



蔡蓉, 上海交通大学基础医学院生物化学与分子细胞生物学系教授, 博士, 硕士生导师。主要研究方向为蛋白质SUMO/去SUMO化修饰与疾病的代谢调控。发现SUMO特异性蛋白酶1 (SEN1) 通过去SUMO化修饰转录共激活因子PGC-1 α 调控线粒体生成和参与心衰的进展。近年来集中在蛋白质SUMO化修饰与肿瘤的研究, 主要发现转录因子NRF2的SUMO1修饰通过调控丝氨酸从头合成和响应氧化应激, 分别调控肝癌的发生和肺腺癌的进程。

蛋白质SUMO化修饰与肿瘤调控

蔡蓉* 程金科

(上海交通大学基础医学院, 生物化学与分子细胞生物学系, 上海 200025)

摘要 SUMO化修饰是一种重要的蛋白质翻译后修饰方式, 在细胞周期调控、细胞代谢、基因转录、DNA损伤和修复等众多细胞生物学过程中, 对底物蛋白质的表达、定位和活性进行调控。蛋白质SUMO化修饰是动态可逆的过程, 去SUMO化修饰由SUMO特异性蛋白酶(SENPs)家族成员所催化。由于受到SUMO化修饰的底物蛋白种类众多、功能多样, SUMO化修饰能够在整体和特定蛋白质修饰层面, 参与调控肿瘤的发生发展, 并且这种调控机制非常复杂, 比如调控细胞周期的进程、DNA损伤和基因组不稳定性、肿瘤代谢与生长、抗肿瘤免疫等。SENPs家族成员是底物蛋白质SUMO化修饰程度的决定者, 该研究团队对SENPs家族成员在肿瘤中的作用开展了系列研究, 因此该文也将以SEN1和SEN3为例, 对SENPs在肿瘤进程中的作用及其作用机制展开介绍。

关键词 蛋白质SUMO化修饰; 蛋白质去SUMO化修饰; SUMO特异性蛋白酶; 肿瘤

The Role of Protein SUMOylation in Cancer

CAI Rong*, CHENG Jinke

(Department of Biochemistry & Molecular Cell Biology,
Shanghai Jiao Tong University College of Basic Medical Sciences, Shanghai 200025, China)

Abstract As an important protein post-translation modification, SUMOylation regulates stability, subcellular localization and activity of its substrates during numerous cellular biological processes, including cell cycle progression, cell metabolism, gene transcription, and DNA damage & repair. SUMOylation is a dynamic and reversible process, with de-SUMOylation mediated by SENPs (SUMO-specific proteases). The regulation of SUMOylation in cancer is complicated, owing to the varieties and multiple functions of its substrates. On global level as well as on individual protein level, SUMOylation regulates cell cycle progression, genome instability and cellular metabo-

收稿日期: 2022-02-18

接受日期: 2022-03-15

国家自然科学基金(批准号: 81872230、82173352)资助的课题

*通讯作者。Tel: 021-63846590-778026, E-mail: rongcai@shsmu.edu.cn

Received: February 18, 2022

Accepted: March 15, 2022

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81872230, 82173352)

*Corresponding author. Tel: +86-21-63846590-778026, E-mail: rongcai@shsmu.edu.cn

lism in tumor cells, and antitumor activity in immune cells, which thereby is greatly involved in tumorigenesis and tumor progression. By removing SUMOs from specific substrates, SENPs chiefly decides the SUMOylation level of its targets. In this review, based on the studies of our lab for years, the biological roles of SENP1 and SENP3 in cancer will be introduced as well.

Keywords SUMOylation; deSUMOylation; SUMO-specific proteases; tumor

1 蛋白质SUMO化修饰是动态可逆的过程

SUMO (small ubiquitin-like modifier) 是一种小泛素类似蛋白, 目前已被发现有五个家族成员 SUMO1、SUMO2、SUMO3、SUMO4 和 SUMO5。目前对 SUMO1、SUMO2 和 SUMO3 研究较多, SUMO1 含有 101 个氨基酸残基, SUMO2 和 SUMO3 分别含有 103 和 95 个氨基酸残基。SUMO1、SUMO2 和 SUMO3 广泛表达, 其一级结构和空间结构均与泛素相类似, 通过共价结合到底物蛋白的赖氨酸残基上, 对蛋白质进行翻译后修饰调控^[1]。SUMO 蛋白在进化上保守, 从拟南芥到哺乳动物细胞内均存在 SUMO 的同源体^[2]。与泛素和其他泛素类似蛋白一样, 哺乳动物中所有新生的 SUMO 蛋白均为不成熟的前体形式, 只有被蛋白酶水解暴露出 C 末端的双甘氨酸 (diglycine) 模体 (motif) 结构后, 其方能与底物进行共价结合。这种共价结合发生在 SUMO 蛋白 C 末端的游离羧基与底物蛋白特定赖氨酸残基的 ϵ -氨基之间, 二者形成异肽键 (isopeptide bond)^[3]。

