

# SUMO化修饰系统及其在肿瘤发展中的作用

张梅<sup>1,2</sup> 王淼<sup>1\*</sup> 伍会健<sup>1\*</sup><sup>1</sup>大连理工大学生命科学与技术学院, 大连 116024;<sup>2</sup>黑龙江中医药大学生物化学与分子生物学教研室, 哈尔滨 150040)

**摘要** 小泛素相关修饰物(small ubiquitin-related modifier, SUMO)修饰是一种动态可逆的蛋白质翻译后修饰方式, SUMO蛋白可以共价结合到靶蛋白上。目前, 在哺乳动物中, 已经鉴定出4种不同的SUMO蛋白亚型, 分别是SUMO-1、SUMO-2、SUMO-3和SUMO-4。SUMO化修饰对靶蛋白的功能具有重要的调节作用, 如蛋白质的稳定性、亚细胞定位、信号转导、基因转录调控等。最新的研究表明, SUMO化修饰与肿瘤的发生、发展密切相关, 但具体的机制还不清楚。该文就SUMO化修饰在肿瘤发展过程中作用机制的最新研究进展作一综述。

**关键词** 小泛素相关修饰物; 肿瘤; 泛素

## SUMOylation and Its Role in Tumor Development

Zhang Mei<sup>1,2</sup>, Wang Miao<sup>1\*</sup>, Wu Huijian<sup>1\*</sup><sup>1</sup>School of Life Science and Biotechnology, Dalian University of Technology, Dalian 116024, China;<sup>2</sup>Department of Biochemistry and Molecular Biology, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

**Abstract** SUMOylation is a kind of reversible and highly dynamic post-translational modification of proteins, which could covalently bind SUMO (small ubiquitin-related modifier) to target proteins or remove from target proteins. Currently, four different isoforms, known as SUMO-1, SUMO-2, SUMO-3 and SUMO-4, have been identified in mammals. SUMOylation plays important roles in the regulation of protein functions, such as the stability of proteins, subcellular location, signal transduction and gene transcriptional regulation. Recent studies demonstrate that SUMOylation is closely related to the initiation and the development of tumor. However, the detailed mechanism is still inconclusive. This review will focus on the possible implications of SUMOylation in the development of tumor.

**Keywords** SUMO; tumor; ubiquitin

小泛素相关修饰物(small ubiquitin-related modifier, SUMO)是一种重要的蛋白质翻译后修饰方式, SUMO蛋白以共价形式可逆地结合到靶蛋白上<sup>[1]</sup>。目前, 在哺乳动物细胞中已鉴定出四种SUMO蛋白亚型, 分别是SUMO-1、SUMO-2、SUMO-3和SUMO-4。这些蛋白质的分子量大约为12 kDa,

SUMO-2和SUMO-3高度相似, 有95%的同源性。SUMO与泛素具有相似的三维结构同源性有20%。但与泛素不同的是SUMO蛋白的N-末端结构域含有一个10~25个氨基酸的尾巴结构。而且, SUMO蛋白最早是在1997年, 在研究哺乳动物细胞GTPase激活蛋白RanGAP1共价结合蛋白质中发现并命名的蛋白质<sup>[2]</sup>。

收稿日期: 2015-06-16 接受日期: 2015-08-10

国家青年自然科学基金(批准号: 81301504)、国家重点基础研究发展计划(973计划)(批准号: 2011CB504201)、黑龙江省留学归国科学基金(批准号: LC2015032)和黑龙江中医药大学博士创新基金(批准号: 2013bs01)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 0411-84706105, E-mail: wangm@dlut.edu.cn, wuhj@dlut.edu.cn

Received: June 16, 2015 Accepted: August 10, 2015

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81301504), the National Basic Research Program of China (973 Program) (Grant No.2011CB504201), Science Foundation for Returned Scholars of Heilongjiang Province (Grant No.LC2015032) and Heilongjiang University of Chinese Medicine Doctoral Innovation Fund (Grant No.2013bs01)

\*Corresponding authors. Tel: +86-411-84706105, E-mail: wangm@dlut.edu.cn, wuhj@dlut.edu.cn

