

# SUMO 修饰在眼科的研究现状及进展

陆 博,王欣玲,阎启昌

**基金项目:**国家自然科学基金资助项目(No. 81170836);辽宁省自然科学基金资助项目(No. 201202260)  
**作者单位:**(110005) 中国辽宁省沈阳市,中国医科大学附属第四医院眼科 辽宁省晶状体学重点实验室  
**作者简介:**陆博,女,毕业于中国医科大学,医学博士,主治医师,讲师,研究方向:白内障、眼底病。  
**通讯作者:**阎启昌,男,毕业于中国医科大学,医学博士,教授,主任医师,博士研究生导师,研究方向:白内障的临床及基础研究。  
cmu4h-yqc@126.com  
收稿日期:2015-05-19 修回日期:2015-07-14

## Current situation and future development of SUMOylation in ophthalmology

Bo Lu, Xin-Ling Wang, Qi-Chang Yan

**Foundation items:** National Natural Science Foundation of China (No. 81170836); Natural Science Foundation of Liaoning Province, China (No. 201202260)

The Key Laboratory of Lens in Liaoning Province, Ophthalmology Center, the 4<sup>th</sup> Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110005, Liaoning Province, China

**Correspondence to:** Qi-Chang Yan. The Key Laboratory of Lens in Liaoning Province, Ophthalmology Center, the 4<sup>th</sup> Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110005, Liaoning Province, China. cmu4h-yqc@126.com  
Received:2015-05-19 Accepted:2015-07-14

## Abstract

• SUMOylation is a post-translational modification consisting of covalent conjugation of ubiquitin-like proteins called small ubiquitin related modifier (SUMO). SUMO modification has been shown to significantly alter protein activity, which can modulate protein stability, affect protein-protein interactions, and modify protein localization and trafficking. This process adds another layer of control in eukaryote gene expression, and it regulates both transcriptional activation and repression. This article reviews the current situation and future development of SUMOylation in ophthalmology.

• **KEYWORDS:** SUMOylation; post-translational modification; retina; lens

**Citation:** Lu B, Wang XL, Yan QC. Current situation and future development of SUMOylation in ophthalmology. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(8):1353-1357

## 摘要

小泛素相关修饰物 (small ubiquitin related modifier, SUMO) 修饰是一种蛋白翻译后修饰,又称为小泛素相关修饰或类

泛素修饰,与目标蛋白共价结合调控细胞进程,如蛋白与蛋白之间的相互作用、蛋白与 DNA 之间的相互作用、转录因子的激活等。SUMO 修饰能够升高或抑制靶蛋白转录活性,为研究真核细胞基因表达的调控提供了新线索。我们将近期 SUMO 修饰在眼科领域的研究进展做以综述。

**关键词:** SUMO 修饰;翻译后修饰;视网膜;晶状体

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.8.12

**引用:**陆博,王欣玲,阎启昌. SUMO 修饰在眼科的研究现状及进展. *国际眼科杂志* 2015;15(8):1353-1357

## 0 引言

小泛素相关修饰物 (small ubiquitin related modifier, SUMO) 修饰是与泛素化类似的蛋白翻译后修饰形式,也是目前最受关注、功能最多、底物最广泛的类泛素蛋白修饰。近年来大量关于 SUMO 修饰酶和 SUMO 修饰靶蛋白的文章被发表。目前研究表明,大部分 SUMO 修饰的靶蛋白为转录因子, SUMO 修饰对于基因表达和基因完整性起到重要作用<sup>[1]</sup>; SUMO 修饰既能对转录发挥负性调节作用<sup>[2]</sup>,也能激活转录,其机制可能为对环境刺激的应答<sup>[3]</sup>。虽然 SUMO 修饰在眼科领域的研究才刚刚起步,但已取得一定的进展,并呈现出很好的研究前景,本文综合近年来 SUMO 修饰的研究,对 SUMO 修饰在眼发育及眼部稳态维持中的研究进展做以综述。

