

类泛素蛋白——SUMO

叶晓峰, 吴乔*

(厦门大学生命科学学院细胞生物学与肿瘤细胞工程教育部重点实验室, 厦门 361005)

摘要 SUMO (small ubiquitin-related modifier) 是泛素 (ubiquitin) 类蛋白家族的重要成员之一。尽管 SUMO 的生化反应途径与泛素相似, 但不像泛素那样诱导底物蛋白降解。SUMO 化能够使蛋白质更加稳定, 进而调节许多关键的细胞活动。现从分类、结构、生化途径和生物学功能等方面介绍 SUMO 及 SUMO 化过程。

关键词 SUMO; SUMO 化 (sumoylation)

中图分类号: Q253 **文献标识码**: A **文章编号**: 0253-9977(2004)01-10-05

近年来, 依赖于泛素及类泛素蛋白的翻译后修饰已被证实参与许多细胞活动的调控过程, 如细胞周期、信号传导、免疫识别、细胞凋亡、细胞增殖与分化、蛋白转运、器官起源、炎症、抗原呈递、内质网调控、DNA 修复以及应激反应等等^[1]。泛素 (ubiquitin) 是一种 76 个氨基酸的多肽, 共价结合并修饰细胞内多种蛋白质^[2]。大部分泛素化蛋白能被 26S 蛋白酶体 (proteasome) 识别而降解。这种蛋白质翻译后的修饰已成为当今细胞分子生物学研究的热点。随着越来越多的泛素蛋白被报道, 各种类似泛素的修饰蛋白也不断地被发现, 如, SUMO (small ubiquitin-related modifier)、Rub1 (related to ubiquitin, 或称 Nedd8)、Apg8 (autophagy) 和 Apg12 等^[3]。本文将重点介绍 SUMO 家族成员。

SUMO 与泛素在氨基酸序列上虽然只有 18% 相同, 但在二级和三级结构上有惊人的相似^[4]。SUMO 化 (sumoylation) 与泛素化 (ubiquitination) 不同, 它并不促使蛋白质降解, 反而是加强蛋白质的稳定性或调节蛋白在细胞内的定位和分布, 以及影响蛋白质的转录活性^[5]。至今已发现 30 余种蛋白质能被 SUMO 修饰, 如 RanGAP1、PML、P53、I- κ B 和激素受体等^[6]。

1 SUMO 分类和结构

SUMO 广泛存在于原生动、后生动物、植物和真菌中, 反映 SUMO 在进化中的高度保守。在哺乳动物中发现 SUMO 三个成员: SUMO-1、SUMO-2 和 SUMO-3, 而在果蝇、线虫和酵母只有一种 SUMO 成员^[7]。最近在植物拟南芥中发现至少

有三种不同的 SUMO 成员^[8]。

1995 年, SUMO 家族的第一个成员 SMT3 在酿酒酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) 中被发现, 它参与有丝分裂和减数分裂^[9]。1996 年初, 第一个人 HSMT3 的 cDNA 被克隆, 命名为 SUMO-2。随后, 五个不同实验室同时鉴定了人 SUMO-1 的基因序列, 因此 SUMO-1 又称为 GMP1, Sentrin, Ubl1, SMT3C 或 PIC1。人的 SUMO-3 在 1997 年也被发现^[4]。

SUMO-1 为 101 个氨基酸序列的多肽, 与泛素的同源序列位点为 22~97, 人 SUMO-1 和泛素氨基酸序列有 48% 同源性。SUMO-2 是含 95 个氨基酸的多肽, 在泛素同源区域内有 46% 与 SUMO-1 相同。SUMO-3 是 103 个氨基酸的多肽, 在泛素同源区域内有 97% 与 SUMO-2 相同^[4]。所有的 SUMO 家族成员在 C 端都有一个向外伸展的突出端, 不同 SUMO 家族成员突出端的氨基酸序列是不同的^[3], 而泛素则没有这一突出端。当突出端被类泛素蛋白底物结合酶 ULP 水解后, 甘氨酸基团暴露, SUMO 则由前体蛋白向成熟蛋白转变, 这是 SUMO 与底物蛋白结合的必经之路。

