

组蛋白泛素化修饰及其在 DNA 损伤应答中的作用

张卿义¹, 张樱子², 沈凯¹, 张舒羽², 曹建平²

1. 苏州大学医学部第一临床医学院, 苏州 215123

2. 苏州大学医学部放射医学与防护学院, 苏州 215123

摘要: 泛素化修饰是真核生物细胞内重要的翻译后修饰类型, 通过调节蛋白质活性、稳定性和亚细胞定位广泛参与细胞内各项信号传导与代谢过程, 对维持正常生命活动具有重要意义。组蛋白作为染色质中主要的蛋白成分, 与 DNA 复制转录、修复等行为密切相关, 是研究翻译后修饰的热点。DNA 损伤后, 组蛋白泛素化修饰通过调节核小体结构、激活细胞周期检查点、影响修复因子的招募与装配等诸多途径参与损伤应答。同时, 组蛋白泛素化修饰还能调节其他位点翻译后修饰, 并通过这种串扰(crosstalk)作用调节 DNA 损伤应答。本文介绍了组蛋白泛素化修饰的主要位点和相关组分(包括 E3 连接酶、去泛素化酶与效应分子), 以及这些修饰作用共同编译形成的信号网络在 DNA 损伤应答中的作用, 最后总结了目前该领域研究所面临的一些问题, 以期为科研人员进一步探索组蛋白密码在 DNA 损伤应答中的作用提供参考。

关键词: 组蛋白; 泛素化修饰; DNA 损伤应答; 串扰

Histone ubiquitylation and its roles in DNA damage response

Qingyi Zhang¹, Yingzi Zhang², Kai Shen¹, Shuyu Zhang², Jianping Cao²

1. The First Clinical Medical School, Soochow University, Suzhou 215123, China

2. School of Radiation Medicine and Protection, School for Radiological and Interdisciplinary Science, Soochow University, Suzhou 215123, China

Abstract: Ubiquitylation is an essential type of protein post-translational modifications (PTMs) in eukaryotes, which mediates various biological processes by regulating the subcellular localization, activity, and stability of proteins. Histones, as the main protein ingredients of chromatin, are closely coupled with DNA activities such as replication, transcription and repair, and therefore are the hotspots of PTMs. After DNA damage, histone ubiquitylations are involved in DNA damage response (DDR) by regulating nucleosome structure, activating cell cycle checkpoints, remodeling the nucleosome, and the recruitment and assembly of repair factors. Meanwhile, histone ubiquitylations can also crosstalk with other types of PTMs to regulate DDR processes. In this review, we summarize how the site-specific histone ubiquitylation forms signal network and contributes to DDR, which may shed light on the further study of how histone codes formed by histone PTMs affect the

收稿日期: 2018-07-10; 修回日期: 2018-09-04

基金项目: 国家级大学生创新创业训练计划(编号: 201610285039Z, 201610285045Z)资助[Supported by the National Students' Platform for Innovation and Entrepreneurship Training Program (Nos. 201610285039Z, 201610285045Z)]

作者简介: 张卿义, 本科在读, 专业方向: 临床医学。E-mail: zhangqingyi@outlook.com

通讯作者: 曹建平, 教授, 博士生导师, 研究方向: 放射生物学。E-mail: jpciao@suda.edu.cn

DOI: 10.16288/j.ycz.18-112

网络出版时间: 2018/10/20 14:54:00

URI: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20181020.1453.004.html>

entire DDR processes.

Keywords: histone; ubiquitylation; DNA damage response (DDR); crosstalk

DNA 是真核生物遗传信息的载体,其遗传保守性是维持物种相对稳定的基础。然而,各种内源性或外源性因素造成的 DNA 损伤如不能及时修复,将导致细胞凋亡甚至癌变。因此,生物体在进化过程中形成了复杂的 DNA 损伤应答(DNA damage response, DDR)机制,以应对各种 DNA 损伤压力。组蛋白是真核生物染色质中主要的蛋白成分,包括 H1、H2A、H2B、H3 和 H4 五种类型。约 146 bp 的 DNA 通过左手螺旋的方式环绕由 2 分子 H2A-H2B 二聚体和 1 分子 H3-H4 四聚体组成的核心颗粒 1.75 圈,形成核小体辅助 DNA 折叠^[1,2]。

组蛋白 N 端含有大量精氨酸、赖氨酸残基,是主要的翻译后修饰位点。组蛋白在各修饰酶、去修饰酶共同编译下形成组蛋白密码(histone code),构成了 DDR 中精密的信号网络^[3]。近年来,组蛋白泛素化修饰在 DDR 中的作用愈发受到关注。组蛋白泛素化修饰可以通过调节核小体结构、激活细胞周期检查点、影响修复因子的招募与装配等途径参与 DDR。此外,组蛋白修饰之间还存在交互作用,一位点修饰能促进或抑制其他位点的修饰^[4,5]。组蛋白泛素化修饰同样可以通过这种串扰(crosstalk)作用调节其他类型翻译后修饰作用于 DDR。本文介绍了组蛋白泛素化修饰的各主要位点和相关的 E3 连接酶、去泛素化酶与效应分子,以及这些修饰作用共同编译形成的信号网络在 DDR 中的作用。

1 泛素与泛素化修饰

泛素(ubiquitin, ub)是由 76 个氨基酸组成的多肽,广泛存在于真核生物体内。泛素分子高度保守,在动物、植物和酵母菌中其一级结构仅有 1~3 个氨基酸残基不同,三级结构基本相同^[6]。泛素分子在激活酶(E1)、结合酶(E2)和连接酶(E3)的作用下连接于底物,形成单泛素化修饰。泛素分子还可依次连接于前一泛素分子的赖氨酸或甲硫氨酸残基形成泛素链,称多聚泛素化修饰。连接位点有第 6、11、27、

29、33、48、63 位赖氨酸残基和第 1 位甲硫氨酸残基(K6/11/27/29/33/48/63-linked and M1-linked) 8 种类型。

泛素化修饰是泛素-蛋白酶体途径(ubiquitin-proteasome pathway, UPP)的重要步骤,介导了细胞内短寿蛋白和错误折叠蛋白通过 26S 蛋白酶体降解。此外,泛素化修饰还能调节蛋白在细胞内的定位与活性,广泛参与 DNA 复制转录、损伤应答、炎症反应、免疫应答、细胞周期与凋亡、囊泡运输等诸多生理过程^[7~11]。不同的效应往往与泛素链不同的拓扑结构有关,例如 K11/48 连接的泛素链主要参与蛋白质降解,K63 连接的泛素链主要参与 DNA 损伤应答与信号转导,而 M1 连接的泛素链则主要参与免疫应答与炎症反应^[12]。

2 H2A 多位点泛素化修饰参与 DDR

H2A 泛素化修饰最早于 1975 年发现,首个修饰位点定位于 K119(第 119 位赖氨酸,同下),后又陆续在 K13/15 和 K127/129 等位点发现泛素化修饰^[13,14]。H2A 各位点泛素化修饰介导多种生物学效应,对修复进程进行调控,在 DNA 双链断裂(double-strand breaks, DSBs)和紫外线造成的 DNA 损伤(UV-induced DNA damage)应答中起重要作用。

2.1 沉默损伤周围基因

哺乳动物细胞核内约 5%~15% 的 H2A 处于单泛素化修饰状态,其中以 H2AK119 单泛素化修饰为主。H2AK119 单泛素化修饰参与抑制 RNA PolII 延伸、多梳蛋白家族(polycomb group proteins, PcG)基因沉默、X 染色体失活和抑制趋化因子基因表达等诸多生理过程^[15~17]。多梳抑制复合体 1 (polycomb repressive complex 1, PRC1)是 PcG 家族成员,其亚基环指蛋白 2 (ring finger protein 2, RING2)是单泛素化修饰 H2AK119 的 E3 连接酶,通过第 98 位精氨酸残基嵌入 H2A-H2B 二聚体间缝隙定位催化反应。由

