

SUMO 化修饰对 NF- κ B 信号通路的调控

高 阳 陈思娇* 宋今丹¹(中国医科大学附属第一医院老年病学研究室, 沈阳 110001; ¹ 中国医科大学医学分子生物学研究所, 卫生部细胞生物学重点实验室, 沈阳 110001)

摘要 小泛素相关修饰物(small ubiquitin-related modifier, SUMO)经由一系列酶介导的生化级联反应共价结合于靶蛋白的赖氨酸残基上, 稳定靶蛋白免受降解的过程称为 SUMO 化修饰(SUMOylation)。核转录因子 κ B (nuclear factors κ B, NF- κ B) 是公认的炎症和免疫反应的重要调节因子, 并与糖尿病的发生发展密切相关。近年来研究发现, 不仅 NF- κ B 抑制蛋白(inhibitor of NF- κ B, I κ B) 的 SUMO 化修饰参与 NF- κ B 信号通路的调节, 而且 SUMO 酶可以直接调节 NF- κ B 对靶基因的转录。现就 SUMO 亚型及结构, SUMO 化修饰与去 SUMO 化修饰过程, SUMO、SUMO 酶对 NF- κ B 的转录调控及其与糖尿病相关性的最新研究进展作以综述。

关键词 SUMO; SUMO 化修饰; SUMO 酶; NF- κ B; 糖尿病

核转录因子 κ B (nuclear factors κ B, NF- κ B) 作为重要的转录因子广泛参与机体免疫及炎症反应, 还通过介导多个目的基因的转录来调节细胞生长、增殖、分化和凋亡等。NF- κ B 信号通路参与多种疾病的发生发展, 尤其与糖尿病的发病机制密切相关。NF- κ B 信号通路的转录调控极其复杂, 有多种翻译后修饰[如磷酸化、泛素化、乙酰化、糖基化、脂基化、甲基化以及小泛素相关修饰物修饰(SUMOylation)^[1]]的参与。

小泛素相关修饰物(small ubiquitin-related modifier, SUMO)是泛素类蛋白家族的重要成员之一, 它能修饰许多在基因表达调控中起重要作用的蛋白质, 包括转录因子, 转录辅助因子以及调控染色质结构的因子。近年来, 对于 SUMO 在转录因子翻译后修饰中所起的作用越来越受到重视, SUMO 通过与某些特异靶转录因子的残基共价结合影响蛋白质亚细胞定位, 广泛参与细胞内多条代谢途径, 在蛋白质与蛋白质相互作用、DNA 结合、信号转导、核质运输、转录因子激活等方面均发挥着重要作用^[2]。

SUMO 对 NF- κ B 信号通路的调节表现为: 既可以通过生化级联反应与靶蛋白(如 I κ B) 结合, 对其进行 SUMO 化修饰, 间接调控 NF- κ B 的转录; 又可以由 SUMO 酶介导的蛋白质与蛋白质相互作用直接对 NF- κ B 信号通路相关因子进行转录调控。最近研究还发现 SUMO 对 NF- κ B 信号通路的修饰从炎症和免疫等方面参与了糖尿病及其并发症的发生发展。深入探讨多种机制之间的相互作用将为进一步揭示糖

尿病的发病机理提供科学依据。

1 SUMO 亚型与及其分子结构

SUMO 是泛素类蛋白家族的重要成员之一, 由 98 个氨基酸组成, 在进化上高度保守。哺乳动物中存在 4 种 SUMO, 即 SUMO1、SUMO2、SUMO3、SUMO4^[3]。SUMO1 主要修饰生理状态下的蛋白质; SUMO2 与 SUMO3 氨基酸序列非常接近, 主要修饰应激蛋白; SUMO4 主要调节免疫反应, 在肾脏表达最高^[4]。