SUMO-1 与 SUMO-2 的氨基酸序列在人和鼠中完全相同, SUMO-3 则是 83% 相同, 其余不同的序列有 17% 集中在 C 端^[3]。线虫的 SUMO 基因序列和脊椎动物相似, 而果蝇的 SUMO 氨基酸序列和脊椎动物的 SUMO-2/3 相似^[7]。SMT3 是 SUMO-1 在酵母的同源物, 有 50% 的氨基酸序列与人 SUMO-1 相同^[4]。

收稿日期: 2003-05-30; 修回日期: 2003-07-11

* 通讯作者, E-mail: xgwu@xmu.edu.cn

通过分析发现人的 SUMO-1/2/3 基因分别位于染色体的 2q33、17q25.1 和 21q22.3。编码 SUMO-1 的基因有 4 个内含子, SUMO-2/3 基因只有 3 个内含子^[10]。SUMO-1/2/3 基因的最后两个内含子都定位在 α 螺旋的末端, 而 SUMO-1 基因的前两个内含子和 SUMO-2/3 基因的 1 个内含子则定位在不同的位点^[7]。

核磁共振研究 SUMO-1 蛋白三级结构表明, SUMO-1 包括一个与泛素同源的区域(氨基酸序列 22~97), 这段序列紧紧塞在泛素的超折叠(superfold)结构中, 还有一个高度柔韧的氨基末端(氨基酸序列 1~21)位于类似泛素区域的中心并向外突出。SUMO-2 和 SUMO-3 蛋白的三级结构还不清楚, 仅知道 SUMO-2 和 SUMO-3 与泛素一样, 会有多聚效应^[12~13]。因此 SUMO-2 和 SUMO-3 与 SUMO-1 可能对底物蛋白有不同的功能。

至今已有 30 多种蛋白质被证实是 SUMO-1 的底物, 大部分具有与 SUMO 特异性结合的位点, 即: Ψ -Lys-X-Glu (Ψ 代表一个大的疏水基团, X 代表任意氨基酸)^[14], 其中赖氨酸基团具有重要作用。

2 SUMO-1 的生化反应途径

SUMO-1 从前体合成、水解活化到共价结合底物蛋白的过程和泛素化过程类似, 涉及一系列酶的级联反应, 但是参与的酶完全不同。图 1 所示, SUMO-1 首先被 E1 酶(人为 SAE1-SAE2; 酵母为 Uba2-Aos1)活化, 其 C 端的甘氨酸基团发生腺苷酸化, 提供 ATP 能量。随后, SUMO-1 的 C 端和 SAE2 的丝氨酸基团形成一个硫酯键, 释放出 AMP。在这一酯基反应过程中, SUMO-1 被转移到

E2 结合酶 UBC9 (酵母为 ubc9) 上。UBC9 与 SUMO-1 硫酯结合促进 SUMO-1 的 C 端和底物蛋白的赖氨酸基团形成一个牢固的异肽键^[8, 15]。有的 SUMO-1 底物蛋白还需要 E3 连接酶来促进其 SUMO 化。一般 E3 酶不直接与 SUMO-1 结合, 而是结合 UBC9 和底物蛋白, 从而促进 SUMO-1 与底物蛋白结合, 完成 SUMO 化过程^[16]。

SUMO-1 的 E1 活化酶和 E2 结合酶都只有一种, 而 E3 酶已经发现三类: PIAS (抑制 STAT 活化蛋白) 家族、RanBP2 (Ran binding protein-2) 和 Pc2 (human ploycomb group protein)。PIAS 家族包括酵母中的 Siz1、Siz2 以及哺乳动物中的抑制 STAT 活化的几种 PIAS 蛋白^[17~19]。RanBP2 是核孔复合体位于胞浆一侧的组成部分, 作为停靠位点(dock site)结合入核或出核的蛋白质复合物^[20], 在 SUMO 化过程中与蛋白质核浆转运关系密切。上述两类 E3 连接酶都有环状结构域 (ring domain), 但只有 PIAS 家族蛋白的活化需要环状结构域, 而对于 RanBP2 则不需要^[21]。另一类最近才报道的 E3 酶是 Pc2, 它与前两种 E3 酶不同, 没有环状结构域^[22]。