蛋白质 SUMO 化修饰过程是级联的酶促反应, 包括激活酶 E1、结合酶 E2 和连接酶 E3 所催化的反应^[4]。虽然级联的酶促反应过程与泛素化修饰很类似, 但激活酶、结合酶和连接酶的种类均不同。SUMO 化修饰的激活酶 E1 由 SAE1 和 UBA2 两个亚基组成。SUMO 化修饰的结合酶 E2 目前仅发现一种——UBC9。另外, 与泛素 E3 连接酶相比, 催化 SUMO 蛋白从 E2 转移到底物蛋白上的连接酶 E3 种类也相对很少, 目前认为不超过 10 种^[4]。SUMO 连接酶 E3 主要分为三大类, 包括 PIASs (protein inhibitor of the activator of STAT) 家族成员、RanBP2 和 PC2^[5-6]。蛋白质 SUMO 化修饰是动态可逆 (dynamic and reversible) 的过程, 其逆反应由一类叫做 SUMO 特异性蛋白酶 (SUMO-specific proteases, SENPs) 的家族成员所催化^[7]。目前发现 SENPs 家族有六个成员, 包括 SENP1、SENP2、SENP3、SENP5、SENP6 和 SENP7。除了水解 SUMO 前体促进其成熟, SENPs 家族在细胞内最重要的作用是负责对特定底物蛋白进行去 SUMO

化修饰 (deSUMOylation)^[8], SENPs 家族成员的表达和活性, 在调控特定底物的 SUMO 化修饰水平中发挥关键作用。

2 SUMO化修饰酶表达异常与肿瘤

SUMO 化修饰酶包括 E1、E2 和 E3 在很多类型的肿瘤中均被发现高表达。举例来说, SAE1 在乳腺癌、前列腺癌和胰腺癌中高表达^[9]。沉默 SAE1/2 的表达, 能够抑制致癌转录因子 MYC 的 SUMO 化, 从而导致肿瘤细胞出现有丝分裂灾难^[10]。在很多类型的肿瘤, 包括乳腺癌、肺癌、肝癌、结肠癌、前列腺癌和黑色素瘤等均发现了 SUMO 结合酶 UBC9 的高表达^[11-14]。WU 等^[14]发现, UBC9 在乳腺癌、肺癌和头颈部肿瘤中的高表达, 均受到 miR-30e 的调控。在肝癌中, UBC9 蛋白的高表达受到 S-腺苷甲硫氨酸 (S-adenosyl methionine, SAM) 的调控, 其代谢物 5'-甲基硫代腺苷 (5'-methylthioadenosine, MTA) 能够降低 UBC9 的表达水平, 其机制与 UBC9 的第 79 位丝氨酸残基受到磷酸化修饰调控其蛋白稳定性有关^[15]。SUMO 特异的 E3 连接酶 PIAS1 和 PIAS3 在肿瘤发生中的作用也有较多研究。PIAS1 在前列腺癌中高表达, 通过抑制 p21 的表达导致肿瘤细胞增殖加快^[16-17]。另有研究发现, PIAS1 的高表达与多发性骨髓瘤的不良预后有关^[18]。在肠癌中, PIAS3 的高表达非常常见^[9]。总的来说, PIASs 家族蛋白通过与多条促癌和抑癌信号通路的互作, 在肿瘤的发生发展过程中, 发挥关键性的调控功能^[19]。

3 肿瘤发生发展过程中受到SUMO化修饰的重要底物

在肿瘤发生发展的病理过程中, SUMO 化修饰的重要调控作用逐渐被研究者所解密和认知。底物蛋白的 SUMO 化修饰可帮助细胞感知细胞外刺激 (stress), 调动细胞内特定的信号转导通路, 改变细胞的生物学行为, 适应细胞外环境的变化。目前认为哺乳动物细胞内能够受到 SUMO 化修饰的底物

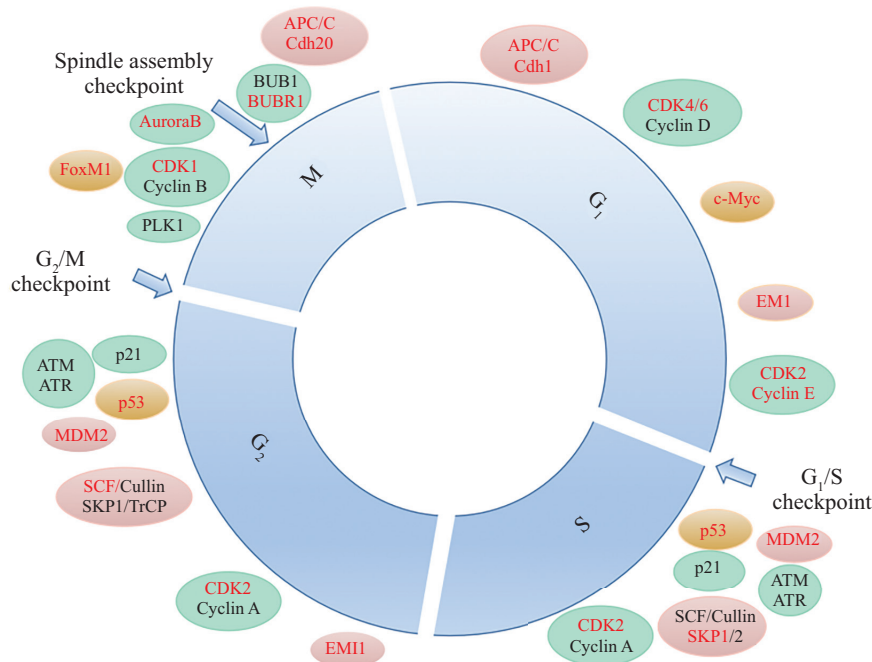
蛋白的种类不少于3 000种。SUMO/去SUMO化修饰的底物蛋白种类和功能多样, SUMO修饰酶和去SUMO修饰酶(包括E1、E2、E3和SENPs)在肿瘤中也经常呈现表达和活性的异常, 从而在整体和特定蛋白质修饰层面, 调控肿瘤的发生发展, 并且这种调控机制非常复杂。根据肿瘤细胞的特征(hallmarks), 下文选择四个方面进行分别介绍。

