

文章编号:1003-2754(2019)04-0356-03

中图分类号:R741



综述 SUMO 化在中枢神经系统疾病中的作用机制研究进展

王大鹏综述, 海舰审核

关键词: SUMO 化; 中枢神经系统肿瘤; 神经退行性疾病; 缺血性脑损伤; 分子作用机制

小泛素化修饰蛋白 (small ubiquitin-related modifier, SUMO) 是一类高度保守的由 97 个氨基酸残基组成的多肽, 分为 SUMO1、SUMO2、SUMO3 和 SUMO4, 参与蛋白质翻译后修饰。SUMO 修饰蛋白质的过程称为 SUMO 化修饰 (SUMOylation), SUMOylation 参与调节细胞分化、细胞周期、核转录、蛋白间的相互作用、DNA 修复等多种病理生理过程^[1]。目前研究表明 SUMO 化与心脏病、癌症、CNS 疾病的发生密切相关, 然而其作用机制并不清楚^[2]。本文重点对 SUMOylation 在 CNS 肿瘤、神经退行性疾病和缺血性脑损伤的发生发展中的作用机制综述如下。

1 SUMO 结构、分布和功能

SUMO 相对分子量约为 11000 kDa, 从结构上分析 SUMO 与泛素有 18% 的同源相似性, 不同点在于 SUMO 的分子序列末端, 比泛素分子的氨基酸序列多 22 个氨基酸残基^[3]。SUMO 分子可共价结合底物的赖氨酸 (Lys) 残基, 与靶蛋白相互活化、结合、连接或解离。SUMO 的底物大部分存在真核细胞核内, 包括启动子、转录因子以及部分调节因子。在哺乳动物中, SUMO1、SUMO2、SUMO3 和 SUMO4 的分布和功能存在差异, SUMO1~3 在各个组织中均有表达, SUMO4 在肾脏、脾脏和淋巴结表达。SUMO1 主要修饰多数蛋白质; SUMO2/3 具有高度同源相似性 (约 87%), 主要修饰应激蛋白; SUMO4 主要修饰免疫性疾病和糖尿病相关蛋白^[4]。

蛋白的 SUMOylation 受 E1 活化酶 (SAE1/SAE2)、E2 结合酶 (Ubc9) 和 E3 连接酶 (PIASs) 调节, 其中 E1 活化酶是由 Aos1 和 Uba2 组成的异源性二聚体共同发挥作用; Ubc9 是 SUMO1 与靶蛋白结合的关键酶; E3 连接酶并不直接与 SUMO 结合, 主要通过活化 Ubc9, 增加 SUMO 羧基末端甘氨酸 (Gly) 与靶蛋白 Lys 残基异肽链连接的特异性和效率^[5]。SUMOylation 是重要的蛋白质翻译后修饰形式之一, 调节蛋白的结构、增强蛋白的活性和功能稳定性。蛋白的 SUMOylation 是其功能完整的基础, 但并不是所有的蛋白都进行 SUMOylation, 该过程消耗 ATP 且竞争磷酸化作用。另外, SUMOylation 还是一个可逆的过程。去 SUMO 化 (deSUMOylation) 主要由 SUMO 特异性蛋白酶类 (SUMO-specific proteases, SENPs) 调控。目前人类中发现 6 种 SENPs: SENP1、SENP2、SENP3、SENP5、SENP6 和 SENP7^[6]。SENPs 类似一个“开关”, 调控 SUMOylation 和 deSUMOylation 的动态平衡, 既可作用于 SUMO 前体, 暴露其 Gly 残基, 促进 SUMO 与底物的结合; 又可抑制 SUMO2/3, 将 SUMO 与靶蛋白解离。SUMOylation 和 deSUMOylation 的失衡可导致多种 CNS 疾病的发生。

2 SUMOylation 与 CNS 肿瘤

蛋白后修饰是细胞信号通路调节机制的重要组成部分, 促进细胞适应内环境的改变。SUMO 以及 SENPs 参与调控多种细胞信号通路, 如磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3-kinase/Protein Kinase B, PI3K/Akt)、HIF-1 α /VEGF-A 和核转录因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 信号通路等, 影响 CNS 肿瘤的生物行为^[7,8]。