网络出版时间: 2015-10-21 14:44:28

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20151021.1444.002.html>

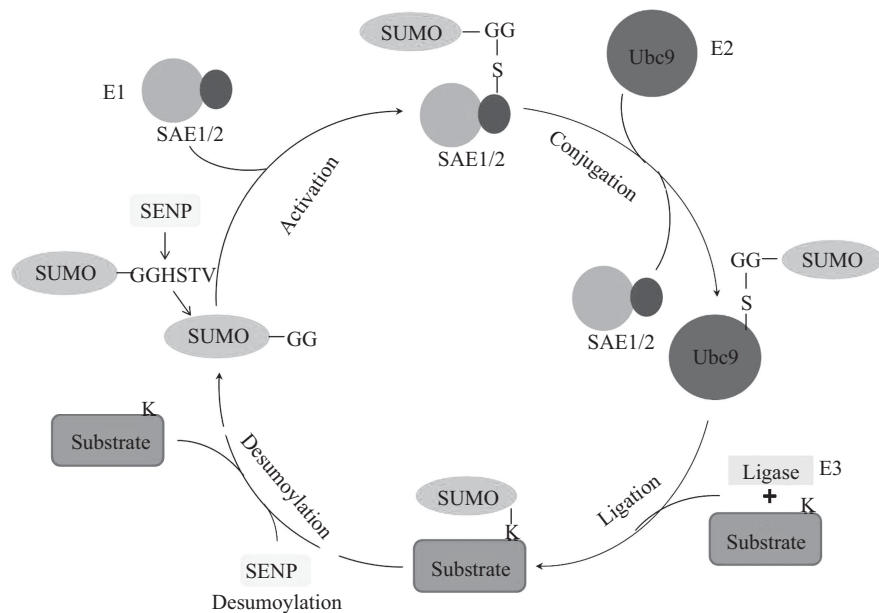


图1 蛋白质SUMO化修饰过程  
Fig.1 The process of protein SUMOylation

SUMO对底物蛋白的修饰过程涉及一系列酶级联反应。在ATP存在的情况下, SUMO首先被活化酶E1(sumo-activating enzyme 1/2, SAE1/2)活化, 随后被转移到结合酶E2(ubiquitin conjugating enzyme 9, Ubc9)上, 最后经E3连接酶结合到底物蛋白上(图1)。SUMO分子通过特异性蛋白酶(SUMO-specific proteases, SENP)可以从靶蛋白上去除。在哺乳动物中, SENP主要有5种, 分布在不同的亚细胞区域中。其中, SENP1主要分布在细胞核的核体, SENP2分布在核孔, SENP3和SENP5分布在核仁中, 而SENP6主要分布在胞质中<sup>[3]</sup>。

SUMO化修饰参与了细胞内的多条代谢通路, 在调控蛋白质的亚细胞定位、蛋白质-蛋白质相互作用、基因转录以及蛋白质稳定性等方面发挥了重要作用。SUMO能修饰许多具有重要作用的蛋白质, 包括转录因子和辅因子等, 说明这种修饰方式在基因的转录调控过程中发挥了非常重要的作用。然而, SUMO化修饰是近几年才发现的一种蛋白质修饰方式, 在基因转录调控的机理上, 尤其是与肿瘤发生、发展的相关性还不十分清楚, 本文对此作一介绍。

## 1 SUMO化修饰在非肿瘤疾病中的作用

SUMO化修饰对蛋白质的功能具有重要的调控作用。已有研究表明, 大量SUMO化修饰的蛋白质参与到了多种神经退行性疾病之中, 如亨廷顿舞蹈

症、阿尔茨海默病以及帕金森病等。SUMO化修饰在脊髓小脑共济失调、肌萎缩侧索硬化和家族性心肌病等疾病中也发挥作用。

亨廷顿舞蹈症是由huntingtin蛋白的N-末端多聚谷氨酰胺重复序列增多而引起的。Huntingtin蛋白N-末端的第6、9和15位的赖氨酸残基是SUMO化修饰的位点。这些位点发生SUMO化修饰之后, 可以增强huntingtin蛋白的稳定性, 降低修饰后的huntingtin蛋白的积累。此外, 对赖氨酸残基进行其他修饰, 进而抑制huntingtin蛋白的SUMO化和泛素化, 会延迟亨廷顿舞蹈症的发病进程<sup>[4]</sup>。

