

·综述·

DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2019.03.01

蛋白质 UFM 化修饰

张睿^{1),2)}, 陈亚兰^{1)*}, 屠俊^{1)*}⁽¹⁾上海市肿瘤微环境与炎症重点实验室, 上海交通大学医学院基础医学院生物化学与分子细胞生物学系, 上海 200025;⁽²⁾上海交通大学医学院 2015 级临床医学八年制, 上海 200025)

摘要 泛素折叠修饰因子 1 (ubiquitin-fold modifier 1, UFM1) 是类泛素蛋白 (ubiquitin-like modifier, UBL) 家族的一员, 存在于几乎所有的真核细胞中。UFM1 对底物的修饰过程与泛素相似, 即依次通过 UBA5、UFC1 和 UFL1 催化, 共价接合在底物的赖氨酸残基上。而 UFSP 则负责切割 UFM1 的 C 端使之成熟, 以及去除底物的 UFM1 修饰。UFM 化修饰参与了内质网应激介导的细胞凋亡过程, 对其具体作用机制的阐明需要鉴定到 UFM1 的修饰底物, 但目前已经鉴定到 UFM1 的底物很少。大量研究尚聚焦于 UFM 修饰酶上。通过对 UFM 修饰酶和少量修饰底物的研究发现, UFM 化修饰参与非酒精性肝病、细胞生成障碍性贫血、髋关节发育不良和神经系统疾病等的发生, 以及乳腺癌细胞的增殖与转移和寄生虫的生长发育。本文将对 UFM 化修饰相关酶和修饰底物进行综述, 总结 UFM 化修饰的生物学功能和在疾病发生发展中的作用。

关键词 泛素折叠修饰因子 1; UFM 化修饰; 内质网应激

中图分类号 Q7

Protein UFMylation

ZHANG Rui^{1),2)}, CHEN Ya-Lan^{1)*}, TU Jun^{1)*}⁽¹⁾Shanghai Key Laboratory for Tumor Microenvironment and Inflammation, Department of Biochemistry and Molecular Biology, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China; ⁽²⁾Grade 2015 Clinical Medicine (8-year program),

School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China)

Abstract Ubiquitin-fold modifier 1 (UFM1) is a member of the ubiquitin-like modifier (UBL) family and exists in almost all eukaryotic cells. UFM1 shares similar modification processes with ubiquitin. UFM1 is cleaved by UFSP at the C-terminal for maturation and then catalyzed by UBA5, UFC1 and UFL1 successively to finally conjugate to specific lysine residue on the substrates covalently. UFSP is also responsible for deconjugating UFM1 from its substrates. The UFM1 modification is involved in the endoplasmic reticulum (ER) stress-mediated apoptosis, and the explanation to the detailed mechanism of this process requires the identification of UFM1 substrates. However, only a few UFM1 conjugated proteins have been identified so far, and most studies still focused on modification enzymes. It is reported that ufmylation participates in non-alcoholic steatohepatitis, hematopoietic anemia, hip dysplasia, neural system diseases, proliferation and metastasis of breast cancer cells, and the growth and metabolism of parasites. This review summarizes all enzymes and reported substrates of ufmylation, and discusses the biological functions of ufmylation in the development and progression of related diseases.

Key words ubiquitin-fold modifier 1 (UFM1); UFMylation; endoplasmic reticulum stress (ERS)

收稿日期: 2018-07-17; 修回日期: 2018-09-03; 接受日期: 2018-09-06

国家自然科学基金项目 (No.31600664, 81700701) 和中央高校基本科研业务费专项资金资助

* 通讯作者 Tel: 021-63846590-778026; E-mail: tujun@sjtu.edu.cn; chenyl@sjtu.edu.cn

Received: July 17, 2018; Revised: September 3, 2018; Accepted: September 6, 2018

Supported by National Natural Science Foundation of China (No.31600664, 81700701) and Fundamental Research Funds for Central Universities

* Corresponding author Tel: 021-63846590-778026; E-mail: tujun@sjtu.edu.cn; chenyl@sjtu.edu.cn

蛋白质翻译后修饰是一种能够快速应答细胞内外环境变化的调控方式。除了常见的甲基化、乙酰化和磷酸化修饰等小分子化学修饰外,泛素和类泛素(ubiquitin-like proteins, UBLs)等小分子量蛋白质修饰也日益得到重视^[1]。2004 年,Kumatsu 等在 HEK293 细胞中首先发现泛素折叠修饰因子 1(ubiquitin-fold modifier 1, UFM1)^[2]。沈琼娜等^[3]于 2014 年总结了 UFM1 的结构、修饰级联反应和与内质网应激的关系。Wei 等^[4]于 2016 年进一步总结了已鉴定的 UFM(ubiquitin-fold modifier)化修饰的底物,并重点阐述 UFM 化修饰对肿瘤发生发展的作用。近些年来,UFM 化修饰的机制和功能又出现新的进展。本文将对 UFM 化修饰的机制和功能进行系统总结,重点介绍 UFM 化修饰的相关酶、修饰底物、修饰的生物学功能以及在疾病发生发展中的作用。

1 泛素折叠修饰因子 1 的修饰系统

1.1 UFM 化修饰的重要组分

UFM 化修饰过程中重要的组分包括 UFM1、类泛素修饰蛋白活化酶 5(ubiquitin-like modifier-activating enzyme 5, UBA5)、泛素折叠修饰因子接合酶 1(UFM1-conjugating enzyme 1, UFC1)、泛素折叠修饰因子连接酶 1(UFM1-specific ligase 1, UFL1)和

泛素折叠修饰因子特异性蛋白酶(UFM1-specific protease, UFSP)^[1]。它们共同参与 UFM 化级联反应中对底物的修饰或去修饰作用。

1.1.1 UFM1 人(*Homo sapiens*)UFM1 由 85 个氨基酸残基组成,定位于细胞核和细胞质^[2]。尽管人的 UFM1 氨基酸序列与其泛素只有 16% 相似,但完全折叠的人 UFM1 的三级结构与其泛素的三级结构极为相似^[2]。泛素和其他众多的 UBL 的 C 端是 2 个甘氨酸残基,而成熟的 UFM1 的 C 端是缬氨酸和甘氨酸残基。UFM1 在人的细胞中以前体形式存在,由 UFSP1 和 UFSP2 切除其前体 C 端的丝氨酸与半胱氨酸,暴露出保守的甘氨酸残基,从而转变为成熟的 UFM1^[5]。UFM1 存在于多细胞生物中,而酵母菌中不存在^[2, 6],提示它在多细胞生命体中扮演重要角色。UFM1 在内分泌组织、骨髓与免疫系统、肺、胰腺、肝胆等组织内均表达高,在脂肪与软组织中低表达;其 mRNA 在内分泌组织和卵巢内表达相对较高,胰腺中最低^[7]。UFM1 的基因进化与物种进化呈正相关。尽管在不同物种中,UFM1 的直系同源物的氨基酸序列存在一定差异,但其 C 端均含有高度保守的 IPRDRVG 序列,而这段序列正是接合在底物上的,这提示 UFM1 的修饰行为在物种间存在一致性(Table 1)。

Table 1 Amino acid sequence of UFM1 in different species *

Species	Amino acid sequence of UFM1
<i>Homo sapiens</i>	M..... IPRDRV GSC
<i>Mus musculus</i>	M..... IPRDRV GSC
<i>Rattus norvegicus</i>	M..... IPRDRV GSC
<i>Bos taurus</i>	M..... IPRDRV GH
<i>Caenorhabditis elegans</i>	M..... LIPRDRV GH
<i>Arabidopsis thaliana</i>	M..... LIPRDRV GAVFMDP

* C-terminal amino acid sequences of proteins coded by human *UFM1* gene and its orthologues are shown above. The bold sequence (IPRDRVG) stands for the conserved amino acid sequence in UFM1, while the apostrophe represents the omitted sequence in the protein

