



小分子泛素相关修饰物蛋白修饰对于发动蛋白相关蛋白1维持线粒体动力学平衡的影响*

张 帅^{1,3)} 刘 森^{1,2)**}⁽¹⁾ 湖北工业大学生命科学与健康工程学院, 工业发酵省部共建协同创新中心, 武汉 430068;⁽²⁾ 湖北工业大学生命科学与健康工程学院, 发酵工程教育部重点实验室, 武汉 430068;⁽³⁾ 湖北微生元生物科技有限公司, 鄂州 436006)

摘要 线粒体是细胞内能量代谢的中心, 对于维持细胞稳态而言, 其形态和功能的调控至关重要。小分子泛素相关修饰物蛋白 (small ubiquitin-related modifier protein, SUMO) 修饰和发动蛋白相关蛋白1 (dynamin-related protein 1, DRP1) 在细胞调控中扮演着重要角色, 尤其与线粒体动力学密切相关。SUMO 修饰是一种重要的蛋白质修饰形式, 通过将靶蛋白与 SUMO 相连来调节这些蛋白质的功能。而 DRP1 是线粒体分裂蛋白, 负责调节线粒体的形态和功能。近年来研究发现, SUMO 修饰与 DRP1 之间存在复杂的相互作用网络, 对于线粒体的分裂、融合、自噬等起着重要作用。在 DRP1 的可变结构域中, 有 8 个赖氨酸残基可以在线粒体锚定蛋白连接酶 (mitochondrial-anchored protein ligase, MAPL) 的作用下完成 SUMO 修饰。并且不同亚型的 SUMO 蛋白对于 DRP1 功能的调节也不同。SUMO1 修饰会使 DRP1 向线粒体富集, 促进线粒体的分裂; SUMO2/3 修饰会使 DRP1 向细胞质转移, 减少线粒体的分裂。在实际的细胞程序中, 不同亚型 SUMO 的修饰水平往往是由 SUMO 特异性蛋白酶 (SUMO-specific proteases, SENPs) 的类型决定。线粒体作为细胞中重要的能量供应细胞器, 其动力学的异常往往会导致诸多疾病的发生, 例如: 心肌缺血再灌注性损伤、阿尔茨海默病、脑血栓、视网膜病变等。本文综述了 SUMO 修饰与 DRP1 之间相互作用对于线粒体动力学调控的研究进展, 为进一步揭示细胞调控机制和发展相关疾病的治疗策略提供一定的参考。

关键词 线粒体动力学, 蛋白质翻译后修饰, 小分子泛素相关修饰物蛋白修饰, 发动蛋白相关蛋白1, 线粒体分裂

中图分类号 Q291, R34

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0028

线粒体是细胞中重要的细胞器, 也是三磷酸腺苷 (ATP) 合成的重要场所。它在细胞凋亡、坏死、自噬、应激中扮演着至关重要的角色^[1]。在正常细胞中, 线粒体会经历分裂、融合、自噬和转运的动态平衡过程 (图 1a)。该过程在维持线粒体的形态、质量、数量、分布以及功能方面都发挥着不可或缺的作用^[2]。分裂是指通过消除受损或功能失调的线粒体, 以保持细胞中线粒体质量水平的稳定, 同时还会促进严重应激状态下的细胞凋亡^[3]。而融合则是通过交换不同线粒体之间的内容物, 以维持线粒体的功能^[3]。此外, 自噬和运输也对于线粒体质量水平的稳定和在细胞中的分布起着重要作用^[3-4]。在细胞凋亡的过程中, 线粒体完整性的受损往往会首先发生。许多疾病的研究中

都发现了线粒体动力学的失衡, 而负责维持线粒体动力学平衡的蛋白质会受到表达、修饰、亚细胞定位和降解的调控^[5]。

在蛋白质翻译后的修饰中, 小分子泛素相关修饰物蛋白 (small ubiquitin-related modifier protein, SUMO) 属于一类至关重要的调控蛋白。自首次提出以来, SUMO 修饰一直在生物学中扮演着不可或缺的角色。在线粒体中, 一些关键的功能蛋白会受到 SUMO 修饰的影响, 从而影响线粒体的正常运

* 国家自然科学基金 (31971150), 湖北省杰出青年基金 (2019CFA069) 和工业发酵省部共建协同创新中心开放基金资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 027-59590100, E-mail: senliu.ctgu@gmail.com

收稿日期: 2023-01-23, 接受日期: 2024-03-07

作。线粒体分裂过程中的关键酶——发动蛋白相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, DRP1) 是 SUMO 修饰的底物蛋白之一^[6]。它的功能会受到 SUMO 修饰的调控, 这意味着可以通过改变 DRP1 的 SUMO 修饰来调整线粒体的分裂过程。本文主要综述了近些年 (2017~2023) SUMO 修饰对于 DRP1 蛋白维持线粒体动力学平衡的影响。

1 SUMO修饰

蛋白质翻译后修饰 (protein post-translational

modifications, PTMs) 是生物体内重要的蛋白质调控机制之一, 具有多种生物学功能。迄今为止, 已经鉴定出超过 450 种 PTMs^[7], 这些 PTMs 在心脏病、癌症、神经退行性疾病、糖尿病等疾病中发挥着关键作用。根据 PTMs 修饰物的不同, 大致分为两大类: 非蛋白质类和蛋白质 (多肽) 类^[8]。目前研究最广泛的非蛋白质类 PTMs 主要是磷酸化、乙酰化、甲基化、糖基化和棕榈酰化, 而蛋白质 (多肽) 类主要研究对象为泛素化和 SUMO 修饰^[8]。其中, SUMO 修饰是一种可逆且高度动态