值得一提的是, 去 SUMO 化 (desumoylation) 在 SUMO 生化反应途径中也起着关键作用。由于细胞中 SUMO-1 数量有限, 因此去 SUMO 化的同时也提供了更多的 SUMO-1 以修饰其他的底物蛋白^[23]。去 SUMO 化由类泛素蛋白底物结合酶 ULP 催化完成。在酵母中有两类 ULP, 即 ulp1 和 ulp2, ulp1 有双重功能: 既催化蛋白质去 SUMO 化, 又催化 SUMO 前体蛋白成熟^[3]。哺乳动物中至少有 7 种去 SUMO 蛋白酶, 称为 SENP, 它们在细胞中的定位不同, 具有底物特异性^[4]。定位在核的 SENP 不会催化胞浆中的蛋白质去 SUMO 化。

3 SUMO 的生物学功能

已发现被 SUMO 修饰的蛋白质比被泛素修饰的蛋白质少得多, 其原因之一可能是仅发现一种 E2 结合酶有关。SUMO 化的蛋白质不像泛素化的蛋白质那样容易被蛋白酶体(proteasome)水解; 相反的, SUMO 化的蛋白质更加稳定。概括起来, SUMO 的生物学功能包括: 调节蛋白之间的相互作用, 调节蛋白在核浆间的转运, 调节蛋白的定位, 调节蛋白的转录活性以及拮抗泛素化等等。这些功能都是相辅相成、互相联系的。

3.1 调节蛋白之间的相互作用

第一个被证实为被 SUMO 修饰的底物蛋白是

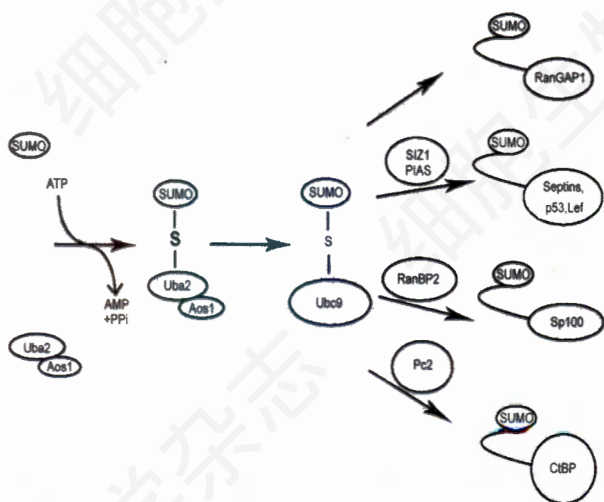


图 1 SUMO-1 的生化反应途径(引自文献, 作者补充部分内容)

RanGAP1。Ran 是一种核蛋白,属于 Ras 超家族成员。RanGAP1 是胞浆中 RanGTP 酶的激活蛋白,也是促进 RanGTP 酶循环的关键蛋白。RanGAP1 被 SUMO 化后构像发生变化,暴露出与 RanBP2 (RanGAP 结合蛋白)结合的位点。RanBP2 是核孔复合体蛋白组分之一,位于胞浆一侧。当 RanGAP1 与 RanBP2 结合后可以牢固地定位在核孔复合体内,使 RanBP2 免受胞浆中 ULP 水解酶的攻击^[24,25]。

最近,本文作者课题组发现,在胃癌细胞中全反式视黄酸(all-trans retinoic acid, ATRA)可以诱导其受体 RAR α (retinoic acid receptor α)SUMO 化。通过 ATRA 诱导作用,可以促使 SUMO 化的 RAR α 稳定地定位在细胞核中, RAR α 半衰期明显延长,与另一个视黄酸受体 RAR α (retinoid X receptor α)形成异源二聚体并结合到 DNA 应答元件上,由此调节相关靶基因的转录活性,介导视黄酸的信号转导途径(待发表资料)。

Sp100 蛋白是 PML (promyelocytic leukaemia) 核体的一个核心组分,也是 SUMO 作用的一个重要的细胞内底物蛋白^[26]。Sp100 蛋白的精确功能仍不清楚,但是 Sp100 的 SUMO 化会增强它与染色体非组蛋白 HP1 α (heterochromatin protein 1 α)的相互作用和结合,说明 SUMO 化的 Sp100 参与染色体形成过程^[27]。