1.1.2 类泛素修饰蛋白活化酶 5(UBA5) UBA5 是目前发现的 UFM 化修饰过程的唯一 E1,催化 UFM1 的激活反应,人 UBA5 由 404 个氨基酸残基组成^[2]。2008 年,Zheng 等的研究表明,过表达的 UBA5 主要定位于细胞质中,而同时过表达 SUMO2 时则主要定位于细胞核^[8]。但 SUMO2 存在时,内源性 UBA5 是否与之共定位于核内仍有待验证。经典的泛素激活酶 E1 由 2 个伪对称的腺苷酰化结构域组成:非活性腺苷酰化结构域(IAD)内含有第 1 和第 2 催化胱氨酸半结构域(FCCH 和 SCCH),活性

腺苷酰化结构域内插有 1 个 CYS 结构域、其 C 端有 1 个泛素折叠结构域(UFD)^[9]。然而,人 UBA5 仅含有 1 个结构域便足以激活 UFM1,并将其经转硫酯反应转至 E2,具有催化活性的半胱氨酸位于第 250 位^[2, 10];人 UBA5 的 C 端具有螺旋性的 23 个氨基酸残基足以与 E2 进行转硫酯反应,故 UBA5 无 UFD^[11]。因此,UBA5 相比其他 UBA 家族蛋白质更小。UBA5 在激活 UFM1 时需要形成反式同源二聚体,即一个 UBA5 的 N 端结合 UFM1,并促进 UFM1 与另一个 UBA5 的第 250 位半胱氨酸结合而活化。

此外,这种反式作用也有利于 UFM1 结合 ATP^[12, 13]。Zheng 等的研究表明,UBA5 在体内外能够结合 SUMO2^[8],但是否能有效参与 SUMO2 的整个修饰过程目前仍无证据。人 UBA5 在内分泌组织、胰腺、胃肠、睾丸中高表达,在皮肤、脂肪与软组织中低表达;其 mRNA 在内分泌组织中表达相对最高,胰腺中相对最少;在细胞内主要表达于胞液,此外还有囊泡^[7]。

1.1.3 泛素折叠修饰因子接合酶 1(UFC1) UFC1 是目前发现的 UFM 化修饰的唯一 E2,人的 UFC1 由 167 个氨基酸残基组成^[2]。虽然人的 UFC1 缺乏与其他 E2 同源的外显子,但它拥有一个 E2 酶通用的催化核心结构域^[2]。这个催化核心结构域相对保守,是由第 116 位半胱氨酸及其两侧的 10 个氨基酸残基组成的环状结构^[14]。一旦 UFC1 与 UBA5 的 UFD 结合,被激活的 UFM1 可通过转硫酯反应结合 UFC1 的 116 位半胱氨酸^[15]。除脑、肌肉、皮肤、软组织表达较低外,UFC1 在人体各种组织中均为表达中等;其 mRNA 在女性性腺组织高表达,胰腺低表达;细胞内主要表达于核散斑(nuclear speckles),也表达于胞液^[7]。

1.1.4 泛素折叠修饰因子连接酶 1(UFL1) 人 UFL1 由 794 个氨基酸残基组成,主要定位于内质网和胞液^[7],是 UFM 化级联反应催化酶 E3。它有一个跨膜结构域和一个核定位序列,切除跨膜结构域后的 UFL1 可发挥作用^[16]。UFL1 的 N 端在不同物

种中高度保守,并对 UFM1 自 UFC1 转移和结合靶蛋白很重要^[16]。UFL1 没有如 E6-AP 羧基端的同源结构域(homologous to E6-AP C-terminus, HECT)、U-box 等 E3 连接酶典型而保守的结构域。经典的 HECT 型 E3 连接酶 E6AP 在 N 端半胱氨酸位点发生转硫醇反应;然而,UFL1 缺少这样的半胱氨酸位点^[16]。因此,UFL1 被认为是含有环指结构域的 E3,能够招募 UFM1 的靶蛋白质和结合活化 UFM1 的 UFC1。UFL1 蛋白广泛表达于人体的肺、肝、肠、前列腺、心肌和乳腺等组织中,但表达水平不高,少见或不表达于脑、脾、骨髓和骨骼肌组织;其 mRNA 高表达于甲状腺、甲状旁腺和前列腺组织,并广泛表达于其他所有组织^[7]。

1.1.5 泛素折叠修饰因子特异性蛋白酶(UFSP) UFM1 前体 C 端的加工和 UFM1 与靶蛋白质的解离都是由 UFSP 催化的^[5]。人有 2 种 UFSP,即 UFSP1 和 UFSP2。人 UFSP1 由 142 个氨基酸残基组成,UFSP2 由 469 个氨基酸残基组成。UFSP2 因其 N 端存在较长的结构域而与 UFSP1 有所区别,该结构域在结合过程中对识别特定底物有重要作用^[5]。UFSP2 在几乎所有多细胞生命体中表达,而 UFSP1 尚未在植物和线虫细胞中发现,并且表达量往往低于 UFSP2^[5]。UFSP1 广泛表达于多种人的细胞和组织,特别是垂体、骨髓和肠道细胞中有显着的高表达;UFSP2 广泛表达于多种细胞和组织,但罕见于脂肪组织^[7]。

Table 2 Amino acid sequence of UFSP1 and UFSP2*

Protein	Amino acid sequence of the protein
UFSP1	MGDKPP GFRGRSDWIGCV EASLCLAHFGGPGQRLCHVPRGVGLHGELERLYSHFAGGGGPVMVGGDADARSKALLGVCVGSGETEAYVLVLDPHYWGTPKSPSELQAAGWVGWQEVSAAFDPNSFY NLCL TLSSQQQQRRLD
UFSP2	MVISEMSDILFRIRGGDLDAFLATPNEIFLKKALKHVLSDLTSLSSNALVFRICHSSVYIWPSSDINTIPGELTDASACKNILRFIQFEPEEDIKRFMRKKDKKLSMDMHQIVNIDLMLEMTSLAAVTPIHERESGGHHYVNMTPVDAVISVAPEETWGKVRKLLVDAIHNQLTDMEEKCLKYMKGTSIVVPEPLHFLPGKKNLVTISYPSGIPDQQLQAYRKELHDLFNLPHDRPYFKRSNAYHFPDEPYKDG YIRNPHTYLNPPNMETGMIYVVQGIYGYHHYMQDRIDDNGWGCAYRSLQTCISWFKHQGYTERSIPTHREIQQALVDA GDKP ATFVGSRWIGSIEVQLVLNQLIGITSKILFVSQSGEIASQGRELANHFQSEGTPVMIGGGVL AHTILGVAWNEITGQIKFLILDPHYTGAEDLQVILEKGWCGWKGPDFWNKDAYY NLCL PQRPNMI

* N-terminal amino acid sequences of UFSP2 (*Homo sapiens*) differs from that of UFSP1 (*Homo sapiens*), while the bold region (GDKP...YNLCL) stands for the similar sequence of the two proteins, sharing identities (37%) and positives (51%) (blast through ProteinBlast (NCBI))

1.2 UFM 化修饰与去修饰的过程

在人的细胞中,UFSP1 或 UFSP2 切割 UFM1 前体,暴露其 C 端保守的缬氨酸和甘氨酸^[5];然后,UBA5 先激活成熟形式的 UFM1,即令 UFM1 腺苷酰化,并使之非共价结合此 UBA5;接着,UFM1 其 C 端的甘氨酸通过高能硫酯键与另一 UBA5 第 250 位半胱氨酸结合,形成二元复合物^[13];随后,UFC1 结合

至 UBA5,而被激活的 UFM1 则通过转硫酯反应与 UFC1 的第 116 位半胱氨酸形成硫酯键^[8];UFL1 通过 N 端区域募集 UFC1 和 UFM1 的靶蛋白,辅助 UFM1 结合靶蛋白质,并与靶蛋白质的赖氨酸形成异肽键^[16]。经 UFM1 修饰的蛋白质可以通过 UFSP1 或 UFSP2 对异肽键的切割使 UFM1 解离^[5](Fig.1)。