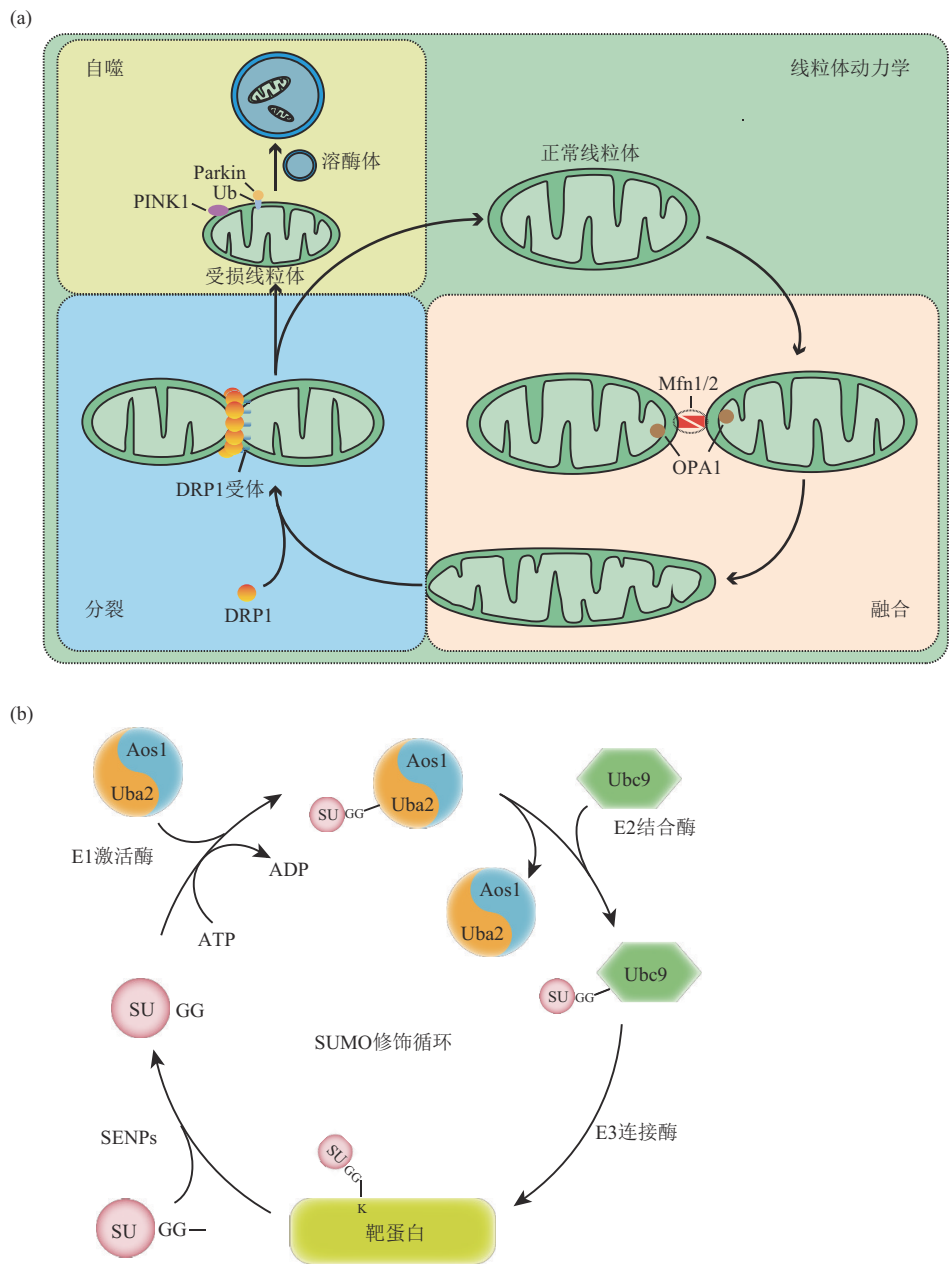


Fig. 1 Mitochondrial dynamics and SUMOylation cycle

图1 线粒体动力学与SUMO修饰循环

(a) 线粒体动力学的动态过程; (b) SUMO修饰的动态过程。

的翻译后修饰^[9]，近年来已逐渐成为科学研究中备受关注的热点之一。

SUMO是类泛素蛋白的成员之一，是一种高度保守的分子。在PTMs过程中，SUMO与底物蛋白的赖氨酸(Lys)残基共价结合，与泛素之间通常表现出竞争性的拮抗关系^[10]。SUMO修饰的过程主要通过三种酶完成，分别是SUMO E1、SUMO E2、SUMO E3。其中SUMO E1由两个亚基(Aos1和Uba2)组成，主要是发挥激活作用。在ATP的作用下，SUMO与SUMO E1通过二硫键相连，随后转移到SUMO E2上，最后在SUMO E3的作用下转移到目标蛋白上，完成SUMO修饰(图1b)^[11]。需要注意的是，一些蛋白质的SUMO修饰并不需要SUMO E3的参与^[10]。目前已被发现的SUMO主要分为5种类型，包括SUMO1、SUMO2、SUMO3、SUMO4、SUMO5^[12]。其中，SUMO1主要修饰生理状态蛋白^[7]，SUMO2和SUMO3两者有高度的同源性，常表示为SUMO2/3，主要修饰应激蛋白^[7, 12]。对于SUMO4和SUMO5的研究还较少^[12-14]。关于SUMO修饰，还存在去SUMO修饰的过程，SUMO修饰与去SUMO修饰在细胞中往往维持在一种动态平衡的状态。在去SUMO修饰的过程中，主要由SUMO特异性蛋白酶(SUMO-specific proteases, SENPs)负责，目前已知的SENPs总共有6种，分别为SEN1、SEN2、SEN3、SEN5、SEN6、SEN7^[15]。其中，SEN1和SEN2能够催化所有SUMO亚型的去修饰，而SEN3和SEN5对于SUMO2/3的修饰有特异性的识别^[11, 15]。这种动态平衡的维持对于细胞内正常功能至关重要。

2 SUMO修饰对于DRP1介导线粒体分裂的影响

2.1 线粒体分裂

线粒体分裂是指将线粒体分裂成两个较小的线粒体。线粒体分裂不是一个自主过程，还会需要内质网(endoplasmic reticulum, ER)的参与^[16]。在细胞的不同状态下，线粒体分裂发挥着不同的作用，例如，细胞中线粒体的正确分布、分裂过程中细胞器的遗传和分配以及凋亡期间细胞色素c的释放^[17]。在线粒体分裂的过程中还有诸多蛋白质的参与，其中DRP1被认为是目前最重要的蛋白质之一。

2.2 DRP1的功能与结构

DRP1属于GTP酶家族^[4]，它在进化过程中是一种保守的蛋白质。DRP1对线粒体的分裂作用最早在秀丽隐杆线虫和酵母中发现，随后逐渐在哺乳动物细胞中被广泛研究^[18]。人源DRP1蛋白由位于12号染色体上的DNM1L基因编码，在其转录产物上存在3个位点可进行选择性剪接，可产生9种异构体^[19-20]。DRP1主要存在于细胞质中，当线粒体分裂程序被激活时，DRP1会向线粒体表面转运。在线粒体表面DRP1与相关的受体结合，并在线粒体周围组成环状多聚物。这种多聚物在GTP的作用下收缩，最终导致线粒体分裂(图2a)。这些将DRP1募集到线粒体表面的分裂因子主要包括：线粒体分裂蛋白1(mitochondrial fission protein 1, Fis1)、线粒体分裂因子(mitochondrial fission factor, Mff)、49和51 ku的线粒体动力学蛋白(mitochondrial dynamics proteins of 49 and 51 kDa, MiD49/51)^[21]。Fis1是第一个被鉴定为募集DRP1的受体，其通过C端的跨膜结构域定位在线粒体上，通过处于细胞质中N端的两个重复肽序列与DRP1相互作用^[6, 22-23]。Mff是一种线粒体外膜蛋白，与Fis1具有类似的结构，也是通过细胞质内的N端结构域募集DRP1^[22-24]。而MiD49/51是较为特殊的两种受体，在过往的研究中并没有表明其对于DRP1的直接调控作用^[24]。但近期实验报道指出，MiD49/51会与DRP1和Mff相互作用形成三聚体复合物，共同调节线粒体的分裂^[23-24]。

目前，已知DRP1蛋白有4个结构域，从N端到C端分别为：高度保守的GTP酶结构域、螺旋的中间结构域、可变结构域(又称：B结构域)和GTP酶效应结构域(图2a)^[6]。在这4个结构域中，N端的GTP酶结构域主要负责GTP酶的结合，并且该结构域与C端GTP酶效应结构域之间的相互作用对于DRP1的聚合和发挥功能至关重要^[25]。而DRP1的一些翻译后修饰的位点主要集中在B结构域，例如磷酸化修饰、乙酰化修饰、SUMO化修饰等^[6, 26]。这些翻译后修饰水平的变化会影响DRP1的功能和活性。例如，DRP1上的第616位丝氨酸(Ser616)的磷酸化对于其自身功能有着重要作用，Ser616磷酸化的减少会抑制DRP1向线粒体的富集^[27]。而DRP1的SUMO修饰与Ser616的磷酸化在促进线粒体分裂方面有着一定的协同效果^[28-29]。并且DRP1的SUMO修饰程度会影响到自身的功能，从而间接影响线粒体的分裂^[30]。近些

年来, 随着对 SUMO 修饰的深入研究, DRP1 的 SUMO 修饰也逐渐成为当前研究领域的热点之一。

2.3 DRP1的SUMO修饰

DRP1 的 SUMO 修饰主要发生在 B 结构域内的两个赖氨酸结构域簇上。到目前为止, 在 DRP1 上共发现 8 个非保守赖氨酸残基会发生 SUMO 修饰, 分别为 Lys532、Lys535、Lys558、Lys568、Lys594、Lys597、Lys606、Lys608^[30]。在 SUMO 修饰的过程中, DRP1 会与 SUMO E2 和 SUMO 蛋

