

综述

SUMO 化修饰在精子发生过程中的作用

栾家妍, 李 朋, 韩邦旻

上海交通大学医学院附属第一人民医院泌尿外科临床医学中心, 上海 200080

[摘要] SUMO 化修饰 (SUMOylation) 是一种可逆的蛋白质翻译后修饰方式, 参与转录调节、信号转导及 DNA 损伤修复等多个重要的生物学过程。研究发现, SUMO 化修饰的整体表达和定位在精子的发生过程中呈动态变化, 推测其可能参与了精子发生中的关键事件。精子发生是由复杂网络调控的一系列过程, 即在生精小管中精原细胞经精原干细胞的增殖和分化、精母细胞的减数分裂以及精子变形 3 个阶段, 最终形成高度特化的成熟精子。而在这一过程中, SUMO 化修饰的作用及其具体机制尚未被明确。因此, 该文就 SUMO 化修饰酶系、SUMO 家族以及 SUMO 特异性蛋白酶家族在精子发生过程中的作用进行综述。

[关键词] 精子发生; SUMO 化修饰; 翻译后修饰

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2022.07.012 **[中图分类号]** R339.2⁺1 **[文献标志码]** A

Role of SUMOylation in spermatogenesis

LUAN Jiayan, LI Peng, HAN Bangmin

Urology Clinical Medical Center, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200080, China

[Abstract] SUMOylation is a reversible post-translational modification of proteins, which is involved in many important biological processes, such as transcriptional regulation, signal transduction, and DNA damage repair. It is found that the overall expressions and localizations of SUMOylation change dynamically in spermatogenesis, suggesting that it may be involved in key events in the process. Spermatogenesis is a series of processes regulated by complex biological crosstalk. In the seminiferous tubules, spermatogenic cells undergo three stages, that is, the proliferation and differentiation of spermatogonial stem cells, the meiosis of spermatocytes and spermiogenesis, and eventually form highly specialized spermatozoa. In this process, the effects and mechanisms of SUMOylation in spermatogenesis have not been clear. Therefore, this review summarizes the effect of the SUMOylation enzyme system, SUMO family and SUMO-specific proteases family in spermatogenesis.

[Key words] spermatogenesis; SUMOylation; post-translational modification

精子发生是一个连续而复杂的过程, 其从原始生殖细胞分化为精原干细胞开始, 经历精原细胞自我更新、增殖和分化, 精母细胞减数分裂和精子变形, 最终形成精子。其中, 任一环节出现问题都可能导致精子发生异常, 表现为少弱畸精子症, 严重时则会导致无精子症。精子发生异常可由遗传因素和表观遗传因素引起, 前者包括染色体异常、Y 染色体微缺失、致病基因突变等, 后者包括非编码 RNA 对染色质的重塑^[1-4]、DNA 甲基化修饰、组蛋白翻译后修饰^[5]等。SUMO 化修饰 (SUMOylation)

作为一种蛋白质翻译后修饰方式, 通过在一系列特定酶的作用下, 使底物蛋白与小分子泛素相关修饰物蛋白 (small ubiquitin-related modifier protein, SUMO) 相结合, 从而调节细胞功能。由于底物蛋白不尽相同, SUMO 化修饰也发挥了不同作用。在精子发生过程中, SUMO 在精母细胞、延长形精子细胞和成熟精子中均有表达且表达水平各异, 提示 SUMO 化修饰可能参与了精子发生中的多个重要事件。基于此, 本文针对 SUMO 化修饰在精子发生的不同阶段中的作用进行介绍。

[基金项目] 上海市“科技创新行动计划”医学创新研究专项项目 (20Y11907600); 国家自然科学基金 (82171586)。

[作者简介] 栾家妍 (1997—), 女, 博士生; 电子邮箱: suerljy@163.com。

[通信作者] 韩邦旻, 电子邮箱: hanbm@163.com。

[Funding Information] Medical Innovation Research Project of Shanghai Scientific and Technological Project (20Y11907600); National Natural Science Foundation of China (82171586).