3.2 调节蛋白的核浆转运

上文提到, RanBP2 既是 SUMO 的 E3 酶,又是核浆转运的关键蛋白质,它的双重功能揭示了 SUMO 化与核浆转运的密切关系。凡是需要 RanBP2 作为 E3 酶的蛋白质,如果存在入核序列或出核序列,它们就必定通过核孔复合体,由此增加与 RanBP2 结合的机会,从而使蛋白在转运过程中 SUMO 化^[21]。可以说, SUMO 化与蛋白质核浆转运是相辅相成的,因为只有当 RanBP2 和 RanGAP1 结合后,才能有效的调节其它蛋白质的核浆转运,而 RanGAP1 只有 SUMO 化后才能和 RanBP2 结合。因此,可以认为 RanGAP1 的 SUMO 化是其他转运蛋白 SUMO 化的先决条件。的确, RanGAP1 在细胞中很容易 SUMO 化,这是一个普遍现象^[8]。

有趣的是通过对 Sp100 的 SUMO 化研究最终发现 RanBP2 可以作为 SUMO 的 E3 酶。Sp100 的 SUMO 化对自身入核转运是必需的,因为在其入核序列上存在 SUMO 的结合位点。一旦入核序列突变后, Sp100 既不能入核也不能 SUMO 化;而当入核序列

存在时, Sp100 被 SUMO 修饰后即进入细胞核^[28]。

3.3 调节蛋白的定位

PML 蛋白是 PML 核体的组分之一,为环指蛋白(含有锌指基因序列的蛋白质)家族成员,是一种存在于细胞核的肿瘤抑制蛋白^[29]。当 PML 作为转录催化因子和 P53 肿瘤抑制蛋白结合时,会抑制肿瘤细胞生长,并激活 P53 的促凋亡活性。据报道, PML 的 SUMO 化能够调节核体蛋白如 Sp100、Daxx 及 P53 形成稳定的复合物,聚集于核体内,形成在荧光显微镜下可以观察到的发亮核内小体。当 PML 突变后,这种核内小体便弥散于细胞核中^[3]。

最近科学家发现,转录抑制因子 CtBP1 (carboxyl-terminus binding protein)被 SUMO-1 和 SUMO-3 修饰。CtBP 是因与腺病毒 E1A 结合而被发现,二者结合对于 E1A 的转录活性抑制是必需的^[30]。通常情况下 CtBP 与 Pc2 (SUMO 的 E3 连接酶之一)结合,定位在核内 PcG 小体上^[31]。研究 CtBP1 的 SUMO 化也证实 Pc2 是 SUMO 的 E3 连接酶。CtBP2 能够被 SUMO 修饰,但它不含 SUMO 的特异结合位点,这是由于 Pc2 能同时结合 E2 酶 UBC9 和 CtBP2,并把它们聚集在 PcG 小体中,使 SUMO 和 CtBP2 在 PcG 小体中的浓度增大,从而增加二者结合的机率,最终促进 CtBP2 的 SUMO 化^[22]。因此,通过以上研究提出了 SUMO 的 E3 酶 Pc2 新功能:它能够同时结合 SUMO 的 E2 结合酶和底物蛋白,使它们聚集并定位在核内小体中,从而促进底物蛋白的 SUMO 化。

3.4 调节蛋白的转录活性

许多转录因子如 c-jun、Sp3 (Sp family of transcription factors 3)及部分核受体,如 AR (androgen receptor)、PR (progesterone receptor)和 GR (glucocorticoid receptor)等都陆续被发现 SUMO 化,因此, SUMO 对其转录活性的调控作用引起了广泛的注意。这些转录因子序列中不仅含有一个协同调控基序 SCM (synergy control motifs),而且在 SCM 中都含有 SUMO 的结合位点。例如, Sp3 自身无转录活性或微弱的转录活性,正常情况下 SCM 中的赖氨酸基团对抑制 Sp3 的活性是必需的,当赖氨酸基团被 SUMO 修饰后,则抑制了 Sp3 的转录活性;而当赖氨酸基团突变后, Sp3 的转录活性大大增加^[28]。

不仅如此,核蛋白 P53 和 PML 的 SUMO 化也与调节自身或其他蛋白的转录活性相关。P53 的 SUMO 化位点在羧基末端,它能够调节 P53 与 DNA

结合, 从而激活 P53 的转录活性和促凋亡功能, P53 与核体的关联是促进其 SUMO 化的关键^[32]。PML 的 SUMO 化及随后发生的募集某些蛋白质于核小体中也能够调节转录抑制因子 Daxx(Fas 结合蛋白)的转录活性, 当 PML 被 SUMO 修饰后导致其与靶蛋白分开, 并重新定位在核小体中, 从而调节 Daxx 的转录活性^[31]。

