



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Regulation of target proteins by small ubiquitin-like modifiers

Xiao, Z.

Citation

Xiao, Z. (2019, June 5). *Regulation of target proteins by small ubiquitin-like modifiers*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/74009>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/74009>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The following handle holds various files of this Leiden University dissertation:

<http://hdl.handle.net/1887/74009>

Author: Xiao, Z.

Title: Regulation of target proteins by small ubiquitin-like modifiers

Issue Date: 2019-06-05

Samenvatting

Genomische instabiliteit is een onderscheidende karaktereigenschap van tumorcellen en draagt in belangrijke mate bij aan oncogeniciteit. Eukaryoten zijn uitgerust met een cascade van eiwitten die beschadigd DNA repareren via de DNA schade respons. Deze eiwitten worden gereguleerd door dynamische en reversibele post-translationele modificaties (PTMs) zoals SUMOs. Onze onderzoeksgroep heeft een methode ontwikkeld om SUMO signalering te kunnen bestuderen door een nieuwe methode om SUMOs op te zuiveren te koppelen aan massa spectrometrie. Het doel van mijn onderzoek was om veranderingen in SUMO signalering door DNA schade in kaart te brengen.

In **hoofdstuk 1** heb ik de huidige kennis van SUMO signalering beschreven, de rol van SUMO in de DNA schade respons, crosstalk beschreven tussen SUMO en twee andere PTMs, ubiquitine en fosforylering, en ik heb een overzicht gemaakt van de methodologie om SUMO signalering te bestuderen.

Cellen kopiëren DNA tijdens celdeling; dit proces heet replicatie. SUMO co-reguleert een set eiwitten die verantwoordelijk zijn voor de reparatie van beschadigd DNA tijdens replicatie-stress. In **hoofdstuk 2** heb ik deze rol van SUMO tijdens replicatie-stress beschreven.

Tijdens replicatie-stress werkt SUMO samen met fosforylatie. Crosstalk tussen SUMOylering en fosforylatie heb ik beschreven in **hoofdstuk 3**. We hebben ontdekt dat het eiwit TOPBP1, een activator van het kinase ATR, een belangrijk doelwit is van SUMO signalering tijdens replicatie stress.

Crosstalk tussen SUMO en ubiquitine is beschreven in **hoofdstuk 4**. Het ubiquitine ligase RNF4 koppelt ubiquitine aan eiwitten die eerst gemodificeerd zijn door SUMO. RNF4 is belangrijk voor de DNA schade respons. In dit project hebben we de identiteit achterhaalt van de doeleiwitten van RNF4, waaronder de SUMO E2 Ubc9 en vijf SUMO E3 ligasen, ZNF451, NSMCE2, PIAS1, PIAS2 en PIAS3. Door het ubiquitineren van de actieve poule van deze enzymen remt RNF4 SUMO signalering efficiënt. Indirect wordt de tumor-suppressor BARD1, een partner van de tumor-suppressor BRCA1 door RNF4 gereguleerd.

De proteomics methodologie die we hebben ontwikkeld bleek ook geschikt voor het onderzoeken van een ander ubiquitine familielid, UFM1. Dit onderzoek is beschreven in **hoofdstuk 5**. Hierbij hebben we ontdekt dat het ribosomale eiwit RPL26 door UFM1 wordt gemodificeerd. Dit speelt een rol bij de koppeling van ribosomen aan het endoplasmatisch reticulum. Tenslotte heb ik in **hoofdstuk 6** deze nieuwe resultaten bediscussieerd.