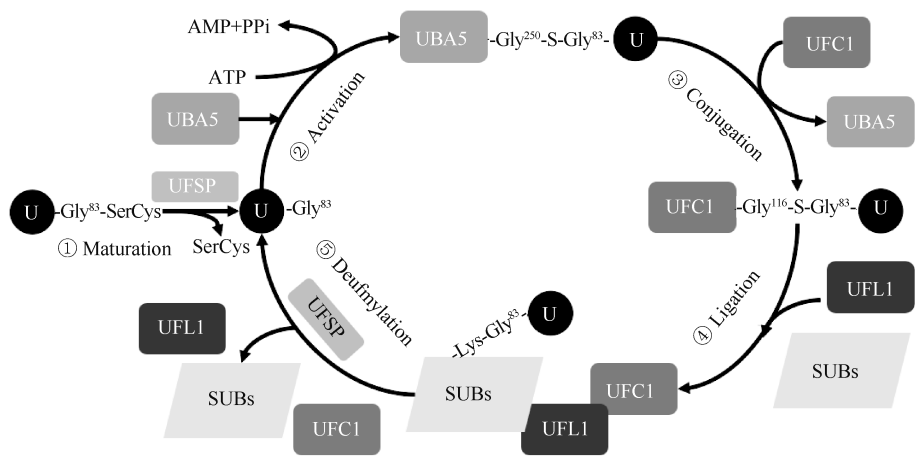


Fig.1 UFMylation cascade Pro-UFM1 cleaved by UFSP exposes its C-terminal conserved Gly residue. The mature UFM1 is activated by UBA5 at the expense of ATP hydrolysis, forming a high energy thioester bond with Cys²⁵⁰ of UBA5. UFC1 then binds to UBA5, and the activated UFM1 is transferred to UFC1, forming a similar thioester linkage with Cys¹¹⁶ in UFC1. Finally, when UFL1 brings a substrate (SUBs) and UFC1-activated UFM1 together, UFM1 is then conjugated to its substrate. For the reverse process, UFSP cleaves UFM1 chains from the substrate. S: sulfur atom; U: UFM1

2 泛素折叠修饰因子 1 的底物及 UFM 化修饰的作用

免疫印迹实验表明,UFM1 有大量修饰底物,但绝大多数尚未被鉴定明确。在此,本文总结了所有已报导有 UFM1 修饰位点及作用的底物,分别是 UFM1 结合蛋白 1 (UFM1-binding protein 1,

UFBP1)、激活信号共整合因子 1 (activating signal cointegrator 1, ASC1) 和杜氏利什曼原虫线粒体三功能蛋白 (Leishmania donovani mitochondrial trifunction protein, LdMTP), 以及 C53/LZAP (leucine zipper-containing alternative reading frame-binding protein) 和杜氏利什曼原虫 40S 核糖体蛋白 SA 等,仅将了解 UFM 化修饰后功能的底物列于表 3 (Table 3)。

Table 3 Typical physiological substrates, modification sites and function of UFMylation

Substrate	Modification sites	Biochemical function after UFMylation	Physiological and pathological function after UFMylation
UFBP1	Lys267	Cofactor of ufmylation of ASC1 ^[2] ; Inhibit expression of downstream genes of NF-κB ^[17]	Maintain or promote erythropoiesis and hematopoiesis ^[18]
ASC1	Lys324, Lys325, Lys334, Lys367	Promote estrogen signaling pathway transduction; promote expression of downstream genes of ERα ^[19, 20]	Maintain erythropoiesis and cell proliferation; activate carcinogenesis ^[19, 20]
LdMTP	Unknown	Maintain fatty acid β oxidation ^[19, 21, 22]	Guarantee growth of <i>Leishmania donovani</i> amastigote ^[19, 21, 22]
Ld40SRPSA	Unknown	Stabilize ribosome 40S subunit structure ^[9]	Unknown
LZAP/C53	Unknown	Inhibit the downstream pathway of NF-κB ^[17, 22, 23]	Inhibit tumor cell growth and metastasis ^[23, 24]

2.1 UFM 化修饰级联反应抑制内质网应激介导的细胞凋亡

2.1.1 UFM 修饰相关酶抑制内质网应激介导的细胞凋亡 UFM 化修饰级联反应能够抑制内质网应激介导的细胞凋亡,其机制是通过辅助内质网内分子伴侣,如 BiP 等的正确合成和通过修饰相关底物以维持内质网稳态来抑制未折叠蛋白质反应

(unfolded protein response, UPR)^[18, 25-27]。一般认为,细胞的 UFM 化修饰相关酶及 UFM1 的底物的结构或功能缺陷,将通过内质网应激和 UPR 等反应导致细胞分化、增殖异常并最终凋亡,临床上表现为相关疾病^[27-33]。早期研究表明,缺血性心肌损伤的小鼠体内和 2 型糖尿病动物模型的胰岛内,UFM1 的表达与内质

网应激反应呈正相关^[28, 31, 33],应用 shRNA 沉默 UFM1 的 mRNA 能够显著降低细胞对衣霉素处理的耐受,更迅速地出现内质网应激、UPR 和细胞凋亡等反应。最近,人们发现 UFM1 表达水平升高是由内质网应激诱导的,并且能在小鼠胰岛 B 细胞系 INS-1E 内抵抗内质网应激诱导的凋亡^[34]。内质网应激能够促进肿瘤细胞的 UFM 化修饰相关酶,特别是 E3 连接酶的表达,而敲低 *Ufm1* 基因则导致未折叠蛋白质反应的激活^[26]。敲低 *Ufm1* 的小鼠巨噬细胞中 BiP 和 CHOP 蛋白表达增高,而这两者是未折叠蛋白质反应的标志,提示此类小鼠巨噬细胞凋亡增加,这是胰岛素抗性和异常脂质代谢的结果;相反,过表达 UFM1 的小鼠巨噬细胞有抑制细胞凋亡的现象^[25]。

在鼠胚胎内,敲除 *Uba5* 基因会导致红系祖细胞的凋亡^[16, 35]。而在敲除 *UBA5* 基因的秀丽隐线虫 (*Caenorhabditis elegans*) 中,凋亡事件仅在雌雄同体发育期发生^[28]。这提示,UBA5 在不同物种生长发育的不同阶段,其作用是相似的,即抑制细胞凋亡。但 UFM 化修饰缺陷的鼠胰岛 B 细胞^[34]和红系祖细胞^[35]凋亡的原因并非是增高的内质网应激,是增高的细胞内其他应激反应导致的结果^[28]。

UFL1 对内质网内分子伴侣 BiP 的正确合成有重要作用。经他莫昔芬诱导敲除 *Ufl1* 的小鼠胰腺细胞内 BiP 水平显著下降,并发生细胞凋亡和胰蛋白酶的激活^[36]。这与上文提到的 UFM 化修饰缺陷小鼠巨噬细胞 BiP 的高表达^[25]不符,提示 UFM 化修饰在小鼠巨噬细胞和胰腺细胞中的作用可能存在差异,从而导致这两类细胞对 UFM 化修饰缺陷的不同反应。

UFM1 系统中的多种成分在红系细胞生长和分化中发挥重要作用。小鼠 UBA5 缺陷会阻断骨髓祖细胞发育成为巨核祖细胞和红系祖细胞,*Uba5* 基因缺陷小鼠可因缺乏原始巨核细胞和红细胞而发生严重贫血,最终导致死胎^[32]。小鼠 UFL1 缺失会抑制血细胞成熟,造成严重的贫血或全血细胞减少症,导致内质网应激和骨髓细胞的未折叠蛋白质反应,阻止自噬性降解,使线粒体质量和活性氧含量增加,导致 DNA 损伤反应,最终造成细胞死亡^[27]。UFBP1 缺失引起的内质网应激和未折叠蛋白质反应会导致造血干细胞和造血祖细胞的死亡,并抑制红细胞转录因子 GATA-1 和 KLF-1 的表达,阻止红细胞分化^[18]。此外,*Ufm1* 基因作为 *vWF* 基因的邻近基因,可能与缺血性心血管病有关^[31, 33]。因此,UFM1 系