白相互作用, 在线粒体 E3 泛素连接酶 (又称线粒体固定蛋白连接酶, mitochondrial-anchored protein ligase, MAPL) 的催化下完成 SUMO 修饰 (图 2b)。SUMO 修饰可以稳定 DRP1 在线粒体表面的寡聚状态并增强其功能。此外, SUMO 修饰的 DRP1 有助于增强内质网与线粒体之间的信号转导, 同时它也会激活内质网介导的钙通量、线粒体嵴的重塑和细胞色素 c 的释放^[6, 26, 31-32], 从而促进线粒体的分裂。

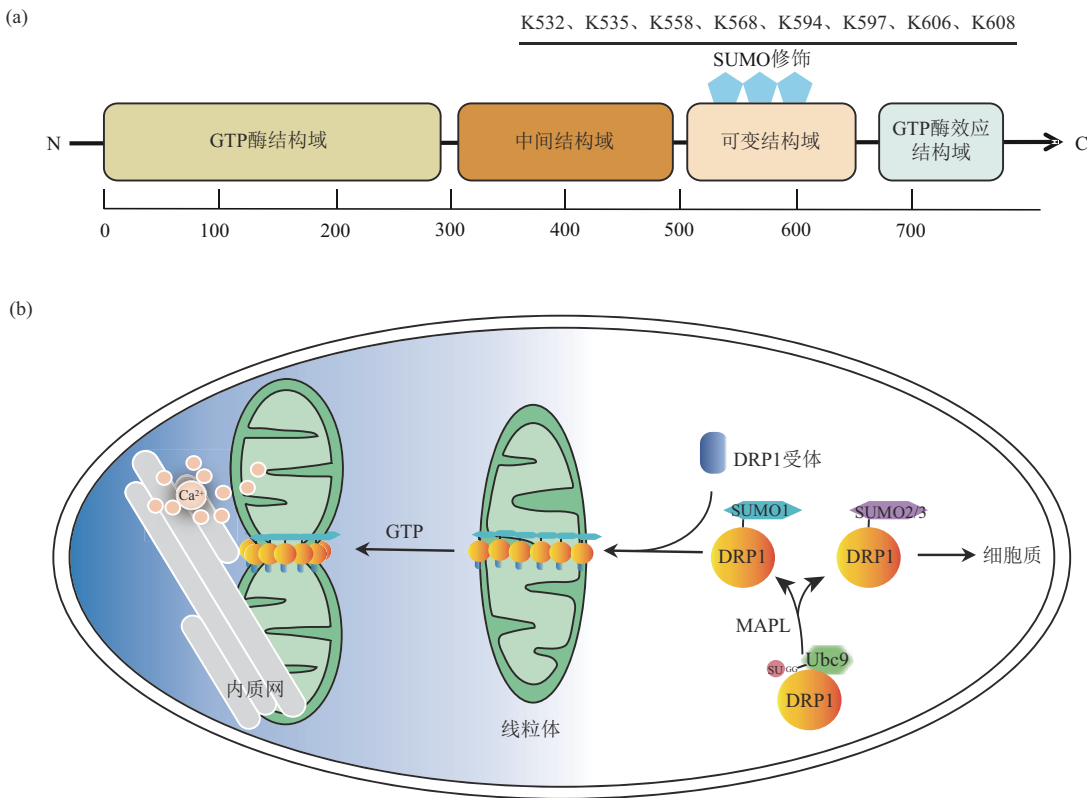


Fig. 2 DRP1 mediates mitochondrial division and SUMOylation sites

图2 DRP1介导线粒体分裂与SUMO修饰位点

(a) DRP1的结构与SUMO修饰位点; (b) DRP1介导线粒体分裂的过程。

2.4 不同SUMO修饰对于DRP1的调控

DRP1 是 SUMO1、SUMO2/3 的修饰靶标^[30, 33]。SUMO1 修饰会增强 DRP1 的稳定性, 增加 DRP1 向线粒体外膜的聚集, 从而促进线粒体分裂^[34]。而 SUMO2/3 修饰主要是将 DRP1 定位在细胞质中, 减少 DRP1 向线粒体的聚集, 从而减少线粒体的分裂^[35] (表 1)。在细胞中, DRP1 的 SUMO1 修饰和 SUMO2/3 修饰会同时发生。故而 SUMO 修饰对于 DRP1 活性的调节往往取决于不同 SUMO 亚型的相对修饰程度。由于在去 SUMO 修

饰中 SENP3/5 对于 SUMO2/3 的去修饰是特异性识别的, 所以研究人员可以通过调整 SENP3/5 的表达水平, 来改变细胞中 SUMO2/3 的修饰水平, 从而研究这种修饰对细胞过程的影响。

当 SENP3 蛋白水平升高时, DRP1 蛋白的 SUMO2/3 修饰水平降低, 导致 DRP1 在线粒体外膜聚集。这间接表明, 在 DRP1 的去 SUMO 修饰过程中, SENP3 对于 SUMO2/3 的去 SUMO 化修饰是特异性的, 并不会影响 DRP1 自身的 SUMO1 修饰, 这可能是 SENP3 介导 DRP1 向线粒体聚集的一个原

因^[36]。相反地,当SEN3蛋白水平被敲低或抑制后,会抑制DRP1向线粒体外膜的聚集,并显著改善线粒体的损伤和凋亡率^[37]。此外,在心力衰竭中只有SEN5呈现升高状态。通过抑制SEN5的功能,可以显著缓解线粒体分裂的速度,进而显著改善疾病的症状^[32, 38]。

在DRP1的SUMO修饰过程中,SUMO1与SUMO2/3的修饰可能存在一种竞争关系。由于目前对于SUMO修饰过程中E1和E2酶的发现还仅仅局限于Aos1/Uba2和Ubc9,所以在细胞中SUMO1和SUMO2/3对于蛋白质的修饰程度可能由不同SENPs之间的含量比例来决定。在一些体内模型中,除了DRP1之外SENPs可能还会作用于其他参与线粒体分裂或融合的蛋白质,这可能导致其他蛋白质的SUMO修饰和去SUMO修饰之间的不平衡,最终可能影响线粒体的形态和细胞内功能^[32]。

2.5 SUMO修饰对于DRP1与相关分裂因子的影响

在线粒体分裂过程中还涉及到多个分裂因子的参与,这些因子通过与DRP1相互作用将DRP1蛋白定位于线粒体上,从而促使线粒体的进一步分裂。一方面,DRP1蛋白SUMO修饰水平的变化会影响到其与线粒体分裂因子相互作用的强度和方式。另一方面,这些线粒体分裂因子在发挥功能的过程中,它们自身也可能会受到SUMO修饰的影响(表1)。

SEN3通过去除DRP1的SUMO2/3修饰可以增强DRP1与Mff的相互作用,从而促进线粒体分裂^[39]。这一过程可能与Mff的伴随蛋白Bcl-xL因子有关。DRP1在与Mff相互作用时,也会与Bcl-xL产生相互作用^[40]。在氧糖剥夺(oxygen/glucose deprivation, OGD)的实验模型中,DRP1与Bcl-xL相互作用的强弱主要由SEN3介导。当DRP1的SUMO2/3修饰增加时,DRP1与Mff和Bcl-xL的相互作用减弱,反之相互作用会增加^[40-41]。