## 1 小泛素相关修饰物

**1.1 SUMO 家族概况** 类泛素化主要是指对蛋白质的共价修饰,即 SUMO 修饰 (SUMOylation),是一动态过程。SUMO 是一类广泛存在于真核生物的高度保守的小蛋白家族 (分子量约为 11kD),虽然 SUMO 分子与泛素分子的氨基酸序列同源性只有约 18%,但二者的三维结构却非常相似。在哺乳动物中 SUMO 家族主要有 4 个蛋白亚型: SUMO1, SUMO2, SUMO3 和 SUMO4。家族成员在长度上稍有不同, SUMO1 是由 101 个氨基酸组成的多肽,主要修饰生理状态下的蛋白质; SUMO2 和 SUMO3 分别由 101 个、95 个氨基酸组成, SUMO2 和 SUMO3 彼此有 97% 序列同源,但二者与 SUMO1 相比仅有约 50% 同源<sup>[4]</sup>,主要修饰应激蛋白。SUMO2 和 SUMO3 自身的氨基端具有 SUMO 结合保守序列,能够形成 SUMO 多聚体, SUMO 多聚体在靶蛋白的细胞内定位及协同泛素化降解等方面发挥着重要作用<sup>[5]</sup>。SUMO1, 2, 3 在各种组织中均有表达。SUMO4 仅存在于人和猪中<sup>[6]</sup>,由 95 个氨基酸多肽组成,主要在肾脏和免疫组织 (如淋巴组织、脾) 等中高表达,目前功能不清<sup>[7]</sup>。

**1.2 SUMO 修饰过程及机制** 在正常情况下, SUMO 主要是以非活性前体的形式存在, SUMO 修饰就是 SUMO 共价结合到靶蛋白赖氨酸残基的蛋白质翻译后修饰过程。SUMO 修饰的机制与泛素化相似,是一种蛋白翻译后修

饰,但两者需要的酶系彼此独立。SUMO 蛋白 C 末端的甘氨酸残基,与靶蛋白  $\epsilon$  氨基酸基团中的赖氨酸共价结合。SUMO 修饰过程包括四步:(1)成熟阶段:SUMO 最先是以前体形式存在,然后由 SUMO 特异性蛋白酶 (sentrinspecific proteases, SENPs) 水解其 C 末端序列,切除几个氨基酸,暴露出 C 末端的双 Gly 残基而成熟化;(2)激活阶段:由 Aos1 和 Uba2 构成的异源二聚体活化酶 E1,通过消耗 ATP,与 SUMO 的 C 端 Gly 以非共价键形成腺苷酸化的 SUMO 中间体 (在中间体内 SUMO 与 Uba2 的活性 Cys 残基形成硫酯键而被活化);(3)缀合阶段:活化的 SUMO 分子从活化酶 E1 的 Uba2 亚单位转移到结合酶 E2 的 Ubc9 上,Ubc9 (ubiquitin-conjugating enzyme 9) 的活性位点 Cys93 残基借助硫酯键相连形成 SUMO-Ubc9 (Ubc9 是一种核蛋白,它既可定位于核孔复合物胞浆侧,也可定位于核质侧);(4)连接阶段:SUMO 的 Gly 在连接酶 E3 作用下,与靶蛋白 Lys 残基的  $\epsilon$ -氨基通过异肽键结合。连接酶 E3 的作用是促进 SUMO 与靶蛋白的特异性结合<sup>[8]</sup>。

SUMO 修饰靶蛋白的赖氨酸残基大多位于保守的  $\psi$ KxE 序列中 ( $\psi$  是一类疏水氨基酸残基,K 是赖氨酸,x 是指任意氨基酸,E 是谷氨酸)。值得注意的是,最近一项基于人白血病细胞的蛋白质组学研究表明,半数的 SUMO2 靶蛋白缺乏此保守序列,提示 SUMO2 的靶蛋白识别可能有其独立的机制<sup>[9]</sup>。

**1.3 SUMO 修饰的功能** SUMO 虽然与泛素具有相似的结构 ( $\beta$ -折叠片层缠绕一个  $\alpha$ -螺旋的球状折叠),并保守地存在于所有真核生物中。且和泛素一样,可以与某些蛋白共价连接,进行翻译后修饰。但 SUMO 参与较泛素介导的蛋白质降解过程更为广泛的细胞内代谢过程,如蛋白质与蛋白质之间的相互作用、蛋白与 DNA 之间的相互作用、转录因子的激活,调控靶蛋白在细胞内的分布及三维构象,SUMO 还能和泛素竞争与靶蛋白的共价结合从而升高靶蛋白的稳定性。

通常 SUMO 修饰通过下调目标转录因子与 DNA 的结合,抑制其转录活性<sup>[2]</sup>。但最近研究表明 SUMO 修饰还能激活转录因子升高其转录活性,例如:组氨酸脱氢酶<sup>[10]</sup>。SUMO 修饰还能提高 p53 对于 p21 的转录活性<sup>[11]</sup>,但具体机制尚未阐明。