微管相关蛋白Tau是阿尔茨海默病中一种神经纤维结的结构蛋白。Tau的多个丝氨酸和苏氨酸残基可以发生磷酸化。当用磷酸酶抑制剂冈田酸或秋水仙素处理细胞时, Tau蛋白的SUMO化水平升高。这表明, SUMO主要结合在可溶的未被磷酸化的Tau蛋白上。Tau可以被SUMO-1修饰, 其修饰位点为340位的赖氨酸残基。除了Tau蛋白外, 在阿尔茨海默病的发展过程中也发挥重要作用的淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)可以被SUMO-1和SUMO-2共价结合在APP的第587和595位的赖氨酸残基上, 导致淀粉样蛋白( $\text{A}\beta$ )减少。APP分解产生的淀粉样蛋白 $\text{A}\beta$ 在阿尔茨海默病的发展过程中发挥重要作用<sup>[5]</sup>。

$\alpha$ -突触核蛋白的一个突变型参与了帕金森病

的发病过程,其SUMO化主要发生在第102位的赖氨酸残基上。与Tau蛋白不同, $\alpha$ -突触核蛋白主要被SUMO-1修饰。在早发性的帕金森病中,约有1%~2%是由DJ-1的一种突变体引起的。这种DJ-1突变体的第130位赖氨酸残基也可以发生SUMO化<sup>[6]</sup>。

Ataxin-1是一种含有多聚谷氨酰胺模体的蛋白质,在I型脊髓小脑共济失调症中发挥重要作用。Ataxin-1的第16、194、610、697和746位赖氨酸残基可以发生SUMO化。Ataxin-1在细胞核中的定位与Ataxin-1的SUMO化和去SUMO化关系密切。此外,过表达SUMO-1或Ubc9可以增强Ataxin-1突变体在核内聚集<sup>[7]</sup>。

在约20%的家族性肌萎缩侧索硬化中,发现了SOD1基因的突变。人源SOD1蛋白的第75位赖氨酸残基可以被SUMO-1修饰,野生型和突变型的SOD1都可以检测到这种修饰。SUMO化修饰可能调节SOD1的稳定性和转位<sup>[8]</sup>。

Lamin A是一种核纤层蛋白,对维持细胞核的结构和功能非常重要。Lamin A基因突变后,会导致包括心肌病、肌营养不良等在内的多种疾病。研究表明,Lamin A的第420位赖氨酸残基可以被SUMO-1修饰,第201位赖氨酸残基可以被SUMO-2修饰<sup>[9]</sup>。

I型糖尿病是一种由于胰岛 $\beta$ 细胞遭到破坏,导致胰岛素分泌不足而引起的自身免疫性疾病。在不明环境因子的作用下,多种基因协同作用会增加患I型糖尿病的几率。目前,发现了约20个人I型糖尿病的易感位点。在对944个多民族糖尿病家庭进行基因组学研究后发现,SUMO-4基因位于人I型糖尿病易感基因组区间之内。此外,在SUMO-4的CUE(coupling of ubiquitin conjugation to ER degradation)结构域中,当163位点的A突变成G后,会导致55位的Met变成Val,这种突变与I型糖尿病的发展密切相关<sup>[10]</sup>。

## 2 SUMO化在肿瘤中的作用

DNA损伤是癌症发生的主要原因之一。决定细胞命运的多种生理进程都与SUMO化相关<sup>[11]</sup>。在乳腺癌中,SUMO化修饰过程中的E2结合酶Ubc9基因的多态性与肿瘤等级密切相关。此外,SUMO在应激应答机制和肿瘤发生过程中都发挥了重要作用<sup>[12]</sup>。

### 2.1 SUMO与抑癌因子在癌症中的作用

肿瘤抑制因子p53、PTEN、视网膜母细胞瘤

Rb,都可以被SUMO蛋白修饰,但产生的生物学功能并不相同。

p53具有通过调节细胞的生长、分化、衰老、凋亡和自噬等作用抑制肿瘤发展,维持基因组稳定性的作用<sup>[13]</sup>。多种应激信号(如缺氧和DNA损伤等)可以通过复杂的翻译后修饰网激活p53,翻译后修饰可以调控p53的稳定性和功能<sup>[14]</sup>。