Fis1是首个被确认为募集DRP1的受体,是SUMO修饰的底物蛋白之一^[42],SUMO修饰发生在第149位赖氨酸(Lys149)上。由于SUMO2/3的去修饰会促进Fis1向线粒体的定位,所以Fis1上SUMO2/3的修饰程度可被视为Fis1调节线粒体水平的“开关”^[43]。此外,在缺氧性小鼠模型中,Fis1蛋白的去SUMO修饰可以维持线粒体的完整性,从而维持肺内皮功能和血管稳定,抵抗缺氧引起的应激^[44]。尽管目前尚无直接证据表明SUMO

修饰对DRP1与Fis1之间的相互作用有直接影响,但根据其对DRP1和Fis1的调控作用,以及Fis1和Mff结构上的相似性^[24],推测可能存在类似于Mff的调控机制。随着去SUMO2/3修饰程度的增加,DRP1和Fis1向线粒体的募集也随之增加,从而导致线粒体分裂增加。

3 SUMO修饰对线粒体自噬与融合的调控

在线粒体中,动力学平衡是维持其功能和结构稳定的关键因素之一。DRP1是调控线粒体形态和数量的重要蛋白质,其主要负责线粒体的分裂过程。线粒体动力学的平衡不仅仅依赖于DRP1功能的稳定,还受到其他蛋白质的调控,包括融合蛋白、分裂蛋白、线粒体膜蛋白等。这些蛋白质会参与线粒体的融合和分裂过程,与DRP1共同来维持线粒体的数量和形态稳定。

线粒体自噬是维持线粒体功能和完整性的重要机制之一,在线粒体动力学中一般发生在分裂之后。多项研究表明,在许多细胞类型中,DRP1会促进线粒体的自噬^[45]。在线粒体分裂的过程中,DRP1会将线粒体分裂成两个膜电位不等的子线粒体,从而激活PINK1/Parkin通路介导异常线粒体的自噬^[26]。DRP1和PINK1/Parkin之间可能存在协同作用,以确保线粒体质量水平的稳定,从而有助于维持细胞的正常功能^[46]。除此之外,一些线粒体自噬因子(例如:SH3GLB1、NDP52)也会受到SUMO修饰的调控,通过调节PINK1/Parkin的功能(表1)^[47-51],进而影响到线粒体的自噬。

线粒体融合是将两个线粒体合并为一个线粒体。该过程的发生主要涉及到三种GTP酶的参与,分别为线粒体蛋白1(mitofusin 1, Mfn1)、线粒体蛋白2(mitofusin 2, Mfn2)和视神经萎缩蛋白1(optic atrophy protein 1, OPA1)。其中,Mfn1和Mfn2位于线粒体外膜上,而OPA1与线粒体内膜相连^[17, 52]。此外,SUMO修饰对于这些关键蛋白质的功能存在直接或间接的影响(表1)^[52-56]。在线粒体动力学中,线粒体的融合和分裂可以被看作是一种相互“对立”的关系,它们之间的速率根据不同的压力情况而不同^[16]。尽管目前尚无研究表明,在SUMO修饰调控下DRP1对线粒体融合过程有何种影响。但一些研究结果表明,降低DRP1的分裂功能(例如DRP1抑制剂)会显著增加线粒体的长度^[57]。这种现象可能是由于线粒体融合速率的增加所致。

Table 1 Effects of SUMOylation on the regulation of DRP1 function and related proteins
表1 SUMO修饰对于DRP1功能以及相关蛋白的调节

蛋白质	SUMO修饰位点	SUMO 修饰相关 蛋白	功能	参考 文献
DRP1	K532/K535/K558/K568/K594/K597/K606/K608	MAPL	增加DRP1的SUMO修饰, 促进线粒体分裂	[6, 26, 31-32]
	K532/K535/K558/K568/K594/K597/K606/K608	SEN1/2	减少DRP1的SUMO修饰, 降低线粒体分裂	[58]
	K532/K535/K558/K568/K594/K597/K606/K608	SEN3/5	减少DRP1的SUMO2/3修饰, 促进线粒体分裂	[32, 36, 39]
Mff/BCL-xl	—	SEN3/5	增加DRP1与Mff/BCL-xl相互作用, 促进线粒体分裂	[39-41]
Fis1	K149	SEN3/5	促进Fis向线粒体定位, 促进线粒体分裂	[43-44]
SH3GLB1	K82	SUMO2/3	诱导PINK1/Parkin促进线粒体自噬	[49]
NDP52	K262	SUMO2/3	促进线粒体自噬	[50]
Mfn1/2	K48/K63	SEN3/5	促进线粒体融合	[52]
Sirt3	K223/K228	SEN1	促进OPA1融合因子介导的线粒体融合	[53, 55-56]

尽管目前已确认SUMO修饰有助于促进DRP1的寡聚, 进而推动线粒体的分裂, 但在线粒体其他动力学过程(如融合和自噬)中的调节作用尚未完全阐明。通过深入研究SUMO修饰对DRP1参与线粒体其他动力学过程的影响, 或许有助于更全面地揭示SUMO修饰对线粒体整体动力学过程的影响机制。

4 DRP1的SUMO修饰与疾病相关性

在正常的组织细胞中, 线粒体的质量总是维持在一种动态平衡的状态。当线粒体动力学水平失衡时, 往往会引起一些疾病的发生, 例如心血管疾病、神经性疾病、肾脏疾病、肝脏疾病、癌症等^[4, 59-63]。在人体中, 大脑和心脏是生物体内高能耗的器官, 而线粒体作为主要负责细胞能量供应的细胞器, 其功能状态的紊乱可能会导致相关疾病的发生。其中DRP1对于维持线粒体功能正常不可或缺, 目前有许多研究表明, DRP1功能的异常可能是导致心脑血管疾病发生的重要原因之一(表2)。

在心肌血管疾病中, DRP1的SUMO修饰水平常会发生较显著的变化。在心肌缺血性再灌注损伤(myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI)疾病中, 通过使用DRP1的抑制剂可以有效抑制线粒体分裂, 从而改善MIRI的症状^[28]。另一方面, 通过减少SEN3的表达, 增加DRP1的SUMO2/3修饰水平, 也可以引起线粒体分裂减少^[28]。这意味着调控DRP1的SUMO修饰可能成为改善MIRI的一种策略。此外, 锌离子在心肌分化和再生、心律失常、心肌缺血再灌注以及心脏移植恢复等过程中

都发挥着重要的作用^[64]。在MIRI中, 锌离子通过增加DRP1蛋白的SUMO1修饰, 间接增加了再灌注时线粒体的自噬水平^[65]。这个过程有助于清除受损的线粒体, 维持其正常质量水平, 从而达到保护作用。

在神经退行性疾病中, DRP1的SUMO修饰异常与疾病的发生有着密切的联系^[66]。细胞外β淀粉样蛋白(amyloid-beta, Aβ)是阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的病理学标志。Aβ的积累可能导致SUMO E1和SUMO E2酶的减少, 降低神经细胞内的SUMO修饰水平。这可能引起线粒体动力学的异常, 影响线粒体形态和功能, 从而促进神经退行性疾病的发生和发展^[67-68]。在脑血栓疾病中, MAPL水平呈现上调状态。由于MAPL在细胞中不仅会介导泛素化, 还会介导一些蛋白质的SUMO修饰, 所以MAPL含量的升高导致了DRP1的SUMO修饰和Mfn2的泛素化水平的上升^[69]。这一过程会扰乱线粒体的分裂和融合的过程, 从而破坏细胞中线粒体的稳态。

在视网膜血管病变中, DRP1介导的线粒体分裂也发挥着重要作用。SEN3对于DRP1的去SUMO2/3修饰会导致线粒体动力学的紊乱并且加剧视网膜的病变^[37]。相反, 阻断SEN3的表达会显著削弱视网膜渗透性和糖尿病视网膜病变的增加^[37]。