3.1 SUMO化修饰与细胞周期调控

SUMO蛋白在细胞核内丰度很高, 参与调控众多的核内细胞生物学事件, 比如基因转录、DNA损伤修复、基因组不稳定性、蛋白质核内外运输、细胞周期的进程等^[20-22]。对于SUMO化修饰与细胞周期调控的研究已经开展了20余年。众多细胞周期进程的重要调控者, 包括很多癌基因和抑癌基因, 均受到SUMO化修饰的调控。Ubc9缺陷的小鼠胚胎出现严重的细胞有丝分裂障碍, 说明哺乳动物细胞分裂时蛋白质的SUMO化修饰不可或缺^[23]。

研究人员用蛋白质组学的方法已经鉴定出了很多细胞周期进程中SUMO靶向的底物蛋白^[24-25]。根据在细胞周期中的角色不同, 这些底物蛋白可以

分为四大类: ① G₁期(DNA合成前期)调控蛋白, 包括细胞周期素Cyclin E、细胞周期素依赖的激酶CDK2/CDK4/CDK6、转录因子c-Myc和泛素连接酶APC/C等; ② S期(DNA合成期)调控蛋白, 其中最重要的是转录因子p53及其泛素连接酶MDM2的SUMO化, SUMO化修饰的p53和MDM2能够对DNA复制过程进行调控; ③ G₂期(有丝分裂前期)蛋白, 其中除了p53和MDM2外, CDK1也是一种受到SUMO化修饰的细胞周期素依赖性激酶; ④ M期(有丝分裂期)蛋白, 包括FoxM1、AuroraB、Cdc20等(图1)^[26]。精确适时地对上述底物进行SUMO化和去SUMO化修饰, 能够保证细胞周期进程和细胞分裂的顺利进行。另外, DNA复制时发挥重要作用的拓扑异构酶IIa(topoisomerase IIa, TOPO IIa)的SUMO化修饰及其在有丝分裂过程中的功能调控, 目前已经研究得比较透彻^[27-29]。TOPO IIa通常在有丝分裂过程中被SUMO化修饰, SUMO化修饰后抑制其拓扑异构酶活性^[29]。RanBP2介导了TOPO IIa在哺乳动物细胞中的SUMO化, 对于TOPO IIa正确定位到内着丝粒上具有关键作用^[28]。



黄色椭圆为转录因子, 绿色椭圆为磷酸酶, 粉色椭圆为泛素相关蛋白。本图总结了细胞周期调控中最为重要的调控蛋白, 红色字体代表已报道可被SUMO化修饰的底物蛋白。

Yellow oval represents transcription factors and green oval represents enzymes regulating phosphorylation and red oval represents ubiquitylation related proteins. This figure summarizes some of the most important cell cycle regulators, many of which have been described to be SUMOylated and are highlighted in red font.

图1 SUMO化修饰的重要细胞周期调控蛋白(从参考文献[26]修改而来)

Fig.1 Conjugation of important cell cycle regulators with SUMO (small ubiquitin-like modifier) (adapted from reference [26])

3.2 SUMO化修饰与DNA损伤及基因组不稳定性

SUMO化修饰在DNA损伤和修复反应中发挥重要的调控功能^[30]。SUMO信号通路的异常会导致基因组不稳定的增加^[31]。在一些外源性和内源性DNA损伤因素存在时,包括能够造成DNA损伤的化学制剂、紫外照射和电离辐射、DNA复制错误等,均会导致基因组完整性的破坏。为了减轻这种破坏给细胞带来的不良影响,细胞会启动有效的修复机制——DNA损伤修复(DNA damage response, DDR)来对损伤的DNA进行识别和修复。蛋白质SUMO化修饰与DNA损伤修复的机制,最早是在碱基切除修复(base excision repair, BER)的过程中被深入研究的^[32-33]。SUMO1通过对胸腺嘧啶-DNA糖基化酶(thymine-DNA glycosylase, TDG)的修饰,调控错配碱基的水解反应^[32-33]。蛋白质SUMO化修饰与DNA双链断裂(DNA double-strand break, DSB)修复的关系,最早来源于酿酒酵母(*S. cerevisiae*)中对Rad52蛋白的SUMO化研究^[34];SUMO化修饰能够阻止Rad52的降解和出核仁,预防核糖体中重复DNA序列之间发生不当重组^[34]。哺乳动物细胞中SUMO化修饰调控DSB的证据,来自于研究观察到SUMO1、SUMO2、UBC9和PIAS等蛋白在DNA双链断裂位点和复制停滞部位的大量富集^[35-36]。SUMO E3连接酶PIAS1和PIAS4能够帮助募集损伤修复相关蛋白至DNA损伤部位,促进DSB的修复^[36]。蛋白质SUMO化修饰可通过对同源重组、碱基切除修复、染色质分离、端粒长度的维持等方面的调控,参与基因组稳定性的调节,从而在肿瘤发生中发挥调控功能。