SUMO是p53蛋白的一种重要调节因子。p53的SUMO化修饰发生在第386位的赖氨酸残基上,PIAS(protein inhibitor of activated STATs)家族成员可以增强p53的SUMO化。SUMO化可以增强p53的稳定性,但对p53具体功能的影响还不清楚。有研究表明,SUMO化增强了p53的转录活性,进而导致细胞凋亡。也有研究报道,不能确认SUMO化是否对p53的转录活性有增强作用。与其他的SUMO靶蛋白相似,细胞中SUMO化的p53蛋白总量很低,但在DNA诱导p53蛋白稳定性增强的情况下,SUMO化的p53蛋白量会升高<sup>[15]</sup>。

Mdm2(mouse double minute 2 homolog)是p53的泛素E3连接酶,作为一种负调控因子,抑制p53的转录活性,并介导p53的蛋白酶体降解。在应激条件下,Mdm2和p53之间存在一个自调节反馈环。Mdm2能够间接促进SUMO化介导的p53稳定性的增强,Mdm2自身也是SUMO化的靶蛋白。当共表达p14ARF和Mdm2时,p53的SUMO化显著增强。研究表明,SUMO化的Mdm2不能发生自身泛素化,这对p53的稳定性非常重要。SUMO特异性蛋白酶(SUMO-1-specific protease 4, SUSP4)是Mdm2的去SUMO化酶。紫外线(ultraviolet, UV)应激可以诱导SUSP4聚集,引起Mdm2的去SUMO化和自身泛素化,起始Mdm2的降解。这一过程会导致p53稳定性增强,进而引起细胞生长的停滞和凋亡。其他的DNA损伤试剂(如足叶乙贰和喜树碱)不能诱导SUSP4的表达<sup>[16]</sup>。

PTEN(phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate 3-phosphatase)是另一种重要的肿瘤抑制因子,在多种细胞进程中发挥重要作用。有研究发现,在多种癌症中PTEN基因发生了突变。PTEN蛋白的第254、266和289位的赖氨酸残基可以被SUMO-1和SUMO-2修饰,下调PI3K/AKT通路,进而抑制细胞的增殖和肿瘤的生长<sup>[17]</sup>。

视网膜母细胞瘤Rb通过抑制细胞周期进程促

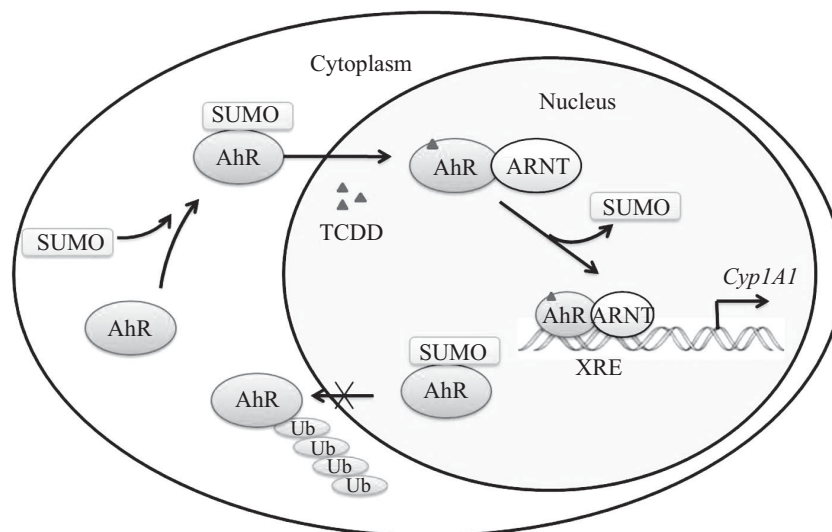


图2 AhR的SUMO化对其功能的影响

Fig.2 The function of AhR SUMOylation

进细胞分化,从而阻断肿瘤细胞的生长。Rb蛋白招募组蛋白去乙酰化酶、甲基转移酶等辅抑制因子沉默*E2F*靶基因,导致细胞不能进入S期,而cyclin D-CDK4/6和cyclin E-CDK2激酶将Rb蛋白磷酸化后释放E2F。SUMO蛋白通过720位的赖氨酸残基结合Rb蛋白,偏好于次级磷酸化的Rb蛋白,而不是超磷酸化形式,并且这种结合依赖Rb蛋白的完整口袋结构。将SUMO化位点突变后,Rb蛋白对*E2F*靶基因的抑制作用稍有增强,也就是说SUMO化修饰具有调节Rb蛋白活性的功能<sup>[18]</sup>。