总的来说, DRP1的SUMO修饰在细胞生物学和疾病发展中扮演着重要角色。异常的SUMO修饰可能导致线粒体动力学的紊乱, 影响细胞功能, 并在一些情况下与心脑血管疾病等病理过程相关。

然而, 目前对于DRP1的SUMO修饰在疾病中作用的相关研究还相对有限。深入了解SUMO修饰在

DRP1功能中的精细调节, 有望为开发相关疾病的定向治疗策略提供理论基础。

Table 2 Effects of level changes of SUMOylation-DRP1 on disease

表2 SUMO-DRP1水平的变化对于疾病的影响

疾病	SUMO修饰的调节因子	SUMO修饰的变化	作用	参考文献
心肌梗血再灌注性损伤	SEN3减少	SUMO2/3修饰上升	减少线粒体分裂, 改善MIRI症状	[28]
	Zn ²⁺	SUMO修饰上升	线粒体自噬增加	[64-65]
阿尔茨海默病	β淀粉样蛋白	SUMO E1/E2含量下降	SUMO修饰水平下降, 诱发疾病	[67-68]
脑血栓	MAPL增加	SUMO修饰水平上升	破坏细胞中线粒体的稳态	[69]
视网膜病变	SEN3增加	SUMO2/3修饰下降	诱发疾病	[37]

5 SUMO修饰抑制剂

在许多疾病中, DRP1在维持线粒体动力学平衡方面发挥着重要的作用。通过抑制DRP1蛋白的活性从而降低线粒体分裂程度, 可以显著改善相关疾病的症状^[28, 70]。但目前只有DRP1的抑制剂被发现而缺乏相关激动剂的报道。在一些疾病状态下, 特别是需要增强线粒体分裂的情况下, DRP1激动剂的缺乏可能限制了相关治疗策略的多样性。此外, DRP1的功能被过度抑制可能会引起线粒体动力学平衡的紊乱, 从而导致一系列潜在的毒副作用。相比之下, SUMO修饰对于DRP1的影响已经被阐述得较为清楚, 这为通过调控DRP1的SUMO修饰水平来间接改善线粒体动力学水平的异常提供了一个良好的研究方向。

目前针对SUMO修饰抑制剂的研究主要集中在SUMO E1、E2、SENPs这三类酶上。通过对SUMO E1、E2的抑制来下调SUMO修饰, 而通过对SENPs的抑制则可以上调SUMO修饰, 从而进一步改善细胞中SUMO修饰的异常。在SUMO修饰的过程中, Aosl/Uba2和Ubc9是目前已知的唯一E1、E2酶^[71]。因此, 针对这两者抑制剂的研发也逐渐受到关注, 近些年主要集中在SUMO E1抑制剂的研究, 而对SUMO E2抑制剂的研究相对较少^[72]。目前, 此类相关抑制剂大多数仍属于天然化合物或蛋白质(多肽), 而对于小分子抑制剂的研究还相对较少。近些年来, 小分子抑制剂凭借着自身稳定性、药代动力学等优点也逐渐成为研究的热点。目前, 进入临床阶段的小分子抑制剂仅有TAK-981, 该小分子是靶向SUMO E1的抑制剂, 通过与SUMO共价结合从而阻止E1的SUMO修饰^[73]。此外, 由于不同亚型的SUMO修饰在线粒

体分裂的过程中发挥着不同的调节作用, 因此不同亚型SUMO修饰的平衡成为维持线粒体动力学平衡的重要因素之一。而不同亚型SENPs自身的特异性, 使之有望成为未来研究的潜在靶点。然而, 这些亚型之间的同源性, 使得特异性抑制剂的发现变得更加具有挑战性。

对于共价小分子抑制剂, 最早发现的是阿司匹林。尽管在早期共价抑制剂的研发曾一度陷入停滞, 但近些年来, 其凭借自身独有的高效低剂量、作用时间长、高选择性等特点逐渐成为研究的热点之一^[74-75]。然而, 共价小分子抑制剂自身所具有的毒副作用和难以选择的弹头(指小分子结构中能与氨基酸残基发生反应的基团)等缺点也为其研发带来了许多挑战^[76]。对此, 本课题组早期所提出的SCARdock虚拟筛选方法在共价抑制剂的发现方面已经取得了显著的成效^[77-81]。目前对于SUMO E1共价抑制剂的发现也取得了初步的进展, 这为相关共价抑制剂的发现提供了新的途径和方法。

6 总结与展望

线粒体动力学是细胞内一个复杂而精密的过程, 其正常调控对于维持细胞的生存和功能至关重要。在这一调控网络中, DRP1的SUMO修饰被认为是一个至关重要的因子, 其在线粒体分裂、自噬和融合等关键过程中发挥着重要的调控作用。这一修饰不仅会调控线粒体的结构和功能, 而且与相关疾病的发生也有着密切的关系。

就目前研究来看, 对于DRP1的SUMO修饰的研究主要集中在其自身与相关的因子之间的相互作用, 以及对线粒体分裂过程的影响。而线粒体动力学是一个整体的平衡过程, 当一个过程受到影响, 其他过程也必将受到干扰。目前DRP1对其他线粒

体动力学过程的影响阐述得还不是很充分。在疾病方面,主要还是集中于心脑血管疾病的研究。目前已有许多报道表明,SUMO修饰在许多疾病中都会表现出异常状态,而线粒体作为细胞中最重要的细胞器之一,两者之间的潜在联系可能与疾病的发生有着一定的联系。此外,目前SUMO修饰对于DRP1功能的影响已经阐述得较为清晰,但关于SUMO修饰抑制剂对DRP1功能的调控尚缺乏报道。继续深入该领域的研究不仅有助于揭示线粒体动力学更为复杂的调控网络,还可以为治疗相关疾病提供新的治疗靶点,以推动其在临床中研发应用。

本综述主要探讨了DRP1的SUMO修饰在线粒体动力学和疾病中的作用和影响。希望推动线粒体相关领域的发展,为未来临床实践提供更多的帮助和突破口,并为相关疾病带来更多创新性的治疗方案。