统在多个阶段影响红系细胞的增殖和分化,任何一个成分的缺陷即能造成严重的细胞生成障碍性贫血,导致细胞和个体的死亡。

UFM1 系统的缺陷与 Beukes 家族的髋骨发育缺陷有关。Beighton 等^[37]报道的荷兰裔南非家系的 8 代人,共有 55 人患有髋关节发育不良 (Beukes hip joint dysplasia, BHD),表现为股骨头发育不良导致的髋关节退行性关节炎。其家族谱提示,该病为常染色体显性遗传病,且具有一定的不外显性,即有的非患病者的后代患有此病^[38],全基因组筛选表明,该病的致病基因位于染色体 4q35 一段 11 Mb 的基因座内^[37]。Watson 等通过 Sanger 法测序对该基因座进行系统序列分析,发现 *UFSP2* 基因的 c.T868C 突变,此突变使 *UFSP2* 第 290 位的酪氨酸被组氨酸替代。突变型 *UFSP2* (*UFSP2* BHD) 存在切割 UFM1 前体的功能缺陷,但不具有显性负效应^[39]。4q35 内未见其他已确定的与骨发育不良有关的基因,目前也无其他 BHD 家系的报道,对相关 DNA 序列的全外显子分析表明,未见其他致病基因与突变 *UFSP2* 存在连锁不平衡的情况。综合这些事实作者认为, BHD 是 *UFSP2* 突变导致的^[39]。UFM1 级联反应的缺陷导致的内质网应激诱发细胞凋亡,进而影响成骨细胞、成软骨细胞的分化作用^[28-30]。在 Di Rocco 等^[40]于 2018 年报道的一例意大利脊椎骨骺干骺端发育不良家系中存在 *UFSP2* 基因的突变——c.A1227C。这导致 *UFSP2* 蛋白第 426 位天冬氨酸被丙氨酸替换。患者表现为胎儿期发育正常,出生后身材矮小、关节痛、步态异常、膝或踝的外翻或内翻,但不伴有关节过度松弛、异常钙化和骨外表现等临床表现,且骨骺发育不良首先累及下肢,随后蔓延至髋关节、腕关节和椎骨。D426 的突变可能通过抑制 *UFSP2* 的 C294、D418 和 H420 构成的反应中心的活性,导致 *UFSP2* 对 UFM1 的剪切功能抑制,进而引起骨发育不良^[29, 40]。这同样提示 UFM 化修饰在生长发育中的重要作用。

2.1.2 UFM 修饰靶蛋白质抑制内质网应激诱导的细胞凋亡 UFM1 的靶蛋白质 UFBP1、C53 与 UFM 化的 UFL1 主要定位在内质网腔内,形成蛋白质复合体,参与未折叠蛋白质反应和调控内质网应激诱导的细胞凋亡^[27, 34]。UFM1 通过修饰这些底物,影响其下游分子的稳定性及在内质网的定位,进而维持细胞和机体稳态,平衡能量代谢,从而促进生长和繁殖^[28]。

UFBP1 是第 1 个被鉴定出的 UFM1 的底物,主

要定位于内质网^[16]。在内质网定位的 UFBP1 能招募 UFSP2,使之与 UFL1 和 C53 相互作用,以形成一个大型蛋白质复合体^[17]。*Ufbp1* 基因的过度表达会导致滑面内质网的增生与核周聚集^[26]。敲低小鼠胰岛 B 细胞 *Ufbp1* 基因可增强内质网应激与未折叠蛋白质反应的激活^[26],进而启动细胞自噬。定位于内质网的 UFBP1 对于细胞内的 UFM1 定位和分区化极为重要。这种定位不依赖于 UFBP1 的 UFM 化修饰,提示二者间的非共价结合介导了其内质网内的共定位;同时,*Ufm1*、*Ufl1* 和 *Ufbp1* 基因沉默后内质网应激介导的细胞凋亡增强,而对非内质网应激介导的细胞凋亡几乎无影响。此外,尽管在内质网应激时小鼠内源性 UFM1 和 UFBP1 均表达增加,但 UFM1-UFBP1 的结合率显著降低,这提示 UFM1 与 UFBP1 的正常结合对内质网稳态极为重要^[26]。

UFBP1 不仅是 UFM1 的底物,经 UFM1 修饰的 UFBP1 也是 UFM 化修饰的辅助因子。UFM 化的 UFBP1 可以作为 UFL1 的配体促进核受体共刺激分子 ASC1 的 UFM 化,此过程对雌激素受体信号通路的信号转导,以及乳腺癌的发生发展十分重要。敲低 *Ufbp1* 基因会抑制 ASC1 的 UFM 化,通过点突变 (K268R) 去除 UFBP1 的 UFM 化修饰也会抑制 ASC1 的 UFM 化修饰^[2, 41]。经 UFM1 修饰的 UFBP1 通过作用于去磷酸化 IRE1 α 的细胞质激酶结构域,稳定 IRE1 α 结构并延长其寿命,进而抑制未折叠蛋白质反应,而 IRE1 α 在此过程中无 UFM 化修饰,提示其并非 UFM1 的底物^[27]。

此外,UFBP1 能够直接或间接地促进 HEK293T 细胞中的溶质载体家族 25 成员 6 (solute carrier family 25 member 6, SLC25A6 or ANT3)、核孔蛋白 160 (nucleoporin 160, NUP160) 和剪接因子 3b 亚单位 1 (splicing factor 3b subunit 1, SF3B1) 等多种蛋白质的泛素化和降解^[42]。Zhu 等证明,UFBP1 通过与 ANT3 及其泛素化 E3 连接酶 Itchy Homologue 形成三聚体,来发挥这种促泛素化作用^[42]。虽然 UFBP1 的促泛素化作用和其他生物学功能是否还需要通过其他细胞组分的辅助尚不得知,但作为连接 UFM 化修饰与泛素化修饰的重要桥梁,UFBP1 的功能学研究是值得开展的。

2.2 UFM 化修饰与肿瘤

UFM 化修饰系统与肿瘤的关系密不可分。对 Cancer Genome Atlas (TCGA) 数据分析发现,肺鳞癌、肺腺癌、浸润型乳腺癌、卵巢浆液性囊腺癌、子宫内膜样癌、食管癌、肝细胞癌、膀胱尿路上皮癌和肉

瘤中,至少 1 个 UFM 修饰系统 (UBA5、UFC1 和 UFL1) 的基因,在超过 3% 的病例中拷贝数量增加,而 UFSP2 则在多种肿瘤中缺失^[4]。化学蛋白质组学研究发现,具有半胱氨酸反应性的共价配体 DKM2-93 能通过共价修饰抑制 UBA5 活性,从而抑制胰腺癌细胞生长^[20]。因此,UFM 化修饰过程可能有助于肿瘤发生。

UFM1 系统的底物对肿瘤发生发展具有不同影响。ASC1 是雌激素受体 α (estrogen receptor alpha, ER α)、C53、雄激素受体和甲状腺激素受体等核受体的转录共刺激分子^[19]。人 ASC1 的 200~300 位肽段能够与 UFBP1 相互作用,300~400 位肽段介导与 UFL1 的相互作用^[41],而位于 171~187 位的 C4 型锌指结构域则介导与 UFSP2 和结合配体的核受体之间复杂的相互作用^[21]。ASC1 是 UFM1 的底物之一,且修饰位点至少有 4 个:K324、K325、K334 和 K367^[41]。ASC1 被认为是一种肿瘤抑制因子,因为它能激活 p53、诱导凋亡并抑制 NF- κ B 信号通路转导^[41]。然而,ASC1 的多 UFM 化促进了乳腺癌的发展。且经 UFM 化修饰的 UFBP1 可以作为 UFL1 的配体促进该过程^[41]。多 UFM 化的 ASC1 作为支架蛋白质将 p300、SRC1 和更多 ASC1 招募至 ER α 靶基因的启动子,促进雌激素受体信号通路的信号转导,进而导致细胞的过度增殖和肿瘤的形成^[41]。在 ER α 阳性的乳腺癌细胞中,当雌激素缺失时,结合在 ASC1 上的 UFSP2 能很快去除 ASC1 的 UFM 化修饰;当雌激素存在时,ER α 二聚体将结合在 ASC1 上的 UFSP2 解离出来,使 ASC1 的多 UFM 化可以进行^[41]。

