是一类存在于细胞内的蛋白质翻译后修饰形式,广泛参与蛋白转运、信号传导、DNA 修复、炎症及氧化应激等病理生理过程,进而调控多种疾病的发生和发展过程<sup>[1]</sup>。与蛋白质泛素化的功能不同,蛋白质 SUMO 化修饰并不促使蛋白质降解,反而加强其结构稳定性,多数情况下发挥其对靶蛋白的保护作用,如在缺血性脑血管病的急性应激期,SUMO 的活化能够起到肯定的神经元保护作用<sup>[2]</sup>。但是过度的 SUMO 化则可能导致动态平衡失控,引发新的疾病产生,如脑肿瘤或神经退行性疾病的发生<sup>[3]</sup>。本文就近 5 年来国际上关于 SUMO 在神经系统疾病,特别是缺血性脑卒中、神经退行性疾病和脑肿瘤中的活化特征及其扮演的潜在功能角色进行综述。

## 1 SUMO 与 SUMO 循环通路

**1.1 SUMO 概况** 关于 SUMO 的最早报道见于 1995 年人们在酿酒酵母中发现的一种新的蛋白质 Smt3<sup>[4]</sup>。至 1997 年,Frauke Melchior 实验室首次提出了 SUMO 这一名称,从而正式开启了该项研究的帷幕<sup>[5]</sup>。SUMO 广泛存在于植物、低等真核生物和脊椎动物体中,在进化上高度保守。目前在果蝇、线虫和酵母仅发现一种 SUMO 成员,在哺乳动物中则至少存在 4 个 SUMO 成员:SUMO-1~SUMO-4<sup>[6]</sup>。但当前关于 SUMO-4 的研究甚少,故在本文中不做特别介绍。人 SUMO-1/2/3 基因分别位于染色体的 2q33、17q25.1 和 21q22.3。SUMO-2 与 SUMO-3 的氨基酸序列有 97% 的相似性,而与 SUMO-1 仅有 50%,故在生物学特征和功能方面,SUMO-2 与 SUMO-3 具有诸多相似性,但均明显有别于 SUMO-1。SUMO-1 主要以与底物蛋白质相结合的形式存在,而 SUMO-2/3 则主要以游离形式存在<sup>[7]</sup>。与泛素化相似,SUMO 通过共价方式与底物蛋白的赖氨酸残基相结合,进而发挥蛋白调控作用。需要强调的是,许多底物蛋

白都含有 SUMO 结合保守序列 yKxE(y 代表疏水性氨基酸;K 代表赖氨酸;x 代表任意氨基酸;E 代表谷氨酸)<sup>[8]</sup>。这一特点是研究者寻找 SUMO 作用底物的重要依据之一。

**1.2 SUMO 与泛素的异同** SUMO 与泛素主要存在如下异同点<sup>[8-10]</sup>:(1)SUMO 与泛素三级结构相似,但氨基酸序列差异较大。(2)SUMO 蛋白表面的电荷分布与泛素存在明显不同。(3)二者对底物蛋白的修饰方式相似,均通过激活酶(E1)、结合酶(E2)以及连接酶(E3)的多步酶促反应与靶蛋白赖氨酸残基共价结合,发挥调控作用,但是参与的酶的种类和名称完全不同。(4)在功能上,SUMO 化与泛素化不同,它并不促使蛋白质降解,反而加强蛋白质的稳定性,影响蛋白质的转录活性,发挥完全不同的蛋白质功能调控作用。

**1.3 SUMO 循环通路** SUMO 从前体合成、水解活化到共价结合底物蛋白的过程涉及一系列酶的级联反应。首先,SUMO 被 E1 激活酶(人为 E1 激活酶-1 和 E1 激活酶-2)活化,其 C 端的甘氨酸通过硫脂键与 E1 的半胱氨酸残基相连,使其基团发生腺苷酸化,提供 ATP 能量,完成 SUMO 活化。然后,SUMO 被转移到 E2 结合酶的半胱氨酸残基上,它可以直接识别底物,最终通过异肽键将 SUMO 偶联到底物蛋白的赖氨酸残基上。E3 连接酶主要有 3 类:活化的信号传导与转录激活因子蛋白抑制子家族成员、Ran 结合蛋白-2 和多梳蛋白-2。它可以增强 E2 转移 SUMO 到底物蛋白的效率及特异性<sup>[11]</sup>。此外,SUMO 化修饰是一个可逆的动态过程,其在 SUMO 特异性蛋白酶的作用下,SUMO 从底物蛋白上被剪切下来,并将 SUMO 前体加工成为成熟的 SUMO,重新进入新的 SUMO 化循环<sup>[12]</sup>。