SUMO1 主要以结合形式存在,而 SUMO2/3 主要以非结合形式存在,蛋白损伤是激活其与高分子量蛋白结合的主要因素,例如:热休克或渗透压改变。此外 SUMO1 和 SUMO2/3 在体内与不同的蛋白结合<sup>[12]</sup>,表明他们的功能不同。Saitoh 等<sup>[12]</sup> 近期报道,一组蛋白被 SUMO2 修饰后激活泛素化,随后被蛋白酶降解,表明 SUMO2/3 结合和泛素蛋白酶系统紧密结合并协同作用。目前 SUMO4 的功能知之甚少,近期研究表明 SUMO4 负性调节 NF- $\kappa$ B 转录活性,并和 I 型糖尿病相关<sup>[7]</sup>。

## 2 SUMO 修饰调控视杆细胞分化

在发育阶段细胞的分化被顺式调节元件和反式调节元件的相互作用调控。要在空间、时间上调节基因表达,转录因子的活性需被精确调控,这通常通过蛋白翻译后修饰实现。蛋白翻译后修饰形式主要包括:磷酸化、乙酰化、泛素化和 SUMO 化。研究发现 SUMO 化是脊椎动物视网膜光感受器的关键调节因素<sup>[11]</sup>。基于实验的可操作性和各层细胞的不同形态,脊椎动物视网膜是研究复杂神经分化非常好的模型。光感受器细胞分两种:视锥细胞和视杆

细胞,视杆细胞在暗光下通过视紫质发挥功能,视锥细胞通过视蛋白在明视下调节色觉<sup>[13]</sup>。这两种光感受器细胞在视囊阶段由多能干细胞分化而来,视锥细胞分化开始于胚胎 12.5d (E12.5) 至 E17.5,视杆细胞分化自 E13 到出生后 10d。多能干细胞向视锥细胞还是视杆细胞分化被多种转录因子调控,其中包括管家基因 Crx<sup>[14]</sup> 和 Otx2<sup>[15]</sup>、光感受器特异性核受体 Nr2e3<sup>[16]</sup> 和基本模序亮氨酸拉链 Nrl<sup>[17]</sup>。其中 Nr2e3 和 Nrl 在视杆细胞中抑制视锥特异性基因的表达,引导多能干细胞向视杆细胞分化。

Onishi 等<sup>[18]</sup> 报道 Nr2e3 的 SUMO 修饰对启动干细胞向视杆细胞分化是必须的。他们观察到在出生后视杆细胞的终末分化阶段,SUMO E3 连接酶 PIAS3 蛋白表达升高,过表达 PIAS3 促进视网膜前体细胞向视杆细胞分化。相反,减少 PIAS3 的表达激活视杆细胞中视锥特异基因的表达,使视杆细胞呈现出与视锥细胞相似的形态。PIAS3 过表达或敲除产生的影响取决于 Nr2e3 的存在,PIAS3 催化 Nr2e3 的 SUMO 修饰。Onishi 等<sup>[18]</sup> 进一步研究表明 PIAS3 介导的 SUMO 修饰 Nr2e3,是体内抑制视锥特异性基因表达所必需的,抑制 Nr2e3 的 SUMO 修饰,同时影响了 Nr2e3 基因突变小鼠视网膜中野生型 Nr2e3 的活性。此外,Chip 分析显示在光感受器细胞中大量视锥和视杆特异性基因被 SUMO 蛋白捕获,但是在非光感受器细胞例如双极细胞和神经节细胞中没有观察到这种现象。Onishi 等研究阐明了 Nr2e3 的双重调节机制,SUMO 修饰为研究多能干细胞向视锥细胞或视杆细胞分化提供了新的线索。同时这些研究也提出许多问题,例如:Nr2e3 是何时、如何被 SUMO 修饰的? 即 Nr2e3 在什么条件下激活其 SUMO 修饰? LaBonne<sup>[19]</sup> 指出 SUMO 修饰如何将 Nr2e3 从视杆特异基因的激活子转换成视锥特异性基因的抑制子尚不清楚。进一步揭示 SUMO 修饰的功能对研究视网膜的发育模式具有重要意义。

在 SUMO 修饰对 Nr2e3 的调控作用被发现后不久,Roger 等<sup>[20]</sup> 发现另一视杆细胞分化基因——Nrl 同样可被 SUMO 修饰。Nrl 在视杆细胞中优先表达,且在视杆细胞的发育中起到“分子开关”的作用<sup>[17]</sup>。Nrl 通过激活 Nr2e3 在激活视杆特异性基因转录的同时抑制视锥特异性基因的表达。作者报道 Nrl 在体外实验和细胞内均可被 SUMO 修饰,Nrl 的 SUMO 修饰位点突变,引起其下游基因 Nr2e3 和视紫质转录活性的下调<sup>[21,22]</sup>。

