

## SUMO 化修饰及其对信号通路的调控

肖云飞, 王嘉宾, 耿海刚, 刘青娟\*

(河北医科大学 基础医学院 病理学教研室 河北省肾脏病重点实验室, 河北 石家庄 050017)

**摘要:** SUMO 化修饰是蛋白质翻译后修饰的一种, 在蛋白质的稳定性、蛋白质之间的相互作用和亚细胞定位等方面有重要的调节作用。蛋白质 SUMO 化修饰是糖尿病、肿瘤等疾病形成的主要机制, 已成为治疗的关键靶点。本文就蛋白质 SUMO 化修饰与调控核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 信号通路、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路、转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 信号通路之间作用关系的最新进展做一综述。

**关键词:** SUMO 化修饰; NF- $\kappa$ B; MAPK; TGF- $\beta$

中图分类号: R365 文献标志码: A

## SUMO modification and its regulation of signaling pathways

XIAO Yun-fei, WANG Jia-bin, GENG Hai-gang, LIU Qing-juan\*

(Key Laboratory of Nephrology of Hebei Province, Department of Pathology, College of Basic Medicine, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China)

**Abstract:** SUMO modification is a kind of post-translational modification of proteins, which plays an important role in regulating protein stability, protein-protein interaction and subcellular localization. SUMO modification of protein is the main mechanism for the formation of diabetes, tumors and other diseases. It has become the key target for treatment. In this article, we have reviewed the latest advance in the relationship between protein SUMO modification and these pathways which are nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) signaling pathway, mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway and transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ).

**Key words:** SUMO modification; NF- $\kappa$ B; MAPK; TGF- $\beta$

蛋白质的翻译后修饰 (post-translational modifications, PTMs) 是一种强有力且快速的调控生物活性的关键机制, 修饰形式十分多样, 例如磷酸化、乙酰化、甲基化、泛素化和 SUMO 化等, 且不同的修饰可相互影响。其中小泛素相关修饰物 (small ubiquitin-related modifier, SUMO) 是新近发现的一类蛋白质翻译后修饰因子, 其分子量约为 11 ku<sup>[1]</sup>。近年来, SUMO 化 (SUMOylation) 已成为蛋白质研究的焦点,

在调节许多细胞过程中起关键作用。另外 SUMO 化修饰还是一种高度应激反应, 是解决细胞损伤问题的关键中介, 例如缺氧、热休克、基因毒性应激等<sup>[2]</sup>。而在许多细胞活动中, NF- $\kappa$ B 信号通路、MAPK 信号通路、TGF- $\beta$  信号通路在胞内外信号传导方面具有关键作用。最近的研究显示, SUMO 的多种亚型可对上述 3 种通路中许多重要蛋白进行修饰, 从而发挥对多种生物细胞活动的调控作用, 因此

收稿日期: 2020-04-16 修回日期: 2020-07-27

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金 (81600564)

\* 通信作者 (corresponding author): liujq246@163.com

SUMO 化修饰对许多疾病的治疗都是一个重要的潜在机制。本文综述了 SUMO 化与以上 3 种通路中某些蛋白的作用关系及对蛋白质生物活性的影响。

## 1 SUMO 的家族成员和 SUMO 化修饰

SUMO 家族成员至今发现有 5 种: SUMO-1、SUMO-2、SUMO-3、SUMO-4 和 SUMO-5(由于 SUMO-2 和 SUMO-3 的氨基酸序列非常接近,常合写成 SUMO-2/3<sup>[3]</sup>),主要功能是对底物蛋白进行 SUMO 化修饰。SUMO-1、SUMO-2 和 SUMO-3 在所有细胞和器官中广泛表达;而 SUMO-4 特异性的只在某些器官中表达,例如肾脏、淋巴结和脾脏;SUMO-5 仅在部分组织中表达。SUMO-5 在睾丸和造血系统中含量丰富<sup>[4]</sup>。

SUMO 化修饰主要为蛋白质赖氨酸残基翻译后的动态修饰,即 SUMO 通过三级酶促级联反应与靶蛋白进行可逆的共价连接(图 1)<sup>[5]</sup>。激活酶(E1)、偶联酶(E2)和连接酶(E3)在此过程中必不可少,激活、结合和连接等步骤均需要 SUMO 参与<sup>[6]</sup>。首先成熟形式的 SUMO 在 E1(在人类为 SAE1/SAE2,在酵母中被称为 AOS1/Uba2)和 ATP 参与下活化,随后活化的 SUMO 被转移到 E2(现只发现一种即为 Ubc9)上,Ubc9 催化 SUMO 与底物蛋白结合,Ubc9