## 2 SUMO 与神经系统疾病

**2.1 SUMO 与缺血性脑血管病** 缺血性脑血管病极高的致死率和致残率给病人家庭和社会均带来沉重的负担<sup>[13-14]</sup>。Yang<sup>[15]</sup> 在 2011 年国际卒中大会上专

基金项目 国家自然科学基金面上项目基金资助(81471175);天津市卫生局科技基金项目(2014KZ017)

作者简介 刘晓智(1979-),男,主治医师,博士在读,研究方向:脑血管病的综合治疗;通信作者:杨新宇,E-mail:chnxyyang@163.com。

题报道了一项科研成果,她和她的团队发现地松鼠冬眠期间会出现整体大幅度增加的蛋白质 SUMO 化修饰,以此抵抗葡萄糖和氧耗竭。他们认为动物在冬眠期体内细胞处于低温、低血流和极低营养消耗状态,在这种情况下,正常的蛋白合成是难以完成的。因此他们提出蛋白质 SUMO 化修饰可能在此过程中发挥了重要保护作用。他们通过基因转染技术,使胶质母细胞瘤 SHSY5Y 细胞过表达 SUMO 结合酶 E2 结合酶,结果发现这些细胞可以耐受更低的低氧和低营养环境。相反,通过基因沉默技术沉默 E2 结合酶的表达,则可显著增加低营养环境下的细胞凋亡<sup>[15]</sup>。

随后美国杜克大学医学中心多学科神经保护实验室的 Hoppe 等<sup>[16]</sup>率先利用神经元氧糖剥夺模型和小鼠大脑皮层短暂性脑缺血模型发现, SUMO-2/3 在脑缺血发生早期即可被迅速激活,致大量与氧化应激相关的蛋白质被 SUMO 化,同时 SUMO-2/3 和其中间调控蛋白 E2 结合酶发生明显的核转移。但是 SUMO-1 则几乎没有任何时相改变。随后他们利用神经元特异性 SUMO-1~3 转基因和基因敲除小鼠制作大脑皮层短暂性缺血模型,通过动物行为学检测证实 SUMO-2/3 在脑缺血后具有肯定的神经元保护作用,可以显著提高实验动物的运动和感觉功能评分。通过对 SUMO 化蛋白质组的研究分析发现,在缺血性脑血管病后一系列与氧化应激、炎症、DNA 合成、能量转移和代谢等生理病理过程密切相关的蛋白质被 SUMO 化修饰,发挥拮抗氧化应激反应、清除异物、修复 DNA、平衡细胞增生与凋亡等功能,进而起到神经元保护作用<sup>[17]</sup>。

此外,由于缺血半暗带处于“突触传递衰竭”状态,神经元间信息交换中断或减弱,将在极大程度上影响半暗带神经元功能恢复<sup>[18]</sup>。由于神经递质的释放是脑细胞协调通讯的结构基础,该程序受到多种蛋白的严格控制,确保神经元只在必要时才释放神经递质。日前有文献报道, SUMO-1 能够结合到 Rab3a 相互作用分子-1 $\alpha$  蛋白的活性区域,对其进行翻译后修饰,而这种修饰是正常释放神经递质所必需的。SUMO-1 修饰作为神经递质释放开关,指导多个蛋白的相互作用,控制着突触囊泡的快速分泌,是影响脑细胞通讯的关键蛋白。因此改善缺血半暗带神经元生存状态,体内诱导激活或外源性补充局部微环境中 SUMO-1 含量,或许是一种新的神经保护方法选择<sup>[19]</sup>。