3.3 SUMO化修饰与肿瘤细胞代谢和生长

肿瘤细胞代谢重编程(metabolic reprogramming)是肿瘤细胞的十大特征(hallmarks)之一,代谢重编程与肿瘤生长和进展的关系,是近十几年来肿瘤研究领域的热点问题。蛋白质SUMO化修饰通过调控细胞代谢,进而参与肿瘤发生发展的调控,已成为SUMO化修饰与肿瘤研究领域值得重视的一个方向。早在2011年,就有报道预测糖酵解(glycolysis)途径中的很多代谢酶包括己糖激酶(hexokinase, HK)、3-磷酸甘油醛脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)、磷酸甘油醛激酶(phosphoglycerate kinase, PGK)、丙酮酸激酶(pyruvate kinase, PK)等是SUMO1修饰的潜在靶点,并且发现

SUMO1过表达促进了肿瘤细胞在缺氧和常氧状态下的糖酵解反应^[37]。但直至最近才陆续有研究证实,PKM2和HK2的活性在肿瘤细胞中受到SUMO化修饰调控^[38-39]。PKM2是丙酮酸激酶的异构体,在白血病细胞中高表达,催化糖酵解途径中磷酸烯醇式丙酮酸脱磷酸生成丙酮酸。PKM2的K270可被SUMO1修饰,促发其从四聚体转化为二聚体,入核后通过与RUNX1上的SIM(SUMO-interacting motif)结合,募集RUNX1,调控白血病细胞的分化过程^[38]。HK2是糖酵解最重要的关键酶之一,调控肿瘤细胞的无氧糖酵解和增殖能力。K315和K492位是HK2的SUMO化修饰位点,SUMO修饰缺陷的HK2与线粒体结合能力增强,导致线粒体氧化磷酸化能力的下降、糖酵解增加和乳酸生成增多,促进前列腺癌细胞的生长,抵抗化疗药物诱导的细胞凋亡^[39]。

另外,对于代谢过程有重要调控作用的转录因子和转录共激活因子如PPAR γ 、KLF5、PGC-1 α 等,均是SUMO化修饰的底物^[40-42],SUMO化修饰是否通过调控它们的转录活性,进而调控脂代谢和线粒体活性,参与调控肿瘤发生发展,是值得深入探讨的问题。本课题组既往的研究,分别鉴定了SENPI-PGC-1 α 轴和SENPI-SIRT3轴在线粒体生成和功能调控中的重要作用,对于拓展线粒体代谢在肿瘤细胞中的功能研究,也具有重要的意义^[43-44]。

3.4 SUMO化修饰与抗肿瘤免疫

蛋白质SUMO化修饰通过对免疫细胞功能的调控影响肿瘤进程,也是一个新兴的研究领域。SUMO化修饰在先天免疫中具有重要功能。以NF- κ B通路为例,SUMO化修饰能够在多个层次调控NF- κ B通路活性^[45-47]。在巨噬细胞中,SUMO2/3修饰能够触发核受体NR4A1的泛素化降解,对巨噬细胞释放炎症因子和巨噬细胞死亡进行控制^[48]。我们的研究也发现,转录因子KLF4的SUMO化能够促进巨噬细胞向M2型极化^[49];去SUMO化蛋白酶SENPI通过对蛋白酪氨酸磷酸酶PTP1B的去SUMO化,对巨噬细胞极化过程中STAT1-STAT3的活化平衡进行调控^[50]。

SUMO化修饰对于Treg细胞稳态的维持和扩增不可缺少,UBC9缺失的Treg细胞对TCR信号有响应缺陷,且伴随Treg细胞激活抑制和功能受损^[51]。最新的研究发现,SENPI7能够响应氧化应激,对CD8⁺T细胞的代谢稳态和抗肿瘤活性进行调控,在此过程中SENPI7去SUMO化修饰的关键底物是PTEN蛋

白^[52]。本课题组最近的研究也发现, SIRT3 K223的SUMO化能够调控CD8⁺T细胞的抗肿瘤免疫功能, 而SENP1可以调控SIRT3的去SUMO化^[53]。关于SENP1和SENP3在抗肿瘤免疫中的作用, 将在下文进行详细介绍。

4 SUMO特异性蛋白酶(SENPs)与肿瘤

4.1 SENP1与肿瘤

SENP1是第一个被鉴定的SUMO特异性蛋白酶家族成员, 主要定位在核内, 催化大量底物蛋白的去SUMO化。*Senp1*^{-/-}小鼠出现胚胎致死, 致死的原因是由于SENP1缺失后缺氧诱导因子HIF-1 α 的泛素化降解加速, 导致EPO合成缺陷和胚胎贫血, 揭示了去SUMO化修饰在调控缺氧信号途径中的关键作用^[54]。我们的研究进一步发现, *SENP1*是HIF-1 α 的下游靶基因, HIF1 α -SENP1环路在内皮细胞中通过调控VEGF表达促进血管生成, 提示SENP1可能通过促进血管生成促进肿瘤进展^[55]。SENP1调控血管生成与肿瘤的关系, 值得进一步深入探讨。