## 2.2 SUMO与转录因子在癌症中的作用

SUMO化可以影响转录因子招募辅调节因子到特定的启动子之上,但转录因子的SUMO化促进癌症发展的详细机制还不清楚<sup>[19]</sup>。SUMO可以修饰c-Jun、c-fos等多种致癌转录因子。PIAS1和PIASx $\beta$ 是SUMO化的E3连接酶,是早期应答基因*c-Jun*的负调控因子。SUMO可以介导c-Jun和c-fos形成异源二聚体,并且SUMO E3连接酶PIAS1能促进AIB1的SUMO化,但是这种SUMO化抑制AIB1蛋白的活性,减弱了AIB1与ER $\alpha$ 的相互作用,从而抑制ER $\alpha$ 对下游靶基因的转录,降低乳腺癌细胞增殖的速度<sup>[20]</sup>。

SUMO化通过调节NF- $\kappa$ B信号通路,影响炎症诱导的癌症发病过程。SUMO和泛素蛋白竞争结合I $\kappa$ B $\alpha$ 上相同的赖氨酸残基。SUMO化可以增强I $\kappa$ B $\alpha$ 的稳定性,抑制泛素依赖的I $\kappa$ B $\alpha$ 降解,进而抑制NF- $\kappa$ B引起的转录激活。氧化应激、乙醇刺激、热休克和电应激等都可以诱导IKK $\gamma$ 发生SUMO化入

核。IKK $\gamma$ 入核后被ATM依赖的泛素修饰,从而出核激活IKK复合物促使NF- $\kappa$ B依赖的基因转录。TAK1是小鼠体内的一种重要致癌调节因子,TAK1和Rip1都可以被SUMO-1修饰<sup>[21]</sup>。

SUMO化还能通过调节细胞周期节律蛋白,影响癌症发病过程<sup>[22-23]</sup>。软骨分化的表达基因1(differentiated embryo-chondrocyte expressed gene 1, DEC1)是一个时钟蛋白其表达具有周期节律性,同时作为转录因子广泛地参与了核受体信号通路、HIF(hypoxia-inducible factor)信号通路和p53信号通路并且影响了细胞的生长、增殖以及分化等过程。SUMO化修饰后能稳定DEC1蛋白并在细胞核内聚集,SUMO化位点的突变促进DEC1的出核,说明SUMO化影响了DEC1的细胞定位和下游靶基因时钟蛋白CLOCK的表达。而时钟蛋白CLOCK同样可以被SUMO化修饰,被SUMO修饰的CLOCK蛋白稳定性增强,在核内聚集,并且这种修饰增强了雌激素受体 $\alpha$ 与CLOCK蛋白的相互作用,同时激活下游靶基因表达,促进乳腺癌细胞的增殖。这也说明,周期节律与乳腺癌的发生存在密切关系。

而其他一些细胞核内的转录因子、芳香烃受体(arylhydrocarbon receptor, AhR)、G蛋白通路抑制因子2(G-protein pathway suppressor 2, GPS2)也都受SUMO化修饰调节<sup>[3,24]</sup>。AhR是一种具有碱性螺旋-环-螺旋结构的转录因子,AhR作为一个核受体转录因子在基因表达调控过程中起着非常重要的作用,AhR在K63和K510位点发生SUMO化并抑制其

泛素化降解, 而2,3,7,8-四氯二苯并二噁英(2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxin, TCDD)能够降低细胞核内AhR的SUMO化修饰, 促进癌细胞的发展(图2)。GPS2是一种转录辅调节因子, 可与SMRT/N-CoR形成抑制复合物。SUMO化能增加GPS2蛋白的稳定性, 抑制其泛素化降解。SUMO化的GPS2抑制雌激素受体 $\alpha$ 介导的基因转录, 抑制乳腺癌细胞的增殖。

### 2.3 SUMO与组蛋白去乙酰化酶在癌症中的作用

通常, 组蛋白乙酰基转移酶(histone acetyltransferases, HATs)和组蛋白去乙酰基酶(histone acetylation and deacetylation, HDACs)共同调控染色质的乙酰化过程。在转录水平, 组蛋白乙酰化与基因的转录激活密切相关, 而组蛋白的去乙酰化与转录非活性状态的染色质密切相关。HDACs作为组蛋白的去乙酰基酶, 可以将组蛋白上的乙酰化基团去除。目前, 已发现了4类HDACs。