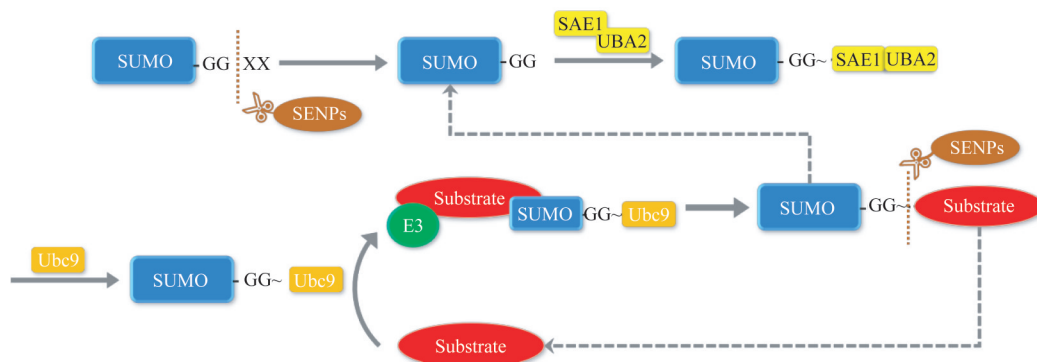
[Corresponding Author] HAN Bangmin, E-mail: hanbm@163.com.



1 SUMO化修饰

SUMO化修饰是底物蛋白的赖氨酸残基与SUMO形成异肽键的过程^[6],能够调控一系列生物学事件,包括DNA损伤修复、免疫应答、肿瘤免疫、细胞周期和凋亡等。在细胞中,SUMO化修饰过程是可逆的,由SUMO家族、SUMO修饰酶系、SENP家族共同参与完成。SUMO化修饰需经历成熟、激活、结合和连接4个步骤(图1)。最初,SUMO是无活性的

SUMO前体,经SUMO特异性蛋白酶(sentrin/SUMO-specific protease, SENP)切割后,与SUMO E1激活酶连接从而被激活;随后,在E2结合酶的作用下,其可通过异肽键连接到目标蛋白赖氨酸残基上,形成底物、E2结合酶、SUMO的三者复合物;最后,E3连接酶与该复合物结合,促进复合物中E2结合酶的解离,从而使SUMO与底物连接得更为直接且紧密。同时,SENP家族成员可切断底物与SUMO的异肽键,完成去SUMO化。



Note: SAE1/UBA2 (yellow square) is SUMO E1-activating enzyme; Ubc9 (orange square) is SUMO E2-conjugating enzyme; SUMO (blue square) refers to SUMO family, including SUMO1, SUMO2/3 and SUMO4. SAE1—SUMO-activating enzyme 1; UBA2—ubiquitin-like modifier activating enzyme 2; Ubc9—ubiquitin conjugating enzyme 9.

图1 SUMO化修饰与去SUMO化修饰的基本过程

Fig 1 Basic process of SUMOylation and deSUMOylation

2 SUMO家族在精子发生中的作用

1996年SUMO被首次发现,且相关报道^[7]显示其三维结构与泛素相似,仅在氨基酸序列和表面结构分布上存在差异。在哺乳动物中,参与SUMO化修饰的SUMO家族主要包括4个成员,即SUMO1、SUMO2、SUMO3和SUMO4;其中,SUMO2和SUMO3具有高度同源性(约97%),常被统称为SUMO2/3;而SUMO4仅表达于肾脏、肝脏和淋巴结中^[8]。

2.1 SUMO1在精子发生中的作用

SUMO1主要作用于精母细胞的第一次减数分裂过程,影响染色体联会^[9]。在第一次减数分裂前期,SUMO1表达始于偶线期,随后在粗线期表达增多,直至双线期停止。同时,SUMO1定位于粗线期的染色质轴上;在粗线期的早期,主要呈线性模式表达,与联会复合体共定位于所有染色体上;而在粗线期的后期,可孤立表达于9号、1号染色体

着丝粒区域的异染色质上^[10]。9号染色体着丝粒区域是最后发生联会的区域,如联会出现异常则会导致精子发生过程停滞^[11],且多数不育男性的9号、1号染色体均存在异常^[12],因此推测SUMO1在9号染色体的表达可能会影响精子发育过程。此外,在不育症患者的样本中发现,即使异染色质联会不连续甚至受阻,SUMO化修饰依然存在,精母细胞仍可发育至粗线期^[13],因此SUMO(特别是SUMO1)可能是一个保护性蛋白。同时,有研究^[14]在双链DNA断裂位点发现了SUMO1的表达,进一步证明SUMO1在染色体重组中发挥了一定的作用。另有研究^[15-16]发现,SUMO可能与泛素共同影响精母细胞的第一次减数分裂,并参与调节染色体轴的组装和联会;由于泛素可促使蛋白发生降解,继而提示在此阶段SUMO化修饰可能发挥了保证精母细胞发育的作用。