3.5 拮抗泛素化

I- κ B α 蛋白(核转录因子 NF- κ B 的抑制蛋白)既能 SUMO 化, 又能泛素化, 而且 SUMO 化和泛素化的位点都是 K21, 因此 SUMO 会和泛素竞争同一结合位点^[23]。最早 I- κ B α 是作为泛素化的底物蛋白来研究的。I- κ B α 是 NF- κ B 的抑制因子, 在胞浆中和 NF- κ B 结合而呈现无活性的状态。在肿瘤坏死因子(TNF)的刺激下, I- κ B α 在 S32 和 S36 位点磷酸化, 进而泛素化而被 26S 蛋白酶体降解。I- κ B α 的降解使得 NF- κ B 的入核序列暴露, 由此促进 NF- κ B 进入细胞核激活相应的靶基因表达。但是当 I- κ B α 被 SUMO 修饰后却能免受于 TNF 的刺激, 使 NF- κ B/I- κ B α /SUMO 复合体继续稳定地存在于胞浆中, 进而抑制 NF- κ B 的转录活性^[33]。在果蝇中, 也有和 NF- κ B/I- κ B α 相对应的体系——Dorsal/Cactus。Dorsal 类似于 NF- κ B, Cactus 类似于 I- κ B α 但有趣的是 SUMO 化发生在 Dorsal 而不是 Cactus^[34]。Dorsal 的 SUMO 化促进其进入核内并激活自身的转录活性, 这与哺乳动物的反应体系正好相反。

环指蛋白 Mdm2 (murine double minute clone) 同时作为 P53 和自身的泛素连接酶 E3 起作用^[35]。与 I- κ B α 一样, Mdm2 的 SUMO 化和泛素化位点都是 K446。Mdm2 是 P53 的负调控因子, 其 SUMO 化在抑制自身泛素化和蛋白酶体水解的同时, 也作为泛素 E3 酶促进 P53 的泛素化^[36]。在正常细胞中, Mdm2 一般以 SUMO/Mdm2 复合体存在于细胞中。当 DNA 损伤时, Mdm2 去 SUMO 化, 暴露出的 K446 位点随即被泛素修饰进而由蛋白酶体降解, 此时 P53 则在核内大量聚集, 从而触发细胞凋亡^[37]。

本文作者课题组通过实验也同样发现 RAR α 既能够 SUMO 化也能够泛素化, 并且是在一个动态平衡过程中。尽管在 RAR α 分子结构中同时存在 SUMO 和泛素的结合位点, 但它们不在同一位点上。在乳腺癌细胞中, 全反式视黄酸(ATRA)只能激活 RAR α 的泛素化, 尽管此时 RAR α 也被 SUMO 化。RAR α 的泛素化导致其被 26S 蛋白酶体降解, 结果 RAR α /

RAR α 异源二聚体解聚, RAR α 从细胞核转运到胞浆。在此情况下, RAR α 不能介导 ATRA 的作用, 而是由 RAR α 介导(待发表资料)。

4 总结和展望

综上所述, SUMO 的生化反应过程是一系列独特的活化酶级联反应过程, 最终使得 SUMO 与底物蛋白结合, 完成蛋白质修饰, 从而调节细胞活动。虽然 SUMO 的研究在不到 10 年中取得了很大的进展, 但是还有许多未知问题有待阐明, 如 SUMO-2/3 反应催化酶及其生化途径仍不明了; SUMO 的 E2 酶只发现一种 UBC9, 而泛素有多种 E2 酶; 在 E3 酶被发现之前, 人们认为底物蛋白只需 E2 酶就可以完成 SUMO 化过程, 然而事实上 E3 酶能够大大促进底物蛋白的 SUMO 化。针对目前发现的 3 种 E3 酶只对部分底物蛋白是必需的事实, 有理由相信还有其他的 E3 酶有待发现^[22], SUMO 化的关键位点是赖氨酸残基, 该残基同时也可以发生乙酰化、甲基化和泛素化, 因此进一步探讨这些翻译后修饰蛋白的动态平衡有助于更多地了解和阐明 SUMO 的生物学功能^[28]。