此外,UFL1 和 UFBP1 都能抑制 NF- κ B 信号通路转导^[22],且在经人参皂苷 Rg3 处理的 MDA-MB-231 乳腺癌细胞中,UFL1 的磷酸化水平有明显提高^[43],提示 UFL1 的磷酸化可能通过抑制 ASC1 的 UFM 化修饰阻碍 NF- κ B 信号通路转导,进而抑制乳腺癌的发生发展。在人骨肉瘤 U2OS 细胞中,敲低 *UFBP1* 会抑制细胞增殖与浸润^[22],至于 UFM 化修饰是否参与此过程尚不清楚。

2.3 UFM 化修饰与抗寄生虫感染

杜氏利什曼原虫 (*Leishmania donovani*, Ld) 是由白蛉传播、寄生于人体巨噬细胞内的寄生虫,常引起全身性症状,其无鞭毛体能够引起黑热病。线粒体三功能蛋白 (MTP) 是催化杜氏利什曼虫体脂肪酸 β 氧化中脂酰 CoA 的加水、再脱氢和硫解过程的重要酶复合体。杜氏利什曼原虫由前鞭毛体向无鞭

毛体分化的过程中,主要的能量来源于氧化葡萄糖转变为氧化脂肪酸放能。杜氏利什曼原虫拥有完整的 UFM 化修饰级联反应相关成分,并通过 UFM1 修饰线粒体三功能蛋白促进 β 氧化^[44]。敲除 *UFM1* 基因会引起线粒体三功能蛋白不能发生 UFM 化修饰,导致杜氏利什曼原虫无法进行脂肪酸 β 氧化,进而抑制无鞭毛体的生长发育,以及在巨噬细胞吞噬泡中的存活^[44]。但 *UFM1* 基因的敲除对前鞭毛体的影响不明显,这是由于前鞭毛体的主要能量来源为氧化葡萄糖^[44]。敲除 *UFM1* 基因的无鞭毛体中辅酶 A (coenzyme A, CoA) 的合成减少^[44],导致无鞭毛体的存活降低;同时进行的线粒体三功能蛋白活性测试表明,其活性在 *UFM1* 基因敲除的虫体中显著降低,从而验证了杜氏利什曼原虫线粒体三功能蛋白的 UFM1 化可以促进 CoA 合成^[44]。

杜氏利什曼原虫的 UFM1 前体必须先移除 C 端的 17 个氨基酸残基(人只有 2 个),暴露甘氨酸残基后,才能与底物结合发挥作用^[45],而这一步需要 UFSP 的催化。*UFSP* 基因的敲除会引起 UFM 化修饰下调,并抑制无鞭毛体生长发育,在回补了野生型 *UFSP* 后其生长恢复。敲除 *UFSP* 基因的杜氏利什曼原虫在巨噬细胞中存活率也有显著下降,并与感染时间呈负相关^[46],从而证实 *UFSP* 对于杜氏利什曼原虫的 UFM1 修饰是不可或缺的。此外, Gannavaram 等还验证了两性霉素 B 对 *UFSP* 具有明显的抑制作用^[46]。

由此可见,UFM1 可以通过修饰线粒体三功能蛋白,参与脂肪酸 β 氧化,促进 CoA 合成,进而维持无鞭毛体的生长发育。这提示,*UFM1* 基因敲除的杜氏利什曼原虫可以作为疫苗使用。敲除 *UFSP* 基因的杜氏利什曼原虫会在感染巨噬细胞后死亡,提示 *UFSP* 缺陷的寄生虫作为减毒活疫苗的可行性;而两性霉素 B 对 *UFSP* 的抑制作用也提示,其将会作为新的治疗药物,杀灭已感染的杜氏利什曼原虫。*UFM1* 的修饰研究提供了新的药物或寄生虫疫苗的思路,但仍需要在进一步的研究中证实。

2.4 UFM 化修饰与神经系统疾病

绝大多数 UFM1 级联反应成员和靶蛋白质是内质网腔内的蛋白质复合体,参与 UPR 和内质网应激介导细胞凋亡^[27, 34]。某些神经系统疾病的发生和发展与 UFM 化修饰和内质网应激有关。Colin 等^[47]通过研究来自 4 个互不相关家族中 *UBA5* 基因双等位突变患者,报导了 UFM 化修饰参与的一种常染色体隐性遗传的早发严重神经系统功能异常,

表现为患儿小头畸形、智力低下,部分患儿还表现出癫痫样症状。

在测定其突变 *UBA5* 将 UFM1 转运给 *UFC1* 的活性实验中,*A371T* 和 *D389Y* 蛋白活性轻微下降,*M57V*、*V260M*、*A371T* 有明显的活性下降,*K324Nfs* * (因移码突变产生截短蛋白质,fs 表示末尾若干氨基酸残基,* 表示切除,此病例中是切除末尾 14 个氨基酸残基)、*Q302* *、*G168E* 无活性^[47]。神经系统功能异常的严重程度与 *UBA5* 的活性有关,因基因突变导致的 *UBA5* 蛋白功能缺陷越大,神经系统功能异常越明显和早发。Duan 等^[48]的研究中,存在一个截短突变的 *UBA5* 活性显著下降的患儿中出现痉挛和耐药性癫痫,但仅存在 *UBA5* 错义突变(*c.G778A*、*c.G1165T*、*c.A169G*、*c.G503A*)的患儿,因为有更轻微的 *UBA5* 活性下降,只表现进展性的智力下降与运动功能障碍而无癫痫发作(Table 4)。

另外,*UBA5* 基因敲除还可引起果蝇和秀丽隐线虫的运动功能障碍、寿命缩短和神经肌肉接头功能异常。*UBA5* 基因敲除组秀丽隐线虫的运动性与用胆碱能受体激动剂左旋咪唑处理的野生型秀丽隐线虫有类似的惊厥样表现,提示突变的 UFM1 级联反应元件的功能异常,能够导致神经肌肉接头处乙酰胆碱的浓度显著升高^[48],但外推至变异蛋白质对哺乳动物脑高级功能的影响尚待验证。

此外,与人野生型成纤维细胞相比,*UBA5* 基因突变的成纤维细胞有增大的内质网结构,而 *UBA5*、*UFM1* 化 *UBA5* 的含量分别有 50% 和 60% 的下降;*UFC1*、*UFM1* 的含量反而上升,这可能是细胞为升高 UFM1 与野生型 *UBA5* 结合率而进行的代偿,并提示 UFM 化修饰通路在 *UBA5* 突变的成纤维细胞中存在缺陷。

UFM1 和 *UFC1* 基因的突变也能够导致胎儿和新生儿中枢神经系统发育不良和功能障碍。Nahorski 等^[49]报导了 *UFM1* 的 *R81C* 突变和 *UFC1* 的 *T106I*、*R23Q* 突变,均能造成 UFM 化修饰级联反应元件的活性下降,导致 UFM1 与 *UBA5*、*UFC1* 和 *UFL1* 的结合、转移功能抑制,进而引起中枢神经系统疾病。但在其采用的患者成淋巴细胞样本中并未观察到由 *UFM1* 的 *R81C* 突变引起的内质网应激或细胞凋亡。Hamilton 等^[50]对 16 例患有髓鞘形成缺陷伴基底神经节和小脑萎缩的具有罗马背景的患者基因组进行 Sanger 法测序,发现 *UFM1* 基因启动子第 273 位至第 271 位 T、C、A 的缺失(*c.-273_-271delTCA*)是导致其发病的唯一原因,启动子突变

导致 UFM1 在患者神经细胞中的表达水平显著下降。然而,不仅引起神经系统功能障碍的机制尚不清楚,这种 *UFM1* 基因启动子缺陷也仅在 SY-5Y 和 U373 细胞系中才会引起 UFM1 表达水平改变,而在 HeLa 和 HOG-F2 细胞系中表达水平无明显改变^[50]。

Table 4 The Functional activity changes of mutant UBA5 ^[47, 51]