参 考 文 献

- [1] Yoo S M, Jung Y K. A molecular approach to mitophagy and mitochondrial dynamics. *Mol Cells*, 2018, **41**(1): 18-26
- [2] Rodrigues T, Ferraz L S. Therapeutic potential of targeting mitochondrial dynamics in cancer. *Biochem Pharmacol*, 2020, **182**: 114282
- [3] Chen W, Zhao H K, Li Y S. Mitochondrial dynamics in health and disease: mechanisms and potential targets. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, **8**(1): 333
- [4] Chan D C. Mitochondrial dynamics and its involvement in disease. *Annu Rev Pathol*, 2020, **15**: 235-259
- [5] Muñoz J P, Basei F L, Rojas M L, *et al.* Mechanisms of modulation of mitochondrial architecture. *Biomolecules*, 2023, **13**(8): 1225
- [6] Jin J Y, Wei X X, Zhi X L, *et al.* Drp1-dependent mitochondrial fission in cardiovascular disease. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, **42**(5): 655-664
- [7] Han Z J, Feng Y H, Gu B H, *et al.* The post-translational modification, SUMOylation, and cancer (Review). *Int J Oncol*, 2018, **52**(4): 1081-1094
- [8] Lee J M, Hammarén H M, Savitski M M, *et al.* Control of protein stability by post-translational modifications. *Nat Commun*, 2023, **14**(1): 201
- [9] Jia Y Q, Claessens L A, Vertegaal A C O, *et al.* Chemical tools and biochemical assays for SUMO specific proteases (SENPs). *ACS Chem Biol*, 2019, **14**(11): 2389-2395
- [10] Li K, Xia Y, He J, *et al.* The SUMOylation and ubiquitination crosstalk in cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, **149**(17): 16123-16146
- [11] Chang H M, Yeh E T H. Sumo: from bench to bedside. *Physiol Rev*, 2020, **100**(4): 1599-1619
- [12] Sheng Z H, Zhu J, Deng Y N, *et al.* SUMOylation modification-mediated cell death. *Open Biol*, 2021, **11**(7): 210050
- [13] Liang Y C, Lee C C, Yao Y L, *et al.* SUMO5, a novel poly-SUMO isoform, regulates PML nuclear bodies. *Sci Rep*, 2016, **6**(1): 26509
- [14] Zeng M, Liu W H, Hu Y, *et al.* Sumoylation in liver disease. *Clin Chim Acta*, 2020, **510**: 347-353
- [15] Tokarz P, Wozniak K. SENP proteases as potential targets for cancer therapy. *Cancers*, 2021, **13**(9): 2059
- [16] Van Der Blik A M, Shen Q, Kawajiri S. Mechanisms of mitochondrial fission and fusion. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2013, **5**(6): a011072
- [17] Adebayo M, Singh S, Singh A P, *et al.* Mitochondrial fusion and fission: the fine-tune balance for cellular homeostasis. *FASEB J*, 2021, **35**(6): e21620
- [18] Tilokani L, Nagashima S, Paupe V, *et al.* Mitochondrial dynamics: overview of molecular mechanisms. *Essays Biochem*, 2018, **62**(3): 341-360
- [19] 赵丽,周巧霞,王拴,等.线粒体分裂和融合相关蛋白质的研究进展. *生理学报*, 2018, **70**(4): 424-432
- [19] Zhao L, Zhou Q X, Wang S, *et al.* *Acta Physiologica Sinica*, 2018, **70**(4): 424-432
- [20] 刘喆豪,李京睿,谢树春,等.Drp1异构体在线粒体分裂和细胞死亡中的作用. *广州城市职业学院学报*, 2022, **16**(4): 66-70+84
- [20] Liu Z H, Li J R, Xie S C, *et al.* *Journal of Guangzhou City Polytechnic*, 2022, **16**(4): 66-70+84
- [21] Atkins K, Dasgupta A, Chen K H, *et al.* The role of Drp1 adaptor proteins MiD49 and MiD51 in mitochondrial fission: implications for human disease. *Clin Sci (Lond)*, 2016, **130**(21): 1861-1874
- [22] Serasinghe M N, Chipuk J E. Mitochondrial fission in human diseases. *Handb Exp Pharmacol*, 2017, **240**: 159-188
- [23] Yu R, Liu T, Jin S B, *et al.* MIEF1/2 function as adaptors to recruit Drp1 to mitochondria and regulate the association of Drp1 with Mff. *Sci Rep*, 2017, **7**(1): 880
- [24] Losón O C, Song Z Y, Chen H C, *et al.* Fis1, Mff, MiD49, and MiD51 mediate Drp1 recruitment in mitochondrial fission. *Mol Biol Cell*, 2013, **24**(5): 659-667
- [25] Chang C R, Manlandro C M, Arnoult D, *et al.* A lethal *de novo* mutation in the middle domain of the dynamin-related GTPase Drp1 impairs higher order assembly and mitochondrial division. *J Biol Chem*, 2010, **285**(42): 32494-32503
- [26] Hu C, Huang Y, Li L. Drp1-dependent mitochondrial fission plays critical roles in physiological and pathological progresses in mammals. *Int J Mol Sci*, 2017, **18**(1): 144
- [27] Ma R, Ma L, Weng W, *et al.* DUSP6 SUMOylation protects cells from oxidative damage via direct regulation of Drp1 dephosphorylation. *Sci Adv*, 2020, **6**(13): eaaz0361
- [28] Huang J, Xie P, Dong Y, *et al.* Inhibition of Drp1 SUMOylation by ALR protects the liver from ischemia-reperfusion injury. *Cell Death Differ*, 2021, **28**(4): 1174-1192
- [29] Wang M, Wei R, Li G, *et al.* SUMOylation of SYN2BP-COX16 promotes breast cancer progression through DRP1-mediated mitochondrial fission. *Cancer Lett*, 2022, **547**: 215871