参 考 文 献

- [1] WEISSMAN A M. Themes and variations on ubiquitylation [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, 2: 169 - 178.
- [2] HAAS A L, SIEPMANN T J. Pathways of ubiquitin conjugation [J]. *FASEB J*, 1997, 11: 1257 - 1268.
- [3] MULLER S, HOEGE C, PYROWOLAKIS G, *et al.* SUMO, ubiquitin's mysterious cousin [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, 2: 202 - 210.
- [4] YEH E T, GONG L, KAMITANI T. Ubiquitin-like proteins: new wines in newbottles [J]. *Gene*, 2000, 248: 1 - 14.
- [5] WILSON V G, RANGASAMY D. Intracellular targeting of proteins by sumoylation [J]. *Exp Cell Res*, 2001, 271: 57 - 65.
- [6] STERNSDORF T, JENFREEMONT P S, SEN K, *et al.* Sumo [J]. *Curr Biol*, 2003, 13: R258 - R259.
- [7] SU H, LI S. Molecular features of human ubiquitin-like SUMO genes and their encoded proteins [J]. *Gene*, 2002, 296: 65.
- [8] PICHLER A, MELCHIOR F. Ubiquitin-related modifier SUMO1 and nucleo-cytoplasmic transport [J]. *Traffic*, 2002, 3: 381 - 387.
- [9] MELUH P B, KOSHLAND D. Evidence that the MIF2 gene of *Saccharomyces cerevisiae* encodes a centromere protein with homology to the mammalian centromere protein CENP-C [J]. *Mol Biol Cell*, 1995, 6: 793 - 807.
- [10] HOWE K, WILLIAMSON J, BODDY N, *et al.* The ubiquitin-homology gene PIC1: characterization of mouse (Pic1) and human (UBL1) genes and pseudogenes [J]. *Genomics*, 1998, 47: 92 - 100.
- [11] BAYER P, ARNDT A, METZGER S, *et al.* Structure determination of the small ubiquitin-related modifier SUMO-1 [J]. *J Mol Biol*, 1998, 280: 275 - 286.
- [12] SAITOH H, HINCHEY J. Functional heterogeneity of small

