

类泛素化修饰 (SUMOylation) 与基因组稳定性

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, 上海市肿瘤微环境与炎症重点实验室, 上海 200025

[摘要] 蛋白质翻译后修饰在细胞有丝分裂和基因组稳定性中的作用机制一直是生物研究的热点。该文主要介绍蛋白去 SUMO 化修饰酶 SENP3 在细胞有丝分裂期姐妹染色体分离中的作用, 以及蛋白 SUMO 化修饰和磷酸化修饰的相互调控作用在维持细胞基因组稳定性中新的分子机制。

[关键词] SUMO 化; 磷酸化; SENP3

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.07.001 **[中图分类号]** Q75 **[文献标志码]** A

Ubiquitin-like modification (SUMOylation) and genomic stability

CHENG Jin-ke

Department of Biochemistry and Molecular Cell Biology, Shanghai Jiao Tong University College of Basic Medical Sciences; Shanghai Key Laboratory for Tumor Microenvironment and Inflammation, Shanghai 200025, China

[Abstract] The mechanism of protein post-translational modifications in regulation of cell mitosis and genomic stability is always a hot issue in biological researches. The present review introduced the functional activity of de-SUMOylase SENP3 in sister chromatin dissociation at mitosis, and demonstrated a new molecular mechanism of cross-talk regulation between protein SUMOylation and phosphorylation in maintaining genomic stability.

[Key words] SUMOylation; phosphorylation; SENP3

细胞增殖是生命的基本特征, 种族繁衍、个体发育、机体修复都离不开细胞增殖。由细胞分裂结束到下一次细胞分裂结束所经历的过程为一个细胞周期。在这一过程中, 细胞遗传物质复制并均等地分配到 2 个子细胞中。在所有生物有机体内, 细胞有丝分裂和姐妹染色体分离是高度保守并在时空上受到严格调控的生物学进程。蛋白翻译后修饰, 特别是蛋白可逆磷酸化修饰在细胞分裂过程中的作用已得到广泛深入的研究。许多细胞周期磷酸激酶和去磷酸化酶参与到此过程当中, 其中细胞周期激酶 cyclin B/CDK1 和磷酸酶 PP1 α 在细胞有丝分裂开始和结束阶段分别发挥着关键性作用^[1]。

在细胞有丝分裂过程中许多因素可导致基因组染色体不稳定, 例如纺锤体组装检测点异常, 姐妹染色体不分离, 中心体增生等^[2]。然而, 导致基因组染色体不稳定性的分子机制至今并未完全了解。

与蛋白磷酸化在细胞分裂中的作用类似, 一种在脊椎动物和无脊椎动物中高度保守的和泛素分子有高

度相似性的小分子蛋白 (small ubiquitin-like modifier, SUMO) 对染色体蛋白的共价修饰——类泛素化修饰 (SUMOylation), 在细胞有丝分裂以及与其相关联的染色体浓缩和分离行为过程中同样发挥着掌控者的作用^[3]。Dawlaty 等^[4]发现 DNA 拓扑异构酶 II α (Top II α) 在细胞有丝分裂时可被 SUMO 共价连接修饰, 并且发生 SUMO 化修饰是 Top II α 发挥调节染色体分离功能所必需的。和蛋白去泛素化的过程类似, 去 SUMO 化 (de-SUMOylation) 过程由 sentrin/SUMO-specific protease (SENP1-3, 5-7) 家族成员负责。SENP1-3 表达失调可导致染色体着丝粒蛋白 (如 Top II α 、CENP-E 和 borealin) 发生 SUMO 化异常, 进而导致细胞周期阻滞和染色体分离错误^[5-6]。然而, 在细胞有丝分裂期作为一种重要的蛋白质修饰酶, 去 SUMO 化酶 (SENP) 本身功能活性是否受到其他翻译后修饰的调控, 例如磷酸化修饰, 尚且未知。

我们的前期研究发现着丝粒蛋白 ORC2 可发生 SUMO

[基金项目] 国家自然科学基金 (81430069, 81721004) (National Natural Science Foundation of China, 81430069, 81721004)。

[作者简介] 程金科 (1964—), 男, 研究员, 博士; 电子信箱: jkcheng@shsmu.edu.cn。

[通信作者] 同上。



化修饰, 并且是去 SUMO 化酶 SENP2 的底物; ORC2 的 SUMO 化失调可导致细胞有丝分裂阻滞和染色体分离错误, 进而产生异常的细胞多倍体^[7]。最近, 我们揭示了去 SUMO 化酶 SENP3 在调节细胞有丝分裂和染色体分离中的新机制。通过基因点突变、免疫印迹、免疫荧光和裸鼠实验等方法, 发现 SENP3 在细胞有丝分裂过程中受到可逆磷酸化修饰, 这种修饰主要发生在 SENP3 蛋白 N- 端非催化活性区域的 9 个丝 / 苏氨酸, 并改变了 SENP3 对底物蛋白的选择性, 从而让细胞内相关蛋白分子的 SUMO 化修饰在不同时空下的调控以及细胞分裂有序进行成为可能。SENP3 蛋白磷酸化出现异常可导致细胞分裂受阻和分裂期染色体行为异常, 最终导致肿瘤的发生。

在这项研究中, 我们发现当 SENP3 被细胞周期激酶 cyclin B/CDK1 磷酸化后, 细胞即进入有丝分裂; 当染色体分离完成时细胞周期磷酸酶 PP1 α 对 SENP3 实施去磷酸化作用, 细胞结束有丝分裂, 进入下一个细胞周期。进一步研究发现正常情况下, 细胞有丝分裂期发生磷酸化