- [30] Figueroa-Romero C, Iñiguez-Lluhi J A, Stadler J, *et al.* SUMOylation of the mitochondrial fission protein Drp1 occurs at multiple nonconsensus sites within the B domain and is linked to its activity cycle. *FASEB J*, 2009, **23**(11): 3917-3927
- [31] Prudent J, Zunino R, Sugiura A, *et al.* MAPL SUMOylation of Drp1 stabilizes an ER/mitochondrial platform required for cell death. *Mol Cell*, 2015, **59**(6): 941-955
- [32] Adaniya S M, J O U, Cypress M W, *et al.* Posttranslational modifications of mitochondrial fission and fusion proteins in cardiac physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, **316**(5): C583-C604
- [33] Reddy P H, Reddy T P, Manczak M, *et al.* Dynamin-related protein 1 and mitochondrial fragmentation in neurodegenerative diseases. *Brain Res Rev*, 2011, **67**(1-2): 103-118
- [34] Abe J I, Sandhu U G, Hoang N M, *et al.* Coordination of cellular localization-dependent effects of sumoylation in regulating cardiovascular and neurological diseases. *Adv Exp Med Biol*, 2017, **963**: 337-358
- [35] Yamada S, Sato A, Ishihara N, *et al.* Drp1 SUMO/deSUMOylation by Senp5 isoforms influences ER tubulation and mitochondrial dynamics to regulate brain development. *iScience*, 2021, **24**(12): 103484
- [36] Xiao H, Zhou H, Zeng G, *et al.* SUMOylation targeting mitophagy in cardiovascular diseases. *J Mol Med (Berl)*, 2022, **100**(11): 1511-1538
- [37] Chen M, Zhang Q, Wang S, *et al.* Inhibition of diabetes-induced Drp1 deSUMOylation prevents retinal vascular lesions associated with diabetic retinopathy. *Exp Eye Res*, 2023, **226**: 109334
- [38] Yamada S, Sato A, Ishihara N, *et al.* Drp1 SUMO/deSUMOylation by Senp5 isoforms influences ER tubulation and mitochondrial dynamics to regulate brain development. *iScience*, 2021, **24**(12): 103484
- [39] Guo C, Wilkinson K A, Evans A J, *et al.* SENP3-mediated deSUMOylation of Drp1 facilitates interaction with Mff to promote cell death. *Sci Rep*, 2017, **7**: 43811
- [40] Chang C R, Blackstone C. Dynamic regulation of mitochondrial fission through modification of the dynamin-related protein Drp1. *Ann NY Acad Sci*, 2010, **1201**: 34-39
- [41] Guo C, Hildick K L, Jiang J, *et al.* SENP3 promotes an Mff-primed Bcl-x (L) -Drp1 interaction involved in cell death following ischemia. *Front Cell Dev Biol*, 2021, **9**: 752260
- [42] Tirard M, Hsiao H H, Nikolov M, *et al.* *In vivo* localization and identification of SUMOylated proteins in the brain of His-HA-SUMO1 knock-in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, **109**(51): 21122-21127
- [43] Waters E, Wilkinson K A, Harding A L, *et al.* The SUMO protease SENP3 regulates mitochondrial autophagy mediated by Fis1. *EMBO Rep*, 2022, **23**(2): e48754
- [44] Zhou X, Jiang Y, Wang Y, *et al.* Endothelial FIS1 deSUMOylation protects against hypoxic pulmonary hypertension. *Circ Res*, 2023, **133**(6): 508-531
- [45] Tong M, Zablocki D, Sadoshima J. The role of Drp1 in mitophagy and cell death in the heart. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, **142**: 138-145
- [46] Lee Y, Lee H Y, Hanna R A, *et al.* Mitochondrial autophagy by Bnip3 involves Drp1-mediated mitochondrial fission and recruitment of Parkin in cardiac myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, **301**(5): H1924-1931
- [47] Calle X, Garrido-Moreno V, Lopez-Gallardo E, *et al.* Mitochondrial E3 ubiquitin ligase 1 (MUL1) as a novel therapeutic target for diseases associated with mitochondrial dysfunction. *IUBMB Life*, 2022, **74**(9): 850-865
- [48] Lin Q S, Li S, Jiang N, *et al.* PINK1-parkin pathway of mitophagy protects against contrast-induced acute kidney injury via decreasing mitochondrial ROS and NLRP3 inflammasome activation. *Redox Biol*, 2019, **26**: 101254
- [49] Gao A, Zou J, Mao Z, *et al.* SUMO2-mediated SUMOylation of SH3GLB1 promotes ionizing radiation-induced hypertrophic cardiomyopathy through mitophagy activation. *Eur J Pharmacol*, 2022, **924**: 74980
- [50] Gao A, Wang M, Tang X, *et al.* NDP52 SUMOylation contributes to low-dose X-rays-induced cardiac hypertrophy through PINK1/Parkin-mediated mitophagy via MUL1/SUMO2 signalling. *J Cell Physiol*, 2023, **239**(1): 79-96
- [51] Waters E, Wilkinson K A, Harding A L, *et al.* The SUMO protease SENP3 regulates mitochondrial autophagy mediated by Fis1. *EMBO Rep*, 2022, **23**(2): e48754
- [52] Kim C, Juncker M, Reed R, *et al.* SUMOylation of mitofusins: a potential mechanism for perinuclear mitochondrial congression in cells treated with mitochondrial stressors. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, **1867**(6): 166104
- [53] Wang T, Cao Y, Zheng Q, *et al.* SENP1-Sirt3 signaling controls mitochondrial protein acetylation and metabolism. *Mol Cell*, 2019, **75**(4): 823-834.e825
- [54] He J, Shanguan X, Zhou W, *et al.* Glucose limitation activates AMPK coupled SENP1-Sirt3 signalling in mitochondria for T cell memory development. *Nat Commun*, 2021, **12**(1): 4371
- [55] Li X, Fu X, Li H, *et al.* Leptin accelerates BMSC transformation into vertebral epiphyseal plate chondrocytes by activating SENP1-mediated deSUMOylation of SIRT3. *FEBS Open Bio*, 2023, **13**(2): 293-306
- [56] Zhu M, He J, Xu Y, *et al.* AMPK activation coupling SENP1-Sirt3 axis protects against acute kidney injury. *Mol Ther*, 2023, **31**(10): 3052-3066
- [57] Manczak M, Kandimalla R, Yin X L, *et al.* Mitochondrial division inhibitor 1 reduces dynamin-related protein 1 and mitochondrial fission activity. *Hum Mol Genet*, 2019, **28**(2): 177-199
- [58] Nan J, Lee J S, Moon J H, *et al.* SENP2 regulates mitochondrial function and insulin secretion in pancreatic beta cells. *Exp Mol Med*, 2022, **54**(1): 72-80
- [59] Alqahtani T, Deore S L, Kide A A, *et al.* Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Alzheimer's disease, and Parkinson's disease, Huntington's disease and amyotrophic lateral sclerosis-an updated review. *Mitochondrion*, 2023, **71**: 83-92
- [60] Fromenty B, Roden M. Mitochondrial alterations in fatty liver

- diseases. *J Hepatol*, 2023, **78**(2): 415-429
- [61] Huynh T V, Rethi L, Rethi L, *et al.* The complex interplay between imbalanced mitochondrial dynamics and metabolic disorders in type 2 diabetes. *Cells*, 2023, **12**(9): 1223
- [62] Quiles J M, Gustafsson Å B. The role of mitochondrial fission in cardiovascular health and disease. *Nat Rev Cardiol*, 2022, **19**(11): 723-736
- [63] Yapa N M B, Lisnyak V, Reljic B, *et al.* Mitochondrial dynamics in health and disease. *FEBS Lett*, 2021, **595**(8): 1184-1204
- [64] Gao L, Zhao Y, He J, *et al.* The desumoylating enzyme sentrin-specific protease 3 contributes to myocardial ischemia reperfusion injury. *J Genet Genomics*, 2018, **45**(3): 125-135
- [65] Bian X, Xu J, Zhao H, *et al.* Zinc-induced SUMOylation of dynamin-related protein 1 protects the heart against ischemia-reperfusion injury. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, **2019**: 1232146
- [66] Fu J, Yu H M, Chiu S Y, *et al.* Disruption of SUMO-specific protease 2 induces mitochondria mediated neurodegeneration. *PLoS Genet*, 2014, **10**(10): e1004579
- [67] Soares E S, De Souza A C G, Zanella C A, *et al.* Effects of amyloid- β on protein SUMOylation and levels of mitochondrial proteins in primary cortical neurons. *IBRO Neurosci Rep*, 2022, **12**: 142-148
- [68] Lee L, Sakurai M, Matsuzaki S, *et al.* SUMO and Alzheimer's disease. *Neuromolecular Med*, 2013, **15**(4): 720-736
- [69] Ren K D, Liu W N, Tian J, *et al.* Mitochondrial E3 ubiquitin ligase 1 promotes brain injury by disturbing mitochondrial dynamics in a rat model of ischemic stroke. *Eur J Pharmacol*, 2019, **861**: 172617
- [70] Wang W H, Kao Y C, Hsieh C H, *et al.* Multiomics reveals induction of neuroblastoma SK-N-BE(2)C cell death by mitochondrial division inhibitor 1 through multiple effects. *J Proteome Res*, 2023, **23**(1): 301-315
- [71] Tahmasebi S, Ghorbani M, Savage P, *et al.* The SUMO conjugating enzyme Ubc9 is required for inducing and maintaining stem cell pluripotency. *Stem Cells*, 2014, **32**(4): 1012-1020
- [72] Brackett C M, Blagg B S J. Current status of SUMOylation inhibitors. *Curr Med Chem*, 2021, **28**(20): 3892-3912
- [73] Langston S P, Grossman S, England D, *et al.* Discovery of TAK-981, a first-in-class inhibitor of SUMO-activating enzyme for the treatment of cancer. *J Med Chem*, 2021, **64**(5): 2501-2520
- [74] De Cesco S, Kurian J, Dufresne C, *et al.* Covalent inhibitors design and discovery. *Eur J Med Chem*, 2017, **138**: 96-114
- [75] Sutanto F, Konstantinidou M, Domling A. Covalent inhibitors: a rational approach to drug discovery. *RSC Med Chem*, 2020, **11**(8): 876-884
- [76] Schaefer D, Cheng X L. Recent advances in covalent drug discovery. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, **16**(5): 663
- [77] Li Q Z, Wang Z Y, Zheng Q, *et al.* Potential clinical drugs as covalent inhibitors of the priming proteases of the spike protein of SARS-CoV-2. *Comput Struct Biotechnol J*, 2020, **18**: 2200-2208
- [78] Song Q, Zeng L Y, Zheng Q, *et al.* SCARDock: a web server and manually curated resource for discovering covalent ligands. *ACS Omega*, 2023, **8**(11): 10397-10402
- [79] Zhang Y, Zheng Q, Zhou Y, *et al.* Repurposing clinical drugs as AdoMetDC inhibitors using the SCAR strategy. *Front Pharmacol*, 2020, **11**: 248
- [80] Liu S, Zheng Q, Wang Z Y. Potential covalent drugs targeting the main protease of the SARS-CoV-2 coronavirus. *Bioinformatics*, 2020, **36**(11): 3295-3298
- [81] Ai Y, Yu L, Tan X, *et al.* Discovery of covalent ligands *via* noncovalent docking by dissecting covalent docking based on a "steric-clashes alleviating receptor (SCAR)" strategy. *J Chem Inf Model*, 2016, **56**(8): 1563-1575