**2.2 SUMO 与神经退行性疾病** 阿尔茨海默病(AD)是一种起病隐匿的以渐进性认知能力下降为特征的神经系统退行性疾病。研究证实,与 AD 病情

进展密切相关的两个蛋白质淀粉样蛋白- $\beta$  和微管相关蛋白 tau 蛋白均存在明显的 SUMO 化现象。此外淀粉蛋白前  $\beta$  位分解蛋白 1 和 c-Jun 氨基末端激酶也被鉴定为 SUMO 化底物,这些蛋白质参与突触生理学、线粒体动力学和炎症信号等病理过程,进而影响 AD 的发生发展。Guerra de Souza 等<sup>[20]</sup>通过年龄相关性研究老化与 AD 发病的关系,结果发现与 SUMO-1 共价结合的蛋白质随着年龄的增加呈现递增趋势,此时也伴随着 SUMO 通路成员 E2 结合酶和 SENP-1 表达上调,但 SUMO-2 则无此变化。他们发现在 AD 发病早期即已出现明显的 SUMO 化与去 SUMO 化平衡失调现象,因此他们认为 SUMO 对其底物的调节失控可能是 AD 发病的始动因素之一。Vijayakumaran 等<sup>[21]</sup>报道, SUMO-1 能够通过调控多个关键的信号通路影响细胞毒性物质  $\alpha$ -突触核蛋白在神经细胞中的生成和清除,而这一过程可能涉及  $\alpha$ -突触核蛋白的错误折叠以及在细胞间隙的过量累积。

自噬是神经退行性疾病的主要病理生理机制。Cho 等<sup>[22]</sup>在研究中发现 SUMO-1 能够增加淀粉样蛋白- $\beta$  的生成,进而增加自噬小泡在受损神经细胞中的积累;过表达 SUMO-1 能够诱导自噬小泡生成,显著增加自噬活动,进而加速神经退行性疾病的进展。此外,该团队还比较了 80 例痴呆症患者(平均年龄 75.3 岁)、89 例有遗忘型轻度认知障碍患者(平均 73.71 岁)和 133 例认知正常的对照人群(平均年龄 71.97 岁)血浆中 SUMO-1 的水平。结果发现,与对照人群相比较, SUMO1 在老年痴呆症患者血浆中明显增高,而且血浆中 SUMO-1 的升高水平与简易精神状态检查得分呈明显负相关<sup>[23]</sup>。

帕金森病是一种以中脑黑质多巴胺能神经元大量变性丢失和路易小体形成为病理特点的神经系统变性疾病。路易小体中的一个主要成分是  $\alpha$ -突触核蛋白,研究者发现在帕金森病疾病中,神经元蛋白酶体功能障碍导致 SUMO 化的  $\alpha$ -突触核蛋白聚集,可促进帕金森病的发展。而我国学者 Chen 等<sup>[24]</sup>发现在 HEK293 细胞中 SUMO-1 的修饰不会对路易小体的聚集产生影响,但是  $\alpha$ -突触核蛋白过表达和突变均可以增加细胞毒性,引起细胞凋亡。

脊髓小脑共济失调 7 型是由于 ataxia-7 蛋白中多聚谷氨酰胺拉伸所致的一种神经退行性疾病。Janer 等<sup>[25]</sup>发现 ataxia-7 蛋白的赖氨酸 257 位点是与 SUMO 共价结合的主要的蛋白结合位点, ataxia-7 蛋白是一个肯定的 SUMO 作用底物。同样, Kang 等<sup>[26]</sup>在脊髓小脑共济失调 1 型疾病中,利用酵母双