2.1 SUMOylation 与胶质瘤 SUMO 和 Ubc9 的表达水平随胶质瘤级别的增加而增加, 抑制 SUMO 可抑制胶质瘤细胞 DNA 合成和 mRNA 代谢, 影响正常的细胞周期和蛋白功能。细胞周期蛋白激酶 6 (cyclin-dependent kinase 6, CDK6) 在胶质母细胞瘤中可被 SUMO1 修饰, Lys216 位的 SUMO 化抑制其在 Lys147 位的泛素化, 进一步抑制泛素介导的 CDK6 降解, 促进细胞的增殖^[9]。聚嘧啶多肽结合蛋白 2 (polypyrimidine tract-binding protein 2, PTBP2) 影响 mRNA 前体加工以及 mRNA 代谢和转运。在 T98G 胶质瘤细胞系中, Ubc9 显著增强 PTBP2 的 SUMO1 修饰, 其 SUMOylation 位点是 Lys137 位, 但该位点容易发生突变影响蛋白的稳定性。另外 SENPs 也影响胶质瘤细胞的增殖与侵袭。在胶质母细胞瘤中, 敲除 SENP2 可增强 NF- κ B 调节因子的 SUMOylation 水平, 促进细胞的存活和侵袭, 而抑制 SENP1 可抑制 AKT 的磷酸化; 在 LN-299 胶质瘤细胞系中, SENP1 表达的下调可促进细胞凋亡^[10]。

2.2 SUMOylation 与垂体腺瘤 SUMO1 在侵袭性垂体腺瘤中的表达水平明显高于非侵袭性垂体腺瘤和正常垂体包膜组织, 表明 SUMO1 可促进垂体腺瘤的侵袭, 作用机制与 RWD 结构修饰增强子 (RWD-domain-containing sumoylation enhancer, RSUME) 高表达有关^[10]。RSUME 有增强 SUMOylation 水平的作用, 通过稳定 HIF-1 α 和 VEGF-A 的表达及转录活性, 促进垂体腺瘤的血管新生和侵袭^[11]。相反, 有研究报道 RSUME 可促进抑制分子 κ B (inhibitor κ B, I κ B) 的 Lys21、22 位的 SUMO 化, I κ B 活性及功能增强后抑制了 NF- κ B, 进一步抑制细胞 DNA 合成, 因此有抗炎、抗肿瘤细胞生长的作用^[12]。综上, RSUME 或 SUMO 在一定程度上调控垂体腺瘤的生物行为, 为肿瘤的治疗提供了新的分子作用靶点。

收稿日期: 2019-02-01; 修订日期: 2019-03-29

基金项目: 国家自然科学基金 (No. 81771410)

作者单位: (同济大学附属同济医院神经外科, 上海 200065)

通讯作者: 海舰, E-mail: haijiandoct@zoho.com.cn

3 SUMOylation 与神經退行性疾病

神經退行性疾病是一类以特定神經元慢性变性、丢失,进展性的记忆和(或)运作障碍为特征性疾病。SUMOylation 对维持神經细胞生长、突触可塑性、线粒体功能和蛋白磷酸化等起着重要的作用,与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson disease, PD)、亨廷顿病(Huntington's disease, HD)、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)和脊髓小脑共济失调症(spino cerebellar ataxia, SCA)等病变的发生密切相关^[13]。

3.1 SUMOylation 与 AD AD是最常见的痴呆性疾病,全球有4700万人口遭受AD的困扰,给家庭和社会带来巨大的经济和心理负担^[14]。其病理改变包括 β -淀粉样肽(β -amyloid peptide, A β)沉积、神經元纤维缠结、神經元变性丢失、tau蛋白过度磷酸化等。在上述重要的病理改变中,A β 和tau的异常蓄积认为是关键两个致病因素。A β 的代谢与膜内淀粉样前体蛋白(Amyloid precursor protein, APP)有关,APP的587、595位Lys残基是SUMO1和2的修饰位点,可减少A β 的沉积;过表达的E2酶Ubc9也可促进A β 的降解^[15]。在APP/PS1 AD动物模型中,Ubc9蛋白和mRNA水平显著增高,影响突触后密度蛋白质95的表达和突触传导;在Tg2576动物模型中,虽然SENPI和Ubc9的表达无明显改变,但SUMO1表达增加,促进A β 的沉积,加重神經损伤^[16]。另外,tau蛋白的340位的Lys残基可被SUMO1修饰,SUMO可竞争性结合tau蛋白的磷酸化位点,改变蛋白构象。此外,SUMO1还可以下调胶质纤维酸性蛋白的表达,抑制胶质细胞的活化;神經元凋亡也与SENPI2减少所致的线粒体功能破坏有关^[17]。