笔者通过功能筛选的策略, 发现SENP1调控雄激素受体(androren receptor, AR)信号通路^[56]。由于AR信号在前列腺癌发生发展中的重要作用, 我们围绕SENP1在前列腺发生发展中的病理作用展开了系列研究。在前列腺癌细胞株LNCaP中发现雄激素能够增强SENP1的表达, 并且这种转录增强作用依赖于雄激素受体; 进一步发现*SENP1*是AR的靶基因, 雄激素通过结合AR形成受体配体复合物, 与*SENP1*启动子上的雄激素受体反应元件(AR response element, ARE)特异性结合后, 诱导*SENP1*表达促进前列腺癌生长^[57]。通过对100例人前列腺癌标本的检测, 发现SENP1在前列腺癌组织中高表达^[58]; 用*SENP1*转基因小鼠模型证实, SENP1的过表达可促进3月龄小鼠的前列腺上皮细胞增殖加快, 4月龄小鼠的前列腺上皮内瘤样结构明显增多^[58]。机制研究发现, SENP1通过促进HIF-1 α 介导的血管生成和促进上皮细胞生长, 在前列腺上皮瘤恶性变中发挥重要作用^[59]。SENP1高表达的前列腺癌患者预后较差, SENP1能够促进前列腺癌的生长和远处骨转移; 促进骨转移的机制与HIF-1 α 介导的MMP2和MMP9表达水平升高有关^[60]。

本课题组近来的研究发现, 髓系细胞中SENP1缺失会导致CD45蛋白的SUMO化修饰累积; 我们进

一步发现在MDSC(myeloid-derived suppressor cells)(MDSC是髓系来源的抑制细胞)中, CD45是转录因子STAT3的特异性磷酸酶, CD45的SUMO化修饰抑制了STAT3的去磷酸化, 进而促进肿瘤的发生, 提示了SENP1在抗肿瘤免疫中的重要作用^[61]。我们的研究也发现, SENP1-SIRT3轴的活化能够对CD8⁺T细胞的抗肿瘤免疫活性进行调控^[53], 抗肿瘤免疫也将是未来SENP1与肿瘤调控的一个重要方向。

4.2 SENP3与肿瘤

SENP3定位于核仁, 是一种能够感受氧化应激的蛋白酶^[62]。SENP3也被证实在多种肿瘤组织中高表达, 在轻度氧化应激的条件下, SENP3能够对早幼粒细胞白血病蛋白(promyelocytic leukemia protein, PML)进行去SUMO2/3修饰, 促进细胞的增殖^[63]。在头颈部肿瘤(head and neck cancer, HNC)中, 烟草暴露导致的活性氧(reactive oxygen species, ROS)增多能够诱导SENP3的表达, SENP3通过对STAT3的去SUMO2/3修饰, 提高STAT3的磷酸化修饰水平, 从而活化STAT3信号促进HNC的进展^[64]。

本课题组的研究发现, SENP3在细胞有丝分裂过程中受到细胞周期特异性的磷酸化修饰调控, CDK1和PP1 α 分别是其特异性的磷酸激酶和磷酸酶^[65]。SENP3的磷酸化抑制其去SUMO化活性, 调控染色质相关蛋白的SUMO化修饰水平, 在有丝分裂过程中促进姐妹染色单体的分离, 维持基因组的稳定性^[65]。在大肠癌细胞株HCT116中, DNA损伤导致G₂/M期阻滞时, p53蛋白所介导的SENP3磷酸化受抑, 导致其去SUMO化酶活异常升高, 其细胞周期特异性底物Cdh1的SUMO化水平下降, 活化了下游Plk1-Chk1信号, 是细胞发生G₂/M期阻滞的主要机制^[66]。因此, 基于SENP3的磷酸化修饰在细胞周期调控中的重要作用, 寻找调控SENP3活性的上游信号通路和特异性磷酸化修饰位点, 并诠释特定磷酸化修饰位点在细胞分裂和肿瘤生长中的重要作用, 将是SENP3与肿瘤研究大有可为的方向。

近来有研究发现, SENP3参与调控免疫细胞的功能, 进而影响肿瘤发展的进程^[67-68]。巨噬细胞中SENP3的缺失, 促进乳腺癌微环境中肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)向抑炎性的M2型巨噬细胞极化, 促进乳腺癌的进程, 其机制与SENP3缺失后巨噬细胞内AKT1的SUMO化修饰增强有关^[56]。树突状细胞(dendritic cells, DCs)中敲

除SEN3会导致DC细胞内STING所依赖的I型干扰素信号通路失活和抗肿瘤免疫反应减弱^[68]。在肿瘤微环境中, SEN3能够感受DC细胞来源的氧化刺激, 对IFI204蛋白进行去SUMO化修饰, 活化STING信号通路^[68]。上述两个研究均提示了SEN3在抗肿瘤免疫中的重要作用, 这也是未来有关SEN3与肿瘤的重要研究方向。