杂交实验证实 ataxin-1 是 SUMO-1 的作用底物, SUMO-1 可能参与 SCA1 疾病的演进过程。

**2.3 SUMO 与脑肿瘤** 当前已有关于 SUMO 通路成员在多系统肿瘤中表达及功能作用的研究报道, 主要包括胃癌、肝细胞癌、乳腺癌、肺癌、卵巢癌、结肠癌和膀胱癌等<sup>[27-29]</sup>, 但是在脑肿瘤中的报道较少。Yang 等<sup>[30]</sup>首先报道, 在脑星形细胞瘤中, 与 SUMO-1 及 SUMO-2/3 共价结合的底物蛋白明显增多, 且这种 SUMO 化程度与脑肿瘤的恶性级别成正比。SUMO 循环通路中唯一的 E2 结合酶的表达水平与肿瘤级别也存在着明显的正相关性。在胶质母细胞瘤细胞中沉默 SUMO-1~3 基因表达后, 可导致 DNA 依赖蛋白激酶诱导下游底物发生磷酸化, DNA 双链损伤和 G2/M 期细胞周期阻滞, 从而降低肿瘤的 DNA 合成能力和克隆形成能力。最近 Wasik 等<sup>[31]</sup>报道在神经母细胞瘤 NB2a 细胞中钙周期素结合蛋白和 E3 泛素蛋白连接酶-1 相互作用蛋白是 SUMO-1 的结合底物, 其结合位点位于钙周期素结合蛋白的赖氨酸 16 位点, 被 SUMO 化的钙周期素结合蛋白进一步影响细胞骨架蛋白或者丝裂原活化激酶, 进行调控肿瘤的恶性演进进程。

泛素维持细胞周期依赖激酶(CDK)的活性, 并诱导 CDK 有序地降解, 使细胞周期始终处于一种动态平衡状态, 但是其内在机制仍然知之甚少。Bellail 等<sup>[32]</sup>研究发现 CDK6 是 SUMO-1 的结合靶蛋白, 这种结合能够起到稳定 CDK6 的作用, 进而促进胶质母细胞瘤的增殖周期。同时, 由于 CDK6 也是泛素化底物, 当 SUMO-1 与 CDK6 第 216 位赖氨酸结合后能够阻止泛素与 CDK6 第 147 位赖氨酸的结合, 进而抑制由泛素化介导的蛋白水解; 反过来, CDK1 可以磷酸化 E2 SUMO 结合酶, 形成反馈环路, 维持细胞周期的动态平衡。

多聚嘧啶序列结合蛋白(PTBP)-1 及其脑特异性同源体 PTBP-2 与 mRNA 前体密切相关, 影响 mRNA 前体的加工、代谢和转运。他们在神经分化和神经胶质瘤的发展中起着重要的作用。Han 等<sup>[33]</sup>在研究中发现, 在胶质瘤细胞中 PTBP-1 和 PTBP-2 均能够被 SUMO-1 共价结合修饰, E2 SUMO 结合酶能够进一步增强 PTBP-2 与 SUMO-1 的结合, 而 PTBP-2 的第 137 位赖氨酸突变能够显著抑制其与 SUMO-1 的共价结合。

作为一种 E3 SUMO 连接酶, 活化的信号传导与转录激活因子-3 蛋白抑制因子的过表达能够改变多形性胶质母细胞瘤细胞形态, 抑制肿瘤细胞迁移。Wang 等<sup>[34]</sup>发现胶质母细胞瘤细胞核组分——波

形蛋白-354 是 SUMO-1 的靶结合蛋白, 而活化的信号传导与转录激活因子-3 蛋白抑制因子能够促进波形蛋白-354 与 SUMO-1 的共价结合。

### 3 前景展望

由于 SUMO 对众多蛋白底物的共价可逆修饰参与众多细胞生命活动的调控, 如抗原呈递、核浆移位、氧化应激反应、DNA 合成与修复、细胞增殖与分化等过程, 而 SUMO 循环通路的动态平衡是维持机体细胞正常生理功能的关键, 一旦该平衡被触发或打破, 将可能引起一系列病理生理事件<sup>[35]</sup>。现有研究表明, SUMO-2/3 常与急性应激事件密切相关, 可在短期内被迅速激活, 发挥一定的细胞保护机制, 如对缺血性脑血管病急性期神经元的保护; 而 SUMO-1 常参与慢性病变过程, 其过表达常导致行使正常功能的蛋白质过度 SUMO 化, 进而诱发疾病发生和进展, 如神经退行性疾病和脑肿瘤等。总之, 关于 SUMO 在正常生理状态下的功能作用及其在多系统疾病中的角色研究才刚刚起步, 更多的奥秘需要去揭示, 最终为了解人类疾病的发病机制提供线索, 为新型药物的开发提供理论和技术支持。