3.2 SUMOylation 与 PD PD是一种缓慢进展的运动神经系统疾病,症状表现为颤抖、肢体僵硬、运动功能减退、步态异常,病情严重者可进展为痴呆或精神异常。多数PD患者发病机制并不清楚,目前已证实基因突变编码的 α -突触核蛋白、帕金森蛋白(Parkin)和DJ-1参与了其发病。 α -突触核蛋白有两个SUMO位点:Lys96和102位,其中102位主要由SUMO1修饰。PD中 α -突触核蛋白SUMOylation异常聚集可产生毒素效应,诱导细胞凋亡^[18]。Parkin的SUMO化异常表现为该蛋白与SUMO1非共价结合,增加E3连接酶的活性。在早发性PD病例中,DJ-1的Lys130位可被SUMO修饰,但因DJ-1突变,导致DJ-1多重位点发生SUMOylation,降低了DJ-1的溶解度,破坏了细胞的生长^[19]。

3.3 SUMOylation 与 HD HD是一种常染色体显性遗传疾病,病因与4号染色体上亨廷顿基因中CAG序列大量重复有关,引起亨廷顿蛋白(Huntingtin protein, Htt)的N端多聚谷氨酰胺序列异常增大,导致突变型Htt在神經细胞内异常聚集,病发时无法控制四肢,并伴随认知和运动功能缓慢减退。Htt的N端Lys 6、9、15位是SUMO化修饰的位点。SUMOylation可引起由Htt介导的转录抑制的增加,降低突变型Htt的积累。最新研究表明Htt的SUMOylation并不一定减少细胞毒性,SUMO的效应受其位点的影响,可能与Htt的泛素化和SUMO化的修饰位点一致,二者存在竞争拮抗关系

有关;另一可能与纹状体大量表达的Rhes(小G蛋白超家族的亚家族成员)对E3连接酶的调控有关^[20]。

3.4 SUMOylation 与 ALS 引发ALS最常见的是人类21号染色体上的超氧化物歧化酶1(superoxide dismutase 1, SOD1)基因突变。SOD1的SUMO位点是Lys67和75位,可被SUMO1、SUMO2/3修饰,其中仅SUMO3可增加SOD1的缺陷(功能性缺失或增添),具体表现为自由基积累或细胞毒性物质增加;突变SOD1还可破坏线粒体、蛋白酶体以及分子伴侣的功能^[21]。ALS的另一病因与兴奋性氨基酸转运蛋白2(excitatory amino acid transporter 2, EAAT2)有关。在SOD1-G93A小鼠ALS模型中,EAAT2羧基末端结构域与SUMO1接合,可引起脊髓胶质细胞源性的神經毒性作用^[22]。

3.5 SUMOylation 与 SCA SCA以渐进性的步伐不协调为主要临床表现,常伴有手、眼部活动失调和小脑萎缩,其发病与共失调蛋白(Ataxin)突变、生化酶缺乏及DNA修复功能异常等有关。Ataxin1有5个SUMOylation位点,分别是Lys16、194、610、697、746位;Ataxin3和Ataxin7也被证实可发生SUMOylation,其位点分别是Lys166位和Lys257位^[13]。Ataxin的SUMO化水平影响其在细胞核的定位,增加的SUMO1和Ubc2可促进Ataxin在细胞质积聚。突变的Ataxin1其SUMOylation水平减少,且Ataxin1的SUMOylation可被JNK磷酸化抑制;突变的Ataxin3和Ataxin7可引起caspase-3表达增加,促进细胞凋亡^[23]。