于缺乏活性精氨酸/赖氨酸残基, RING2 还需与 PRC1 另一亚基 BMI-1 结合形成异二聚体才能充分发挥其催化活性。异二聚体形成有助于稳定 E2~ub 结构, 促进泛素分子传递, BMI-1 缺失将严重影响 RING2 活性^[18]。

H2AK119 单泛素化修饰可与 PcG 家族另一成员 PRC2 催化的 H3K27 三甲基化修饰相互串扰, 即 PRC1 的 CBX 亚基识别 H3K27 三甲基化修饰定位, 单泛素化修饰 H2AK119; PRC2 的 JARID2 亚基识别 H2AK119 单泛素化修饰定位, 三甲基化修饰 H3K27^[19]。这种交叉招募可极大地提高损伤位点附近 H2AK119 单泛素化修饰水平。

近年来, 已有关于 RING2/BMI-1 催化的 H2AK119 单泛素化修饰参与 DSBs 修复的研究报道, 如在损伤早期调节 γ H2AX 生成、影响修复因子招募以及辅助 DNA 定位于核仁周围等, 但具体机制尚未明确^[20,21]。目前, H2AK119 单泛素化修饰在 DSBs 修复中较为明确的作用是实现损伤位点周围数千碱基对范围内基因沉默, 抑制损伤区域的复制、转录行为, 减少错误产物的生成, 为 DNA 修复创造条件^[22,23]。然而, Chandler 等^[24]在 AsiSI 限制酶诱导的 DSBs 周围并未发现 PRC1 聚集, 对上述理论提出挑战。此外, 还有证据表明除参与 DSBs 修复外, 细胞核内储备的 K119 单泛素化修饰的 H2A 还可在分子伴侣 CAF-1 的辅助下定位于 UV 损伤周围, 并通过共济失调毛细血管扩张症 Rad3 相关蛋白激酶(ATM and Rad3 related kinase, ATR)依赖的途径参与核苷酸切除修复(nucleotide excision repair, NER)后染色体重塑^[25,26]。

2.2 调节 DNA 断端剪切

同源重组修复(homologous recombination, HR)和非同源断端连接(non-homologous end joining, NHEJ)是细胞修复 DSBs 的两种重要方式。BRCA1 和 53BP1 分别是 HR 和 NHEJ 中重要的效应分子, 二者相互竞争, 又彼此协同。BRCA1 通过易化 DNA 断端剪切, 促进 HR; 相反, 53BP1 则在 DNA 断端两侧限制 DNA 剪切长度, 防止过度剪切造成的 DNA 单链复性和染色体重排, 易化 NHEJ。BRCA1 和 53BP1 在不同位点被招募并级联不同的后续效应, 共同决定两种修复方式间的平衡^[27](图 1A)。

环指蛋白 8 (ring finger protein 8, RNF8)和环指蛋白 168 (ring finger protein 168, RNF168)催化的 H2A/H2AXK13/15 泛素化修饰, 是 BRCA1 和 53BP1 招募过程中的重要信号。RNF8 和 RNF168 的聚集, 依赖于 ATM 和 DNA 损伤检测点介质 1 (mediator of DNA damage checkpoint 1, MDC1)的作用。ATM 检测到 DSBs 后, 磷酸化修饰 H2AX 和 MDC1。磷酸化 MDC1 的 BRCT 结构域识别 γ H2AX 定位于损伤位点, 作为脚手架招募 RNF8^[28,29]。早期认为由 RNF8 直接多聚泛素化修饰 H2A/H2AXK13/15 招募修复因子^[30], 或首先由 RNF8 单泛素化修饰 H2A/H2AXK13/15 招募 RNF168, 再由 RNF168 延伸 K63 连接的泛素链招募修复因子^[31]。然而实验中发现 RNF8 在体内对核小体中 H2A/H2AX 缺乏亲和力, 却具有延伸 K63 连接的泛素链的能力。近年来的研究对这一过程逐渐有了清晰的认识: RNF8 被招募至损伤位点后首先多聚泛素化修饰 H1(K63 连接的泛素链)招募 RNF168, 由后者单泛素化修饰 H2A/H2AXK13/15, 最后再由 RNF8 延伸 K63 连接的泛素链, 招募修复因子^[32,33]。

BRCA1 是 H2A/H2AXK13/15 多聚泛素化修饰招募的修复因子之一, 实际上 BRCA1 与 RAP80、Abraxas、MERIT40、BRCC36、BRCC45 和 BARD1 形成 BRCA-A 复合体共同被招募^[34]。该复合体以 Abraxas 为核心组装, RAP80 负责识别泛素链定位^[35]。BRCA1-A 复合体能限制 DNA 断端剪切, 防止 HR 过度激活^[34]。去泛素化酶 BRCC36 清除 K63 连接的泛素链, 被认为在该过程中发挥主要作用^[36]。53BP1 是另一个被招募的修复因子, 与 BRCA1 不同, 53BP1 通过识别 H2AK15 单泛素化修饰定位^[37,38]。53BP1 可在损伤位点与剪切酶竞争, 调整 DNA 断端剪切长度。同时, 53BP1 还可作为脚手架, 促进修复因子组装^[39]。BRCA1-A 复合体和 53BP1 的协同作用有效避免了 DNA 断端过度剪切, 使细胞倾向于通过 NHEJ 途径修复 DSBs。

K127/129 单泛素化修饰是新近发现的第 3 个参与 DSBs 修复的 H2A 泛素化修饰类型, 由 BRCA1-C 复合体催化。BRCA1-C 复合体包含 BRCA1/BARD1 二聚体、DNA 内切酶 CtIP 和 MRN 复合体 3 种成分, BRCA1 是主要的 E3 活性单位^[40]。与 RING2/BMI-1