#### 参考文献:

- [1] 朱贺, 陈思娇. 核因子  $\kappa$ B 及其 SUMO 化调控与糖尿病肺改变[J]. 医学综述, 2012, 18(8):1143
- [2] Mendler L, Braun T, Müller S. The Ubiquitin-like SUMO system and heart function: from development to disease [J]. Circ Res, 2016, 118(1):132
- [3] Ulrich H D. Two-way communications between ubiquitin-like modifiers and DNA[J]. Nat Struct Mol Biol, 2014, 21(4):317
- [4] 杨红艳, 陈婕. 2 型糖尿病核因子  $\kappa$ B 信号通路相关微血管内皮损伤与 SUMO 化修饰[J]. 医学综述, 2012, 18(7):1077
- [5] Liu X, Wang Q, Chen W, et al. Dynamic regulation of innate immunity by ubiquitin and ubiquitin-like proteins[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2013, 24(6):559
- [6] Raman N, Nayak A, Muller S. The SUMO system: a master organizer of nuclear protein assemblies[J]. Chromosoma, 2013, 122(6):475
- [7] Watts F Z. Starting and stopping SUMOylation. What regulates the regulator[J]. Chromosoma, 2013, 122(6):451
- [8] Eifler K, Vertegaal A C. SUMOylation-mediated regulation of cell cycle progression and cancer[J]. Trends Biochem Sci, 2015, 40(12):779
- [9] Nuro-Gyina P K, Parvin J D. Roles for SUMO in pre-mRNA processing[J]. Wiley Interdiscip Rev RNA, 2016, 7(1):105
- [10] Jackson S P, Durocher D. Regulation of DNA damage responses by ubiquitin and SUMO[J]. Mol Cell, 2013, 49(5):795
- [11] Campello L, Esteve-Rudd J, Cuenca N, et al. The ubiquitin-proteasome system in retinal health and disease[J]. Mol Neurobiol, 2013, 47(2):790
- [12] Kirton A, Deveber G. Life after perinatal stroke[J]. Stroke, 2013, 44(11): 3265
- [13] 魏亮. 急性缺血性脑血管病的治疗现状和进展[J]. 医学综述, 2014, 20(16):2948
- [14] Lee Y J, Castri P, Bemby J, et al. SUMOylation participates in in-