在精子变形过程中,SUMO1可影响线粒体功能。在延长形精子细胞中,SUMO1主要定位于精子的头部、颈部和中段^[17],特别是中段的线粒体之中。考虑

到外膜线粒体锚定蛋白连接酶作为SUMO E3连接酶,可通过SUMO化修饰的动力相关蛋白1促进线粒体分裂^[18],而在无精子、弱精子受试者参与的研究^[19]中证实,精子表达的SUMO1越多,精子运动能力越差,继而推测SUMO1可能通过裂解线粒体而影响精子活力,但还需进一步的研究验证。

此外,Sertoli细胞也可受到SUMO1的影响。在Sertoli细胞的细胞核中,雄激素受体(androgen receptor, AR)经SUMO化修饰后,其转录活性受到抑制;而在体外抑制了SUMO化修饰作用后,小鼠和人类的Sertoli细胞均会发生凋亡^[20]。这提示SUMO1和AR均可影响Sertoli细胞,特别是Sertoli细胞中的雄激素依赖性转录活动。在梗阻性无精子症患者中,Sertoli细胞核仁内的SUMO1表达缺乏、AR表达大量存在;而在生精阻滞的非梗阻性无精子症患者中,二者的表达均极低^[21];由此可以推断,SUMO1和AR的表达异常可能直接影响Sertoli细胞的功能,从而导致男性不育,但具体机制尚不明确。

2.2 SUMO2/3在精子发生中的作用

在精子发生过程中SUMO2/3先于SUMO1表达,即在细线期和偶线期均可检测到^[22]。研究^[10]发现,SUMO2/3主要集中表达于9号染色体着丝粒处,少量呈灶性或弥散分布于其余常染色体着丝粒处。且在*Sumo1*敲除小鼠中,其睾丸生精功能正常^[8]。因此,我们推测SUMO2/3可能代偿SUMO1的功能或独立发挥作用,但具体机制尚不清楚。

YANG等^[23]发现,非洲绿猴肾成纤维细胞COS7内含有丰富的、未结合的SUMO2/3,当细胞受到损伤刺激后,SUMO化修饰的蛋白质将明显增加,参与细胞应激反应。SHRIVASTAVA等^[24]发现,吸烟产生的氧化反应可损伤精子细胞,而此时精子细胞中SUMO2/3的表达也会增加。且当精子细胞发生形态或功能的异常时,SUMO常在精子颈部过度表达^[25]。因此,SUMO2/3的表达或与精子细胞损伤程度呈正相关,这可能是导致不育的潜在因素之一。

3 SUMO化修饰酶系在精子发生中的作用

3.1 SUMO E1激活酶在精子发生中的作用

SUMO E1激活酶是由SAE1和UBA2共2个亚基

组成的异二聚体,其活性位点位于亚基UBA2上,可与SUMO结合。SUMO前体被SENP切割后,与UBA2上的活性位点发生结合,从而激活SUMO。在细胞的SUMO化修饰过程中,SUMO E1激活酶发挥作用是第一步,而该步骤一旦被抑制,SUMO将无法被活化,继而使得SUMO1和SUMO2/3无法与底物连接,导致SUMO化修饰无法进行。目前,有关SUMO E1激活酶在精子发生中的相关研究较少。

3.2 SUMO E2结合酶在精子发生中的作用

Ubc9是目前发现的、唯一的SUMO E2结合酶^[26]。在精子发生中,Ubc9的定位与SUMO1、SUMO2/3相似,主要表达于粗线期和双线期的联会复合体和XY小体内^[27-28]。在*Ubc9*敲除小鼠的囊胚细胞中染色质高度浓缩,染色体在后期分离时出现错误,导致非整倍体产生从而影响细胞的有丝分裂,最终导致细胞凋亡;同时,Ubc9的缺失还会阻碍囊胚内细胞SUMO化修饰的进行,导致细胞核结构和物质运输能力受损,进而影响胚胎存活^[29]。