被活化或 Ubc9 与底物蛋白的距离被拉近,因此更高效的将 SUMO 从 Ubc9 上转移到底物蛋白。动态性和可逆性是该修饰过程的特征,当特异性的蛋白将 SUMO 从底物蛋白中解离出来时,即为去 SUMO 化<sup>[7]</sup>。所以,维持底物正常生理功能的关键在于 SUMO 化与去 SUMO 化间的动态平衡,若此平衡失调则会使底物蛋白功能异常,从而可能导致炎症反应和肿瘤等疾病的发生。

SUMO 化修饰对维持器官的稳态、调节细胞增殖和分化等生物学功能至关重要,但针对不同的底物和不同的应激过程来说影响有所差异,导致的生物学效应也多种多样<sup>[8]</sup>。此外,许多含有与 SUMO 相互作用基序(SIMs)的蛋白质可以与 SUMO 进行非共价的相互作用,也可稳定蛋白质组装<sup>[9]</sup>。

## 2 SUMO 化修饰在 NF- $\kappa$ B 信号通路中的作用

核因子  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 信号通路现是目前得到公认的参与免疫应答和炎症反应的主要信号通路。而 NF- $\kappa$ B 抑制蛋白(inhibitor of NF- $\kappa$ B, I $\kappa$ B)可抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活。I $\kappa$ B 可掩盖 NF- $\kappa$ B 的核定位信号(nuclear localization signal, NLS),使 NF- $\kappa$ B 在静息状态下和 I $\kappa$ B 集合,

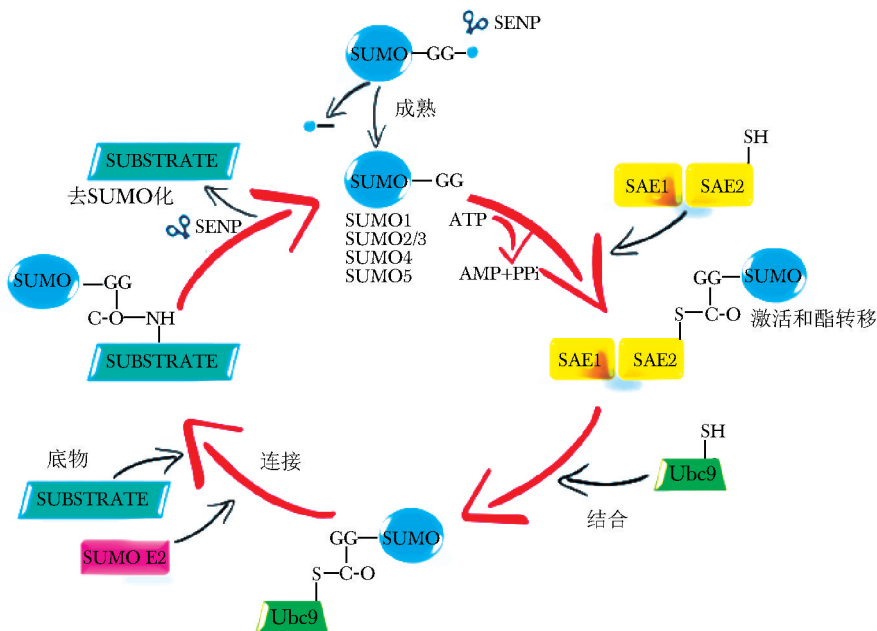


图 1 小泛素相关修饰物(SUMO)偶联系统

Fig 1 Small Ubiquitin-like Modifier (SUMO) conjugation system

在胞质以非活性形式存在,从而被阻止不能进入胞核参与核转录<sup>[10]</sup>。近年来研究显示,除 I $\kappa$ B $\alpha$  的磷酸化、继之泛素化降解的经典激活途径和通过激活 IKK 的旁路激活途径外,与泛素化类似的 PTM 机制-SUMO 化修饰也可对 NF- $\kappa$ B 信号通路进行调控。