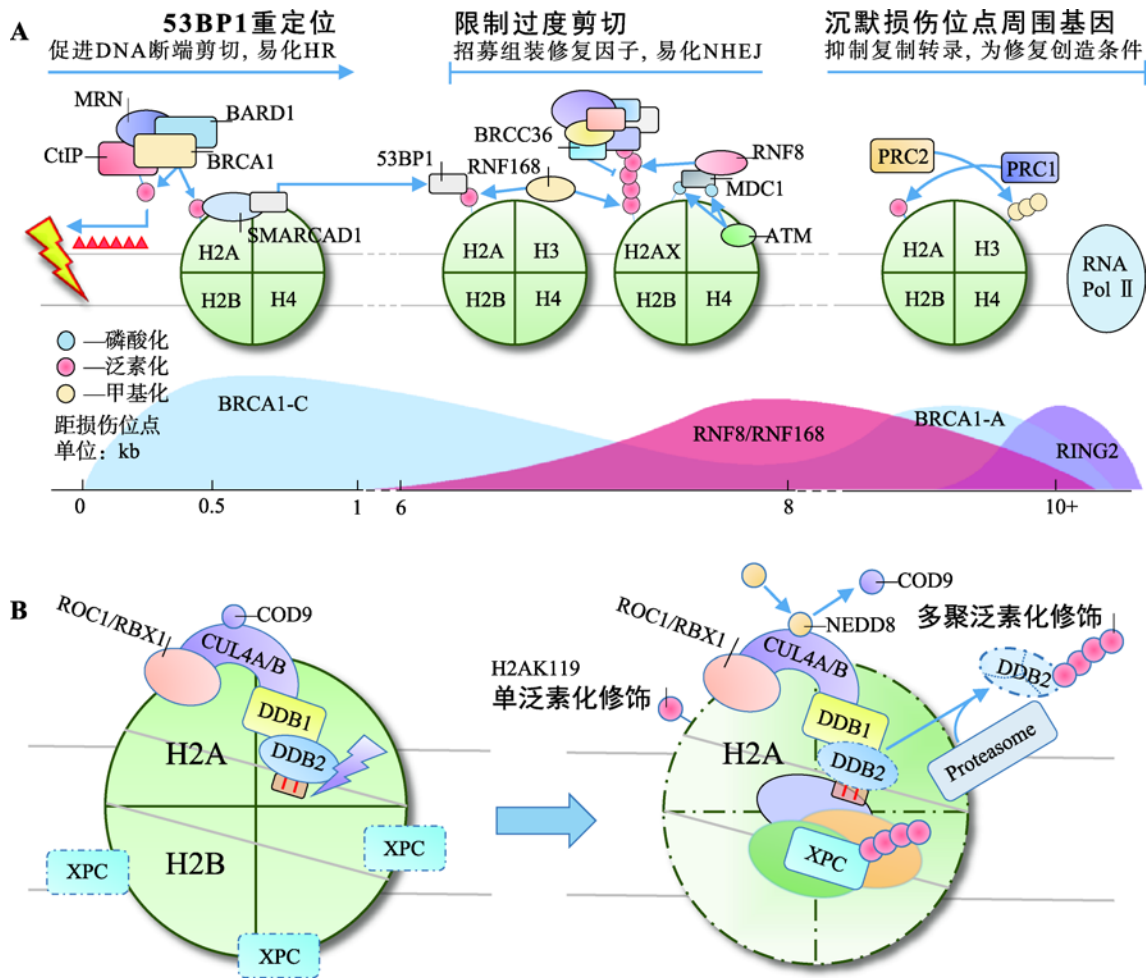


图 1 H2A 各位点泛素化修饰在 HR/NHEJ 与 NER 中的作用

Fig. 1 Model of site-specific H2A ubiquitylation in the HR/NHEJ and NER

A: H2A 多位点泛素化修饰共同参与 DSBs 修复; B: H2AK119 单泛素化修饰参与 NER。

二聚体相似, BRCA1 需与 BARD1 结合才能充分发挥其催化活性^[41]。BRCA1/BARD1 在异染色质蛋白 HP1 的辅助下定位于损伤中心区域催化 H2AK127/129 单泛素化修饰, 后者可被 SMARCAD1 的 CUE 结构域识别^[42]。SMARCAD1 依赖其 ATP 酶活性将 53BP1 重新定位于损伤外围, 易化 CtIP 在 MRN 复合体辅助下剪切 DNA 断端, 促进以高保真的 HR 修复 DSBs^[41,43~45]。值得一提的是, BRCA1 还可形成 BRCA1-B/D 复合体, 分别通过调节细胞周期和促进链侵入的方式参与 DDR^[34]。

2.3 辅助起始 NER

除 RING2/BMI-1 外, H2AK119 单泛素化修饰还可由 DDB1-CUL4^{DDB2} 复合体催化, 辅助起始

NER^[46]。NER 是应对 UV 造成的 DNA 损伤的主要方式, 除修复环丁烷嘧啶二聚体(cyclobutane pyrimidine dimers, CPDs)和 6-4 光产物[(6-4) photoproducts, 6-4 PPs]外, NER 还可广泛地识别多种损伤, 与其特殊的识别机制有关。XPC 是全基因组 NER 中主要的识别因子, 可识别 DNA 发生修饰(损伤)且 Watson-Crick 碱基配对破坏时形成的不稳定结构, 而非损伤本身^[47]。CPDs 本身不足以引起 DNA 螺旋结构的不稳定, 因此还需 DDB1-CUL4^{DDB2} 复合体的辅助才能激活 NER。该复合体由 E3 连接酶 CUL4 和紫外线损伤 DNA 结合蛋白(UV-damaged DNA-binding protein, UV-DDB)组成, 其中 UV-DDB 包括 DDB1 与 DDB2 两种类型, DDB1 位于 CUL4 的 N 端, 是连接 CUL4 与 DDB2 的桥梁。DDB2 通过 WD40 结

构域识别 CPDs 后招募 DDB1-CUL4 至损伤位点^[48]。正常情况下, CUL4 的活性受 COP9 信号体抑制, 激活则依赖 NEDD8 类泛素化修饰^[49]。

正常细胞在 UV 损伤后 H2AK119 单泛素化修饰水平迅速下降, DDB1-CUL4^{DD2} 复合体在 H2AK119 单泛素化修饰水平的恢复中起重要作用。H2AK119 单泛素化修饰能有效促进 H2A/H2A-H2B 从核小体解离, 加剧 DNA 螺旋结构的不稳定性, 促进 XPC 识别^[50]。同时, DDB2、XPC 均是 DDB1-CUL4^{DD2} 泛素化修饰的底物, DDB2 泛素化修饰后可被分子伴侣 VCP/p97 识别, 介导 DDB2 通过 UPP 降解, 解除位阻效应, 促进后续 NER 进程^[51,52]。XPC 泛素化修饰可增强其与 DNA 的亲合力, 促进其与损伤 DNA 结合^[52,53](图 1B)。

目前认为, DDB1-CUL4^{DD2} 单泛素化修饰 H2AK119 是发生在 NER 早期的事件, 辅助 XPC 对损伤 DNA 的识别, 激活 NER。RING2/BMI-1 单泛素化修饰 H2AK119 则更多的以剪切后事件的形式发生于 NER 后期, 通过 CAF-1 和 ATR 依赖的途径参与染色质重塑^[25,26]。

3 H2B 单泛素化修饰串扰其他修饰

RNF20-RNF40 催化的 H2BK120 单泛素化修饰是参与哺乳动物 DDR 的主要类型^[54]。在正常细胞中, H2BK120 单泛素化修饰还参与了基因转录的起始、延伸和转录后 mRNA 的剪切, 并能选择性地促进或抑制基因的表达^[55-57]。转录相关的 H2BK120 单泛素化修饰高背景为研究 H2B 泛素化修饰在 DDR 中的作用提高了难度, 直至 2011 年 Moyal 等^[58]才证实 DNA 损伤可提高局部 H2BK120 单泛素化修饰水平, 确认了 H2BK120 单泛素化修饰同样参与 DDR。

H2BK120 单泛素化修饰参与 DDR, 与组蛋白翻译后修饰间的串扰作用密切相关。以串扰 H3K79 甲基化修饰为例, H2BK120 单泛素化修饰能促进 H3K79 甲基化修饰, 特别是 H3K79 二甲基化修饰, 对 53BP1 等修复因子的招募具有重要意义^[59,60]。关于 H2BK120 单泛素化修饰是如何串扰 H3K79 甲基化修饰的, Zhou 等^[61]提出了“占位诱导”学说, 即

H2BK120 单泛素化修饰在空间上封闭核小体表面无功能位点, 促进类端粒沉默干扰体 1 (disruptor of telomeric silencing 1-like, Dot1L) 在效应位点聚集并甲基化修饰 H3K79。同时, H2BK120 单泛素化修饰通过串扰作用还能改变染色质高度压缩的结构, 例如串扰 H3K4 甲基化修饰可协同染色质重塑因子 SNF2h 调节核小体结构^[62,63]; 串扰 H4K16 乙酰化修饰可开放约 30 nm 长度的染色质纤维^[64,65]; 串扰 H3K56 乙酰化修饰同样可以促进促转录因子复合体 FACT 调节染色质结构, 为修复因子装配提供条件^[66,67]。