3.3 SUMO E3连接酶的作用

研究^[7]显示,SUMO E3连接酶可提高SUMO E2结合酶促进SUMO与底物分子相结合的能力,以及SUMO化修饰的效率。近年来,SUMO E3连接酶在精子发生中的作用备受关注。

在哺乳动物中,活化STAT的蛋白抑制剂(protein inhibitor of activated STAT, PIAS)是最早被发现且研究最为广泛的SUMO E3连接酶家族成员。PIAS家族由至少5个成员组成,分别是PIAS1、PIAS3、PIASy和PIASx,其中PIASx又分为PIASx α 和PIASx β 共2个亚类^[30-32]。

在新生大鼠睾丸中,PIASx和PIAS1的表达较低,仅见于少量的精原细胞内;随着大鼠睾丸的发育,PIASx主要表达于精母细胞中,而PIAS1表达晚于PIASx,主要在晚期精母细胞和圆形精子细胞中,之后二者表达量逐渐递增^[33-34];当大鼠睾丸发育成熟后,二者仅局限表达于Sertoli细胞和精母细胞中。有研究^[35]发现,*Piasx*被敲除后小鼠能够存活且仍具有一定的生育能力,但睾丸重量明显减少,精子细胞凋亡异常增加。此外,PIASx和PIAS1还可介导信号转导蛋白和转录激活物1(signal transducer and activator of transcription 1, STAT1)的SUMO化修

饰^[36], 调节 Sertoli 细胞中的 AR 的转录活性; 同时, PIAS1 也被证实为男性前列腺癌的影响因素之一^[37], 这可能也与其对 AR 的影响有关。在精子发生过程中, PIAS1 和 PIASx 可通过多种方式发挥重要作用, 主要表现为调控精母细胞减数分裂和 AR 的功能。

SUMO 化修饰的 RET 指蛋白 (RET finger protein, RFP) 高表达于人类的多种肿瘤细胞系和雄性生殖细胞中, 并与精子发生有关^[38-39]。且有研究^[40]证实, RFP、PIASy 和 SUMO1 定位于小鼠睾丸的精母细胞的 XY 小体中。由于在粗线期性染色体形成 XY 小体可抑制 X 和 Y 染色体编码的基因表达, 因此推测 SUMO 化修饰可能增强 RFP 的转录抑制作用, 从而有助于基因沉默, 促进 XY 小体的形成。

4 SENP 家族在精子发生中的作用

SENP 家族可通过切割 SUMO 和底物之间的异肽键使底物去 SUMO 化修饰, 以维持目标蛋白的 SUMO 化和去 SUMO 化的动态平衡。在哺乳动物中, 目前已知的 SENP 家族成员有 SENP 1~3、SENP 5~7, 可分为 3 个亚家族; 其中, 亚家族 1 包括 SENP1 和 SENP2, 可解离 SUMO1 和 SUMO2/3; 亚家族 2 包括 SENP3 和 SENP5, 可解离 SUMO2/3 与底物的共价结合^[41]; 亚家族 3 包括 SENP6 和 SENP7, 可分解 SUMO2/3 聚合链^[42]。此外, SENP 家族 (主要是 SENP1 和 SENP2) 还可切割 SUMO 前体, 从而在 SUMO E1 激活酶的作用下使 SUMO 发生活化^[43]。SENP 家族对 SUMO 化修饰的调节还会影响细胞的功能, 研究^[44]发现 SUMO 化修饰可抑制基因的表达, 而 SENP 家族的去 SUMO 化修饰能够再次激活被抑制的基因。

目前, 相关研究对 SENP 家族在精子发生过程中的定位及作用底物已有了初步认识。SENP1、SENP2 和 SENP6 的表达模式与 SUMO2/3、SAE1/UBA2 和 Ubc9 相同, 即在精母细胞第一次减数分裂前期的细线期、偶线期、粗线期表达持续增加, 而在圆形精子细胞中表达较低。SENP5 在该细胞第一次减数分裂前期的细线期、偶线期的表达低于粗线期, 但粗线期前后其表达量没有变化, 这和 SUMO1 的表达模式相类似^[45]。SENP3 和 SENP7 在该细胞第一次减数分裂前期的细线期和偶线期表达最为丰富, 之后随着精子细胞的成熟而表达下降^[27], 这与 PIAS1、PIASx 和 PIASy 的表达模式相反^[45]。上述这些表达差异再次