SUMO 与泛素具有 18% 的同源性, 并且两者的 4 级结构都有典型的 $\beta\beta\alpha\beta\beta\beta$ 折叠和 C 端双甘氨酸(Gly)断裂/连接位点。SUMO 的 N 端有一段长度可变的无序区, 富含 Gly 和脯氨酸(Pro), 为特异的蛋白质-蛋白质相互作用提供了结构基础^[5]。但是, SUMO 与泛素的表面电荷分布不同, 提示两者功能不同^[6]。SUMO 化修饰类似于但又不同于泛素化, 而且与泛素介导的蛋白质降解不同, SUMO 阻碍泛素对底物蛋白的共价修饰, 提高底物蛋白的稳定性。

2 SUMO 化与去 SUMO 化修饰过程

2.1 SUMO 化修饰

收稿日期: 2008-04-07 接受日期: 2008-09-04

辽宁省自然科学基金(No.20062102)、辽宁省科技攻关项目(No.2007225004-3)、沈阳市科学技术计划项目(No.1071162-9-00)和辽宁省教育厅科技攻关项目(No.2008818)资助

* 通讯作者。Tel: 024-81938400, E-mail: lucy628332@yahoo.com.cn

蛋白质的SUMO化修饰由一系列SUMO酶催化完成^[7]。首先由SUMO活化酶E1 (SAE1/SAE2)的连接亚基以ATP依赖的方式与SUMO的Gly残基连接,将SUMO激活;再由SUMO结合酶E2 (Ubc9)的半胱氨酸催化亚基C93通过识别一个共同序列 ψ KxE (ψ 代表疏水性氨基酸,赖氨酸K是SUMO化偶联位点,x代表任何氨基酸),把SUMO转移到底物的Lys残基上,完成SUMO化修饰过程。SUMO连接酶E3包括信号转导和转录激活子(signal transducer and activator of transcription, STAT)的抑制蛋白(protein inhibitor of activated STAT, PIAS)家族、Ran结合蛋白2 (Ran-binding protein2, Ran BP2)和polycomb家族蛋白[polycomb group (PcG) protein]。Ubc9存在着分别与RanBP2和SUMO1独立结合的位点,而且这两种结合相互竞争。RanBP2-Ubc9复合物的形成使Ubc9更易于从SUMO化的底物上释放^[8]。SUMO连接酶E3一般不直接与SUMO结合,而是以“桥梁”的方式同时与SUMO结合酶E2及底物蛋白相互作用来促进SUMO与底物蛋白特异性结合,提高SUMO化修饰的效率^[9]。SUMO酶E1和E2绝大部分存在于细胞核中,E2也可以定位于核孔复合体(nuclear pore complex, NPC)中,E3似乎集中定位于核内或者核膜^[10]。

2.2 去SUMO化修饰

SUMO化修饰是一个动态可逆的过程,将SUMO从底物上去除称为去SUMO化修饰(desumoylation)^[11]。在人体内,去SUMO化的酶称为SUMO特异蛋白酶(SUMO-specific proteases, SENPs),有6种亚型,其亚细胞定位各不相同。SEN1、SEN6^[12]和SEN7^[11]定位于细胞核,SEN2则与核膜关系密切^[13],SEN3和SEN5^[14]定位于核仁。SENPs不仅参与SUMO前体的成熟(通常被认为是“加工”),又能切断SUMO与底物蛋白的连接(指“desumoylation”)^[15]。一种底物蛋白去SUMO化的同时也提供了更多游离的SUMO以修饰其他底物。限制性的SUMO前体和成熟的SUMO亚型以及SUMO特异蛋白酶(SENPs)家族的存在是决定SUMO化修饰活性的因素^[16]。

3 SUMO、SUMO酶对NF- κ B的转录调控

3.1 SUMO对NF- κ B的转录调控

活化的NF- κ B是一个二聚体,由NF- κ B/Rel家族成员组成,已知NF- κ B家族成员包括RelA (p65)、RelB、c-Rel、v-Rel、p50、p52、Dorsal、Dif和Relish等^[17]。所有这些成员都含有一个高度保守