I $\kappa$ B 家族主要包含:传统的 I $\kappa$ B 蛋白(I $\kappa$ B $\alpha$ , I $\kappa$ B $\beta$ , I $\kappa$ B $\epsilon$ ), NF- $\kappa$ B 前体蛋白(p100, p105)和核 I $\kappa$ B(I $\kappa$ B $\zeta$ , Bcl-3 和 I $\kappa$ BNS)。其中 I $\kappa$ B $\alpha$  是在 NF- $\kappa$ B 信号通路中被第一个发现的 SUMO 修饰的蛋白。赖氨酸(Lys)结合位点 K21 是 I $\kappa$ B $\alpha$  发生 SUMO 化修饰的主要位点,形成的 SUMO-I $\kappa$ B $\alpha$  复合物可使 I $\kappa$ B $\alpha$  更加稳定。由于 I $\kappa$ B $\alpha$  发生 SUMO 化修饰的位点也正是泛素化修饰的位点,故可以与其竞争使 I $\kappa$ B $\alpha$  不被泛素化降解,从而抑制了 NF- $\kappa$ B 进入胞核、NF- $\kappa$ B 信号通路被激活等一系列过程。通过低氧-再给氧循环刺激腺苷信号时,可聚集大量的 SUMO-1,并加剧 I $\kappa$ B $\alpha$ -SUMO1 化修饰,阻滞 I $\kappa$ B $\alpha$  磷酸化和泛素化降解的出现,使通过 NF- $\kappa$ B 信号介导的基因转录减弱,这也使上述观点得到证实<sup>[11]</sup>;但是,又得到相反的结论。SUMO-2/3 通过对 I $\kappa$ B $\alpha$  的 Lys 结合位点 K21 进行 SUMO 化修饰,使 RelA(p65)从 I $\kappa$ B $\alpha$  中被释放出来,激活 NF- $\kappa$ B 信号通路<sup>[12]</sup>。由此也提示 SUMO 不同亚型在对 I $\kappa$ B $\alpha$  相同位点进行修饰时,产生的生物学效应可能不同。

### 3 SUMO 化修饰在 MAPK 信号通路中的作用

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路是将胞外刺激转化成胞内信号的关键途径。MAPK 信号通路是高度保守的三级级联激活模式已得到广泛认可,包括上游激活蛋白 $\rightarrow$ MAPKK 激酶(MAPKKK) $\rightarrow$ MAPK 激酶(MAPKK) $\rightarrow$ MAPK<sup>[13]</sup>。MAPK 家族由 4 个不同的亚族构成,包括 p38、胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)、ERK5 和 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)。目前发现, SUMO 化修饰对 MAPK 信号通路中的不同亚族均有调控作用。

#### 3.1 p38 与 SUMO 化修饰

在静息状态下中, p38 在胞质和胞核中均有分布,胞质内的 p38 蛋白在各种刺激下可向胞核内移

位,以接近其核底物。因此, p38 在胞内的再分布是其完成细胞功能的重要机制。p38 上存在许多蛋白质都有的一种短且疏水的 SUMO 相互作用基序(SUMO-interacting motifs, SIMs)。而 SIMs 与 SUMO 之间具有中等的亲和力和特异性,最重要位点是 SIM3(氨基酸 289LVLD292)。当二者广泛结合并相互作用时, SUMO 化修饰可以作为一种“分子胶水”来维持 SUMO-SIMs 蛋白质复合物的稳定。最近许多研究发现,在幽门螺杆菌感染期间,通过敲低或过表达 SUMO 来影响 p38 的核转移,可分别导致细胞存活率的增加或减少。从而间接支持了通过这种非共价相互作用,进行 p38 核转移的观点,而证实这种相互作用与磷酸化状态无关<sup>[14]</sup>。因此不难看出,在 p38 被 SUMO 化修饰后,其亚细胞定位被改变,从而对 p38 通路的信号传导产生影响。

#### 3.2 ERK 与 SUMO 化修饰

胞外信号调节激酶(ERK)的信号传导途径是涉及调节细胞增殖、发育及分裂的信号网络的关键。而 Ras 蛋白作为 Ras-MEK-ERK 途径的上游蛋白,非常重要。Ras 蛋白作为最早发现的小 G 蛋白,其激活与 Grb2、SOS 蛋白紧密相关。当胞外信号与受体结合后,胞内的生长因子受体结合蛋白 2(Grb2)与被激活的受体结合,再与 SOS(son of seven-less)的 C 端富含脯氨酸的序列相互作用,形成 Grb2-SOS 复合物,进而经过一系列过程激活 Ras(图 2)。因此,若 Grb2 发生 SUMO 化后,可影响 Ras 蛋白的激活,从而对 ERK 蛋白活性及其通路的信号传导产生调控作用。