提示, SUMO 化修饰在精子发生过程中呈动态变化, 虽然其详细的作用机制尚不明确, 但可以推测 SENP1、SENP 2 从精子发生早期即开始表达, 解离 SUMO1 和 SUMO2/3, 以促进二者各自发挥作用; 在发育过程中, SENP5 解离 SUMO2/3 与底物, 使 SUMO2/3 恢复未结合状态以应对细胞应激, 同时避免过量 SUMO2/3 损伤精子细胞, 或促进 SUMO2/3 参与染色体联会; 在精子形成后期, SENP3、SENP7 的表达较少, 与 SUMO2/3 此时表达稳定相符。此外, SENP3 的作用也不局限于去 SUMO 化修饰。研究^[46]发现, 在成年小鼠的 Sertoli 细胞中, SENP3 可通过调节 STAT3 的转录活性, 影响血睾屏障 (blood-testis barrier, BTB) 的基因表达; 且在 *Senp3* 敲除小鼠的睾丸内肌动蛋白会发生解聚^[47], 而肌动蛋白是 BTB 的超微结构。因此, SENP3 的缺失会影响 BTB 的紧密连接, 从而影响 BTB 对精子细胞的保护作用。

5 总结与展望

SUMO 化修饰参与了精子发生过程中的多个重要事件。首先, SUMO 化修饰可作用于精母细胞的第一次减数分裂, SUMO1、SUMO2/3 和 Ubc9 参与染色体联会, 且 PIASx、PIAS1 的表达有助于调控该减数分裂过程。其次, SUMO 化修饰可影响生精微环境, SUMO1、PIASx 和 PIAS1 均参与调节 Sertoli 细胞和 AR 之间的关系, SENP3 有利于保证 BTB 的紧密连接。同时, SUMO 化修饰的过度或缺失均会导致精子发生过程的异常, 但具体的分子机制尚未被明确, 亟待进一步的相关研究加以证实。

利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

作者贡献/Authors' Contributions

韩邦旻负责文章设计及论文修改; 栾家妍、李朋负责论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

The study was designed and the manuscript was revised by HAN Bangmin. The manuscript was drafted and revised by LUAN Jiayan and LI Peng. All authors have read the last version of paper and consented for submission.