UBA5 activity	Mutants
Slightly attenuated	A371T; R389Y
Obviously attenuated	M57V; V260M; A371T
No detectable activity	K324Nfs * ; Q302 * ; G168E; T53F

2.5 UFM 化修饰与肝病

如前所述,UFM1 级联反应与内质网稳态有关,其中 UFM1、UBA5、UFC1、UFL1、UFSP 等的表达水平与细胞的代谢水平密切相关^[33, 52],内质网功能活跃的分泌细胞,如胰腺细胞和肝细胞等,上述蛋白质通常有更高水平的表达。肝作为人体中重要的代谢器官,其细胞中的 UFM1 级联反应相关分子的表达水平能够在一定程度上反映脏器的生理、病理状态。人们利用小鼠模型和离体肝组织模型,对肝病中 UFM 化修饰的调控机制进行了初步的研究。肝病组织中除蛋白质的 UFM 化修饰与泛素化修饰水平明显下降外,类泛素蛋白 FAT10 (human leukocyte antigen F-associated transcript 10)介导的蛋白酶体降解途径也受阻,可能的原因是上述 3 种修饰导致细胞内免疫蛋白酶体 (immunoproteasome) 积累,从而引起 26S 蛋白酶体水平下降,进而导致蛋白质降解受阻,异常蛋白质积累与聚合形成 Mallory-Denk 小体 (MDB),促进肝细胞病变,并最终引发非酒精性肝病 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、肝硬化和肝癌^[53]。

Liu 等发现,UFM 化修饰元件在 2,4,6-三甲基-二乙基-1,4-去氢-3,5-吡啶二甲酸酯 (diethyl-1,4-dehydro- 2,4,6-trimethyl-3,5-pyridine dicarboxylate, DDC)再喂食小鼠的肝和酒精肝 (alcoholic hepatitis, AH)、非酒精性肝病 (NASH) 患者的肝中均表达下调;在肝硬化患者的肝细胞中,除 UFM 化修饰相关蛋白质表达下调外,还观察到蛋白质质量控制的失调^[54]。生物信息学研究表明,几乎所有的 UFM 化修饰相关分子的启动子均存在 CpG 岛,提示 CpG 岛的甲基化可能是酒精肝和 NASH 患者肝中 UFM 化修饰相关蛋白质表达下降的原因^[53]。在酒精肝和 NASH 活检组织中发现的形成 MDB 的细胞中,参与 UFM 化修饰的基因启动子存在广泛的甲基化,而

综上所述,UFM 化修饰对神经系统发育及功能稳态极为重要,针对 UFM1 及 UFM 化修饰相关酶的靶向药物,可作为未来对疾病诊疗的研究方向。例如,用 *UBA5* 基因芯片靶定患有早发的难治的癫痫或运动功能障碍并伴发严重智力障碍的个体,能够扩大临床诊断范围并指导临床处置和基因诊断^[48]。

UFM 化修饰相关基因的转录也受到明显抑制,且 NASH 患者的 UFM1、UFC1 和 UFSP1 的启动子甲基化水平又明显高于酒精肝患者,提示启动子甲基化可以是进展性的。肝病患者的肝细胞中发现有 DNA 甲基转移酶 DNMT1 和 DNMT3B 的 mRNA 水平有显着上调,提示 DNMT1 和 DNMT3B 共同参与上述表观遗传修饰,导致 NASH 和酒精肝活检组织中 UFM 化修饰的下调^[53]。

Liu 等在同一研究中指出:甜菜碱作为甲基受体,不仅能够显着抑制 DDC 再喂食小鼠 UFM 化修饰的下调,而且能够抑制 MDB 形成^[53],但机制不明确。此项研究阐述了 UFM 化修饰通路在遗传学水平的异常进而引起器官病变的机制,并为开发以甜菜碱为基础的肝硬化治疗药物提供了理论基础。

3 问题与展望

UFM 化修饰元件及 UFM1 的底物普遍存在于除酵母菌外的绝大多数真核细胞中,提示其在维持多细胞真核细胞稳态中发挥着重要作用 (Fig. 2)。本课题组多年来一直从事类泛素化修饰的功能蛋白质组学研究,建立新的研究系统并揭示类泛素修饰在生理和病理中的功能^[55,56]。最近,我们在肝癌细胞中利用 Ni-NTA 富集了全细胞中的 UFM 化修饰蛋白质,鉴定到了 325 个细胞内发生 UFM 化修饰的肽段。分析发现,这些修饰肽段对应的蛋白质仅有少量定位在内质网中,还有大量蛋白质定位在细胞核和细胞中的蛋白质复合体中,参与分子结合和细胞代谢过程,其中若干蛋白质的修饰得到了免疫沉淀-免疫印迹的进一步验证。这表明,以往的研究只揭示了 UFM 化修饰的功能的冰山一角,更多其他的作用有待进一步挖掘。

上述 UFM 化修饰肽段中,仅发现 2 条磷酸化修饰和 1 条赖氨酸乙酰化修饰肽段。尽管在样品制备

时未加入磷酸化酶抑制剂或去乙酰化酶抑制剂,但是我们在细胞裂解和蛋白质富集过程中一直使用含高浓度盐酸胍或尿素的强变性缓冲液,这能够很大程度抑制此类蛋白酶。因此,UFM 化修饰与磷酸化、乙酰化修饰并未表现出明显的相互关联。至于 UFM 化修饰是否会促进泛素化修饰或其他类泛素化修饰、是否会与其共同竞争修饰位点,有待进一步实验验证。

目前鉴定获得的 UFM1 的底物很少,难以阐明 UFM 化修饰在各种生命活动中的作用机制,因此,大量新的底物还有待发掘。此外,UFM 修饰底物的主要定位在哪里? 富集的信号通路和生物学功能是什么?

在不同刺激条件下修饰底物和修饰丰度有何改变? 修饰位点附近蛋白质序列是否具有保守性? UFM 化修饰与其他蛋白质翻译后修饰的关系如何? 这些问题的阐明能够增加人们对 UFM 化修饰的认识。而这些问题都迫切需要借助于日益发展的蛋白质组学技术来解决。值得注意的是,成熟的 UFM1 的 C 端为 RVG,可使用胰酶酶解后剩下 VG 氨基酸残基,便于通过质谱鉴定底物的修饰位点。

通过对 UFM 化修饰相关酶和靶蛋白质的广泛深入的研究,UFM1 参与的生理病理过程和调控机制将得到进一步的阐明,从而为肿瘤和代谢等相关疾病的检测和治疗提供参考。

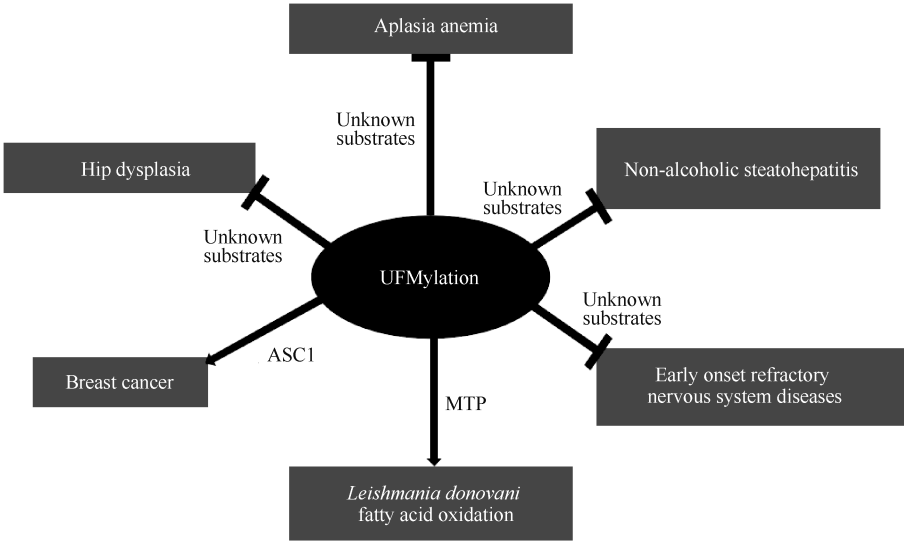


Fig.2 UFMylation and diseases UFMylation participates in multiple diseases through specific or unknown substrates