- duction of ischemic tolerance[J]. *J Neurochem*, 2009,109(1):257
- [15] Yang W, Thompson J W, Wang Z, et al. Analysis of oxygen/glucose-deprivation-induced changes in SUMO3 conjugation using SILAC-based quantitative proteomics[J]. *J Proteome Res*, 2012,11(2): 1108
- [16] Hoppe J B, Salbego C G, Cimarosti H. SUMOylation: novel neuroprotective approach for Alzheimer's disease[J]. *Aging Dis*, 2015, 6(5):322
- [17] Girach F, Craig T J, Rocca D L, et al. RIM1 $\alpha$  SUMOylation is required for fast synaptic vesicle exocytosis[J]. *Cell Rep*, 2013, 5(5):1294
- [18] Feliciano P, Andrade R, Bykhovskaia M. Synapsin II and Rab3a cooperate in the regulation of epileptic and synaptic activity in the CA1 region of the hippocampus[J]. *J Neurosci*, 2013,33(46): 18319
- [19] Nisticò R, Ferraina C, Marconi V, et al. Age-related changes of protein SUMOylation balance in the A $\beta$ PP Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Front Pharmacol*, 2014,5(4):63
- [20] Guerra de Souza A C, Prediger R D, Cimarosti H. SUMO-regulated mitochondrial function in Parkinson's disease[J]. *J Neurochem*, 2016, 137(5):673
- [21] Vijayakumaran S, Wong M B, Antony H, et al. Direct and/or indirect roles for SUMO in modulating alpha-synuclein toxicity [J]. *Biomolecules*, 2015,5(3):1697
- [22] Cho S J, Yun S M, Jo C, et al. SUMO1 promotes A $\beta$  production via the modulation of autophagy[J]. *Autophagy*, 2015,11(1):100
- [23] Cho S J, Yun S M, Lee D H, et al. Plasma SUMO1 protein is elevated in Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015,47(3):639
- [24] Chen T, Liao X P, Wen G Q, et al. The effect of small ubiquitin-like modifier-1 modification on the formation of Lewy body-like inclusions in cytoplasm and apoptosis of HEK293 cell induced by over-expression and mutation of alpha-synuclein[J]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2011,28(5):511
- [25] Janer A, Werner A, Takahashi-Fujigasaki J, et al. SUMOylation attenuates the aggregation propensity and cellular toxicity of the polyglutamine expanded ataxin-7[J]. *Hum Mol Genet*, 2010,19(1):181
- [26] Kang S, Hong S. SUMO-1 interacts with mutant ataxin-1 and colocalizes to its aggregates in Purkinje cells of SCA1 transgenic mice[J]. *Arch Ital Biol*, 2010, 148(4):351
- [27] Mei D, Song H, Wang K, et al. Up-regulation of SUMO1 pseudogene 3 (SUMO1P3) in gastric cancer and its clinical association[J]. *Med Oncol*, 2013,30(4):709
- [28] Wang C M, Liu R, Wang L, et al. SUMOylation of FOXM1B alters its transcriptional activity on regulation of MiR-200 family and JNK1 in MCF7 human breast cancer cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2014,15(6):10233
- [29] Yang H, Tang Y, Guo W, et al. Up-regulation of microRNA-138 induce radiosensitization in lung cancer cells[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(7):6557
- [30] Yang W, Wang L, Roehn G, et al. Small ubiquitin-like modifier 1-3 conjugation[corrected] is activated in human astrocytic brain tumors and is required for glioblastoma cell survival[J]. *Cancer Sci*, 2013, 104(1):70
- [31] Wasik U, Filipek A. The CacyBP/SIP protein is sumoylated in neuroblastoma NB2a cells[J]. *Neurochem Res*, 2013,38(11):2427
- [32] Bellail A C, Olson J J, Hao C. SUMO1 modification stabilizes CDK6 protein and drives the cell cycle and glioblastoma progression[J]. *Nat Commun*, 2014,5(6):1
- [33] Han W, Wang L, Yin B, et al. Characterization of a novel posttranslational modification in polypyrimidine tract-binding proteins by SUMO1[J]. *BMB Rep*, 2014,47(4):233
- [34] Wang L, Zhang J, Banerjee S, et al. Sumoylation of vimentin354 is associated with PIAS3 inhibition of glioma cell migration[J]. *Oncotarget*, 2010,1(7):620
- [35] Cubeñas-Potts C, Matunis M J. SUMO: a multifaceted modifier of chromatin structure and function[J]. *Dev Cell*, 2013,24(1):1

(2016-10-17 收稿)

文章编号 1006-8147(2017)03-0283-03

综述

## SALL4 与生殖细胞肿瘤

于秀杰 综述, 申彦 审校

(天津市中心妇产科医院病理科, 天津 300100)

关键词 SALL4; 生殖细胞肿瘤; 癌基因

中图分类号 R365

文献标志码 A

癌基因在肿瘤发生机制中有重要作用, 癌基因通过突变、转位等机制造成产物表达异常, 从而促进疾病的发生。人类婆罗双树样基因-4 (sal-like protein-4, SALL4) 是一种原癌基因, 是 SALL 家族成员之一, 最早引起人们对 SALL4 的关注, 是发现其突变导致了机体末端指节的发育畸形和眼球活动障

碍。随后的多项研究表明, 其与遗传性疾病、白血病、淋巴瘤等肿瘤性疾病的发展也有密切关系。近几年来有研究表明, SALL4 在生殖细胞肿瘤中表达, 是生殖细胞肿瘤中一个非常敏感的特异性标志物。

### 1 SALL4 结构及生物学特点

人类 SALL 与参与果蝇多种器官发育的果蝇婆罗双树样基因 Spalt 为同源基因<sup>[1]</sup>。SALL 家族包括 4 个成员, 即 SALL1~SALL4。SALL4 位于人类 20 号染

作者简介 于秀杰(1981-), 女, 主治医师, 博士, 研究方向: 妇产科肿瘤; 通信作者: 申彦, E-mail: serina\_shen@163.com。