的Rel同源区(Rel homology region, RHR)。RHR负责形成二聚体,与DNA以及抑制蛋白I κ B结合;RHR同时还含有核定位序列(nuclear localization sequence, NLS),负责活化的NF- κ B入核行使功能。哺乳动物细胞中,NF- κ B二聚体普遍包含一个p65/p50异构体^[18],常与I κ B捆绑存在,I κ B通过覆盖p50/p65的NLS,阻止NF- κ B在核内聚集,以非活性形式存在于细胞质中。可见I κ B在终止NF- κ B (p65/p50)活性中起重要作用,只有当p65/p50从I κ B上游离出来后其转录活性才能发挥。当上游信号导致I κ B磷酸化并降解时,NF- κ B就被释放出来并向核内迁移,激活靶基因的转录。I κ B家族也有多个成员,其中,I κ B α 的启动子里有个NF- κ B反应原件,活化的NF- κ B能促进I κ B α 的转录和翻译。而翻译后的I κ B α 能借助NLS入核与NF- κ B结合,脱去NF- κ B的基因原件使其从DNA上解离下来(NF- κ B与I κ B α 的亲合力高于其与DNA的亲合力),同时通过I κ B α 的核输出序列(nuclear export sequence, NES)把NF- κ B重新带回细胞质。

SUMO能与泛素竞争I κ B α 的同一Lys位点k21^[19],抑制I κ B α 被泛素依赖的蛋白酶体降解,起到稳定底物蛋白的作用。I κ B α 的SUMO化修饰在调节NF- κ B依赖的核内转录和/或NF- κ B出核起重要作用。I κ B α 发生SUMO化后,能抑制NF- κ B在核内启动靶基因的转录。已经确知这一SUMO化修饰过程中有SUMO酶E1、E2的参与,而SUMO酶E3是否参与了这一过程以及是否还有一种特异的SUMO蛋白酶把SUMO从I κ B α 中移去,这一切尚未清楚。这些因素可能影响I κ B α 的SUMO化和去SUMO化的平衡,进一步微调NF- κ B的转录活性(图1)^[20,21]。

3.2 SUMO酶对NF- κ B的转录调控

3.2.1 Ubc9对NF- κ B的转录调控 NF- κ B介导的转录依细胞类型和NF- κ B活化信号的不同而不同^[22]。Tashiro等^[23]发现,Ubc9,作为SUMO结合酶E2,过度表达会延迟I κ B α 的降解以及TNF α 诱导下NF- κ B的活化;Desterro等^[24]用Cos7细胞研究证实,TNF α 、IL-1的刺激能使Ubc9或SUMO1过度表达,抑制NF- κ B的转录活性。用HEK293细胞研究发现Ubc9灭活后,用TNF α 刺激,NF- κ B的转录活性却是被抑制的。另外,Ubc9与NF- κ B上游的有丝分裂蛋白酶1 (mitogen-activated protein kinase/ERK kinase kinase-1, MEKK1)有着直接作用^[25],二者共同表达能够协同诱导TNF α 刺激下NF- κ B的活化。可见,Ubc9对NF- κ B的转录调控存在多效性,既可能促进其转录又可能