综上所述,SUMO 修饰通过调节 Nr2e3 和 Nrl 的转录活性直接影响视杆细胞的发育,虽然其调节机制不同。Nr2e3 依赖 PIAS3 的 SUMO 修饰是抑制视锥特异基因表达所必需的,但不影响其 Nr2e3 对视杆特异基因的转录活性。SUMO 修饰升高 Nrl 对视紫质基因的转录活性,但 SUMO 修饰是否影响 Nrl 对视锥特异基因的抑制作用尚不清楚。目前推测 SUMO 修饰的 Nrl 和 Nr2e3 可能存在于同一个增强子复合体中,这个复合体对高表达视杆特异基因是必须的。我们希望随着蛋白质组的研究,越来越多决定视锥、视杆细胞分化的 SUMO 靶蛋白被发现。

## 3 SUMO 修饰激活 p32 Pax-6

Pax-6 是中枢神经系统及眼形态发育的主要转录因子<sup>[23]</sup>,由 Pax 基因编码,Pax-6 蛋白在人、小鼠等脊椎动物中有 96% 的同源性<sup>[24]</sup>。且 Pax-6 的顺式作用元件在河豚、小鼠和人之间在结构和功能上高度保守<sup>[25]</sup>。因为在 DNA 和蛋白水平的高度保守,Pax-6 在眼发育中发挥重要

的作用。Pax-6 基因突变的小鼠发生晶状体和鼻腔缺失<sup>[26]</sup>。人类的 Pax-6 基因突变引起中枢神经系统和眼的严重缺陷, Pax-6 基因的纯合突变在视泡阶段即引起眼发育停止,因此 Pax-6 对正常视泡形成是必须的<sup>[27]</sup>。在角膜发育阶段, Pax-6 基因影响角膜上皮迁移<sup>[28]</sup>。Pax-6 对视杯保持增殖活性和视网膜干细胞保持分化潜能也是必须的<sup>[29]</sup>。另外,异位表达 Pax-6 基因引起果蝇异位复眼形成,在有爪蟾则导致异位晶状体的出现<sup>[30]</sup>。

Pax-6 调控多种眼形态发生相关基因的表达,包括转录因子和结构蛋白, Pax-6 的活性受磷酸化/去磷酸化调控<sup>[31]</sup>。但 Pax-6 是如何执行不同功能的尚不清楚,其中一种推测是 Pax-6 通过不同的蛋白亚基在眼形态发生中发挥多种功能。至少 4 个 Pax-6 亚基在鹌鹑神经视网膜中被发现,根据其分子量被命名为 p48, p46, p43, p32<sup>[32]</sup>。Kim 等<sup>[33]</sup>报道 p32 Pax-6 在胎鼠的视泡和端脑表达,随后他们又发现 p32 Pax-6 在发育中的斑马、鱼和小鼠的无长突细胞表达<sup>[34]</sup>。过表达 p32 Pax-6 在野生型成年小鼠引起小眼球,且呈剂量依赖性<sup>[35]</sup>。

在分子水平,目前 p32 Pax-6 在眼发育中如何发挥功能仍不清楚。Yan 等<sup>[36]</sup>报道 SUMO 修饰对 p32 Pax-6 起到重要的调节作用, p32 Pax-6 的 SUMO 修饰对其与靶基因结合、调控靶基因表达是必须的。在体外实验中单独的 p32 Pax-6 不能与 P3 序列结合,但如果将 p32 Pax-6 与经 Pax-6 抗体处理但未经 SUMO1 抗体处理的核蛋白提取物预先孵育, p32 Pax-6 便能与 P3 序列相结合。体外实验中, SUMO1 修饰的 p32 Pax-6 能够与 P3 序列结合,且 SUMO1 修饰明显增强 p32 Pax-6 的 DNA 结合能力并上调基因表达。SUMO1 蛋白在鼠眼发育的不同阶段表达量不同, E9.5 ~ E11.5 表达最多, E14.5 ~ E19.5 表达量下降,表明 SUMO 修饰可能参与眼组织分化<sup>[36]</sup>。在 E9.5 胎鼠的视泡明确观察到 Pax-6 和 SUMO1 的共定位,在 E11.5 胎鼠的视网膜和晶状体也观察到同样现象<sup>[36]</sup>。Pax-6 与 SUMO 在视泡和晶状体泡阶段高水平的共定位,提示 Pax-6 的 SUMO 修饰可能主要发生在此阶段。推测 SUMO 修饰可能通过三个途径影响 p32 Pax-6 的功能: (1) 作为转录因子, SUMO 修饰可能通过改变 p32 Pax-6 的蛋白构象, 从而影响其 DNA 结合能力。SUMO 修饰增加转录因子的 DNA 结合能力较少见,但相似的作用在 Hsf1 和 Hsf2 已有报道<sup>[37,38]</sup>, 推测 SUMO1 修饰能将 Hsf2 和 Hsf1 从单体非 DNA 结合形式转变为三聚体, 并与 DNA 结合。(2) SUMO1 修饰可能改变 p32 Pax-6 和其他蛋白的相互作用。SUMO 修饰能增加 Pax-6 与配体的结合能力, 提高靶基因的转录活性。(3) SUMO 修饰可能通过抑制泛素途径引起的降解, 升高 p32 Pax-6 的蛋白水平。最近 Tuoc 等<sup>[39]</sup>报道 Trim11 是 TRIM/RBCC 蛋白家族泛素连接酶 E3 的一员, Trim11 与 Pax-6 相互作用, 并通过泛素途径介导 Pax-6 的降解。以往的研究表明, Pax-6 通过 HD 后的 PST 结构域与 Trim 11 相互作用<sup>[40]</sup>, 虽然目前仍不清楚 Pax-6 蛋白的泛素化位点, 但 SUMO 修饰可能与泛素化竞争同一个赖氨酸结合位点。