相似的作用同样存在于酵母菌中, 由 E3 连接酶 Bre1 催化的 H2BK123 单泛素化修饰同样可以提高 Dot1 甲基化修饰 H3K79 的效率, 促进 53BP1、Ku80 和 XRCC4 的招募^[68,69]。同时, H3K79 甲基化修饰还可作为修复因子的停靠位点参与 NER^[70]。H2BK123 单泛素化修饰还参与了复制过程中 DNA 损伤耐受机制的调控, 可能同样与调节核小体结构, 促进复制叉恢复与缺损区段 DNA 的填补有关^[71,72]。

另一方面, H2BK120 单泛素化修饰在 DDR 中的作用还体现在激活细胞周期检查点中。Kari 等^[66]敲除 RNF40 并采用新制霉菌素处理细胞后发现, 与对照组相比, G₂/M:G₁ 从 5.02 下降至 2.29, S 期占比从 2.93% 升至 5.66%, 提出 H2BK120 单泛素化修饰对细胞周期检查点的激活和维持具有重要作用。但 Moyal 等^[58]在实验中沉默 RNF20 后并未发现细胞周期检查点激活异常, 认为 RNF20-RNF40 并非通过激活细胞周期检查点的方式参与 DDR。上述差异可能与分别沉默 RNF40 和 RNF20 有关, 其具体作用还有待进一步研究。

4 H3、H4 泛素化修饰协同参与 DDR

正常生理状态下细胞内仅有约 0.3% 的 H3 和 0.1% 的 H4 处于泛素化修饰状态。UV 损伤后, H3、H4 泛素化修饰水平迅速升高, 并于 1~2 h 内达到峰值^[73]。

Wang 等^[73]通过层析与质谱分析, 提纯并确认了泛素化修饰 H3 和 H4 的 E3 连接酶复合体——CUL4-DDB-ROC1 (即 DDB1-CUL4^{DD2} 复合体)。UV 损伤

后,泛素化修饰的 H3 在胞浆和核浆中比例分别从 5% 升至 19%, 12% 升至 40%; 相应地,在核颗粒中的比例从 83% 跌至 41%, 表明泛素化修饰可促进 H3 从核小体解离,易化 XPC 识别,激活 NER^[73]。除上述作用外, CUL4-DDB-ROC1 复合体还可促进 NER 后 H3K56 乙酰化修饰水平恢复,促进核小体组装^[74]; 以及在修复前辅助 H3.3 在损伤部位沉积,为修复后转录恢复打下基础^[75]。

通常认为,组蛋白修饰位点位于伸出核小体外侧的肽链 N 端,但近年来研究发现组蛋白核心区域也是翻译后修饰的热点部位^[76]。H4K91 处于 H2A-H2B 二聚体与 H3-H4 四聚体连接的核心区域,可由 B 细胞淋巴瘤和 BAL 相关蛋白(B-lymphoma and BAL-associated protein, BBAP)单泛素化修饰。H4K91 单泛素化修饰可串扰 H4K20 甲基化修饰影响 53BP1

的招募^[77]。实验表明 H4K91 单泛素化修饰可以提高赖氨酸甲基转移酶 PR-Set7/Set8 的聚集效率,促进 H4K20 二甲基化修饰。BBAP 敲除后,53BP1 在损伤部位的聚集显著降低。

此外, BBAP 还可通过多聚泛素化修饰底物招募修复因子,并且这是一种独立于 RNF8/RNF168 轴介导的 H2A/H2AXK13/15 多聚泛素化修饰的招募模式。该过程中,多聚 ADP-核糖聚合酶 1 [poly (ADP-ribose) polymerase 1, PARP1] 首先识别 DNA 损伤,在损伤部位多聚 ADP-核糖基化修饰底物,后者可被 BBAP 在 BAL1 的辅助下识别并定位,再由 BBAP 催化产生泛素链,招募 BRCA1 等修复因子^[78] (图 2B)。分析认为, BBAP 催化的多聚泛素化修饰发生于 DNA 损伤早期,较 RNF8/RNF168 催化的 H2A/H2AXK13/15 多聚泛素化修饰更为简单快捷。

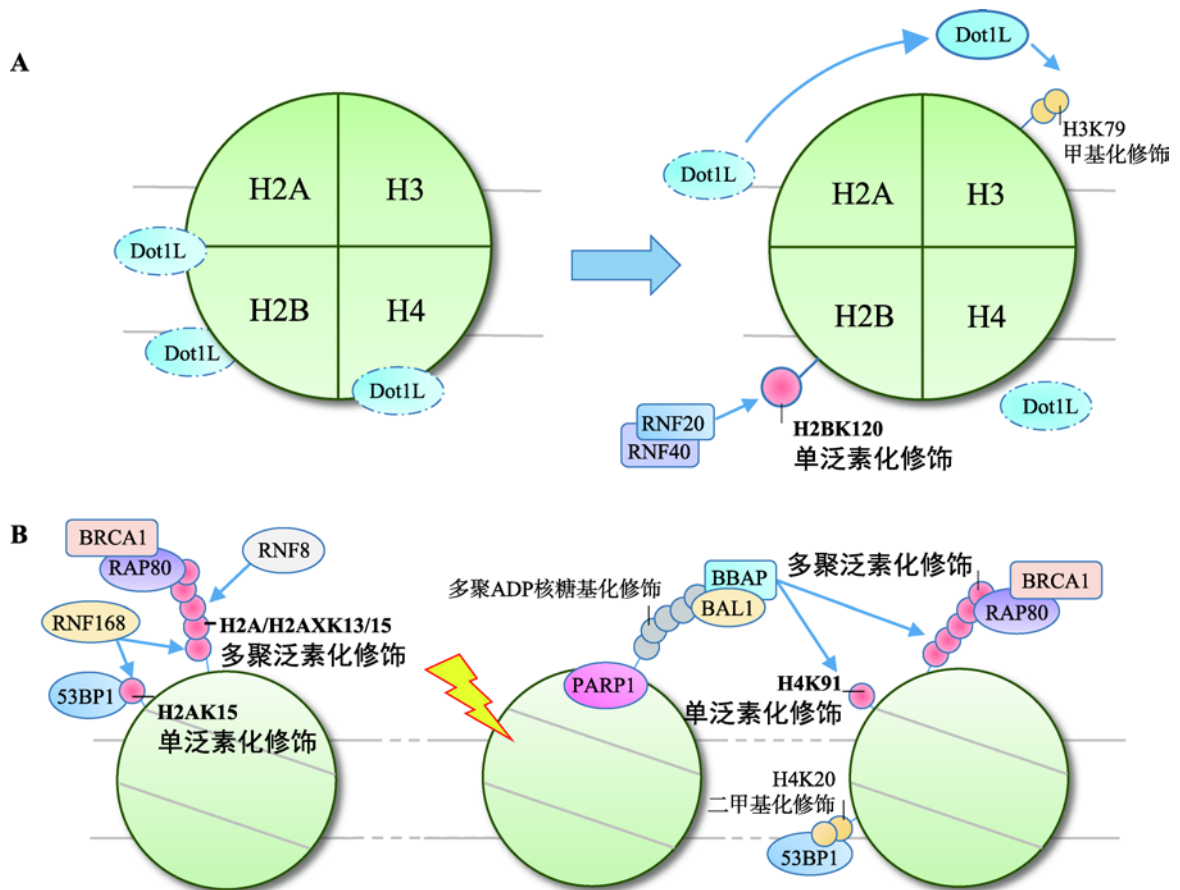


图 2 H2B 和 H4 泛素化修饰在 DNA 损伤应答中的作用

Fig. 2 Roles of H2B and H4 ubiquitylation in the DDR

A: H2BK120 单泛素化修饰串扰 H3K79 甲基化修饰; B: H4 泛素化修饰招募修复因子。

5 组蛋白去泛素化修饰

组蛋白密码编译过程中, 修饰与去修饰总是对应存在的。无一例外地, DDR 过程中泛素化修饰也必然伴随着去泛素化修饰。上调去泛素化酶(deubiquitinating enzymes, DUBs)能抑制修复因子的招募, 延缓 DDR 进程; 下调 DUBs 则引起自发性染色体断裂, 更加强调了泛素化修饰与去泛素化修饰间动态平衡在维持基因组稳定性中的重要性^[79]。