5 总结与展望

蛋白质SUMO化修饰调控肿瘤的复杂之处, 一是在于受修饰底物种类和功能的多样性的影响, 底物的功能很大程度上决定了其SUMO化修饰参与调控何种肿瘤生物学过程; 二是负责催化蛋白质SUMO化/去SUMO化修饰的酶类, 如UBC9、SUMO E3连接酶和SENPs等, 在肿瘤进程中自身表达和活性也受到特定信号的调节, 这为研究特定底物蛋白的SUMO化修饰与肿瘤的关系带来一定的困难。在今后的研究中, 除了继续寻找在肿瘤进程中发挥重要调控作用的SUMO化修饰蛋白外, 我们还需要探索在特定类型的肿瘤和肿瘤发展的特定阶段, 蛋白质SUMO化/去SUMO化修饰的酶蛋白体系, 其表达和活性的异常与肿瘤的联系, 从细胞内整体SUMO化修饰水平的改变来诠释其与肿瘤调控的联系, 并寻找触发这种表达和活性异常的上游调控信号, 这也是本课题组将致力研究的一个重要方向。

参考文献 (References)

- [1] JOHNSON E S. Protein modification by SUMO [J]. *Annu Rev Biochem*, 2004, doi: 10.1146/annurev.biochem.73.011303.074118.
- [2] HAY R T. SUMO: a history of modification [J]. *Mol Cell*, 2005, 18(1): 1-12.
- [3] GEISS-FRIEDLANDER R, MELCHIOR F. Concepts in sumoylation: a decade on [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(12): 947-56.
- [4] JACLYN R G, CHRISTOPHER D L. The SUMO pathway: emerging mechanisms that shape specificity, conjugation and recognition [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, 11(12): 861-71.
- [5] WERNER A, FLOTHO A, MELCHIOR F. The RanBP2/RanGAP1*SUMO1/Ubc9 complex is a multisubunit SUMO E3 ligase [J]. *Mol Cell*, 2012, 46: 287-98.
- [6] RABELLINO A, ANDREANI C, SCAGLIONI P P. The role of PIAS SUMO E3-ligases in cancer [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(7): 1542-7.
- [7] HAY R T. SUMO-specific proteases: a twist in the tail [J]. *Trends Cell Biol*, 2007, 17(8): 370-6.
- [8] YE H E T. SUMOylation and De-SUMOylation: wrestling with life's processes [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(13): 8223-7.
- [9] CERAMI E, GAO J, DOGURSOZ U, et al. The cBio cancer genomics portal: an open platform for exploring multidimensional cancer genomics data [J]. *Cancer Discov*, 2012, 2(5): 401-4.
- [10] KESSLER J D, KAHLE K T, SUN T, et al. A SUMOylation-dependent transcriptional subprogram is required for Myc-driven tumorigenesis [J]. *Science*, 2012, 335(6066): 348-53.
- [11] MOSCHOS S J, JUKIC D M, ATHANASSIOU C, et al. Expression analysis of Ubc9, the single small ubiquitin-like modifier (SUMO) E2 conjugating enzyme, in normal and malignant tissues [J]. *Hum Pathol*, 2010, 41(9): 1286-98.
- [12] MCDONIERLS-SILVERS A L, NIMRI C F, STONER G D, et al. Differential gene expression in human lung adenocarcinomas and squamous cell carcinomas [J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(4): 1127-38.
- [13] MOSCHOS S J, SMITH A P, MANDIC M, et al. SAGE and antibody array analysis of melanoma-infiltrated lymph nodes: identification of Ubc9 as an important molecule in advanced-stage melanomas [J]. *Oncogene*, 2007, 26(29): 4216-25.
- [14] WU F T, ZHU S, DING Y, et al. MicroRNA-mediated regulation of Ubc9 expression in cancer cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(5): 1550-7.
- [15] TOMASI M L, TOMASI I, RAMANI K, et al. S-adenosyl methionine regulates ubiquitin-conjugating enzyme 9 protein expression and sumoylation in murine liver and human cancers [J]. *Hepatology*, 2012, 56(3): 982-93.
- [16] PUHR M, HOEFER J, EIGENTLER A, et al. PIAS1 is a determinant of poor survival and acts as a positive feedback regulator of AR signaling through enhanced AR stabilization in prostate cancer [J]. *Oncogene*, 2016, 35(18): 2322-32.
- [17] HOEFER J, SCHAFER G, KLOCKER H, et al. PIAS1 is increased in human prostate cancer and enhances proliferation through inhibition of p21 [J]. *Am J Pathol*, 2012, 180(5): 2097-107.
- [18] DRISCOLL J J, PELLURU D, LEFKIMMIATIS K, et al. The sumoylation pathway is dysregulated in multiple myeloma and is associated with adverse patient outcome [J]. *Blood*, 2010; 115(14): 2827-34.
- [19] RABELLINO A, ANDREANI C, SCAGLIONI P P. The role of PIAS SUMO E3-ligases in cancer [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(7): 1542-7.
- [20] MULLER S, LEDI A, SCHMIDT D. SUMO: a regulator of gene expression and genome integrity [J]. *Oncogene*, 2004, 23(11): 1998-2008.
- [21] JACKSON S P, DUROCHER D. Regulation of DNA damage responses by ubiquitin and SUMO [J]. *Mol Cell*, 2013, 49(5): 795-807.
- [22] MELCHIOR F, SCHERGAUT M, PICHLER A. SUMO: ligases, isopeptidases and nuclear pores [J]. *Trends Biochem Sci*, 2003, 28(11): 612-8.
- [23] NACERDDINE K, LEHEMBRE F, BHAUMIK M, et al. The SUMO pathway is essential for nuclear integrity and chromosome segregation in mice [J]. *Dev Cell*, 2005, 9(6): 769-79.
- [24] SCHIMMEL J, EIFLER K, SIGURDSSON J O, et al. Uncovering SUMOylation dynamics during cell-cycle progression reveals FoxM1 as a key mitotic SUMO target protein [J]. *Mol Cell*, 2014, 53(6): 1053-66.