- ubiquitin-related protein modifiers SUMO-1 versus SUMO-2/3 [J]. *J Biol Chem*, 2000, **275**: 6252 — 6258.
- [13] TATHAM M H, JAFFRAY E, Vaughan O A, *et al*. Polymeric chains of SUMO-2 and SUMO-3 are conjugated to protein substrates by SAE1/SAE2 and Ubc9 [J]. *J Biol Chem*, 2001, **276**: 35368 — 35374.
- [14] RODRIGUEZ M S, DARGEMONT C, HAY R T. SUMO-1 conjugation *in vivo* requires both a consensus modification motif and nuclear targeting [J]. *J Biol Chem*, 2001, **276**: 12654 — 12659.
- [15] HAY R T. Protein modification by SUMO [J]. *Trends Biochem Sci*, 2001, **26**: 332 — 333.
- [16] HOCHSTRASSER M. SP-RING for SUMO: new functions bloom for ubiquitin-like protein [J]. *Cell*, 2001, **107**: 5 — 8.
- [17] SACHDEV S, BRUHN L, SIEBER H, *et al*. PIASy, a nuclear matrix-associated SUMO E3 ligase, represses LEF1 activity by sequestration into nuclear bodies [J]. *Genes Dev*, 2001, **15**: 3088 — 3103.
- [18] KAHYO T, NISHIDA T, YASUDA H. Involvement of PIAS1 in the sumoylation of tumor suppressor p53 [J]. *Mol Cell*, 2001, **8**: 713 — 718.
- [19] JOHNSON E S, GUPTA A A. An E3-like factor that promotes SUMO conjugation to the yeast septins [J]. *Cell*, 2001, **106**: 735 — 744.
- [20] BEN EFRAIMI I, GERACE L. Gradient of increasing affinity of importinbeta for nucleoporins along the pathway of nuclear import [J]. *J Cell Biol*, 2001, **152**: 411 — 417.
- [21] PICHLER A, GAST A, SEELER J S, *et al*. The nucleoporin RanBP2 has SUMO1 E3 ligase activity [J]. *Cell*, 2002, **108**: 109 — 120.
- [22] KAGEY M H, MELHUIH T A, WOTTON D. The polycomb protein Pc2 is a SUMO E3 [J]. *Cell*, 2003, **113**: 127 — 137.
- [23] DESTERRO J M, RODRIGUEZ M S, HAY R T. SUMO-1 modification of I κ B α inhibits NF- κ B activation [J]. *Mol Cell*, 1998, **2**: 233 — 239.
- [24] MAHAJAN R, DELPHIN C, GUAN T, *et al*. A small ubiquitin-related polypeptide involved in targeting RanGAP1 to nuclear pore complex protein RanBP2 [J]. *Cell*, 1997, **88**: 97 — 107.
- [25] MATUNIS M J, COUTAVAS E, BLOBEL G. A novel ubiquitin-like modification modulates the partitioning of the Ran-GTPase-activating protein RanGAP1 between the cytosol and the nuclear pore complex [J]. *J Cell Biol*, 1996, **135**: 1457 — 1470.
- [26] SEELER J S, MARCHIO A, SITTERLIN D, *et al*. Interaction of SP100 with HP1 proteins: a link between the promyelocytic leukemia-associated nuclear bodies and the chromatin compartment [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95**: 7316 — 7321.
- [27] LEHMING N, LE SAUX A, SCHULLER J, *et al*. Chromatin components as part of a putative transcriptional repressing complex [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95**: 7322 — 7326.
- [28] VERGER A, PERDOMO J, CROSSLEY M. Modification with SUMO [J]. *EMBO Rep*, 2003, **4**: 137 — 142.
- [29] STERNSDORF T, JENSEN K, WILL H. Evidence for covalent modification of the nuclear dot-associated proteins PML and Sp100 by PIC1/SUMO-1 [J]. *J Cell Biol*, 1997, **139**: 1621 — 1634.
- [30] BOYD J M, SUBRAMANIAN T, SCHAEFER U, *et al*. A region in the C-terminus of adenovirus 2/5 E1a protein is required for association with a cellular phosphoprotein and important for the negative modulation of T24-ras mediated transformation, tumorigenesis and metastasis [J]. *EMBO J*, 1993, **12**: 469 — 478.
- [31] SEWALT R G, GUNSTER M J, VAN DER V, *et al*. C-terminal binding protein is a transcriptional repressor that interacts with a specific class of vertebrate polycomb proteins [J]. *Mol Cell Biol*, 1999, **19**: 777 — 787.
- [32] FOGAL V, GOSTISSA M, SANDY P, *et al*. Regulation of p53 activity in nuclear bodies by a specific PML isoform [J]. *EMBO J*, 2000, **19**: 6185 — 6195.
- [33] ISRAEL A. The IKK complex: an integrator of all signals that activate NF- κ B? [J]. *Trends Cell Biol*, 2000, **10**: 129 — 133.
- [34] BHASKAR V, ALENTINE S A, COUREY A J. A functional interaction between dorsal and components of the Smt3 conjugation machinery [J]. *J Biol Chem*, 2000, **275**: 4033 — 4040.
- [35] FANG S, JENSEN J P, LUDWIG R L, *et al*. Mdm2 is a RING finger-dependent ubiquitin protein ligase for itself and p53 [J]. *J Biol Chem*, 2000, **275**: 8945 — 8951.
- [36] MELCHIOR F, HENGST L. Mdm2-SUMO1: is bigger better? [J]. *Nat Cell Biol*, 2000, **2**: E161 — E163.
- [37] HONDA R, YASUDA H. Activity of MDM2, a ubiquitin ligase, toward p53 or itself is dependent on the RING finger domain of the ligase [J]. *Oncogene*, 2000, **19**: 1473 — 1476.

SUMO, a Ubiquitin-related Protein

YE Xiao Feng, WU Qiao*

(Key Laboratory of the Ministry of Education for Cell Biology and Tumor Cell Engineering, School of Life Sciences, Xiamen university, Xiamen 361005, China)

Abstract: SUMO (small ubiquitin-related modifier) is one of the ubiquitin-related proteins and resembles ubiquitin's ability to be reversibly ligand to other proteins. Unlike ubiquitin induces protein degradation, sumoylation regulates protein/protein interaction, localization, and stability. Here we show more details about SUMO in class, structure, ligation pathway and biological function.

Key words: SUMO; Sumoylation

*Corresponding author, E-mail: xgwu@xmu.edu.cn