泛素特异性蛋白酶(ubiquitin-specific proteases, USPs)是 DUBs 家族中成员最多的一类。USPs 的 3 个结构域空间构象类似于“手指-手掌-拇指”(fingers-palm-thumb), 其中 palm 和 thumb 构成活性中心, fingers 负责定位^[80]。H2AK119 可由 USP16 去泛素化修饰, USP16 敲除将抑制修复完成后转录的重启^[22,81]。BAP1 是另一个作用于 H2AK119 的 DUB, 其 C 端与核小体结合, 可在 ASXL1 的辅助下完成去泛素化修饰^[82]。在最新的研究中, Jullien 等^[83]还发现 USP21 亦能解除 H2AK119 单泛素化修饰产生的基因抵抗作用。USP3、USP51 均是参与 H2A/H2AXK13/15 去泛素修饰的 DUBs, 区别在于 USP3 过表达能降低 RNF168 在损伤位点的招募^[84]; 而 USP51 依赖于 RNF168 定位, 过表达仅影响 RNF168 下游修复因子如 53BP1、BRCA1 的招募, 不影响上游分子 ATM、MDC1、RNF168 的聚集^[85]。USP3、USP51 产生不同效应或与拮抗不同的 E3 连

接酶有关: USP3 可能直接拮抗 RNF8, 抑制 H1 多聚泛素化修饰而影响 RNF168 的招募及后续修饰, USP51 则可能与 RNF168 拮抗, 影响 H2A/H2AXK13/15 单泛素化修饰。USP48 是新近发现的 DUB, 去泛素化修饰 H2AK127/129, 通过限制 MARCAD1 对 53BP1 的重定位限制 DNA 断端的剪切, 对 HR 起负性调控作用^[86]。值得注意的是, USP48 的激活还需 H2A 上其他位点泛素化修饰的辅助, 可能与改变 USP48 构象形成活性中心有关^[86]。

转录辅助复合体 SAGA 是参与 DDR 过程中 H2BK120 (H2BK123)去泛素化修饰的 DUB。在哺乳动物中 SAGA 亚基 USP22 起主要催化作用, 而在酵母菌中以 Ubp8 为主^[87]。实验表明敲除 USP22 将严重影响细胞通过 HR 或 NHEJ 修复 DSBs, 表明 H2BK120 去泛素化修饰在 DDR 中同样起重要作用^[88]。

6 结语与展望

DDR 是一个复杂的过程, 涵盖了损伤位点的识别、细胞周期检查点激活、DNA 修复和染色质重塑等诸多环节, 组蛋白翻译后修饰在该过程中扮演重要角色。本文总结了组蛋白泛素化修饰/去泛素化修饰的各位点和相关组分, 以及这些修饰作用共同编译形成的信号网络在 DDR 中的作用(表 1)。

近年来, 人们对于组蛋白泛素化修饰在 DDR 中的作用有了深入的了解。这得益于研究手段的进步

表 1 组蛋白泛素化/去泛素化修饰在 DNA 损伤应答中的作用

Table 1 Histone ubiquitylation and deubiquitylation that influence DDR

修饰位点	催化酶	作用	参考文献
H2A			
K119	RING2/BMI-1	串扰 H3K27 三甲基化修饰、沉默损伤位点周围基因、染色质重塑	[19, 22, 23, 25, 26]
	DDB1-CUL4 ^{DDB2}	松散染色质结构, 加剧 DNA 不稳定性, 促进 XPC 识别, 辅助起始 NER	[46, 48~50]
	USP16、USP21、BAP1/ASXL1	去泛素化修饰 H2AK119	[22, 81~83]
K13/15	RNF8	延伸 K-63 连接的泛素链, 招募 BRCA1-A 复合体, 限制 DNA 断端剪切, 促进 NHEJ	[32~35]
	RNF168	单泛素化修饰 H2A/H2AXK13/15, H2AK15 单泛素化修饰招募 53BP1, 限制 DNA 断端剪切	[32, 33, 37, 38]
	USP3、USP51 BRCC36	去泛素化修饰 H2A/H2AXK13/15	[36, 84, 85]

续表

修饰位点	催化酶	作用	参考文献
K127/129	BRCA1/BARD1	重定位 53BP1, 易化 DNA 断端剪切, 促进 HR	[40, 42~45]
	USP48	去泛素化修饰 H2AK127/129	[86]
H2B			
K120	RNF20-RNF40 Bre1(酵母菌)	激活细胞周期检查点、串扰 H3K4 甲基化修饰、H4K16 乙酰化修饰、H3K56 乙酰化修饰和 H3K79 甲基化修饰影响染色质结构与修复因子招募	[58~72]
	USP22 Ubp8(酵母菌)	去泛素化修饰 H2BK120(H2BK123 酵母菌)	[87, 88]
H3			
?	CUL4-DDB-ROC1	松散染色质结构, 加剧 DNA 不稳定性, 促进 XPC 识别, 辅助起始 NER	[73]
H4			
?	CUL4-DDB-ROC1	松散染色质结构, 加剧 DNA 不稳定性, 促进 XPC 识别, 辅助起始 NER	[73]
K91	BBAP/BAL1	BBAP 催化 H4K91 单泛素化修饰, 并提高 PR-Set7/Set8 聚集效率, 促进 H4K20 甲基化修饰, 间接招募 53BP1; 催化形成泛素链, 直接招募 BRCA1	[77, 78]

?表示修饰位点暂不明确。

与高度特异性抗体的制备,使人们能够排除高背景的干扰,直接观察局部 DNA 损伤后细胞的应答情况^[58]。方法的创新也同样至关重要,在组蛋白上人为连接泛素分子为探究位阻效应在组蛋白翻译后修饰间的串扰作用提供了新的思路^[61,68]。然而,现阶段的研究还存在一定的问题:某些泛素化修饰的位点、类型尚未确定^[77];某些泛素化修饰的具体作用仍不够清晰^[40];泛素化与去泛素化修饰间关系混乱^[79];与其他翻译后修饰间串扰的具体作用及机制不明等。此外,从现有的研究来看,仍有其他泛素化修饰位点尚未发现^[86]。对于上述问题的深入研究,必将为全面系统地阐述组蛋白密码在 DDR 中的作用奠定坚实的基础。

参考文献(References):