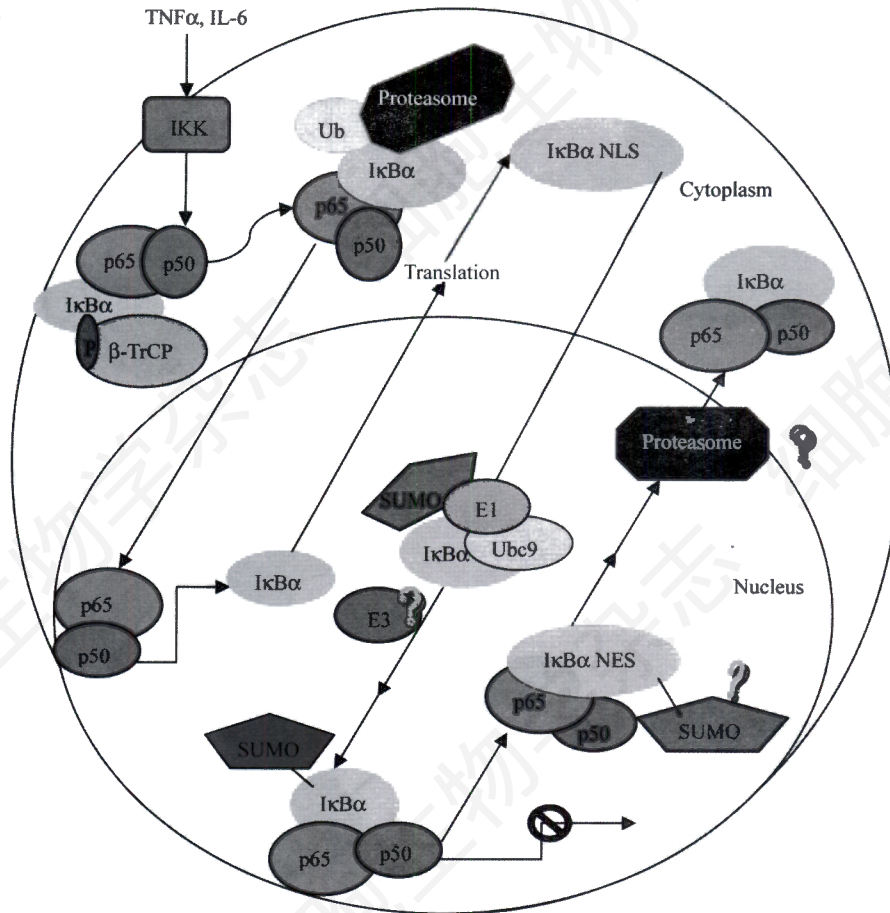


图1 SUMO对NF- κ B信号通路的转录调控^[20]

外界刺激因素[如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor α , TNF α), 白介素-6 (interleukin-6, IL-6)]能作用于I κ B激酶(I κ B kinase, IKK), 引起下游I κ B α 的S32、S36位点磷酸化, 被含有 β 转导重复序列蛋白(beta-transducin repeat-containing protein, β -TrCP)的泛素连接酶识别, 导致I κ B α 的K21和/或K22位点泛素化, 随即被26S蛋白酶降解^[21]。p65/p50的NLS暴露而入核启动靶基因I κ B α 的转录及翻译, 新合成的I κ B α 可以通过NLS再次入核, 在SUMO酶E1、E2 (Ubc9)催化下, SUMO结合于底物蛋白I κ B α 上, 使其免受蛋白酶体降解, I κ B α 即可稳定存在于核内, 并与NF- κ B结合, 阻止其介导的转录。在核内或者核周可能存在I κ B α 的蛋白酶, 使I κ B α 去SUMO化而介导其出核。

抑制其转录。推测这种差异可能由于Ubc9直接与NF- κ B信号通路中的蛋白质相互作用, 间接与非直接参与NF- κ B信号通路的其他蛋白质相互作用, 而它们产生的效应截然不同。

3.2.2 PIAS1对NF- κ B的转录调控 PIAS家族是SUMO连接酶E3最大的家族, 包括PIAS1、PIAS3、PIASx α 、PIASx β 、PIASy五个成员。PIAS1可以与p65的转录激活区(transactivation domain, TAD)相互作用, 也可以抑制NF- κ B下游靶基因I κ B α 的表达。PIAS1在体外阻止NF- κ B与DNA结合发挥作用, 在体内则抑制I κ B α 的启动子。在PIAS1⁻的小鼠体内, NF- κ B下游的促炎细胞因子TNF α 转录增加。染色体免疫共沉淀分析PIAS1缺陷的细胞系, 发现I κ B α 启动子招募p65增加, 促使TNF α 刺激下NF- κ B的活化^[26]。

