

## 项目公示信息

成果名称：蛋白质 SUMO 修饰调控疾病的发病机制研究

完成单位：陕西师范大学、上海交通大学

完成人：齐以涛、吴宏梅、陈徐、苏琦、凌兴、任祥、李丹青、赵洋、程金科、左勇

成果简介：该项目利用小鼠成肌细胞和卫星干细胞模型发现 SENP2 通过去除 MEF2A 的 SUMO 修饰，调控 myostatin 的转录，证实了 SENP2 调控 myostatin 的表达并抑制肌生成。这一研究发现了 myostatin 的 SUMO 修饰在骨骼肌发育中的重要作用，为骨骼肌生成的调控提供了新的机制，并为阐明肿瘤恶病质的形成及治疗提供了理论基础。该研究还发现 ERG 显著促进急性髓系白血病（AML）细胞的增殖，抑制 AML 细胞的分化。同时发现 SUMO2 和 SENP2 协同调控 ERG 的 SUMO 修饰，ERG 的 SUMO 修饰抑制其促进肿瘤的作用。上述结果阐明了 ERG 的 SUMO 修饰在 AML 的发展中起关键作用，为 AML 的临床治疗提供强有力的实验依据。该项目还发现 SUMO 修饰参与神经系统疾病发生，磷脂酶 PLC  $\beta$  4 的 SUMO 修饰通过调控神经元细胞质和内质网的钙稳态影响小鼠神经发生，SMN 蛋白的 SUMO 修饰降低其稳定性引起脊髓性肌萎缩症发生。该研究发现 SENP2 敲除小鼠出现共济失调和自发性癫痫，并全部在出生 6-8 周内猝死。遥测心电图发现小鼠在心脏停搏和死亡之前有严重的房室阻

滞和心动过缓。进一步研究发现 SENP2 敲除可引起钾离子通道蛋白 Kv7.2/Kv7.3 的过度 SUMO 修饰,降低 M 电流,引起癫痫猝死。该研究还构建了 SENP2 在神经元或心肌细胞内的特异性敲除小鼠模型,结果发现心肌细胞内 SENP2 的敲除没有明显表型,而神经细胞内 SENP2 的敲除则导致癫痫和猝死,进一步证实了 SENP2 在神经系统中的关键作用。该项目发现了诸多底物蛋白质的 SUMO 修饰在肿瘤恶病质、AML 和神经系统疾病发病中的作用机制,为此类疾病治疗药物的开发和治疗方案的选择奠定了基础。

完成人合作关系情况汇总表

序号	合作方式	合作关系人及排名	合作时间	合作成果名称	证明材料(代表论著、知识产权、项目、协议等)
1	论文	陈徐,程金科,吴宏梅,齐以涛	2016.8-2021.8	SENP2-PLC $\beta$ 4 signaling regulates neurogenesis through the maintenance of calcium homeostasis	论文 1
2	论文	陈徐,任祥,苏琦,吴宏梅,齐以涛	2016.9-2021.9	The SUMO-specific protease SENP2 plays an essential role in the regulation of Kv7.2 and Kv7.3 potassium channels	论文 2
3	论文	陈徐,李丹青,凌兴,任祥,赵洋,苏琦,吴宏梅,齐以涛	2016.10-2021.10	Hyper-SUMOylation of SMN induced by SENP2 deficiency decreases its stability and leads to	论文 3

				spinal muscular atrophy-like pathology	
4	论文	陈徐, 吴宏梅, 齐以涛	2016.3-2021.3	Hyper-SUMOylation of ERG is essential for the progression of acute myeloid leukemia	论文 4
5	论文	齐以涛, 左勇, 程金科	2008.12 - 2013.12	SUMO-specific protease 2 is essential for myostatin expression and myogenesis	论文 5
6	论文	陈徐, 吴宏梅, 齐以涛	2018.4-2021.4	The function of SUMOylation and its crucial roles in the development of neurological diseases	论文 6
7	论文	陈徐, 吴宏梅, 齐以涛	2017.11 - 2020.11	The important roles of protein SUMOylation in the occurrence and development of leukemia and clinical implications	论文 7
8	论文	吴宏梅, 陈徐, 程金科, 齐以涛		SUMOylation and Potassium Channels: Links to Epilepsy and Sudden Death	论文 8

### 主要论文专著目录（限 8 条）

序号	论文专著名称	刊名	第一完成单位（全称）	作者（填全），英文翻译	年卷页码 （xx年xx卷xx页）	发表时间 （某年某月）	通讯作者（中文，按照文中标注的，无标注的不填）	第一作者（中文）
1	SENP2-PLC $\beta$ 4 signaling regulates neurogenesis through the maintenance of calcium homeostasis	<i>Cell death and differentiation</i>	陕西师范大学	Xu Chen（陈徐），Yuanyuan Qin（秦媛媛），Yuhong Zhang（张玉红），Xinyi Yang（杨欣怡），Zhengcao Xing（邢正操），Yajie Shen（申雅洁），Jinke Cheng（程金科），Edward T. H. Yeh, Hongmei Wu（吴宏梅），Yitao Qi（齐以涛）	2022， 29， 337- 350	2021年8月	Edward T. H. Yeh, 吴宏梅， 齐以涛	陈徐