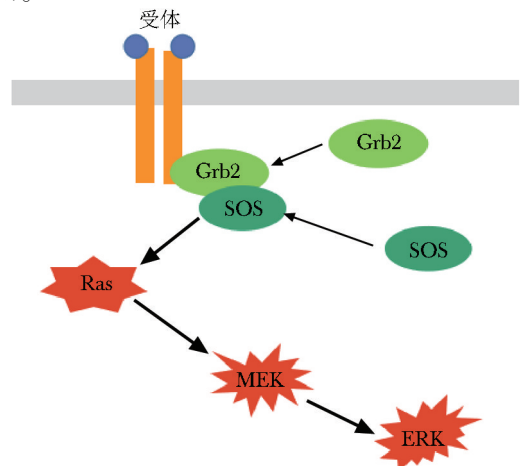


图 2 Ras-MEK-ERK 激活途径

Fig 2 Activation of Ras-MEK-ERK pathway

Grb2 发生 SUMO 化修饰的位点为 Lys56 (K56)。部分研究表明这种 SUMO 化修饰主要通过 SOS1 的招募富集,来促进 Grb2-SOS1 复合物的形成,从而增强 ERK 活性和导致 ERK/MAPK 通路的激活,促进细胞的运动、转化和肿瘤发生等。但同时有部分研究认为,ERK 活性的增强是由于 Grb2 的 SUMO-1 化修饰促进 Grb2 结合 SOS1 以外的其他蛋白质所引起的,如表皮生长因子受体、Shp2 等。尽管 Grb2 在 SUMO 化后可影响 Ras 蛋白的激活,但其具体过程仍存在争议,有待进一步研究。

### 3.3 ERK5 与 SUMO 化修饰

除 Grb2 可发生 SUMO 化修饰外,对 ERK 有影响的 Shp2 也能被 SUMO 化修饰。Shp2 的端赖氨酸残基 590 (K590) 可与 SUMO-1 发生 SUMO 化修饰,促进 Shp2-Gab1 (Grb2-associated binding-1) 复合物的形成和 ERK 信号的激活,加速了肝细胞癌和其他肿瘤的生长<sup>[15]</sup>。由此可见,ERK 通路相关蛋白 SUMO 化修饰可调控肿瘤发生,但也提示关于此问题可待研究的还很多,例如 MEK、SOS 等都可作为研究对象,为肿瘤提供更多元化的治疗。

胞外信号调节激酶 5 (ERK5, 也称 MAPK7) 作为 MAPK 的 4 个最重要亚族之一,相比其他 3 种亚族来说受到关注较少。在 4 种亚族中,ERK5 的不同之处在于具有独特结构和功能特性的 C 端,其赖氨酸残基 6 和 22 已被确定为 SUMO 修饰的靶向位点。而 ERK5 的 C 端 SUMO 化修饰与多种癌症发展密切相关,但具体机制尚未探明<sup>[16]</sup>。在高血糖、氧化应激和血液流动紊乱的诱导下,ERK5 可发生 SUMO 化修饰抑制内皮细胞中 ERK5 的转录活性,导致内皮细胞功能障碍和炎症反应的发生。且该同一研究小组在对 ERK5 参与动脉粥样硬化的最新研究上也得到了相同的结论,SUMO 特异性蛋白酶 2 (SEN2) 的表达降低会增加 ERK5 的 SUMO 化,从而加速小鼠的内皮细胞功能障碍以及炎症反应,一定程度上促进了动脉粥样硬化斑块的形成<sup>[17]</sup>。

## 4 SUMO 化修饰在 TGF- $\beta$ 信号通路中的作用

转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 信号通路可参与调节细胞增殖、分化、胞外基质重塑等,主要由于其可以将 TGF- $\beta$  信号从细胞表面传导到胞核中,而多种蛋

白之间的协同作用至关重要。TGF- $\beta$  配体通过与胞膜上特定的 TGF- $\beta$  II 型受体结合,激活的 II 型受体不断募集 TGF- $\beta$ I 型受体,并通过其丝氨酸/苏氨酸激酶结构域使其磷酸化,随后磷酸化的 I 型受体与胞内受体调控的 Smad 蛋白 (R-Smad) 结合,将 R-Smad 的丝氨酸残基磷酸化,活化的 R-Smads 被释放到胞质溶胶中,这些蛋白再与 Co-Smad 相互结合,形成异源寡聚复合物,随后该复合物从胞质内易位到胞核中,调控特定基因的表达 (图 3)。可以看出,Smad 在 TGF- $\beta$  信号通路中十分关键。而最新研究表明,TGF- $\beta$ /Smad 信号通路的成员、效应蛋白和调节剂除受磷酸化、泛素化和乙酰化等已被广泛接受的翻译后修饰外,还可受到 SUMO 化修饰。