- [25] CUBENAS-POTTS C, SRIKUMAR T, LEE C, et al. Identification of SUMO-2/3-modified proteins associated with mitotic chromosomes [J]. *Proteomics*, 2015, 15(4): 763-72.
- [26] EIFLER K and VERTEGAAL A C O. SUMOylation-mediated regulation of cell cycle progression and cancer [J]. *Trends Biochem Sci*, 2015, 40(12): 779-93.
- [27] BACHANT J, ALCASABAS A, BLAT Y, et al. The SUMO-1 isopeptidase Smt4 is linked to centromeric cohesion through SUMO-1 modification of DNA topoisomerase II [J]. *Mol Cell*, 2002, 9(6): 1169-82.
- [28] DAWLATY M M, MALUREANU L, JEANATHAN K B, et al. Resolution of sister centromeres requires RanBP2-mediated SUMOylation of topoisomerase IIalpha [J]. *Cell*, 2008, 133(1): 103-15.
- [29] RYU H, FURUTA M, KIRKPATRICK D, et al. PIASy-dependent SUMOylation regulates DNA topoisomerase IIalpha activity [J]. *J Cell Biol*, 2010, 191(4): 783-94.
- [30] SARANGI P, ZHAO X L. SUMO-mediated regulation of DNA damage repair and responses [J]. *Trends Biochem Sci*, 2015, doi: 10.1016/j.tibs.2015.02.006.
- [31] BERGINK S, JENTSCH S. Principles of ubiquitin and SUMO modifications in DNA repair [J]. *Nature*, 2009, 458(7237): 461-7.
- [32] BABA D, MAITA N, JEE J G, et al. Crystal structure of thymine DNA glycosylase conjugated to SUMO-1 [J]. *Nature*, 2005, 435(7044): 979-82.
- [33] STEINACHER R, SCHAR P. Functionality of human thymine DNA glycosylase requires SUMO-regulated changes in protein conformation [J]. *Curr Biol*, 2005, 15(7): 616-23.
- [34] TORRES-ROSELL J, SUNJEVARIC I, DE PICCOLI G, et al. The Smc5-Smc6 complex and SUMO modification of Rad52 regulates recombinational repair at the ribosomal gene locus [J]. *Nat Cell Biol*, 2007, 9(8): 923-31.
- [35] MORRIS J R, BOUTELL C, KEPPLER M, et al. The SUMO modification pathway is involved in the BRCA1 response to genotoxic stress [J]. *Nature*, 2009, 462(7275): 886-90.
- [36] GALANTY Y, BELOTSERKOVSKAYA R, COATES J, et al. RNF4, a SUMO-targeted ubiquitin E3 ligase, promotes DNA double-strand break repair [J]. *Genes Dev*, 2012, 26(11): 1179-95.
- [37] AGBOR T A, CHEONG A, COMERFORD K M, et al. Small ubiquitin-related modifier (SUMO)-1 promotes glycolysis in hypoxia [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(6): 4718-26.
- [38] XIA L, JIANG Y, ZHANG X H, et al. SUMOylation disassembles the tetrameric pyruvate kinase M2 to block myeloid differentiation of leukemia cells [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(1): 101.
- [39] SHANGGUAN X, HE J L, MA Z H, et al. SUMOylation controls the binding of hexokinase 2 to mitochondria and protects against prostate cancer tumorigenesis [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1812.
- [40] OHSHIMA T, KOGA H, SHIMOTOHNO K. Transcriptional activity of peroxisome proliferator-activated receptor gamma is modulated by SUMO-1 modification [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(28): 29551-7.
- [41] OISHI Y, MANABE I, TOBE K, et al. SUMOylation of Krüppel-like transcription factor 5 acts as a molecular switch in transcriptional programs of lipid metabolism involving PPAR-delta [J]. *Nat Med*, 2008, 14(6): 656-66.
- [42] RYTINKI M M, PALVIMO J J. SUMOylation attenuates the function of PGC-1alpha [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(38): 26184-93.
- [43] CAI R, YU T T, HUANG C, et al. SUMO-specific protease 1 regulates mitochondrial biogenesis through PGC-1 α [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(53): 44464-70.
- [44] WANG T S, CAO Y, ZHENG Q, et al. SENP1-Sirt3 signaling controls mitochondrial protein acetylation and metabolism [J]. *Mol Cell*, 2019, 75(4): 823-34.e5.
- [45] DESTERRO J M, RODRIGUEZ M S, HAY R T. SUMO-1 modification of IkappaBalpha inhibits NF-kappaB activation [J]. *Mol Cell*, 1998, 2(2): 233-9.
- [46] HUANG T T, WUERZBERGER-DAVIS S M, WU Z H, et al. Sequential modification of NEMO/IKKgamma by SUMO-1 and ubiquitin mediates NF-kappaB activation by genotoxic stress [J]. *Cell*, 2003, 115(5): 565-76.
- [47] MABB A M, WUERZBERGER-DAVIS S M, MIYAMOTO S. PIASy mediates NEMO sumoylation and NF-kappaB activation in response to genotoxic stress [J]. *Nat Cell Biol*, 2006, 8(9): 986-93.
- [48] ZHANG L, XIE F, ZHANG J, et al. SUMO-triggered ubiquitination of NR4A1 controls macrophage cell death [J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(9): 1530-9.
- [49] WANG K Z, ZHOU W, CAI Q, et al. SUMOylation of KLF4 promotes IL-4 induced macrophage M2 polarization [J]. *Cell Cycle*, 2017, 16(4): 374-81.
- [50] YU T T, ZUO Y, CAI R, et al. SENP1 regulates IFN- γ -STAT1 signaling through STAT3-SOCS3 negative feedback loop [J]. *J Mol Cell Biol*, 2017, 9(2): 144-53.
- [51] DING X, WANG A B, MA X P, et al. Protein SUMOylation is required for regulatory T cell expansion and function [J]. *Cell Rep*, 2016, 16(4): 1055-66.
- [52] WU Z Q, HUANG H Y, HAN Q Q, et al. SENP7 senses oxidative stress to sustain metabolic fitness and antitumor functions of CD8⁺T cells [J]. *J Clin Invest*, 2022, doi: 10.1172/JCI155224.
- [53] HE J L, SHANGGUAN X, ZHOU W, et al. Glucose limitation activates AMPK coupled SENP1-Sirt3 signalling in mitochondria for T cell memory development [J]. *Nat Commun*, 2021, doi: 10.1038/s41467-021-24619-2.
- [54] CHENG J K, KANG X L, ZHANG S, et al. SUMO-specific protease 1 is essential for stabilization of HIF1alpha during hypoxia [J]. *Cell*, 2007, 131(3): 584-95.
- [55] XU Y, ZUO Y, ZHANG H Z, et al. Induction of SENP1 in endothelial cells contributes to hypoxia-driven VEGF expression and angiogenesis [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(47): 36682-8.
- [56] CHENG J K, WANG D C, WANG Z X, et al. SENP1 enhances androgen receptor-dependent transcription through desumoylation of histone deacetylase 1 [J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(13): 6021-8.
- [57] BAWA-KHALFE T, CHENG J K, WANG Z X, et al. Induction of the SUMO-specific protease 1 transcription by the androgen receptor in prostate cancer cells [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(52): 37341-9.
- [58] CHENG J K, BAWA T, LEE P, et al. Role of desumoylation in the development of prostate cancer [J]. *Neoplasia*, 2006, 8(8): 667-76.
- [59] BAWA-KHALFE T, CHENG J K, LIN S H, et al. SENP1 induces