虽然目前研究表明, 在体外去 SUMO 修饰的 p32 Pax-6 没有 DNA 结合活性, 但仍不能证实在体内去 SUMO 修饰的 p32 Pax-6 与 SUMO 修饰的 p32 Pax-6 调控不同的基因。而且, 因为不同 Pax-6 亚基的功能不同, SUMO 修饰对 p46 和 p48 Pax-6 是否有不同影响值得进一步探讨。

#### 4 SUMO 修饰调控 LEDGF 的功能

以上提到的 SUMO 修饰靶蛋白都是在眼发育中起关键作用的转录因子, SUMO 修饰的研究目前已延伸到转录共激活子。相比转录因子通常与 DNA 在特定序列结合, 转录共激活子则是将转录因子连接到转录基因以激活基因表达<sup>[41]</sup>。近期研究表明, 两个转录共激活子晶状体上皮源性生长因子 (LEDGF) p75 和 p52 能被 SUMO 修饰<sup>[42]</sup>。

LEDGF p75 和 p52 是人 PSIP1 基因选择性剪切的产物<sup>[43]</sup>。两者都是染色质相关蛋白, 主要功能为转录调控、细胞存活和自身免疫。LEDGF/p75 紧密结合于染色质丝, 作为分子伴侣招募转录激活子结合于染色质<sup>[44]</sup>。LEDGF 蛋白是许多细胞的存活因子, 例如: 视网膜色素上皮细胞 (RPE) 培养基中加入 LEDGF/p75 能对抗 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 或 UVB 引起的细胞凋亡<sup>[45]</sup>。在人晶状体上皮细胞过表达 LEDGF/p75, 可减少 TGF- $\beta$  引起的细胞死亡<sup>[45]</sup>, LEDGF 蛋白通过激活应激相关基因的转录, 预防多重应激引起的细胞凋亡。

Bueno 等<sup>[42]</sup>发现 SUMO 修饰下调 LEDGF/p75 对 Hsp27 启动子的转录活性, 但对 LEDGF/p52 没有作用。LEDGF/p52 包括 LEDGF/p75 除 K364 以外的全部三个 SUMO 结合赖氨酸位点, K364 位于整合酶结合结构域, 只存在于 LEDGF/p75。LEDGF/p75 的 K364 暴露于蛋白表面, 因此 SUMO 修饰可能通过改变 LEDGF/p75 与其他转录调节因子的相互作用, 从而影响 LEDGF/p75 的转录活性。SUMO 修饰抑制 LEDGF/p75 转录活性的确切分子机制尚不清楚, 一种推测是 SUMO 修饰能降低 LEDGF/p75 的稳定性, 因为 SUMO 修饰位点突变的 LEDGF 蛋白比野生型有更长的半衰期, 但是因为 LEDGF 蛋白本身在细胞内的高表达, 很难评估其稳定性增加是否影响其活性。突变 SUMO 修饰位点不影响 LEDGF/p75 的细胞分布和染色体结合活性。虽然突变是研究 SUMO 修饰作用的经典方法, 但因为结合位点相同, 突变可能同时也抑制了泛素化和乙酰化, 且 SUMO1 和 SUMO3 结合于 LEDGF/p75 的同一赖氨酸位点, 因此很难分辨观察到的转录抑制是由哪种 SUMO 蛋白引起的。