4 SUMOylation 与缺血性脑血管病

短暂性脑缺血或卒中可激活多种蛋白质的修饰作用,卒中后SUMO2/3水平的增高表明SUMO化影响脑缺血的发展。敲除SUMO1~3后,基因组微阵列分析小鼠海马CA₁区,发现多达400种基因的转录水平异常上调,小鼠的神經功能下降^[24]。在大脑中动脉闭塞的大鼠模型中,SUMO2/3在缺血早期有一定的神經保护作用,过表达Ubc9可保护大脑局灶性缺血^[25]。在皮质神經元中,除SUMO-1或Ubc9的过表达可增加细胞对氧和葡萄糖剥夺的耐受外,miRNA182(miR182、miR183、miR96)和miRNA200(miR200a、b、c、miR141、miR429)上调SUMOylation也有同样的作用^[26]。另外,SUMO化也调控神經元对慢性脑缺血的反应机制。SENPI~7在CNS中广泛表达,调节神經元和突触的活动。慢性脑缺血引起活性氧(reactive oxygen species, ROS)的蓄积,ROS进一步上调SENPIs的表达,其中过表达SENPI3引起神經血管单元的损伤,抑制SENPI3可明显改善缺血性认知功能障碍^[27]。在脑外伤、脊髓损伤和蛛网膜下腔出血的动物模型中,神經元、星型胶质细胞过度表达SENPI3,SENPI3通过上调发动蛋白相关蛋白1(dynamin-related protein 1, Drp1)促进caspase-3的表达,诱导神經细胞凋亡^[28]。

另外,糖原合成酶激酶-3 β (Glycogen synthase kinase 3 β , GSK-3 β)、Sirtuin 1和糖皮质激素受体的SUMOylation异常可促进神經细胞凋亡。雌激素受体- β (estrogen receptor β , ER- β)的SUMO化则可以抑制胶质细胞活性,减少胶质细胞源性神經毒物的产生,减弱炎症引起的神經损伤^[29]。另外,E2-25K是一种E2结合酶,其SUMO化位点是Lys14位,该酶的

SUMOylation 异常可加重缺血再灌注所致的神经炎症损伤^[30]。热休克蛋白 1 (heat shock factor protein 1, HSF1) 的 Lys298 位, 是 SUMO1 的修饰位点, SUMO 化后可增强其与 DNA 的结合能力, 减少 ROS 对神经元的损伤^[29]。目前, 越来越多的研究认为 SUMO 化在缺血性脑损伤中有一定的神经保护作用。

5 结 论

SUMOylation 具有复杂性、多样性和动态性的特点, 参与调控多种细胞信号传导通路, 对蛋白质的定位、变构和加工成熟有重要的作用。SUMOylation 或 deSUMOylation 异常与多种 CNS 疾病的发生密切相关, 因此研究蛋白质的 SUMOylation, 有助于在分子水平上揭示疾病的发病机制和 SUMO 的调控作用机制, 为疾病的治疗提供新思路。