### 4.1 Smad 与 SUMO 化修饰

根据组成结构的不同,Smad 蛋白家族主要由 3 个亚家族构成,分别是 R-Smad、Co-Smad 和 I-Smad。其中,Smad4 不仅是 Co-Smad 亚家族中最重要的一种,而且也是如今在哺乳动物中唯一发现的 Co-Smad 蛋白<sup>[18]</sup>。在信号传导过程中,所有 R-Smads 入核之前均需与 Smad4 结合。Smad4 是肿瘤抑制因子中的一种。当 Smad4 被 SUMO 化修饰后,Smad4 的蛋白表达和稳定性提高,使胞外信号通过 TGF- $\beta$  信号通路在胞内传导增强,从而特异性增强 Smad4 靶基因的转录活性,提高对肿瘤的抑制作用<sup>[19-20]</sup>。相反,之后在猴肾成纤维样细胞 (COS-7) 中发现,过表达的 SUMO-Smad4 融合蛋白或过表达的 SUMO1 和 Ubc9 在一定程度上抑制了 TGF- $\beta$  诱导的转录,这也表明 SUMO 化修饰有可能具有消极作用。但在对 TGF- $\beta$  信号通路产生相反作用时,Smad 蛋白 SUMO 化修饰的确切定量研究仍不清楚。

除了 Co-Smad (Smad4) 以外,其他 R-Smad 蛋白 (如 Smad3)、Smad 核相互作用蛋白 1 (SNIP1) 和 Smad 泛素化调节因子-2 (Smurf2) 等也可以发生 SUMO 化修饰。

有研究发现,E3 连接酶 PIASy 通过与 Smad3 的相互作用并对其进行 SUMO 化修饰,抑制了 TGF- $\beta$  信号的传导<sup>[21]</sup>。之后的一些研究发现,E3 连接酶 PIASy 和 SUMO-1 共同作用时还可通过影响 Smad3 的亚细胞定位从而使核内的 Smad3 出核<sup>[22]</sup>。这说明对不同作用的蛋白进行 SUMO 化修饰,也可能产生相似或相同的生物学效应,这也为糖尿病、肿瘤



等疾病的靶点治疗研究提供了新的方向。

以前认为 SNIP1 抑制 TGF- $\beta$  信号传导的机制是通过破坏 Smad 复合物的形成并减弱 p300 向 Smad 蛋白的募集实现的。但现发现,SNIP1 也可直接与 Smad2/4 结合对其产生抑制作用。之后研究表明,SNIP1 可被 SUMO 化修饰,修饰位点为 3 个赖氨酸残基:Lys5、Lys30 和 Lys108,其中 Lys30 是其主要的 SUMO 结合位点。进行 SUMO 修饰可使 SNIP1 失活,导致 SNIP1 失去抑制 TGF- $\beta$  信号通路的作用<sup>[23]</sup>。由此帮助认识到 SNIP1 被 SUMO 化修饰后,可使 TGF- $\beta$  信号传导能力增强,提高对肿瘤的抑制效应。

#### 4.2 SnoN 与 SUMO 化修饰

转录共抑制因子(SnoN)在 TGF- $\beta$  信号通路中可充当负性调节剂,提高 TGF- $\beta$  信号通路正常生理条件下传导的稳定性<sup>[24]</sup>。现发现,SnoN 上存在 SUMO 共有基序,可进行 SUMO 化修饰,Lys50 和 Lys383 是 SnoN 中 SUMO 化修饰的主要位点。SUMO E3 连接酶 PIAS1 和转录中介因子 1 $\gamma$ (TIF1 $\gamma$ ) 可促进 SnoN 的 SUMO 化修饰,抑制 TGF- $\beta$  诱导的 EMT。另外,也发现 PIAS1 促进 SnoN 的 SUMO 化修饰可抑制 TGF- $\beta$  诱导的 3D 乳腺癌细胞来源的类器官系统的侵袭性增殖<sup>[25]</sup>。这也使 SnoN 被 SUMO 化后,TGF- $\beta$  信号通路传导的稳定性被破坏并被抑制这一假设得到验证。