致谢 本研究由国家自然科学基金项目 (No. 31600664, 81700701)、中央高校基本科研业务费专项资金提供经济支持。在此,所有作者对实验室成员林冬妮、邓智中、马晓凡等在综述写作中出色完成的文献纳入、线索整理和文章写作与修改等工作表达真诚的谢意。

参考文献 (References)

[1] Daniel J, Liebau E. The ufm1 cascade [J]. Cells, 2014, **3**(2): 627-638

[2] Komatsu M, Chiba T, Tatsumi K, et al. A novel protein-conjugating system for Ufm1, a ubiquitin-fold modifier [J]. EMBO J, 2004, **23**(9): 1977-1986

[3] 沈琼娜, 胡小磊, 陈凤玲. 泛素折叠修饰因子 1 作用的研究进展 [J]. 医学综述 (Shen QN, Hu XL, Chen FL. Research advance in the effect of ubiquitin fold modifier 1 [J]. Med Recapitulate), 2014, **20**(19): 3501-3503

[4] Wei Y, Xu X. UFMylation: A unique & fashionable modification for life [J]. Genomics Proteomics Bioinformatics, 2016, **14**(3): 140-146

[5] Kang SH, Kim GR, Seong M, et al. Two novel ubiquitin-fold

modifier 1 (Ufm1)-specific proteases, UfSP1 and UfSP2 [J]. J Biol Chem, 2007, **282**(8): 5256-5262

[6] Grau-Bove X, Sebe-Pedros A, Ruiz-Trillo I. The eukaryotic ancestor had a complex ubiquitin signaling system of archaean origin [J]. Mol Biol Evol, 2015, **32**(3): 726-739

[7] Uhlen M, Fagerberg L, Hallstrom BM, et al. Proteomics. Tissue-based map of the human proteome [J]. Science, 2015, **347**(6220): 1260419

[8] Zheng M, Gu X, Zheng D, et al. UBE1DC1, an ubiquitin-activating enzyme, activates two different ubiquitin-like proteins [J]. J Cell Biochem, 2008, **104**(6): 2324-2334

[9] Schulman BA, Harper JW. Ubiquitin-like protein activation by E1 enzymes: the apex for downstream signalling pathways [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2009, **10**(5): 319-331

[10] Bacik JP, Walker JR, Ali M, et al. Crystal structure of the human ubiquitin-activating enzyme 5 (UBA5) bound to ATP: mechanistic insights into a minimalistic E1 enzyme [J]. J Biol Chem, 2010, **285**(26): 20273-20280

[11] Xie S. Characterization, crystallization and preliminary X-ray crystallographic analysis of the Uba5 fragment necessary for high-efficiency activation of Ufm1 [J]. Acta Crystallogr F Struct Biol Commun, 2014, **70**(Pt 6): 765-768

[12] Mashahreh B, Hassouna F, Soudah N, et al. Trans-binding of UFM1 to UBA5 stimulates UBA5 homodimerization and ATP binding [J]. FASEB J, 2018, **32**(5): 2794-2802

[13] Oweis W, Padala P, Hassouna F, et al. Trans-binding

- mechanism of ubiquitin-like protein activation revealed by a UBA5-UFM1 complex [J]. *Cell Rep*, 2016, **16** (12): 3113-3120
- [14] Liu G, Forouhar F, Eletsky A, *et al.* NMR and X-RAY structures of human E2-like ubiquitin-fold modifier conjugating enzyme 1 (UFC1) reveal structural and functional conservation in the metazoan UFM1-UBA5-UFC1 ubiquitination pathway [J]. *J Struct Funct Genomics*, 2009, **10**(2): 127-136
- [15] Mizushima T, Tatsumi K, Ozaki Y, *et al.* Crystal structure of Ufc1, the Ufm1-conjugating enzyme [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, **362**(4): 1079-1084
- [16] Tatsumi K, Sou YS, Tada N, *et al.* A novel type of E3 ligase for the Ufm1 conjugation system [J]. *J Biol Chem*, 2010, **285**(8): 5417-5427
- [17] Wu J, Lei G, Mei M, *et al.* A novel C53/LZAP-interacting protein regulates stability of C53/LZAP and DDRGK domain-containing Protein 1 (DDRGK1) and modulates NF-kappaB signaling [J]. *J Biol Chem*, 2010, **285**(20): 15126-15136
- [18] Cai Y, Pi W, Sivaprakasam S, *et al.* UFBP1, a key component of the Ufm1 conjugation system, is essential for ufmylation-mediated regulation of erythroid development [J]. *PLoS Genet*, 2015, **11**(11): e1005643
- [19] Xu J, Wu RC, O'Malley BW. Normal and cancer-related functions of the p160 steroid receptor co-activator (SRC) family [J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, **9**(9): 615-630
- [20] Roberts AM, Miyamoto DK, Huffman TR, *et al.* Chemoproteomic screening of covalent ligands reveals UBA5 as a novel pancreatic cancer target [J]. *ACS Chem Biol*, 2017, **12**(4): 899-904
- [21] Kim HJ, Yi JY, Sung HS, *et al.* Activating signal cointegrator 1, a novel transcription coactivator of nuclear receptors, and its cytosolic localization under conditions of serum deprivation [J]. *Mol Cell Biol*, 1999, **19**(9): 6323-6332
- [22] Xi P, Ding D, Zhou J, *et al.* DDRGK1 regulates NF-kappaB activity by modulating IkappaBalpha stability [J]. *PLoS One*, 2013, **8**(5): e64231
- [23] Kwon J, Cho HJ, Han SH, *et al.* A novel LZAP-binding protein, NLBP, inhibits cell invasion [J]. *J Biol Chem*, 2010, **285** (16): 12232-12240
- [24] Shiwaku H, Yoshimura N, Tamura T, *et al.* Suppression of the novel ER protein Maxer by mutant ataxin-1 in Bergman glia contributes to non-cell-autonomous toxicity [J]. *EMBO J*, 2010, **29**(14): 2446-2460
- [25] Hu X, Pang Q, Shen Q, *et al.* Ubiquitin-fold modifier 1 inhibits apoptosis by suppressing the endoplasmic reticulum stress response in Raw264.7 cells [J]. *Int J Mol Med*, 2014, **33**(6): 1539-1546
- [26] Zhang Y, Zhang M, Wu J, *et al.* Transcriptional regulation of the Ufm1 conjugation system in response to disturbance of the endoplasmic reticulum homeostasis and inhibition of vesicle trafficking [J]. *PLoS One*, 2012, **7**(11): e48587
- [27] Zhang M, Zhu X, Zhang Y, *et al.* RCAD/Ufb1, a Ufm1 E3 ligase, is essential for hematopoietic stem cell function and murine hematopoiesis [J]. *Cell Death Differ*, 2015, **22** (12): 1922-1934
- [28] Hertel P, Daniel J, Stegehake D, *et al.* The ubiquitin-fold modifier 1 (Ufm1) cascade of *Caenorhabditis elegans* [J]. *J Biol Chem*, 2013, **288**(15): 10661-10671
- [29] Ha BH, Jeon YJ, Shin SC, *et al.* Structure of ubiquitin-fold modifier 1-specific protease UISP2 [J]. *J Biol Chem*, 2011, **286** (12): 10248-10257
- [30] Dudek, Michal. Investigations of the Ufm1 pathway and its association with a familial form of hip dysplasia [D]. University of Manchester, 2013
- [31] Lu H, Yang Y, Allister EM, *et al.* The identification of potential factors associated with the development of type 2 diabetes: a quantitative proteomics approach [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2008, **7**(8): 1434-1451
- [32] Cai Y, Singh N, Li H. Essential role of Ufm1 conjugation in the hematopoietic system [J]. *Exp Hematol*, 2016, **44**(6): 442-446
- [33] Azfer A, Niu J, Rogers LM, *et al.* Activation of endoplasmic reticulum stress response during the development of ischemic heart disease [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, **291**(3): H1411-1420
- [34] Lemaire K, Moura RF, Granvik M, *et al.* Ubiquitin fold modifier 1 (UFM1) and its target UFBP1 protect pancreatic beta cells from ER stress-induced apoptosis [J]. *PLoS One*, 2011, **6** (4): e18517
- [35] Tatsumi K, Yamamoto-Mukai H, Shimizu R, *et al.* The Ufm1-activating enzyme Uba5 is indispensable for erythroid differentiation in mice [J]. *Nat Commun*, 2011, **2**: 181
- [36] Miller C, Cai Y, Patton T, *et al.* RCAD/BiP pathway is necessary for the proper synthesis of digestive enzymes and secretory function of the exocrine pancreas [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2017, **312**(3): G314-G326
- [37] Cilliers HJ, Beighton P. Beukes familial hip dysplasia; an autosomal dominant entity [J]. *Am J Med Genet*, 1990, **36**(4): 386-390
- [38] Roby P, Eyre S, Worthington J, *et al.* Autosomal dominant (Beukes) premature degenerative osteoarthritis of the hip joint maps to an 11-cM region on chromosome 4q35 [J]. *Am J Hum Genet*, 1999, **64**(3): 904-908
- [39] Watson CM, Crinnion LA, Gleghorn L, *et al.* Identification of a mutation in the ubiquitin-fold modifier 1-specific peptidase 2 gene, UFSP2, in an extended South African family with Beukes hip dysplasia [J]. *S Afr Med J*, 2015, **105**(7): 558-563
- [40] Di Rocco M, Rusmini M, Carli F, *et al.* Novel spondyloepimetaphyseal dysplasia due to UFSP2 gene mutation [J]. *Clin Genet*, 2018, **93**(3): 671-674
- [41] Yoo HM, Kang SH, Kim JY, *et al.* Modification of ASC1 by UFM1 is crucial for ERalpha transactivation and breast cancer development [J]. *Mol Cell*, 2014, **56**(2): 261-274
- [42] Zhu Y, Lei Q, Li D, *et al.* Proteomic and biochemical analyses reveal a novel mechanism for promoting protein ubiquitination and degradation by UFBP1, a key component of ufmylation [J]. *J Proteome Res*, 2018, **17**(4): 1509-1520
- [43] Zou M, Wang J, Gao J, *et al.* Phosphoproteomic analysis of the antitumor effects of ginsenoside Rg3 in human breast cancer cells [J]. *Oncol Lett*, 2018, **15**(3): 2889-2898
- [44] Gannavaram S, Connelly PS, Daniels MP, *et al.* Deletion of mitochondrial associated ubiquitin fold modifier protein Ufm1 in *Leishmania donovani* results in loss of beta-oxidation of fatty acids and blocks cell division in the amastigote stage [J]. *Mol Microbiol*, 2012, **86**(1): 187-198
- [45] Gannavaram S, Sharma P, Duncan RC, *et al.* Mitochondrial associated ubiquitin fold modifier-1 mediated protein conjugation in *Leishmania donovani* [J]. *PLoS One*, 2011, **6**(1): e16156
- [46] Gannavaram S, Davey S, Lakhali-Naouar I, *et al.* Deletion of ubiquitin fold modifier protein Ufm1 processing peptidase Ufsp in *L. donovani* abolishes Ufm1 processing and alters pathogenesis [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2014, **8**(2): e2707
- [47] Colin E, Daniel J, Ziegler A, *et al.* Biallelic variants in UBA5 reveal that disruption of the UFM1 cascade can result in early-onset encephalopathy [J]. *Am J Hum Genet*, 2016, **99**(3): 695-703
- [48] Duan R, Shi Y, Yu L, *et al.* UBA5 mutations cause a new form of autosomal recessive cerebellar ataxia [J]. *PLoS One*, 2016, **11** (2): e0149039
- [49] Nahorski MS, Maddirevula S, Ishimura R, *et al.* Biallelic UFM1 and UFC1 mutations expand the essential role of ufmylation in brain development [J]. *Brain*, 2018, **141**(7): 1934-1945
- [50] Hamilton EMC, Bertini E, Kalaydjieva L, *et al.* UFM1 founder mutation in the Roma population causes recessive variant of H-ABC [J]. *Neurology*, 2017, **89**(17): 1821-1828
- [51] Mignon-Ravix C, Milh M, Kaiser CS, *et al.* Abnormal function of the UBA5 protein in a case of early developmental and epileptic encephalopathy with suppression-burst [J]. *Hum Mutat*, 2018, **39**(7): 934-938
- [52] Lee YJ, Johnson KR, Hallenbeck JM. Global protein conjugation