- [1] Mariñoramírez L, Kann MG, Shoemaker BA, Landsman D. Histone structure and nucleosome stability. *Expert Rev Proteomic*, 2005, 2(5): 719–729. [DOI]
- [2] Luger K, Mäder AW, Richmond RK, Sargent DF, Richmond TJ. Crystal structure of the nucleosome core particle at 2.8 Å resolution. *Nature*, 1997, 389(6648): 251–260. [DOI]
- [3] Strahl BD, Allis CD. The language of covalent histone modifications. *Nature*, 2000, 403(6765): 41–45. [DOI]
- [4] Suganuma T, Workman JL. Crosstalk among histone modifications. *Cell*, 2008, 135(4): 604–607. [DOI]
- [5] Lee JS, Smith E, Shilatifard A. The language of histone crosstalk. *Cell*, 2010, 142(5): 682–685. [DOI]
- [6] Hershko A, Ciechanover A. The ubiquitin system. *Annu Rev Biochem*, 1998, 67(1): 425–479. [DOI]
- [7] Herrmann J, Lerman LO, Lerman A. Ubiquitin and ubiquitin-like proteins in protein regulation. *Circ Res*, 2007, 100(9): 1276–1291. [DOI]
- [8] Shaid S, Brandts CH, Serve H, Dikic I. Ubiquitination and selective autophagy. *Cell Death Differ*, 2013, 20(1): 21–30. [DOI]
- [9] Wagner SA, Beli P, Weinert BT, Nielsen ML, Cox J, Mann M, Choudhary C. A proteome-wide, quantitative survey of *in vivo* ubiquitylation sites reveals widespread regulatory roles. *Mol Cell Proteomics*, 2011, 10(10): M111.013284. [DOI]
- [10] Welchman RL, Gordon C, Mayer RJ. Ubiquitin and ubiquitin-like proteins as multifunctional signals. *Nat Rev Mol Cell Bio*, 2005, 6(8): 599–609. [DOI]
- [11] Schnell JD, Hicke L. Non-traditional functions of ubiquitin and ubiquitin-binding proteins. *J Biol Chem*,

- 2003, 278(38): 35857–35860. [DOI]
- [12] Komander D, Rape M. The Ubiquitin Code. *Annu Rev Biochem*, 2012, 81: 203–229. [DOI]
- [13] Goldknopf IL, Taylor CW, Baum RM, Yeoman LC, Olson MO, Prestayko AW, Busch H. Isolation and characterization of protein A24, a "histone-like" non-histone chromosomal protein. *J Biol Chem*, 1975, 250(18): 7182–7187. [DOI]
- [14] Goldknopf IL, Busch H. Isopeptide linkage between nonhistone and histone 2A polypeptides of chromosomal conjugate-protein A24. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1977, 74(3): 864–868. [DOI]
- [15] Wang H, Wang L, Erdjument-Bromage H, Vidal M, Tempst P, Jones RS, Zhang Y. Role of histone H2A ubiquitination in polycomb silencing. *Nature*, 2004, 431(7010): 873–878. [DOI]
- [16] Fang J, Chen TB, Li E, Zhang Y. Ring1b-mediated H2A ubiquitination associates with inactive X chromosomes and is involved in initiation of X inactivation. *J Biol Chem*, 2004, 279(51): 52812–52815. [DOI]
- [17] Zhou W, Zhu P, Wang J, Pascual G, Ohgi KA, Lozach J, Glass CK, Rosenfeld MG. Histone H2A monoubiquitination represses transcription by inhibiting RNA polymerase II transcriptional elongation. *Mol Cell*, 2008, 29(1): 69–80. [DOI]
- [18] Ginjala V, Nacerddine K, Kulkarni A, Oza J, Hill SJ, Yao M, Citterio E, Lohuizen MV, Ganesan S. BMI1 is recruited to DNA breaks and contributes to DNA damage-induced H2A ubiquitination and repair. *Mol Cell Biol*, 2011, 31(10): 1972–1982. [DOI]
- [19] Blackledge NP, Farcas AM, Kondo T, King HW, McGouran JF, Hanssen LL, Ito S, Cooper S, Kondo K, Koseki Y, Ishikura T, Long HK, Sheahan TW, Brockdorff N, Kessler BM, Koseki H, Klose RJ. Variant PRC1 complex-dependent H2A ubiquitylation drives PRC2 recruitment and polycomb domain formation. *Cell*, 2014, 157(6): 1445–1459. [DOI]
- [20] Ismail IH, Andrin C, McDonald D, Hendzel MJ. BMI1-mediated histone ubiquitylation promotes DNA double-strand break repair. *J Biol Chem*, 2010, 191(1): 45–60. [DOI]
- [21] Chitale S, Richly H. Nuclear organization of nucleotide excision repair is mediated by RING1B dependent H2A-ubiquitylation. *Oncotarget*, 2017, 8(19): 30870–30887. [DOI]
- [22] Shanbhag NM, Rafalska-Metcalf IU, Balane-Bolivar C, Janicki SM, Greenberg RA. ATM-dependent chromatin changes silence transcription in cis to DNA double-strand breaks. *Cell*, 2010, 141(6): 970–981. [DOI]
- [23] Kakarougkas A, Ismail A, Chambers AL, Riballo E, Herbert AD, Künnel J, Löbrich M, Jeggo PA, Downs JA. Requirement for PBAF in transcriptional repression and repair at DNA breaks in actively transcribed regions of chromatin. *Mol Cell*, 2014, 55(5): 723–732. [DOI]
- [24] Chandler H, Patel H, Palermo R, Brookes S, Matthews N, Peters G. Role of polycomb group proteins in the DNA damage response – a reassessment. *PLoS One*, 2014, 9(7): e102968. [DOI]
- [25] Bergink S, Salomons FA, Hoogstraten D, Groothuis TA, De WH, Wu J, Yuan L, Citterio E, Houtsmuller AB, Neefjes J, Hoeijmakers JH, Vermeulen W, Dantuma NP. DNA damage triggers nucleotide excision repair-dependent monoubiquitylation of histone H2A. *Gene Dev*, 2006, 20(10): 1343–1352. [DOI]
- [26] Zhu Q, Wani G, Arab HH, El-Mahdy MA, Ray A, Wani AA. Chromatin restoration following nucleotide excision repair involves the incorporation of ubiquitinated H2A at damaged genomic sites. *DNA Repair*, 2009, 8(2): 262–273. [DOI]
- [27] Uckelmann M, Sixma TK. Histone ubiquitination in the DNA damage response. *DNA Repair*, 2017, 56: 92–101. [DOI]
- [28] Stucki M, Clapperton JA, Mohammad D, Yaffe MB, Smerdon SJ, Jackson SP. MDC1 directly binds phosphorylated histone H2AX to regulate cellular responses to DNA double-strand breaks. *Cell*, 2005, 123(7): 1213–1226. [DOI]
- [29] Huen MS, Grant R, Manke I, Minn K, Yu X, Yaffe MB, Chen J. RNF8 transduces the DNA-damage signal via histone ubiquitylation and checkpoint protein assembly. *Cell*, 2007, 131(5): 901–914. [DOI]
- [30] Mailand N, Bekker-Jensen S, Fastrup H, Melander F, Bartek J, Lukas C, Lukas J. RNF8 ubiquitylates histones at DNA double-strand breaks and promotes assembly of repair proteins. *Cell*, 2007, 131(5): 887–900. [DOI]
- [31] Doil C, Mailand N, Bekker-Jensen S, Menard P, Larsen DH, Pepperkok R, Ellenberg J, Panier S, Durocher D, Bartek J. RNF168 binds and amplifies ubiquitin conjugates on damaged chromosomes to allow accumulation of repair proteins. *Cell*, 2009, 136(3): 435–446. [DOI]
- [32] Mattioli F, Vissers JH, van Dijk WJ, Ikpa P, Citterio E, Vermeulen W, Marteijn JA, Sixma TK. RNF168 ubiquitinates K13-15 on H2A/H2AX to drive DNA damage signaling. *Cell*, 2012, 150(6): 1182–1195. [DOI]