#### 5 氧化应激下 SUMO 修饰对 Prdx6 的调控

Prdx6 属于抗氧化蛋白超家族, 该家族在原核和真核生物中广泛存在。该家族编码的蛋白能清除内源性和外源性的活性氧 (ROS), 起到保护细胞抵抗压力的作用<sup>[46]</sup>, 通过调控细胞内 ROS 的水平, 参与细胞内信号通路<sup>[47]</sup>。研究表明, Prdx6 表达水平和活性的下降可导致氧化应激引起的细胞损伤加重<sup>[48]</sup>。

Chhunchha 等<sup>[49]</sup>研究表明, 氧化应激引起人晶状体上皮细胞中 SUMO1 表达的显著升高和 Prdx6 表达的明显下降, 在氧化应激条件激活 Prdx6 的 SUMO 修饰且 SUMO1 修饰下调 Prdx6 的表达。在晶状体上皮细胞中过表达 SUMO1 下调 Prdx6 及其反式作用因子 Sp1 的表达和活性, 且抵抗氧化应激损伤的能力下降。表明在晶状体上皮细胞中活性氧激活异常 SUMO 修饰通路, 通过下调 Prdx6 的表达水平和转录活性影响 Prdx6 活性。这一发现为阻断 Prdx6 活性下降激活的有害氧化信号通路提供了基础。

#### 6 展望

随着越来越多的底物被发现, 目前 SUMO 修饰成为重

要的蛋白翻译后修饰形式,对其底物发挥不同的功能。在眼科研究中,SUMO修饰通过调节Nr2e3和Nrl的功能,影响视杆细胞的分化。SUMO修饰通常通过同一个复合体或同一个信号通路发挥作用。Nr2e3和Nrl相互作用,共同启动视网膜干细胞向视杆细胞分化。在启动视杆细胞分化时,SUMO修饰对Nr2e3不是必须的,但对Nrl是必须的,因此Nr2e3和Nrl的SUMO化和去SUMO化的动态平衡,决定了细胞是向视杆或是视锥细胞分化。SUMO修饰在晶状体的研究也很有前景,近期研究表明SUMO修饰上调p32 Pax-6的DNA结合和转录活性,与p32 Pax-6在晶状体发生中的作用密切相关。因p32 Pax-6的下游基因与Pax-6其他亚基不同,所以探讨SUMO修饰与p32 Pax-6独有功能的关系非常有意义。全长的Pax-6既是转录抑制子也是转录激活子,动态SUMO修饰过程是否在Pax-6的双向调控作用中起作用尚不清楚。我们预测,除了视网膜研究,SUMO修饰在晶状体发育、胚胎诱导、细胞分化和再生中也将成为热点领域。SUMO修饰和眼部疾病的关系也很有意义,近年研究表明细胞内总体SUMO修饰在氧化应激和乙醇处理后增加<sup>[50]</sup>。应激诱发的SUMO修饰在眼科疾病是否发挥作用,在视网膜变性或非先天性白内障患者中LEDGF的SUMO修饰水平是否发生变化,仍有待进一步研究。综上所述,SUMO修饰在眼科及眼部疾病中的研究才刚刚起步,并有广泛前景。

#### 参考文献

- 1 Nacerddine K, Lehembre F, Bhaumik M, et al. The SUMO pathway is essential for nuclear integrity and chromosome segregation in mice. *Dev Cell* 2005;9(6):769-779
- 2 Gill G. Something about SUMO inhibits transcription. *Curr Opin Genet Dev* 2005;15(5):536-541
- 3 Tempe D, Piechaczyk M, Bossis G. SUMO under stress. *Biochem Soc Trans* 2008;36(Pt5):874-878
- 4 Vertegaal AC, Ogg SC, Jafray E, et al. A proteomic study of SUMO-2 target proteins. *J Biol Chem* 2004;279(32):33791-33798
- 5 Ulrich HD. The fast-growing business of sumo chains. *Cell* 2008;32(3):301-305
- 6 Lee JY, Park Y, Kim SJ, et al. Molecular cloning and expression analysis of the pig small ubiquitin-like modifier(sumo) gene family. *Int J Immunogenet* 2009;36(1):59-64
- 7 Guo D, Li M, Zhang Y, et al. A functional variant of SUMO4, a new I kappa B alpha modifier, is associated with type 1 diabetes. *Nat Genet* 2004;36(8):837-841
- 8 Johnson ES. Protein modification by SUMO. *Annu Rev Biochem* 2004;73:355-382
- 9 Blomster HA, Hietakangas V, Wu J, et al. Novel proteomics strategy brings insight into the prevalence of SUMO-2 target sites. *Mol Cell Proteomics* 2009;8(6):1382-1390
- 10 David G, Neptune MA, DePinho RA. SUMO-1 modification of histone deacetylase 1 (HDAC1) modulates its biological activities. *J Biol Chem* 2002;277(26):23658-23663
- 11 Muller S, Berger M, Lehembre F, et al. c-Jun and p53 activity is modulated by SUMO-1 modification. *J Biol Chem* 2000;275(18):13321-13329
- 12 Saitoh H, Hinchey J. Functional heterogeneity of small ubiquitin-related protein modifiers SUMO-1 versus SUMO-2/3. *J Biol Chem* 2000;275(9):6252-6258
- 13 Kochendoerfer GG, Lin SW, Sakmar TP, et al. How color visual pigments are tuned. *Trends Biochem Sci* 1999;24(8):300-305
- 14 Chen S, Wang QL, Nie Z, et al. Crx, a novel Otx-like paired homeodomain protein, binds to and transactivates photoreceptor