HDAC1在SEN1作用下发生去SUMO化, 增强雄激素受体(androgen receptor, AR)的转录活性。通常, HDACs可以被招募到SUMO修饰的底物蛋白质上, 例如, p300、E26、Elk1和p68等。IIa类HDACs能够促进多种底物发生SUMO化, 如HDAC7可以引发PML的SUMO化<sup>[25]</sup>。

### 2.4 SUMO化在肿瘤转移和癌变过程中的作用

肿瘤细胞转移是癌变过程中的一个重要的标志<sup>[26]</sup>, 而上皮-间质细胞转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)被认为是促进肿瘤细胞转移的关键步骤。已有研究表明, SUMO在肿瘤细胞的转移及EMT过程中发挥了重要作用<sup>[27]</sup>。

在EMT过程中, 转录因子ZEB2、FOXO、NF- $\kappa$ B等促进EMT过程的关键因子, 发生SUMO化后, 转录因子活性受到抑制, 从而抑制上皮细胞向间质细胞转化, 抑制了肿瘤细胞的转移。而

Smad4和SnoN的SUMO化还可以抑制TGF $\beta$ 诱导的EMT<sup>[27]</sup>。

除了EMT过程, 肿瘤的发生还与细胞能量密切相关。在多种肿瘤中发现, ATP酶AAA+家族的成员Reptin和Pontin的表达量都上调<sup>[28]</sup>。SUMO化可以调节Reptin蛋白的核转位及其对 $\beta$ -catenin介导转录激活的抑制作用。Reptin SUMO化水平的提高, 可以下调肿瘤抑制基因*Kai1*的表达, 进而增强前列腺癌细胞系LNCaP的侵袭能力。在多种人源癌细胞系中, SUMO的E2结合酶Ubc9表达量升高。Ubc9被认为是癌症治疗的潜在靶点之一。因此, 抑制Ubc9的活性可能是一种SUMO依赖的癌症治疗的新策略。此外, SENP1在甲状腺嗜酸性细胞腺癌和人前列腺癌中的表达也上调。SENP1在前列腺中过表达, 可以促进前列腺癌的发生和转移<sup>[29]</sup>。体内和体外实验都证明, SENP1可以调节癌细胞的生长。

## 3 肿瘤的SUMO靶向治疗

SUMO是未来癌症治疗的非常有潜力的靶点。目前研究发现, Ubc9在多种肿瘤中高表达, 例如恶性黑色素瘤、肺癌和卵巢癌等。目前, 很多实验将Ubc9作为癌症治疗的靶蛋白进行研究, Ubc9的活性位点与E1酶的结合或与特定蛋白质的结合都可能成为研究的靶向。PML-Ras $\alpha$ 可以诱导早幼粒细胞白血病细胞的分化, 是急性白血病重要的致病原因之一。三氧化二砷可以促进SUMO-1和SUMO-2与PML-RAR $\alpha$ 的结合, 进而诱导PML-RAR $\alpha$ 降解<sup>[30]</sup>, SUMO化的E3连接酶PIAS1在此过程中发挥重要作用<sup>[31]</sup>。因此, 三氧化二砷越来越多地被应用于急性早幼粒细胞白血病的治疗。SENP对不同的底物表现出不同的亲和力, 对3种SUMO亚型都表现出异肽酶活性, 在多种肿瘤中异常表达。因此, 在不久的将来

表1 SUMO化修饰对细胞功能的影响

Table 1 Contribution of SUMOylation to physiological functions of cell

蛋白名称 Name	功能 Functions	SUMO化作用 Role of SUMOylation
huntingtin	Cause Huntington's disease	Reduce the accumulation of the modified protein
p53	Tumor suppressor	Mediates p53 transactivation and apoptosis
Mdm2	E3 ubiquitin for p53	Inhibition of Mdm2
Snail/ZEB2	Transcriptional activity of EMT	Repression of transcriptional activity
I $\kappa$ B $\alpha$	Signal transduction	Hinders ubiquitination of I $\kappa$ B $\alpha$ inhibition of NF- $\kappa$ B signalling
HDAC1	Transcriptional inhibition	Stabilization inhibition complex
GPS2	Transcriptional inhibition of G protein pathway	Stabilization inhibition complex