2	The SUMO-specific protease SENP2 plays an essential role in the regulation of Kv7.2 and Kv7.3 potassium channels	Journal of biological chemistry	陕西师范大学	Xu Chen (陈徐), Yuhong Zhang (张玉红), Xiang Ren (任祥), Qi Su (苏琦), Yan Liu (刘燕), Xing Dang (党兴), Yuanyuan Qin (秦媛媛), Xinyi Yang (杨欣怡), Zhengcao Xing (邢正操), Yajie Shen (申雅洁), Yaya Wang (王亚亚), Zhantao Bai (白占涛), Edward T. H. Yeh, Hongmei Wu (吴宏梅), Yitao Qi (齐以涛)	2021, 297, 1011-83 (1-14)	2021年9月	吴宏梅, 齐以涛	陈徐
3	Hyper-SUMOylation of SMN induced by SENP2 deficiency decreases its stability and leads to spinal muscular atrophy-like pathology	Journal of molecular medicine	陕西师范大学	Yuhong Zhang (张玉红), Xu Chen (陈徐), Qiqi Wang (王琪琦), Congcong Du (杜聪聪), Wenbin Lu (陆文彬), Hong Yuan (袁宏), Zhenzhen Zhang (张真真), Danqing Li (李丹青), Xing Ling (凌兴), Xiang Ren (任祥), Yang Zhao (赵洋), Qi Su (苏琦), Zhengcao Xing (邢正操), Yuanyuan Qin (秦媛媛), Xinyi Yang (杨欣怡), Yajie Shen (申雅洁), Hongmei Wu (吴宏梅), Yitao Qi (齐以涛)	2021, 99, 1797-1813	2021年10月	吴宏梅, 齐以涛	张玉红, 陈徐, 王琪琦

4	Hyper-SUMOylation of ERG is essential for the progression of acute myeloid leukemia	Frontiers in molecular biosciences	陕西师范大学	Xu Chen (陈徐), Yuanyuan Qin (秦媛媛), Zhenzhen Zhang (张真真), Zhengcao Xing (邢正操), Qiqi Wang (王琪琦), Wenbin Lu (陆文彬), Hong Yuan (袁宏), Congcong Du (杜聪聪), Xinyi Yang (杨欣怡), Yajie Shen (申雅洁), Biying Zhao (赵碧莹), Huanjie Shao (邵焕杰), Xiaotong Wang (王晓通), Hongmei Wu (吴宏梅), Yitao Qi (齐以涛)	2021, 8, 6 5228 4 (1-15)	2021年3月	吴宏梅, 齐以涛	陈徐, 秦媛媛, 张真真
5	SUMO-specific protease 2 is essential for myostatin expression and myogenesis	Journal of biological chemistry	上海交通大学	Yitao Qi (齐以涛), Yong Zuo (左勇), Edward T.H. Yeh, Jinke Cheng (程金科)	2014, 289, 328 8-3293	2013年12月	程金科	齐以涛, 左勇
6	The function of SUMOylation and its crucial roles in the development of neurological diseases	FASEB journal	陕西师范大学	Xu Chen (陈徐), Yuhong Zhang (张玉红), Qiqi Wang (王琪琦), Yuanyuan Qin (秦媛媛), Xinyi Yang (杨欣怡), Zhengcao Xing (邢正操), Yajie Shen (申雅洁), Hongmei Wu (吴宏梅), Yitao Qi (齐以涛)	2021, 35, e215 10 (1-17)	2021年4月	吴宏梅, 齐以涛	陈徐, 张玉红, 王琪琦

7	The important roles of protein SUMOylation in the occurrence and development of leukemia and clinical implications	Journal of cellular physiology	陕西师范大学	Biying Zhao (赵碧莹), Zhenzhen Zhang (张真真), Xu Chen (陈徐), Yajie Shen (申雅洁), Yuanyuan Qin (秦媛媛), Xinyi Yang (杨欣怡), Zhengcao Xing (邢正操), Shanshan Zhang (张姗姗), Xiaojun Long (龙小君), Yuhong Zhang (张玉红), Siming An (安思铭), Hongmei Wu (吴宏梅), Yitao Qi (齐以涛)	2021, 365, 346-3480	2020年11月	吴宏梅, 齐以涛	赵碧莹, 张真真, 陈徐
8	SUMOylation and Potassium Channels: Links to Epilepsy and Sudden Death	Advances in Protein Chemistry and Structural Biology	陕西师范大学	Hongmei Wu (吴宏梅), Xu Chen (陈徐), Jinke Cheng (程金科), Yitao Qi (齐以涛)	2016, 103, 295-321	2015年12月	齐以涛	吴宏梅