- [33] Thorslund T, Ripplinger A, Hoffmann S, Wild T, Uckelmann M, Villumsen B, Narita T, Sixma TK, Choudhary C, Bekkerjensen S, Mailand N. Histone H1 couples initiation and amplification of ubiquitin signalling after DNA damage. *Nature*, 2015, 527(7578): 389–393. [\[DOI\]](#)
- [34] Savage KI, Harkin DP. BRCA1, a 'complex' protein involved in the maintenance of genomic stability. *FEBS J*, 2015, 282(4): 630–646. [\[DOI\]](#)
- [35] Sobhian B, Shao G, Lilli DR, Culhane AC, Moreau LA, Xia B, Livingston DM, Greenberg RA. RAP80 targets BRCA1 to specific ubiquitin structures at DNA damage sites. *Science*, 2007, 316(5828): 1198–1202. [\[DOI\]](#)
- [36] Ng HM, Wei LZ, Lan L, Huen MSY. The Lys⁶³-deubiquitylating enzyme BRCC36 limits DNA break processing and repair. *J Biol Chem*, 2016, 291(31): 16197–16207. [\[DOI\]](#)
- [37] Fradet-Turcotte A, Canny MD, Escobanodíaz C, Orthwein A, Leung CC, Huang H, Landry MC, Kitevskaiblanc J, Noordermeer SM, Sicheri F, Durocher D. 53BP1 is a reader of the DNA-damage-induced H2A lys 15 ubiquitin mark. *Nature*, 2013, 499(7456): 50–54. [\[DOI\]](#)
- [38] Wilson MD, Benlekbir S, Fradet-Turcotte A, Sherker A, Julien JP, McEwan A, Noordermeer SM, Sicheri F, Rubinstein JL, Durocher D. The structural basis of modified nucleosome recognition by 53BP1. *Nature*, 2016, 536(7614): 100–103. [\[DOI\]](#)
- [39] Ochs F, Somyajit K, Altmeyer M, Rask MB, Lukas J, Lukas C. 53BP1 fosters fidelity of homology-directed DNA repair. *Nat Struct Mol Biol*, 2016, 23(8): 714–721. [\[DOI\]](#)
- [40] Kalb R, Mallery D, Larkin C, Huang JJ, Hiom K. BRCA1 is a histone-H2A-specific ubiquitin ligase. *Cell Rep*, 2014, 8(4): 999–1005. [\[DOI\]](#)
- [41] Densham RM, Morris JR. The BRCA1 ubiquitin ligase function sets a new trend for remodelling in DNA repair. *Nucleus*, 2017, 8(2): 116–125. [\[DOI\]](#)
- [42] Densham RM, Garvin AJ, Stone HR, Strachan J, Baldock RA, Daza-Martin M, Fletcher A, Blair-Reid S, Beesley J, Johal B, Pearl LH, Neely R, Keep NH, Watts FZ, Morris JR. Human BRCA1-BARD1 ubiquitin ligase activity counteracts chromatin barriers to DNA resection. *Nat Struct Mol Biol*, 2016, 23(7): 647–655. [\[DOI\]](#)
- [43] Gieni RS, Ismail IH, Campbell S, Hendzel MJ. Polycomb group proteins in the DNA damage response: a link between radiation resistance and "stemness". *Cell Cycle*, 2011, 10(6): 883–894. [\[DOI\]](#)
- [44] Cruz-García A, López-Saavedra A, Huertas P. BRCA1 accelerates CtIP-mediated DNA-end resection. *Cell Rep*, 2014, 9(2): 451–459. [\[DOI\]](#)
- [45] Polato F, Callen E, Wong N, Faryabi R, Bunting S, Chen HT, Kozak M, Kruhlak MJ, Reczek CR, Lee WH, Ludwig T, Baer R, Feigenbaum L, Jackson S, Nussenzweig A. CtIP-mediated resection is essential for viability and can operate independently of BRCA1. *J Eep Med*, 2014, 211(6): 1027–1036. [\[DOI\]](#)
- [46] Hannah J, Zhou P. Distinct and overlapping functions of the cullin E3 ligase scaffolding proteins CUL4A and CUL4B. *Genes*, 2015, 573(1): 33–45. [\[DOI\]](#)
- [47] Hess MT, Schwitter U, Petretta M, Giese B, Naegeli H. Bipartite substrate discrimination by human nucleotide excision repair. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94(13): 6664–6669. [\[DOI\]](#)
- [48] Lan L, Nakajima S, Kapetanaki MG, Hsieh CL, Fagerburg M, Thickman K, Rodriguez-Collazo P, Leuba SH, Levine AS, Rapić-Otrin V. Monoubiquitinated histone H2A destabilizes photolesion-containing nucleosomes with concomitant release of UV-damaged DNA-binding protein E3 ligase. *J Biol Chem*, 2012, 287(15): 12036–12049. [\[DOI\]](#)
- [49] Hannah J, Zhou P. Regulation of DNA damage response pathways by the cullin-RING ubiquitin ligases. *DNA Repair*, 2009, 8(4): 536–543. [\[DOI\]](#)
- [50] Kapetanaki MG, Guerrero-Santoro J, Bisi DC, Hsieh CL, Rapić-Otrin V, Levine AS. The DDB1-CUL4A^{DDB2} ubiquitin ligase is deficient in xeroderma pigmentosum group E and targets histone H2A at UV-damaged DNA sites. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(8): 2588–2593. [\[DOI\]](#)
- [51] Puumalainen MR, Lessel D, Rüthemann P, Kaczmarek N, Bachmann K, Ramadan K, Naegeli H. Chromatin retention of DNA damage sensors DDB2 and XPC through loss of p97 segregase causes genotoxicity. *Nat Commun*, 2014, 5: 3695. [\[DOI\]](#)
- [52] El-Mahdy MA, Zhu Q, Wang QE, Wani G, Praetorius-Ibba M, Wani AA. Cullin 4A-mediated proteolysis of DDB2 protein at DNA damage sites regulates *in vivo* lesion recognition by XPC. *J Biol Chem*, 2006, 281(19): 13404–13411. [\[DOI\]](#)
- [53] Sugawara K, Okuda Y, Saijo M, Nishi R, Matsuda N, Chu G, Mori T, Iwai S, Tanaka K, Tanaka K, Hanaoka F. UV-induced ubiquitylation of XPC protein mediated by UV-DDB-ubiquitin ligase complex. *Cell*, 2005, 121(3): 387–400. [\[DOI\]](#)