PIAS1也可以通过介导过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR- γ)的SUMO化, 调节NF- κ B依赖的转录^[27]。核激素受体联合抑制子(nuclear hormone receptor corepressor, NCoR)以及相关因子维甲酸沉默调节子和甲状腺激素受体(silencing mediator of retinoic acid and thyroid hormone receptors, SMRT)与组蛋白去乙酰酶3 (histone deacetylase 3, HDAC3)共同作为NF- κ B的靶基因诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的一个抑制性复合体, 即NCoR/SMRT/HDAC3^[27]。靶向PIAS1的小干扰RNA (small interfering RNA, siRNA)发现, PPAR- γ 的SUMO化对iNOS启动子起到转录抑制作用, 而PIAS1为PPAR- γ 招募到iNOS启动子所必须^[28], 因此, 推测PIAS1能促进PPAR- γ 的SUMO化, 引起NCoR/SMRT/HDAC3

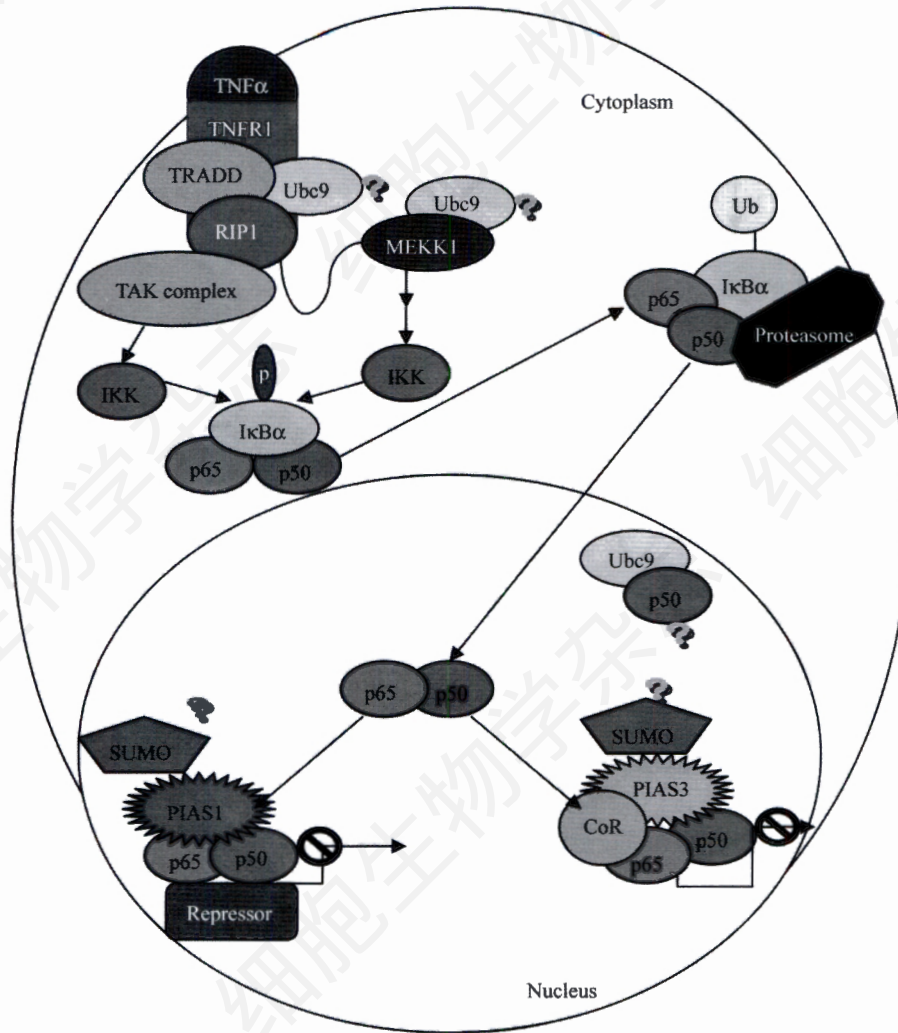


图2 SUMO 酶对 NF- κ B 信号通路的转录调控^[20]