• Received: 2022-02-11

• Accepted: 2022-07-01

• Published online: 2022-07-28

参·考·文·献

- [1] SANTIAGO J, SILVA J V, HOWL J, et al. All you need to know about sperm RNAs[J]. Hum Reprod Update, 2021, 28(1): 67-91.
- [2] GAO H H, WEN H, CAO C C, et al. Overexpression of microRNA-10a in germ cells causes male infertility by targeting Rad51 in mouse and human[J]. Front Physiol, 2019, 10: 765.
- [3] CHEN X X, ZHENG Y, LEI A M, et al. Early cleavage of preimplantation embryos is regulated by tRNA^{Gln-TTG}-derived small RNAs present in mature spermatozoa[J]. J Biol Chem, 2020, 295(32): 10885-10900.
- [4] TYEBJI S, HANNAN A J, TONKIN C J. Pathogenic infection in male mice changes sperm small RNA profiles and transgenerationally alters offspring behavior[J]. Cell Rep, 2020, 31(4): 107573.
- [5] SHARMA U. Paternal contributions to offspring health: role of sperm small RNAs in intergenerational transmission of epigenetic information[J]. Front Cell Dev Biol, 2019, 7: 215.
- [6] VIGODNER M. Roles of small ubiquitin-related modifiers in male reproductive function[J]. Int Rev Cell Mol Biol, 2011, 288: 227-259.
- [7] OKURA T, GONG L, KAMITANI T, et al. Protection against Fas/APO-1- and tumor necrosis factor-mediated cell death by a novel protein, sentrin[J]. J Immunol, 1996, 157(10): 4277-4281.
- [8] WILSON V G. SUMO Regulation of Cellular Processes[M]. 2nd ed. Switzerland: Springer, 2017.
- [9] VIGODNER M. Sumoylation precedes accumulation of phosphorylated H2AX on sex chromosomes during their meiotic inactivation[J]. Chromosome Res, 2009, 17(1): 37-45.
- [10] FEITOSA W B, MORRIS P L. SUMOylation regulates germinal vesicle breakdown and the Akt/PKB pathway during mouse oocyte maturation[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2018, 315(1): C115-C121.
- [11] DEL PRIORE L, PIGOZZI M I. DNA organization along pachytene chromosome axes and its relationship with crossover frequencies[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5): 2414.
- [12] SONG S H, CHIBA K, RAMASAMY R, et al. Recent advances in the genetics of testicular failure[J]. Asian J Androl, 2016, 18(3): 350-355.
- [13] GRAY S, COHEN P E. Control of meiotic crossovers: from double-strand break formation to designation[J]. Annu Rev Genet, 2016, 50: 175-210.
- [14] SHRIVASTAVA V, PEKAR M, GROSSER E, et al. SUMO proteins are involved in the stress response during spermatogenesis and are localized to DNA double-strand breaks in germ cells[J]. Reproduction, 2010, 139(6): 999-1010.
- [15] CHANG H M, YEH E T H. SUMO: from bench to bedside[J]. Physiol Rev, 2020, 100(4): 1599-1619.
- [16] RAO H P, QIAO H Y, BHATT S K, et al. A SUMO-ubiquitin relay recruits proteasomes to chromosome axes to regulate meiotic recombination[J]. Science, 2016, 355: 403-407.
- [17] VIGODNER M, ISHIKAWA T, SCHLEGEL P N, et al. SUMO-1, human male germ cell development, and the androgen receptor in the testis of men with normal and abnormal spermatogenesis[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2006, 290(5): E1022-E1033.
- [18] PANICKER N, GE P, DAWSON V L, et al. The cell biology of Parkinson's disease[J]. J Cell Biol, 2021, 220(4): e202012095.
- [19] RICHARD M A, SOK P, CANON S, et al. Altered mechanisms of genital development identified through integration of DNA methylation and genomic measures in hypospadias[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 12715.
- [20] SENGUPTA A, NANDA M, TARIQ S B, et al. Sumoylation and its regulation in testicular Sertoli cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 580: 56-62.
- [21] SEELER J S, DEJEAN A. Nuclear and unclear functions of SUMO[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2003, 4(9): 690-699.
- [22] BROWN P W, HWANG K, SCHLEGEL P N, et al. Small ubiquitin-related modifier (SUMO) -1, SUMO-2/3 and SUMOylation are involved with centromeric heterochromatin of chromosomes 9 and 1 and proteins of the synaptonemal complex during meiosis in men[J]. Hum Reprod, 2008, 23(12): 2850-2857.
- [23] YANG W L, ROBICHAUX W G 3rd, MEI F C, et al. Epac1 activation by cAMP regulates cellular SUMOylation and promotes the formation of biomolecular condensates[J]. Sci Adv, 2022, 8(16): eabm2960.
- [24] SHRIVASTAVA V, MARMOR H, CHERNYAK S, et al. Cigarette smoke affects posttranslational modifications and inhibits capacitation-induced changes in human sperm proteins[J]. Reprod Toxicol, 2014, 43: 125-129.
- [25] VIGODNER M, SHRIVASTAVA V, GUTSTEIN L E, et al. Localization and identification of sumoylated proteins in human sperm: excessive sumoylation is a marker of defective spermatozoa[J]. Hum Reprod, 2013, 28(1): 210-223.
- [26] GONG L, KAMITANI T, FUJISE K, et al. Preferential interaction of sentrin with a ubiquitin-conjugating enzyme, Ubc9[J]. J Biol Chem, 1997, 272(45): 28198-28201.
- [27] LA SALLE S, SUN F Y, ZHANG X D, et al. Developmental control of sumoylation pathway proteins in mouse male germ cells[J]. Dev Biol, 2008, 321(1): 227-237.
- [28] VIGODNER M, LUCAS B, KEMENY S, et al. Identification of sumoylated targets in proliferating mouse spermatogonia and human testicular seminomas[J]. Asian J Androl, 2020, 22(6): 569-577.
- [29] 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): 769-779.
- [30] MAGALHAES J, TRESSE E, EJLERSKOV P, et al. PIAS2-mediated blockade of IFN- β signaling: a basis for sporadic Parkinson disease dementia[J]. Mol Psychiatry, 2021, 26(10): 6083-6099.
- [31] BEGITT A, CAVEY J, DROESCHER M, et al. On the role of STAT1 and STAT6 ADP-ribosylation in the regulation of macrophage activation[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 2144.
- [32] PAAKINAHO V, LEMPIÄINEN J K, SIGISMONDO G, et al. SUMOylation regulates the protein network and chromatin accessibility at glucocorticoid receptor-binding sites[J]. Nucleic Acids Res, 2021, 49(4): 1951-1971.
- [33] WANG R H, HUANG S F, FU X N, et al. The conserved ancient role of chordate PIAS as a multilevel repressor of the NF- κ B pathway[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 17063.
- [34] YAN W, SANTTI H, JÄNNE O A, et al. Expression of the E3 SUMO-1 ligases PIASx and PIAS1 during spermatogenesis in the rat[J]. Gene Expr Patterns, 2003, 3(3): 301-308.
- [35] SANTTI H, MIKKONEN L, ANAND A, et al. Disruption of the murine PIASx gene results in reduced testis weight[J]. J Mol Endocrinol, 2005, 34(3): 645-654.
- [36] SAJEEV T K, JOSHI G, ARYA P, et al. SUMO and SUMOylation pathway at the forefront of host immune response[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 681057.
- [37] WEN S M, NIU Y J, HUANG H J. Posttranslational regulation of androgen dependent and independent androgen receptor activities in prostate cancer[J]. Asian J Urol, 2020, 7(3): 203-218.
- [38] TAKAHASHI M, INAGUMA Y, HIAI H, et al. Developmentally regulated expression of a human "finger"-containing gene encoded by the 5' half of the ret transforming gene[J]. Mol Cell Biol, 1988,