- cell-specific genes. *Neuron* 1997;19(5):1017-1030
- 15 Nishida A, Furukawa A, Koike C, et al. Otx2 homeobox gene controls retinal photoreceptor cell fate and pineal gland development. *Nat Neurosci* 2003;6(12):1255-1263
- 16 Haider NB, Jacobson SG, Cideciyan AV, et al. Mutation of a nuclear receptor gene, NR2E3, causes enhanced S cone syndrome, a disorder of retinal cell fate. *Nat Genet* 2000;24(2):127-131
- 17 Mears AJ, Kondo M, Swain PK, et al. Nrl is required for rod photoreceptor development. *Nat Genet* 2001;29():447-452
- 18 Onishi A, Peng GH, Hsu C, et al. Pias3-dependent SUMOylation directs rod photoreceptor development. *Neuron* 2009;61(2):234-246
- 19 LaBonne C. SUMO weighs in on a photoreceptor finish. *Dev Cell* 2009;16(2):165-166
- 20 Roger JE, Nellissery J, Kim DS, et al. Sumoylation of bZIP Transcription Factor NRL Modulates Target Gene expression during photoreceptor differentiation. *J Biol Chem* 2010;285(33):25637-25644
- 21 Rehemtulla A, Warwar R, Kumar R, et al. The basic motif-leucine zipper transcription factor Nrl can positively regulate rhodopsin gene expression. *Proc Natl Acad Sci* 1996;93(1):191-195
- 22 Wilson DS, Guenther B, Desplan C, et al. High resolution crystal structure of a paired (Pax) class cooperative homeodomain dimer on DNA. *Cell* 1995;82(5):709-719
- 23 Strachan T, Read AP. PAX genes. *Curr Opin Genet Dev* 1994;4(3):427-438
- 24 Quiring R, Walldorf U, Kloter U, et al. Homology of the eyeless gene of Drosophila to the Small eye gene in mice and Aniridia in humans. *Science* 1994;265(5173):785-789
- 25 Hogan BL, Horsburgh G, Cohen J, et al. Small eyes (Sey): a homozygous lethal mutation on chromosome 2 which affects the differentiation of both lens and nasal placodes in the mouse. *J Embryol Exp Morphol* 1986;97:95-110
- 26 Glaser T, Jepeal L, Edwards JG, et al. PAX6 gene dosage effect in a family with congenital cataracts, aniridia, anophthalmia and central nervous system defects. *Nat Genet* 1994;7(4):463-471
- 27 Grindley JC, Davidson DR, Hill RE. The role of Pax-6 in eye and nasal development. *Development* 1995;121(5):1433-1442
- 28 Collinson JM, Chanas SA, Hill RE, et al. Corneal development, limbal stem cell function, and corneal epithelial cell migration in the Pax6(+/-) mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(4):1101-1108
- 29 Marquardt T, Ashery-Padan R, Andrejewski N, et al. Pax6 is required for the multipotent state of retinal progenitor cells. *Cell* 2001;105(1):43-55
- 30 Altmann CR, Chow RL, Lang RA, et al. Lens induction by Pax-6 in *Xenopus laevis*. *Dev Biol* 1997;185(1):119-123
- 31 Yan Q, Liu WB, Qin J, et al. Protein phosphatase-1 modulates the function of Pax-6, a transcription factor controlling brain and eye development. *J Biol Chem* 2007;282(19):13954-13965
- 32 Glaser T, Walton DS, Maas RL. Genomic structure, evolutionary conservation and aniridia mutations in the human PAX6 gene. *Nat Genet* 1992;2(3):232-239
- 33 Kim J, Lauderdale JD. Analysis of Pax6 expression using a BAC transgene reveals the presence of a paired-less isoform of Pax6 in the eye and olfactory bulb. *Dev Biol* 2006;292(2):486-505
- 34 Mishra R, Gorlov IP, Chao LY, et al. PAX6, paired domain influences sequence recognition by the homeodomain. *J Biol Chem* 2002;277(51):49488-49494
- 35 Favor J, Peters H, Hermann T, et al. Molecular characterization of Pax6(2Neu) through Pax6(10Neu): an extension of the Pax6 allelic series and the identification of two possible hypomorph alleles in the mouse *Mus musculus*. *Genetics* 2001;159(4):1689-1700
- 36 Yan Q, Gong L, Deng M, et al. SUMOylation activates the transcriptional activity of p32 Pax-6, an important transcription factor for