TNF α 与肿瘤坏死因子受体 1 (tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1) 结合, 引起下游 TNFR1 相关死亡域蛋白 (TNFR1-associated death domain protein, TRADD) 和受体反应蛋白 1 (receptor-interacting protein 1, RIP1) 招募到 TNFR1 的 C 末端死亡域 (death domain, DD)^[30]。Ubc9 可能与 DD 紧密结合调节蛋白质相互作用或者促进其他蛋白 SUMO 化。MEKK1 除了参与非经典的泛素化信号通路之外^[32], 也参与 IKK 活化, MEKK1 被激活并同 Ubc9 相互作用, 促进 IKK 下游原件的激活, I κ B α 发生磷酸化, 泛素化, 最终被降解, 使 NF- κ B (p65/p50) 游离出来, 定位于细胞核促进靶基因转录。Ubc9 还可能直接与 p50 相互作用^[33], 调节其转录。PIAS1 可能通过促进 SUMO 化修饰和/或连同 NF- κ B 的辅抑制子被招募到靶基因亚基上, 使 NF- κ B 与其启动子位点分离来抑制其转录。PIAS3, 连同潜在的 SUMO 化辅抑制子选择性的被招募到 NF- κ B 靶基因的亚基上, 阻止其辅激活子 CBP 的招募, 抑制 NF- κ B 转录。

招募到 iNOS 启动子上, 抑制 NF- κ B 的转录。

3.2.3 PIAS3 对 NF- κ B 的转录调控 与 PIAS1 不同, PIAS3 不能改变 p65 的 DNA 结合活性, 而是与 p65 的 RHR 区作用, 并在 I κ B α 降解的下游才起作用。PIAS3 过度表达能与 p65 的辅激活子 cAMP 反应元件捆绑结合蛋白 [CREB (cAMP response element-binding)-binding protein, CBP] 竞争, 在体内和体外抑制 CBP 与 p65 结合^[29]。推测 PIAS3 介导了 CBP 的 SUMO 化^[30], 抑制 NF- κ B 的转录活性^[26]。很明显, CBP 属于自身 SUMO 化调节^[31] (图 2)。

4 NF- κ B 信号通路的 SUMO 化修饰与糖尿病

4.1 SUMO 与糖尿病血管损伤

近年来, SUMO 化修饰与糖尿病的相关性研究已逐渐展开。Woo 等^[33]证实了 SUMO 化修饰参与了晚期糖基化终产物 (advanced glycation end products, AGEs) 介导的糖尿病血管内皮功能障碍。高糖刺激下 AGEs 与其受体 (receptor of advanced glycation end products, RAGE) 结合增加, 激活 NF- κ B 信号通路, 介导下游促炎因子 TNF α 、IL-6 等高表达, 在慢性动脉粥样硬化等糖尿病血管并发症的发生发展中起着十

分重要的作用^[34]。而 TNF α 、IL-6 等又可以作为一种刺激信号在 NF- κ B 上游起作用, 维持其活化, 在体内扩增炎症反应。推测 NF- κ B 信号通路的这种正反馈活化机制可能参与糖尿病血管内皮损伤的逐步发展。Guo 等^[35]已通过实验证实, SUMO4 过度表达对 I κ B α 进行 SUMO 化修饰, TNF α 刺激 NF- κ B 的活化即被抑制, 并认为与这种修饰与糖尿病相关。因此我们推测 SUMO 对 NF- κ B 的转录抑制很可能作为一种保护机制, 对抗了高糖刺激下糖尿病血管内皮的损伤, 对糖尿病的发展起到一个负向调节作用。

4.2 SUMO 与糖尿病免疫缺陷

大量人群样本证实 SUMO4 基因的单核苷酸多态性, 即 55 位的缬氨酸突变为蛋氨酸(M55V), 与亚洲人和美国的欧洲人中一型糖尿病的基因易感性直接相关^[35]。SUMO 对 NF- κ B 信号通路的修饰不仅表现在介导炎症反应上, 还参与机体免疫应答。免疫调节基因主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)的细胞因子、细胞辅助因子、黏附因子等在一型糖尿病时介导胰岛 β 细胞的自身免疫破坏, 而这些因子均受到 NF- κ B 的调节^[36]。活化的 NF- κ B、激活蛋白-1 (active protein-1, AP-1) 促进被糖皮质激素受体抑制的细胞因子和趋化因子的表达^[37], SUMO 抑制 NF- κ B、STAT、AP-1 的转录活性, 但提高糖皮质激素受体的转录活性, 因此有理由认为 SUMO 可能通过这种免疫破坏作用参与了糖尿病的发生。