## 5 问题与展望

综上所述,SUMO 可对上述信号通路中多种蛋白进行修饰,故扮演着十分重要的角色。虽然 SUMO 相关研究取得较大进展,但仍有许多问题需要解决,例如上述 3 种通路中重要蛋白 SUMO 化修

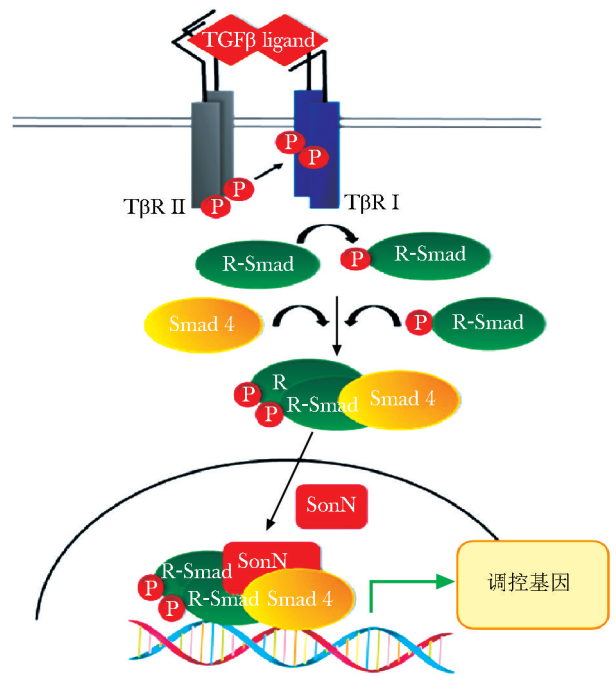


图3 转化生长因子 $\beta$ (TGF $\beta$ )-smad 信号通路的激活  
Fig 3 Activation of transforming growth factor  $\beta$  (TGF $\beta$ )-smad signaling pathway

饰对去 SUMO 化是否会产生影响,及去 SUMO 化修饰对蛋白的 SUMO 化修饰是否有负向调控作用;在对 Grb2 的研究中,与其共同结合激活 Ras 的 SOS 是否也能发生 SUMO 修饰及其具体机制;Smad4 进行 SUMO 修饰积累到何种程度时,会产生相反的消极作用? Smad4 在发生 SUMO 修饰时,是否存在反馈通路?在 MAPK 家族中,除 p38、ERK、ERK5 外,JNK 亚族本身是否也能发生 SUMO 修饰,抑制或促进通路传导的生物学效应?等等。因此,解决上述问题并对这 3 种通路中相关蛋白的 SUMO 化修饰进行更深入的研究,可能为肿瘤、纤维化和糖尿病等多种疾病的治疗提供了新的思路和药物靶点。

## 参考文献:

- [1] Liebelt F, Schimmel J, Verlaan-de Vries M, *et al*. Transcription-coupled nucleotide excision repair is coordinated by ubiquitin and SUMO in response to ultraviolet irradiation[J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48: 231-248.
- [2] Schmidt N, Domingues P, Golebiowski F, *et al*. An influenza virus-triggered SUMO switch orchestrates co-

opted endogenous retroviruses to stimulate host antiviral immunity [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116: 17399-17408.

- [3] Ariane A, Dimitris L. How Does SUMO Participate in Spindle Organization? [J]. *Cells*, 2019, 8: 801. doi: 10.3390/cells8080801.