Effect of SUMOylation on Maintaining Mitochondrial Dynamics Balance by DRP1*

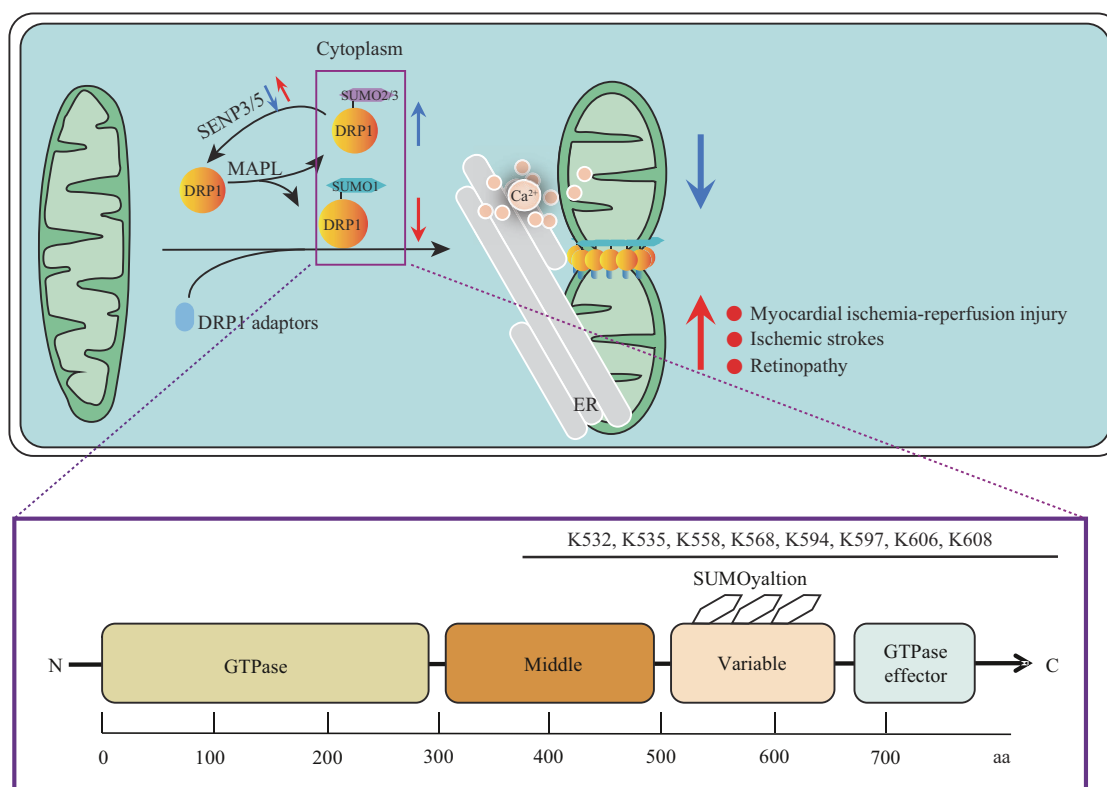
ZHANG Shuai^{1,3}, LIU Sen^{1,2}**

⁽¹⁾Cooperative Innovation Center of Industrial Fermentation (Ministry of Education & Hubei Province), School of Life and Health Sciences, Hubei University of Technology, Wuhan 430068, China;

⁽²⁾Key Laboratory of Fermentation Engineering (Ministry of Education), School of Life and Health Sciences, Hubei University of Technology, Wuhan 430068, China;

⁽³⁾Hubei WEL-SAFE Biotechnology Co., Ltd., Ezhou 436006, China)

Graphical abstract



Abstract Mitochondria, as the center of energy metabolism within the cell, play a crucial role in maintaining cell homeostasis. The regulation of its morphology and function is essential for the normal functioning of cells. In

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (31971150), The Project of Hubei Province Fund for Distinguished Young Scholars (2019CFA069), and Opening Fund of Collaborative Innovation Center for Industrial Fermentation (Ministry of Education & Hubei Province).

** Corresponding author.

Tel: 86-27-59590100, E-mail: senliu.ctgu@gmail.com

Received: January 23, 2024 Accepted: March 7, 2024

this complex regulatory network, the small ubiquitin-like modifier (SUMO) and dynamin-related protein 1 (DRP1) have become the focus of research, especially their close association with mitochondrial dynamics. SUMOylation is an important form of protein modification that regulates the function of target proteins by binding them to SUMO. This modification also plays a significant role in mitochondrial dynamics. The complex network of interactions between SUMOylation and DRP1 plays a key role in mitochondrial division, fusion and autophagy. DRP1, as a mitochondrial fission protein, regulates the morphology and function of mitochondria with the participation of the endoplasmic reticulum (ER). Recent studies have revealed the complex relationship between DRP1 and SUMOylation. DRP1 completes SUMOylation under the action of mitochondrial-anchored protein ligase (MAPL). SUMOylation mainly occurs in the variable domain of DRP1, and eight lysine residues have been identified as its targets. DRP1 serves as the target protein of SUMO1 and SUMO2/3, which play different regulatory roles in mitochondrial fission. SUMO1 modification can enrich DRP1 into mitochondria, thus promoting mitochondrial fission. However, SUMO2/3 modification can transfer DRP1 to cytoplasm and reduce mitochondrial fission. This dynamic regulatory mechanism allows the cell to flexibly adjust the state of the mitochondria according to energy requirements. Correspondingly, there is also deSUMOylation. SUMO-specific proteases (SENPs) is responsible for the deSUMOylation of proteins, with seven subtypes identified so far. Among them, SENP3/5 is a SUMO2/3 specific deSUMOylation protease. In actual cellular processes, the SUMO1 and SUMO2/3 modifications of DRP1 occur simultaneously, which can be regarded as a competitive relationship between the them. So, the SUMOylation of DRP1 in cells is often determined by SENPs. By increasing the level of SENP3/5, the SUMO2/3 modification level of DRP1 can be reduced, and the SUMO1 modification level can be indirectly increased, thus promoting the division of mitochondria. This dual regulatory mechanism enables cells to more finely control the state of mitochondria and adapt to different cellular environments and physiological needs. In addition, as an important energy supply organelle in the cell, the abnormal dynamic level of mitochondria often leads to the occurrence of a variety of diseases. In some diseases, the increase of the SUMO1 modification level of DRP1 leads to the increase of DRP1 activity, which leads to the increase of mitochondrial fission and mitophagy. For example, it can cause myocardial ischemia-reperfusion injury, ischemic stroke and retinopathy. According to current research progress, the interaction between SUMOylation and DRP1 plays a key role in the regulation of mitochondrial dynamics. The in-depth study of this regulatory mechanism not only helps to reveal the basic principle of cell regulation, but also provides an important reference for the treatment strategy of related diseases. In addition, it also could help identify new therapeutic targets and provide additional tools for disease prevention and treatment. In this review, we review the advances in the study of the interaction between SUMOylation and DRP1 on the regulation of mitochondrial dynamics, and further explore the potential of inhibiting DRP1-SUMOylation as a target for the treatment of related diseases in the future.

Key words mitochondrial dynamics, protein post-translational modifications, SUMOylation, DRP1, mitochondrial fission

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0028