eye and brain development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107(49):21034-21039

37 Goodson ML, Hong Y, Rogers R, *et al.* Sumo-1 modification regulates the DNA binding activity of heat shock transcription factor 2, a promyelocytic leukemia nuclear body associated transcription factor. *J Biol Chem* 2001;276(21):18513-18518

38 Hong Y, Rogers R, Matunis MJ, *et al.* Regulation of heat shock transcription factor 1 by stress-induced SUMO-1 modification. *J Biol Chem* 2001;276(43):40263-40267

39 Tuoc TC, Stoykova A. Trim11 modulates the function of neurogenic transcription factor Pax6 through ubiquitin-proteasome system. *Genes Dev* 2008;22(14):1972-1986

40 Cooper ST, Hanson IM. A screen for proteins that interact with PAX6; C-terminal mutations disrupt interaction with HOMER3, DNCL1 and TRIM11. *BMC Genet* 2005;6:43-52

41 Naar AM, Lemon BD, Tjian R. Transcriptional coactivator complexes. *Annu Rev Biochem* 2001;70:475-501

42 Bueno MT, Garcia-Rivera JA, Kugelman JR, *et al.* SUMOylation of the lens epithelium-derived growth factor/p75 attenuates its transcriptional activity on the heat shock protein 27 promoter. *J Mol Biol* 2010;399(2):221-239

43 Ge H, Si Y, Roeder RG. Isolation of cDNAs encoding novel transcription coactivators p52 and p75 reveals an alternate regulatory mechanism of transcriptional activation. *EMBO J* 1998;17(22):6723-6729

44 Llano M, Vanegas M, Hutchins N, *et al.* Identification and characterization of the chromatin-binding domains of the HIV-1 integrase interactor LEDGF/p75. *J Mol Biol* 2006;360(4):760-773

45 Matsui H, Lin LR, Singh DP, *et al.* Lens epithelium-derived growth factor: increased survival and decreased DNA breakage of human RPE cells induced by oxidative stress. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(12):2935-2941

46 Chowdhury I, Fisher AB, Christofidou-Solomidou M, *et al.* Keratinocyte growth factor and glucocorticoid induction of human peroxiredoxin 6 gene expression occur by independent mechanisms that are synergistic. *Antioxid Redox Signal* 2014;20(3):391-402

47 Chhunchha B, Fatma N, Bhargavan B, *et al.* Specificity protein, Sp1-mediated increased expression of Prdx6 as a curcumin-induced antioxidant defense in lens epithelial cells against oxidative stress. *Cell Death Dis* 2011;2:e234

48 Fisher AB. Peroxiredoxin 6: a bifunctional enzyme with glutathione peroxidase and phospholipase A<sub>2</sub> activities. *Antioxid Redox Signal* 2011;15(3):831-844

49 Chhunchha B, Fatma N, Kubo E, *et al.* Aberrant sumoylation signaling evoked by reactive oxygen species impairs protective function of Prdx6 by destabilization and repression of its transcription. *FEBS J* 2014;281(15):3357-3381

50 Zhou W, Ryan JJ, Zhou H. Global analyses of sumoylated proteins in *Saccharomyces cerevisiae*. Induction of protein sumoylation by cellular stresses. *J Biol Chem* 2004;279(31):32262-32268

## 美国《生物医学检索系统》(PubMed) 2014年收录的中国眼科期刊及篇数

美国《生物医学检索系统》(PubMed)2014年收录中国期刊总数130种,其中大陆109种,台湾15种,香港6种,总计入库25986篇。收录中国眼科期刊3种,包括 *International Journal of Ophthalmology* 入库198篇,《中华眼科杂志》入库145篇及 *Eye Science* 入库47篇。

摘编自 中国高校科技期刊研究会网站