的 SENP3 不能和 Top II α 相结合, 从而使得 Top II α 能保持 SUMO 化修饰并行相应分裂期染色体分离的功能。而失去磷酸化的 SENP3 能和细胞分裂期已发生 SUMO 化的 Top II α 相结合, 致使 Top II α 的 SUMO 化出现异常, 并最终影响了姐妹染色体的稳定分离, 从而导致细胞有丝分裂周期阻滞。我们已经知道如果基因组染色体稳定性在有丝分裂周期发生紊乱, 姐妹染色体不能正常分离时可导致肿瘤的发生^[8]。裸鼠实验也显示稳定表达不能磷酸化的 SENP3 突变体的细胞更容易在裸鼠上成瘤, 表明 SENP3 的磷酸化对促进染色体分离正常进行、维持基因组稳定性、抑制突变细胞的产生有重要生物学意义。

这些研究结果阐明了蛋白 SUMO 化修饰维持细胞基因组稳定性的新机制, 充分显示了细胞有丝分裂中可逆磷酸化和类泛素化修饰 (SUMOylation) 之间的相互精细调控对细胞分裂周期的有序进行和抑制细胞突变至关重要。同时, 研究结果提示了针对去 SUMO 化酶开发更特异的抑制肿瘤发生发展的药物的可行性。

参 · 考 · 文 · 献

- [1] Malumbres M. Cyclin-dependent kinases[J]. *Genome Biol*, 2014, 15(6): 122.
- [2] Negrini S, Gorgoulis VG, Halazonetis TD. Genomic instability: an evolving hallmark of cancer[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, 11(3): 220-228.
- [3] Eifler K, Vertegaal ACO. SUMOylation-mediated regulation of cell cycle progression and cancer[J]. *Trends Biochem Sci*, 2015, 40(12): 779-793.
- [4] Dawlaty MM, Malureanu L, Jegathan KB, et al. Resolution of sister centromeres requires RanBP2-mediated SUMOylation of topoisomerase II α [J]. *Cell*, 2008, 133(1): 103-115.
- [5] Cubenas-Potts C, Goeres JD, Matunis MJ. SENP1 and SENP2 affect spatial and temporal control of sumoylation in mitosis[J]. *Mol Biol Cell*, 2013, 24(22): 3483-3495.
- [6] Klein UR, Haindl M, Nigg EA, et al. RanBP2 and SENP3 function in a mitotic SUMO2/3 conjugation-deconjugation cycle on borealin[J]. *Mol Biol Cell*, 2009, 20(1): 410-418.
- [7] Huang C, Cheng JK, Bawa-Khalife T, et al. SUMOylated ORC2 recruits a histone demethylase to regulate centromeric histone modification and genomic stability[J]. *Cell Rep*, 2016, 15(1): 147-157.
- [8] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674.

[收稿日期] 2018-06-11

[本文编辑] 邵碧云

上海交通大学医学院



学者介绍

Author introduction



ORCID
0000-0002-4344-5363

程金科 (1964—), 1997 年于中国协和医科大学获博士学位。1998—2004 年在美国 MD Anderson 肿瘤医学中心做博士后。2006 年被聘为美国 MD Anderson 肿瘤医学中心助理教授。2007 年被聘为上海交通大学医学院教授。

• 主要从事蛋白质 SUMO 化修饰的基础与疾病相关研究, 包括由 SENP 介导的去 SUMO 修饰过程及其对细胞信号转导的调控机制, 以及它们在发育与疾病过程中的作用与意义。至今已在 *Cell*、*Molecular Cell*、*Nature Cell Biology*、*Cancer Research*、*Molecular and Cellular Biochemistry*、*Journal of Biological Chemistry*、*Oncogene* 等国际著名期刊发表多篇高影响力论文, 研究获得国家自然科学基金重点项目、国家重点基础研究发展计划 (973 计划) 项目和上海市自然科学基金等基金资助。

CHENG Jin-ke born in 1964, received his Ph.D from Peking Union Medical College in 1997, and then worked in The University of Texas — MD Anderson Cancer Center as a postdoctoral associate from 1998 to 2004. In 2006, he was hired as a research assistant professor in MD Anderson Cancer Center. In 2007, he was recruited as a professor in Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. He is vice-chairman of Shanghai Society for Cell Biology.

• Dr. Cheng's main research areas are the mechanism of protein SUMOylation and its relationship with cancer. He has published many peer-reviewed research papers in high-impact journals including *Cell*, *Molecular Cell*, *Nature Cell Biology*, *Cancer Research*, *Molecular and Cellular Biochemistry*, *Journal of Biological Chemistry*, *Oncogene*, et al. He has been supported by National Natural Science Foundation of China, National Key Basic Research Program of China and Shanghai Natural Science Foundation.

论文介绍

• 上海交通大学基础医学院程金科课题组与附属胸科医院转化医学中心黄超博士合作研究成果在 *Cancer Research* 上以“Mitotic phosphorylation of SENP3 regulates deSUMOylation of chromosome-associated proteins and chromosome stability”为题发表。程金科课题组博士后魏波与黄超博士为论文的共同第一作者, 程金科研究员和黄超博士为共同通信作者, 上海交通大学基础医学院为第一完成单位。

• *Cancer Res*, 2018, 78(9): 2171-2178. • DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-2288.

致谢

• 研究得到国家自然科学基金的资助。