- prostatic intraepithelial neoplasia through multiple mechanisms [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(33): 25859-66.
- [60] WANG Q, XIA N, LI T, et al. SUMO-specific protease 1 promotes prostate cancer progression and metastasis [J]. *Oncogene*, 2013, 32(19): 2493-8.
- [61] HUANG X, ZUO Y, WANG X, et al. SUMO-specific protease 1 is critical for myeloid-derived suppressor cell development and function [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(15): 3891-902.
- [62] HUANG C, HAN Y, WANG Y M, et al. SENP3 is responsible for HIF-1 transactivation under mild oxidative stress via p300 de-SUMOylation [J]. *EMBO J*, 2009, 28(18): 2748-62.
- [63] HAN Y, HUANG C, SUN X X, et al. SENP3-mediated de-conjugation of SUMO2/3 from promyelocytic leukemia is correlated with accelerated cell proliferation under mild oxidative stress [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(17): 12906-15.
- [64] ZHOU Z, WANG M, LI J, et al. SUMOylation and SENP3 regulate STAT3 activation in head and neck cancer [J]. *Oncogene*, 2016, 35(45): 5826-38.
- [65] WEI B, HUANG C, LIU B, et al. Mitotic phosphorylation of SENP3 regulates deSUMOylation of chromosome-associated proteins and chromosome stability [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(9): 2171-8.
- [66] WANG Y, TIAN J, HUANG C, et al. P53 suppresses SENP3 phosphorylation to mediate G2 checkpoint [J]. *Cell Discov*, 2020, doi: 10.1038/s41421-020-0154-2.
- [67] XIAO M, BIAN Q, LAO Y M, et al. SENP3 loss promotes M2 macrophage polarization and breast cancer progression [J]. *Mol Oncol*, 2021, doi: 10.1002/1878-0261.12967.
- [68] HU Z L, TENG X L, ZHANG T Y, et al. SENP3 senses oxidative stress to facilitate STING-dependent dendritic cell antitumor function [J]. *Mol Cell*, 2021, 81(5): 940-52, e5.