- by ubiquitin-like-modifiers during ischemic stress is regulated by microRNAs and confers robust tolerance to ischemia [J]. *PLoS One*, 2012, **7**(10): e47787
- [53] Liu H, Gong M, French BA, *et al.* Mallory-Denk Body (MDB) formation modulates Ufm1ylation expression epigenetically in alcoholic hepatitis (AH) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) [J]. *Exp Mol Pathol*, 2014, **97**(3): 477-483
- [54] Liu H, Li J, Tillman B, *et al.* Ufm1ylation and FATylation pathways are downregulated in human alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis, and mice fed DDC, where Mallory-Denk bodies (MDBs) form [J]. *Exp Mol Pathol*, 2014, **97**(1): 81-88
- [55] Tu J, Chen Y, Cai L, *et al.* Functional proteomics study reveals SUMOylation of TF II-I is involved in liver cancer cell proliferation[J]. *J Proteome Res*, 2015, **14**(6): 2385-2397
- [56] Cai L, Tu J, Song L, *et al.* Proteome-wide mapping of endogenous SUMOylation sites in mouse testis [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2017, **16**(5): 717-727.

亚洲及大洋洲生物化学家和分子生物学家联盟 (FAOBMB) 执委会会议在深圳大学医学部举行

2019 年 3 月 1 日, 亚洲及大洋洲生物化学家和分子生物学家联盟 (Federation of Asian and Oceanian Biochemists and Molecular Biologists, 缩写为 FAOBMB) 执委会会议在深圳大学医学部 (西丽校区) 举行。六位分别来自中国、日本、澳大利亚、菲律宾、马来西亚和泰国的亚洲及大洋洲生物化学家和分子生物学家联盟执委以及来自中国的三位观察员参加了会议。

会议由现任 FAOBMB 主席 (中国生物化学与分子生物学会监事长、《中国生物化学与分子生物学报》副主编、北京大学生命科学学院教授) 昌增益主持。会议从上午 10:00 开始, 到下午 5:00 结束。执委会对该学术机构的各方面的工作进行了深入细致的讨论, 并对若干事务做出了决议。会议涉及的内容包括联盟在去年于韩国召开的学术会议的总结, 联盟的财务状况、各类奖项 (包括杰出研究奖、教育奖、企业发展奖等), 未来几年分别在马来西亚 (2019 年 8 月)、斯里兰卡 (2020 年 6 月)、新西兰 (2021 年 11 月)、中国 (2022 年) 和澳大利亚 (2024 年 9 月) 等学术会议筹备情况, 以及教育、会员发展、执委的换届选举等等具体事务。

中国生物化学与分子生物学会副理事长兼秘书长刘小龙 (中科院上海生物化学与细胞生物学研究所研究员, 所长)、中国生物化学与分子生物学会常务理事兼副秘书长丁建平研究员 (中科院上海生物化学与细胞生物学研究所)、中国生物化学与分子生物学会常务理事朱卫国教授 (深圳大学医学部主任) 作为观察员参加了会议。另外, 中国生物化学与分子生物学会办公室主任, 副秘书长孙晓丽也旁听了会议。

丁建平研究员代表学会介绍了 2022 年将在深圳举办的第 29 届 FAOBMB 学术会议筹备情况。会后, 全体代表考察了第 29 届 FAOBMB Conference 的候选会场。2022 在深圳举行学术会议期间, 同时也将举行 FAOBMB 成立 50 周年的纪念活动。

本次执委会会议由中国生物化学与分子生物学会承办, 深圳大学医学部协办。



执委会会议在深圳大学医学部 A6 行政办公楼 811 会议室举行



全体参会者在深圳大学医学部校园合影