来, SENPs也可能成为肿瘤治疗的靶点。

#### 4 结论

SUMO化修饰影响肿瘤发展的具体机制还不清楚。但大量研究表明, SUMO化修饰参与了肿瘤形成的多种重要生理过程, 例如, 细胞生长、分化、衰老、凋亡和自噬作用(表1)。经过多年的研究发现, 经SUMO化修饰后的蛋白质, 对其功能的影响也是多种多样, 有的增强了蛋白质活性, 例如p53、I $\kappa$ B $\alpha$ 等; 有的抑制靶蛋白作用, 例如, EMT相关转录因子、我们发现的AIB1等。而另外一些蛋白质经SUMO化修饰后, 并没有直接影响蛋白质的活性, 而是影响蛋白质在细胞中定位, 例如, 我们发现的DEC1、AhR、GPS2等这些转录因子经SUMO化修饰后, 不能通过泛素-蛋白酶体通路降解, 使蛋白质在细胞核中积累, 影响下游靶基因的表达调控。越来越多的证据表明, SUMO化能够影响癌症形成的多条通路。蛋白质翻译后修饰包括磷酸化、乙酰化、NEDD化和SUMO化等, 都可以调节蛋白质的表达和功能。

SUMO化是未来癌症治疗最有潜力的靶标之一。多个与p53相互作用的蛋白质可以被SUMO化。NF- $\kappa$ B、EMT转录因子等核心的肿瘤发生、转移相关通路, 至少在部分上依赖SUMO蛋白的活性。此外, SUMO对HDACs的影响, 会导致多种基因的转录抑制。对SUMO化修饰的持续研究将为包括癌症在内的多种疾病的治疗开辟新的思路。

#### 参考文献 (References)

- Dutrioux J, Portilho DM, Arhel NJ, Hazan U, Nisole S. TRIM5 $\alpha$  is a SUMO substrate. *Retrovirology* 2015; 12: 28.
- McIntyre JC, Joiner AM, Zhang L, Iniguez-Lluhi J, Martens JR. SUMOylation regulates ciliary localization of olfactory signaling proteins. *J Cell Sci* 2015; 128(10): 1934-45.
- Bi H, Li S, Wang M, Jia Z, Chang AK, Pang P, *et al.* SUMOylation of GPS2 protein regulates its transcription-suppressing function. *Mol Biol Cell* 2014; 25(16): 2499-508.
- O'Rourke JG, Gareau JR, Ochaba J, Song W, Rasko T, Reverter D, *et al.* SUMO-2 and PIAS1 modulate insoluble mutant huntingtin protein accumulation. *Cell Rep* 2013; 4(2): 362-75.
- Nistico R, Ferraina C, Marconi V, Blandini F, Negri L, Egebjerg J, *et al.* Age-related changes of protein SUMOylation balance in the AbetaPP Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *Front Pharmacol* 2014; 5: 63.
- Eckermann K. SUMO and Parkinson's disease. *Neuromol Med* 2013; 15(4): 737-59.
- Ryu J, Cho S, Park BC, Lee do H. Oxidative stress-enhanced SUMOylation and aggregation of ataxin-1: Implication of JNK pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 393(2): 280-5.
- Bendotti C, Marino M, Cheroni C, Fontana E, Crippa V, Poletti A, *et al.* Dysfunction of constitutive and inducible ubiquitin-proteasome system in amyotrophic lateral sclerosis: Implication for protein aggregation and immune response. *Prog Neurobiol* 2012; 97(2): 101-26.
- Simon DN, Domaradzki T, Hofmann WA, Wilson KL. Lamin A tail modification by SUMO1 is disrupted by familial partial lipodystrophy-causing mutations. *Mol Biol Cell* 2013; 24(3): 342-50.
- Tang ST, Peng WJ, Wang CJ, Tang HQ, Zhang Q. Polymorphism M55V in gene encoding small ubiquitin-like modifier 4 (SUMO4) protein associates with susceptibility to type 1 (and type 2) diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28(8): 679-87.
- Bursomanno S, McGouran JF, Kessler BM, Hickson ID, Liu Y. Regulation of SUMO2 target proteins by the proteasome in human cells exposed to replication stress. *J Proteome Res* 2015; 14(4): 1687-99.
- Synowiec E, Krupa R, Morawiec Z, Wasylecka M, Dziki L, Morawiec J, *et al.* Efficacy of DNA double-strand breaks repair in breast cancer is decreased in carriers of the variant allele of the UBC9 gene c.73G>A polymorphism. *Mutat Res* 2010; 694(1/2): 31-8.
- Brady CA, Attardi LD. p53 at a glance. *J Cell Sci* 2010; 123(Pt 15): 2527-32.
- Hollstein M, Hainaut P. Massively regulated genes: The example of TP53. *J Pathol* 2010; 220(2): 164-73.
- Bettermann K, Benesch M, Weis S, Haybaeck J. SUMOylation in carcinogenesis. *Cancer Lett* 2012; 316(2): 113-25.
- Lee MH, Lee SW, Lee EJ, Choi SJ, Chung SS, Lee JI, *et al.* SUMO-specific protease SUSP4 positively regulates p53 by promoting Mdm2 self-ubiquitination. *Nat Cell Biol* 2006; 8(12): 1424-31.
- Huang J, Yan J, Zhang J, Zhu S, Wang Y, Shi T, *et al.* SUMO1 modification of PTEN regulates tumorigenesis by controlling its association with the plasma membrane. *Nat Commun* 2012; 3: 911.
- Giri R, Yeh HH, Wu CH, Liu HS. SUMO-1 overexpression increases RbAp46 protein stability and suppresses cell growth. *Anticancer Res* 2008; 28(6A): 3749-56.
- Sarge KD, Park-Sarge OK. SUMO and its role in human diseases. *Int Rev Cell Mol Biol* 2011; 288: 167-83.
- Li S, Yang C, Hong Y, Bi H, Zhao F, Liu Y, *et al.* The transcriptional activity of co-activator AIB1 is regulated by the SUMO E3 ligase PIAS1. *Biol Cell* 2012; 104(5): 287-96.
- Yang Y, Xia F, Hermance N, Mabb A, Simonson S, Morrissey S, *et al.* A cytosolic ATM/NEMO/RIP1 complex recruits TAK1 to mediate the NF- $\kappa$ B and p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK)/MAPK-activated protein 2 responses to DNA damage. *Mol Cell Biol* 2011; 31(14): 2774-86.
- Hong Y, Xing X, Li S, Bi H, Yang C, Zhao F, *et al.* SUMOylation of DEC1 protein regulates its transcriptional activity and enhances its stability. *PLoS One* 2011; 6(8): e23046.
- Li S, Wang M, Ao X, Chang AK, Yang C, Zhao F, *et al.* CLOCK is a substrate of SUMO and sumoylation of CLOCK upregulates