- 8(4): 1853-1856.
- [39] ZHUANG X J, TANG W H, FENG X, et al. Trim27 interacts with Slx2, is associated with meiotic processes during spermatogenesis[J]. *Cell Cycle*, 2016, 15(19): 2576-2584.
- [40] MATSUURA T, SHIMONO Y, KAWAI K M, et al. PIAS proteins are involved in the SUMO-1 modification, intracellular translocation and transcriptional repressive activity of RET finger protein[J]. *Exp Cell Res*, 2005, 308(1): 65-77.
- [41] LONG X J, ZHAO B Y, LU W B, et al. The critical roles of the SUMO-specific protease SENP3 in human diseases and clinical implications[J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 558220.
- [42] JANSEN N S, VERTEGAAL A C O. A chain of events: regulating target proteins by SUMO polymers[J]. *Trends Biochem Sci*, 2021, 46(2): 113-123.
- [43] HAN Z J, FENG Y H, GU B H, et al. The post-translational modification, SUMOylation, and cancer (Review)[J]. *Int J Oncol*, 2018, 52(4): 1081-1094.
- [44] KUNZ K, PILLER T, MÜLLER S. SUMO-specific proteases and isopeptidases of the SENP family at a glance[J]. *J Cell Sci*, 2018, 131(6): jcs211904.
- [45] DEYRIEUX A F, WILSON V G. Sumoylation in development and differentiation[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 963: 197-214.
- [46] WU D, HUANG C J, KHAN F A, et al. SENP3 grants tight junction integrity and cytoskeleton architecture in mouse Sertoli cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(35): 58430-58442.
- [47] MRUK D D, CHENG C Y. The mammalian blood-testis barrier: its biology and regulation[J]. *Endocr Rev*, 2015, 36(5): 564-591.

[本文编辑] 邢宇洋

学术快讯

上海交通大学基础医学院曹木青课题组等揭示纤毛疾病相关蛋白参与纤毛“门控”维持和纤毛外泌体生成的机制

2022年7月9日,上海交通大学基础医学院病理生理学系曹木青课题组联合江苏师范大学王亮课题组,在*Nature Communications*期刊上发表了题为“Ciliary transition zone proteins coordinate ciliary protein composition and ectosome shedding”的研究论文。该研究综合使用生化细胞、蛋白组学、电子显微镜、超分辨成像等技术,阐明了纤毛过渡区以TCTN1为代表的MKS复合物、以NPHP4为代表的NPHP复合物,以及过渡区/基体CEP290蛋白协同控制过渡区超微结构组装,调控纤毛内组分的分子机制;同时建立了过渡区与纤毛外泌体的联系,发现了过渡区对纤毛外泌体形成和释放的调节作用。该研究为纤毛疾病的发病机制研究提供了新的观点,提示纤毛外泌体异常可能与纤毛相关疾病发生有一定联系。