STAT5 是诱导胰岛素基因表达的蛋白质, 在生长激素、乳腺刺激素、胎盘催乳素的刺激下发生自身酪氨酸磷酸化, 转录活性增高。胰岛细胞自身抗原 512(islet cell autoantigen, ICA512)与 STAT5 结合能阻止它去磷酸化, 促进胰岛素基因转录。SUMO E3 酶 PIASy 对 ICA512 的 SUMO 化修饰能减少 ICA512 与 STAT5 的结合, 抑制胰岛素的分泌^[38]。推测 PIASy 可能与糖尿病患者胰岛素抵抗和/或分泌不足有关。最近又有研究表明, 在胰岛细胞中 SUMO4 也是 NF- κ B 的转录产物之一, 当 SUMO4 转录增加时, 可能以负反馈调节的方式抑制 NF- κ B 的转录活性, 可见胰岛细胞中也存在 SUMO 化修饰^[39], 这一发现提示 SUMO 化修饰很可能通过对 NF- κ B 信号通路的调控影响糖尿病的发生发展。另外, SUMO4 的 M55V 突变后 NF- κ B 的转录活性即增高, 这不仅与家族性糖尿病的易感性有关, 而且与二型糖尿病肾病并发症的严重性直接相关^[40]。可见, NF- κ B 信号通路的 SUMO 化

修饰在糖尿病及其并发症的发生发展中起重要作用。

5 总结与展望

综上所述, SUMO 及 SUMO 酶存在着对 NF- κ B 信号通路的复杂调控, 而且这种调控与糖尿病及其并发症密切相关。虽然对 SUMO 的研究已取得很大进展, 但是不同蛋白质的 SUMO 化修饰调控 NF- κ B 信号通路的各种机制如何相互影响还有待进一步探索。如 I κ B α 的 SUMO 化修饰如何调节其亚细胞定位? 与 SUMO 底物相比, 目前只有相对很少的 SUMO 连接酶 E3 被识别, 似乎许多底物都拥有其特定的 E3 或者需要 E3 的参与才能在体内发生 SUMO 化, 但是 E3 却能使多种不相关的底物发生 SUMO 化, 可见 E3 对底物蛋白的特异性并不严格。SUMO 连接酶 E3 是否直接参与 I κ B α 的 SUMO 化? 是否存在一种特异的 SUMO 蛋白酶把 SUMO 从 I κ B α 中移去, 使 I κ B α 去 SUMO 化而介导其出核? 确定每种 SUMO 蛋白酶的底物仍是目前研究的重点。PIAS1/3 对 p65 的调控包括 SUMO 化修饰还是单纯的蛋白质与蛋白质相互作用仍不清楚。深入研究 SUMO 及其酶的功能和调控机制, 可能会对 NF- κ B 信号通路参与的疾病(如糖尿病)的发病机制获得新的发现, 指导临床对相关疾病提供早期预防和干预。

参考文献(References)