- [4] Namuduri AV, Heras G, Lauschke VM, *et al.* Expression of SUMO enzymes is fiber type dependent in skeletal muscles and is dysregulated in muscle disease [J]. *FASEB J*, 2020, 34:2269-2286.
- [5] Tomasi ML, Ramani K. SUMOylation and phosphorylation cross-talk in hepatocellular carcinoma [J]. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3: 20. doi: 10.21037/tgh.2018.04.04.
- [6] Wang H, Wang M, Xia Z. The maize class-I SUMO conjugating enzyme ZmSCE1d is involved in drought stress response [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 21: 29. doi: 10.3390/ijms21010029.
- [7] Sundvall M. Role of Ubiquitin and SUMO in Intracellular Trafficking [J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2020, 35:99-108.
- [8] Liberman AC, Budziński ML, Sokn C, *et al.* SUMO conjugation as regulator of the glucocorticoid receptor-FKBP51 cellular response to stress. [J]. *Steroids*, 2020, 153: 108520. doi: 10.1016/j.steroids.2019.108520.
- [9] Psakhye I, Castellucci F, Branzei D. SUMO-chain-regulated proteasomal degradation timing exemplified in DNA replication initiation [J]. *Mol Cell*, 2019, 76: 632-645.
- [10] 张亚萍, 李建涛, 施芃曦, 等. Pellino1 SUMO 修饰位点突变对 TRAF6 介导的 NF- $\kappa$ B 信号转导的影响 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38:863-868.
- [11] Tsai CY, Li FC, Wu CH, *et al.* Sumoylation of I $\kappa$ B attenuates NF- $\kappa$ B-induced nitrosative stress at rostral ventrolateral medulla and cardiovascular depression in experimental brain death [J]. *J Biomed Sci*, 2016, 23:65. doi: 10.1186/s12929-016-0283-y.
- [12] 黄炜, 徐玲, 徐勇, 等. SUMO 化修饰对高糖诱导的大鼠肾系膜细胞 I $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B 信号的影响 [J]. *基础医学与临床*, 2014, 34:1689-1693.
- [13] Chowdhury D, Singh A, Gupta A, *et al.* p38 MAPK pathway-dependent SUMOylation of Elk-1 and phosphorylation of PIAS2 correlate with the downregulation of Elk-1 activity in heat-stressed HeLa cells [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2019, 24:393-407.
- [14] Wang PY, Hsu PI, Wu DC, *et al.* SUMOs mediate the nuclear transfer of p38 and p-p38 during infection [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19:2482. doi: 10.3390/ijms19092482.
- [15] Deng R, Zhao X, Qu Y, *et al.* Shp2 SUMOylation promotes ERK activation and hepatocellular carcinoma development [J]. *Oncotarget*, 2015, 6:9355-9369.
- [16] Pearson AJ, Fullwood P, Toro Tapia G, *et al.* Discovery of a gatekeeper residue in the C-terminal tail of the extracellular signal-regulated protein kinase 5 (ERK5) [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 929. doi: 10.3390/ijms21030929.
- [17] Heo KS, Le NT, Cushman HJ, *et al.* Disturbed flow-activated p90RSK kinase accelerates atherosclerosis by inhibiting SENP2 function [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125: 1299-1310.
- [18] Liu K, Wang X, Li D, *et al.* Ginkgolic acid, a SUMO-1 inhibitor, inhibits the progression of oral squamous cell carcinoma by alleviating SUMOylation of SMAD4 [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2020, 16:86-99.
- [19] Hsu WL, Ma YL, Liu YC, *et al.* Smad4 SUMOylation is essential for memory formation through upregulation of the skeletal myopathy gene TPM2 [J]. *BMC Biol*, 2017, 15: 112. doi: 10.1186/s12915-017-0452-9.
- [20] Zhang X, Wang H, Xiao F, *et al.* SUMO-specific cysteine protease 1 promotes epithelial mesenchymal transition of prostate cancer cells via regulating SMAD4 deSUMOylation [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18: 808. doi: 10.3390/ijms18040808.
- [21] Salahuddin S, Fath EK, Biel N, *et al.* Epstein-barr virus latent membrane protein-1 induces the expression of SUMO-1 and SUMO-2/3 in LMP1-positive lymphomas and cells [J]. *Sci Rep*, 2019, 9: 208. doi: 10.1038/s41598-018-36312-4.
- [22] Zhao C, Shen Q. Overexpression of small ubiquitin-like modifier 2 ameliorates high glucose-induced reductions in cardiomyocyte proliferation via the transforming growth factor- $\beta$ /Smad pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18: 4877-4885.
- [23] Liu S, Long J, Yuan B, *et al.* SUMO modification reverses inhibitory effects of smad nuclear interacting protein-1 in TGF- $\beta$  responses [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291: 24418-24430.
- [24] Gudey SK, Sundar R, Heldin CH, *et al.* Pro-invasive properties of Snail1 are regulated by sumoylation in response to TGF $\beta$  stimulation in cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8: 97703-97726.
- [25] Chanda A, Chan A, Deng L, *et al.* Identification of the SUMO E3 ligase PIAS1 as a potential survival biomarker in breast cancer [J]. *PLoS One* 2017, 12, e0177639. doi: 10.1371/journal.pone.0177639.