【参考文献】

- [1] Ova H, Vertegaal ACO. Probing ubiquitin and SUMO conjugation and deconjugation[J]. *Biochem Soc Trans*, 2018, 46(2): 423-436.
- [2] Zhao X. SUMO-mediated regulation of nuclear functions and signaling processes[J]. *Mol Cell*, 2018, 71(3): 409-418.
- [3] Pichler A, Fatouros C, Lee H, et al. SUMO conjugation-a mechanistic view[J]. *Biomol Concepts*, 2017, 8(1): 13-36.
- [4] Zhang Y, Li Y, Tang B, et al. The strategies for identification and quantification of SUMOylation[J]. *Chem Commun (Camb)*, 2017, 53(52): 6989-6998.
- [5] Rawat R, Starczynowski DT, Ntziachristos P. Nuclear deubiquitination in the spotlight: the multifaceted nature of USP7 biology in disease[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2019, 58(18): 85-94.
- [6] Henley JM, Craig TJ, Wilkinson KA. Neuronal SUMOylation: mechanisms, physiology, and roles in neuronal dysfunction[J]. *Physiol Rev*, 2014, 94(4): 1249-1285.
- [7] He W, Huang L, Shen X, et al. Relationship between RSUME and HIF-1 α /VEGF-A with invasion of pituitary adenoma[J]. *Gene*, 2017, 603(1): 54-60.
- [8] Bellail AC, Olson JJ, Hao C. SUMO1 modification stabilizes CDK6 protein and drives the cell cycle and glioblastoma progression[J]. *Nat Commun*, 2014, 5(23): 4234.
- [9] 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): 233-238.
- [10] Zhang QS, Zhang M, Huang XJ, et al. Downregulation of SENP1 inhibits cell proliferation, migration and promotes apoptosis in human glioma cells[J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(1): 217-221.
- [11] Shan B, Gerez J, Haedo M, et al. RSUME is implicated in HIF-1-induced VEGF-A production in pituitary tumour cells[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2012, 19(1): 13-27.
- [12] Antico Arciuch VG, Tedesco L, Fuertes M, et al. Role of RSUME in inflammation and cancer[J]. *FEBS Lett*, 2015, 589(22): 3330-3335.
- [13] Anderson DB, Zanella CA, Henley JM, et al. Sumoylation: implications for neurodegenerative diseases[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 963(1): 261-281.
- [14] Wu YT, Beiser AS, Breteler MMB, et al. The changing prevalence and incidence of dementia over time-current evidence[J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(6): 327-339.
- [15] Tao CC, Hsu WL, Ma YL, et al. Epigenetic regulation of HDAC1 SUMOylation as an endogenous neuroprotection against A β toxicity in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(4): 597-614.
- [16] Marcelli S, Ficulle E, Iannuzzi F, et al. Targeting SUMO-1ylation contrasts synaptic dysfunction in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(8): 6609-6623.
- [17] Martins WC, Tasca CI, Cimarosti H. Battling Alzheimer's disease: targeting SUMOylation-mediated pathways[J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(3): 568-578.
- [18] Guerra de Souza AC, Prediger RD, Cimarosti H. SUMO-regulated mitochondrial function in Parkinson's disease[J]. *J Neurochem*, 2016, 137(5): 673-686.
- [19] Moily NS, Ormsby AR, Stojilovic A, et al. Transcriptional profiles for distinct aggregation states of mutant Huntingtin exon 1 protein unmask new Huntington's disease pathways[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2017, 83(11): 103-112.
- [20] Subramaniam S, Snyder SH. Huntington's disease is a disorder of the corpus striatum: focus on Rhes (Ras homologue enriched in the striatum)[J]. *Neuropharmacology*, 2011, 60(7/8): 1187-1192.
- [21] Dangoumau A, Marouillat S, Burlaud Gaillard J, et al. Inhibition of pathogenic mutant SOD1 aggregation in cultured motor neuronal cells by prevention of its SUMOylation on Lysine 75[J]. *Neurodegener Dis*, 2016, 16(3/4): 161-171.
- [22] Rosenblum LT, Shamamandri-Markandaiah S, Ghosh B, et al. Mutation of the caspase-3 cleavage site in the astroglial glutamate transporter EAAT2 delays disease progression and extends lifespan in the SOD1-G93A mouse model of ALS[J]. *Exp Neurol*, 2017, 292(6): 145-153.
- [23] Pfeiffer A, Luijsterburg MS, Acs K, et al. Ataxin-3 consolidates the MDC1-dependent DNA double-strand break response by counteracting the SUMO-targeted ubiquitin ligase RNF4[J]. *EMBO J*, 2017, 36(8): 1066-1083.
- [24] Zhang L, Liu X, Sheng H, et al. Neuron-specific SUMO knockdown suppresses global gene expression response and worsens functional outcome after transient forebrain ischemia in mice[J]. *Neuroscience*, 2017, 343(21): 190-212.
- [25] Hochrainer K, Jackman K, Benakis C, et al. SUMO2/3 is associated with ubiquitinated protein aggregates in the mouse neocortex after middle cerebral artery occlusion[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015, 35(1): 1-5.
- [26] Lee YJ, Johnson KR, Hallenbeck JM. Global protein conjugation by ubiquitin-like-modifiers during ischemic stress is regulated by microRNAs and confers robust tolerance to ischemia[J]. *PLoS One*, 2012, 7: e47787.
- [27] Wang DP, Liu KJ, Kasper G, et al. Inhibition of SENP3 by URB597 ameliorates neurovascular unit dysfunction in rats with chronic cerebral hypoperfusion[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 91: 872-879.
- [28] Peters M, Wielsch B, Boltz J. The role of SUMOylation in cerebral hypoxia and ischemia[J]. *Neurochem Int*, 2017, 107(1): 66-77.
- [29] Dayalan Naidu S, Dinkova-Kostova AT. Regulation of the mammalian heat shock factor 1[J]. *FEBS J*, 2017, 284(22): 1606-1627.
- [30] Jeong EI, Chung HW, Lee WJ, et al. E2-25K SUMOylation inhibits proteasome for cell death during cerebral ischemia/reperfusion[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7: e2573.