- the transcriptional activity of estrogen receptor-alpha. *Oncogene* 2013; 32(41): 4883-91.
- 24 Xing X, Bi H, Chang AK, Zang MX, Wang M, Ao X, *et al.* SUMOylation of AhR modulates its activity and stability through inhibiting its ubiquitination. *J Cell Physiol* 2012; 227(12): 3812-9.
- 25 Gao C, Ho CC, Reineke E, Lam M, Cheng X, Stanya KJ, *et al.* Histone deacetylase 7 promotes PML sumoylation and is essential for PML nuclear body formation. *Mol Cell Biol* 2008; 28(18): 5658-67.
- 26 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144(5): 646-74.
- 27 Bogachek MV, De Andrade JP, Weigel RJ. Regulation of epithelial-mesenchymal transition through SUMOylation of transcription factors. *Cancer Res* 2015; 75(1): 11-5.
- 28 Grigoletto A, Lestienne P, Rosenbaum J. The multifaceted proteins Reptin and Pontin as major players in cancer. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1815(2): 147-57.
- 29 Wang Q, Xia N, Li T, Xu Y, Zou Y, Zuo Y, *et al.* SUMO-specific protease 1 promotes prostate cancer progression and metastasis. *Oncogene* 2013; 32(19): 2493-8.
- 30 Hoeller D, Dikic I. Targeting the ubiquitin system in cancer therapy. *Nature* 2009; 458(7237): 438-44.
- 31 Rabellino A, Carter B, Konstantinidou G, Wu SY, Rimessi A, Byers LA, *et al.* The SUMO E3-ligase PIAS1 regulates the tumor suppressor PML and its oncogenic counterpart PML-RARA. *Cancer Res* 2012; 72(9): 2275-84.