- [1] Perkins ND. *Oncogene*, 2006, **25**: 6717
- [2] Chinnadurai G. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007, **39**: 1593
- [3] Hay RT. *Mol Cell*, 2005, **18**: 1
- [4] Bohren KM et al. *J Biol Chem*, 2004, **279**: 27233
- [5] Owerbach D et al. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, **337**: 517
- [6] Dohmen RJ. *Biochim Biophys Acta*, 2004, **1695**: 113
- [7] Kim KI et al. *J Cell Physiol*, 2002, **191**: 257
- [8] Martin SF et al. *Protein Sci*, 2008, **17**: 777
- [9] Reverter D et al. *Nature*, 2005, **435**: 687
- [10] Melchior F et al. *Trends Biochem Sci*, 2003, **28**: 612
- [11] Cheng J et al. *Neoplasia*, 2006, **8**: 667
- [12] Mukhopadhyay D et al. *J Cell Biol*, 2006, **174**: 939
- [13] Hang J et al. *J Biol Chem*, 2002, **277**: 19961
- [14] Di Bacco A et al. *Mol Cell Biol*, 2006, **26**: 4489
- [15] Müller S et al. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, **2**: 202
- [16] Müller S et al. *Oncogene*, 2004, **23**: 1998
- [17] Gilmore TD. *Oncogene*, 2006, **25**: 6680
- [18] Hoffmann A et al. *Oncogene*, 2006, **25**: 6706
- [19] Bonizzi G et al. *Trends Immunol*, 2004, **25**: 280
- [20] Mabb AM et al. *Cell Mol Life Sci*, 2007, **64**: 1979
- [21] Hayden MS et al. *Genes Dev*, 2004, **18**: 2195
- [22] Perkins ND. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, **8**: 49
- [23] Tashiro K et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, **94**: 7862
- [24] Desterro JM et al. *Mol Cell*, 1998, **2**: 233

- [25] Saltzman A *et al.* *FEBS Lett*, 1998, **425**: 431
[26] Liu B *et al.* *Mol Cell Biol*, 2005, **25**: 1113
[27] Pascual G *et al.* *Nature*, 2005, **437**: 759
[28] Lazar MA. *Biochimie*, 2005, **87**: 9
[29] Jang HD *et al.* *J Biol Chem*, 2004, **279**: 24873
[30] Chen G *et al.* *Science*, 2002, **296**: 1634
[31] Kuo HY *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, **102**: 16973
[32] Sebban H *et al.* *Trends Cell Biol*, 2006, **16**: 569
[33] Woo CH *et al.* *Circ Res*, 2008, **102**: 538
[34] Jakus V *et al.* *Physiol Res*, 2004, **53**: 131
[35] Guo D *et al.* *Nat Genet*, 2004, **36**: 837
[36] Cardozo AK *et al.* *J Biol Chem*, 2001, **276**: 48879
[37] De Bosscher K *et al.* *Endocr Rev*, 2003, **24**: 488
[38] Mziaut H *et al.* *Nat Cell Biol*, 2006, **8**: 435
[39] Ehninger A *et al.* *Horm Metab Res*, 2007, **39**: 658
[40] Lin HY *et al.* *Diabetes*, 2007, **56**: 1177

SUMOylation Regulating NF- κ B Signaling Pathway

Yang Gao, Si-Jiao Chen*, Jin-Dan Song¹

(Teaching and Research Office for Geriatric Disease of the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China; ¹Key Laboratory of Cell Biology of Ministry of Health, Medical Molecular Biology Research Institute, China Medical University, Shenyang 110001, China)

Abstract We intitle the progress that the small ubiquitin-related modifier (SUMO) covalently attaches to lysine residues of target proteins, through a series of SUMO enzymes-mediated biochemical cascades, to stabilize them from degradation as SUMOylation. Nuclear factor κ B (NF- κ B) has been well known as a regulator participating in inflammation and immunity reactions, and it also gets close related to the source and development of diabetes. According to the investigation these years, not only SUMOylation of the inhibitor of NF- κ B (I κ B) takes participate in the regulation of NF- κ B signaling pathway, but also the SUMO enzymes can directly regulate transcriptions of the NF- κ B target genes. Now we will summarize as below: the current investigation about the subtype and structure of SUMO, the processes of SUMOylation and desumoylation, the regulations of SUMO and its enzymes on NF- κ B signaling pathway and their correlations with diabetes.

Key words SUMO; SUMOylation; SUMO enzymes; NF- κ B; diabetes

Received: April 7, 2008 Accepted: September 4, 2008

This work was supported by the Natural Science Foundation of Liaoning Province (No.20062102), the Scientific and Technological Project of Liaoning Province (No.2007225004-3), the Shenyang Municipal Science and Technology Project (No.1071162-9-00) and the Scientific and Technological Project in Liaoning Provincial Department of Education (No.2008818)

*Corresponding author. Tel: 86-24-81938400, E-mail: lucy628332@yahoo.com.cn