- [54] Meas R, Mao P. Histone ubiquitylation and its roles in transcription and DNA damage response. *DNA Repair*, 2015, 36: 36–42. [DOI]
- [55] Shiloh Y, Shema E, Moyal L, Oren M. RNF20-RNF40: A ubiquitin-driven link between gene expression and the DNA damage response. *FEBS Lett*, 2011, 585(18): 2795–2802. [DOI]
- [56] Hérisant L, Moehle EA, Bertaccini D, Dorsselaer AV, Schaefferreiss C, Guthrie C, Dargemont C. H2B ubiquitylation modulates spliceosome assembly and function in budding yeast. *Biol Cell*, 2014, 106(4): 126–138. [DOI]
- [57] Weake VM, Workman JL. Histone ubiquitination: triggering gene activity. *Mol Cell*, 2008, 29(6): 653–663. [DOI]
- [58] Moyal L, Lerenthal Y, Gana-Weisz M, Mass G, So S, Wang SY, Eppink B, Chung YM, Shalev G, Shema E, Shkedy D, Smorodinsky NI, van Vliet N, Kuster B, Mann M, Ciechanover A, Dahm-Daphi J, Kanaar R, Hu MC, Chen DJ, Oren M, Shiloh Y. Requirement of ATM-dependent monoubiquitylation of histone H2B for timely repair of DNA double-strand breaks. *Mol Cell*, 2011, 41(5): 529–542. [DOI]
- [59] Huyen Y, Zgheib O, Ditullio RA, Gorgoulis VG, Zacharatos P, Petty TJ, Sheston EA, Mellert HS, Stavridi ES, Halazonetis TD. Methylated lysine 79 of histone H3 targets 53BP1 to DNA double-strand breaks. *Nature*, 2004, 432(7015): 406–411. [DOI]
- [60] Wakeman TP, Wang Q, Feng J, Wang XF. Bat3 facilitates H3K79 dimethylation by DOT1L and promotes DNA damage-induced 53BP1 foci at G1/G2 cell-cycle phases. *EMBO J*, 2012, 31(9): 2169–2181. [DOI]
- [61] Zhou LJ, Holt MT, Ohashi N, Zhao AS, Muller MM, Wang BY, Muir TW. Evidence that ubiquitylated H2B corrals hDot1L on the nucleosomal surface to induce H3K79 methylation. *Nat Commun*, 2016, 7:10589. [DOI]
- [62] Kato A, Komatsu K. RNF20-SNF2H pathway of chromatin relaxation in DNA double-strand break repair. *Genes (Basel)*, 2015, 6(3): 592–606. [DOI]
- [63] Kim J, Guermah M, McGinty RK, Lee J-S, Tang Z, Milne TA, Shilatifard A, Muir TW, Roeder RG. RAD6-mediated transcription-coupled H2B ubiquitylation directly stimulates H3K4 methylation in human cells. *Cell*, 2009, 137(3): 459–471. [DOI]
- [64] Fierz B, Chatterjee C, McGinty RK, Bar-Dagan M, Raleigh DP, Muir TW. Histone H2B ubiquitylation disrupts local and higher-order chromatin compaction. *Nat Chem Biol*, 2011, 7(2): 113–119. [DOI]
- [65] Robinson PJJ, An W, Routh A, Martino F, Chapman L, Roeder RG, Rhodes D. 30 nm chromatin fibre decompaction requires both H4-K16 acetylation and linker histone eviction. *J Mol Biol*, 2008, 381(4): 816–825. [DOI]
- [66] Kari V, Shchebet A, Neumann H, Johnsen SA. The H2B ubiquitin ligase RNF40 cooperates with SUPT16H to induce dynamic changes in chromatin structure during DNA double-strand break repair. *Cell Cycle*, 2011, 10(20): 3495–3504. [DOI]
- [67] Nair DM, Ge Z, Mersfelder EL, Parthun MR. Genetic interactions between POB3 and the acetylation of newly synthesized histones. *Curr Genet*, 2011, 57(4): 271–286. [DOI]
- [68] Vlaming H, van Welsem T, de Graaf EL, Ontoso D, Altelaar AF, San-Segundo PA, Heck AJ, van Leeuwen F. Flexibility in crosstalk between H2B ubiquitination and H3 methylation in vivo. *EMBO Rep*, 2014, 15(10): 1077–1084. [DOI]
- [69] Nakanishi S, Lee JS, Gardner KE, Gardner JM, Takahashi Y, Chandrasekharan MB, Sun ZW, Osley MA, Strahl BD, Jaspersen SL, Shilatifard A. Histone H2BK123 monoubiquitination is the critical determinant for H3K4 and H3K79 trimethylation by COMPASS and Dot1. *J Biol Chem*, 2009, 186(3): 371–377. [DOI]
- [70] Tatum D, Li S. Evidence that the histone methyltransferase Dot1 mediates global genomic repair by methylating histone H3 on lysine 79. *J Biol Chem*, 2011, 286(20): 17530–17535. [DOI]
- [71] Hung SH, Wong RP, Ulrich HD, Kao CF. Monoubiquitylation of histone H2B contributes to the bypass of DNA damage during and after DNA replication. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(11): E2205–E2214. [DOI]
- [72] Northam MR, Trujillo KM. Histone H2B monoubiquitylation maintains genomic integrity at stalled replication forks. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(19): 9245–9255. [DOI]
- [73] Wang H, Zhai L, Xu J, Joo HY, Jackson S, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Xiong Y, Zhang Y. Histone H3 and H4 ubiquitylation by the CUL4-DDB-ROC1 ubiquitin ligase facilitates cellular response to DNA damage. *Mol Cell*, 2006, 22(3): 383–394. [DOI]
- [74] Zhu QZ, Wei SC, Sharma N, Wani G, He JS, Wani AA. Human CRL4^{DDB2} ubiquitin ligase preferentially regulates post-repair chromatin restoration of H3K56Ac through recruitment of histone chaperon CAF-1. *Oncotarget*, 2017, 8(61): 104525–104542. [DOI]
- [75] Adam S, Polo SE, Almouzni G. Transcription recovery after DNA damage requires chromatin priming by the

- H3.3 histone chaperone HIRA. *Cell*, 2013, 155(1): 94–106. [DOI]
- [76] Tropberger P, Schneider R. Scratching the (lateral) surface of chromatin regulation by histone modifications. *Nat Struct Mol Biol*, 2013, 20(6): 657–661. [DOI]
- [77] Yan Q, Dutt S, Xu R, Graves K, Juszczynski P, Manis JP, Shipp MA. BBAP monoubiquitylates histone H4 at lysine 91 and selectively modulates the DNA damage response. *Mol Cell*, 2009, 36(1): 110–120. [DOI]
- [78] Yan Q, Xu R, Zhu L, Cheng X, Wang Z, Manis J, Shipp MA. BAL1 and its partner E3 ligase, BBAP, link poly (ADP-ribose) activation, ubiquitylation, and double-strand DNA repair independent of ATM, MDC1, and RNF8. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(4): 845–857. [DOI]
- [79] Lancini C, van den Berk PC, Vissers JH, Gargiulo G, Song JY, Hulsman D, Serresi M, Tanger E, Blom M, Vens C, van Lohuizen M, Jacobs H, Citterio E. Tight regulation of ubiquitin-mediated DNA damage response by USP3 preserves the functional integrity of hematopoietic stem cells. *J Exp Med*, 2014, 211(9): 1759–1777. [DOI]
- [80] Hu M, Li P, Li M, Li W, Yao T, Wu JW, Gu W, Cohen RE, Shi Y. Crystal structure of a UBP-family deubiquitinating enzyme in isolation and in complex with ubiquitin aldehyde. *Cell*, 2002, 111(7): 1041–1054. [DOI]
- [81] Joo HY, Zhai L, Yang C, Nie S, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Chang C, Wang H. Regulation of cell cycle progression and gene expression by H2A deubiquitination. *Nature*, 2007, 449(7165): 1068–1072. [DOI]
- [82] Sahtoe DD, van Dijk WJ, Ekkebus R, Ovaa H, Sixma TK. BAP1/ASXL1 recruitment and activation for H2A deubiquitination. *Nat Commun*, 2016, 7: 10292. [DOI]
- [83] Jullien J, Vodnala M, Pasque V, Oikawa M, Miyamoto K, Allen G, David SA, Brochard V, Wang S, Bradshaw C, Koseki H, Sartorelli V, Beaujean N, Gurdon J. Gene resistance to transcriptional reprogramming following nuclear transfer is directly mediated by multiple chromatin-repressive pathways. *Mol Cell*, 2017, 65(5): 873–884.e8. [DOI]
- [84] Sharma N, Zhu Q, Wani G, He J, Wang QE, Wani AA. USP3 counteracts RNF168 via deubiquitinating H2A and γ H2AX at lysine 13 and 15. *Cell Cycle*, 2014, 13(1): 106–114. [DOI]
- [85] Wang ZQ, Zhang HL, Liu J, Cheruiyot A, Lee JH, Ordog T, Lou ZK, You ZS, Zhang ZG. USP51 deubiquitylates H2AK13,15ub and regulates DNA damage response. *Genes Dev*, 2016, 30(8): 946–959. [DOI]
- [86] Uckelmann M, Densham RM, Baas R, Winterwerp HHK, Fish A, Sixma TK, Morris JR. USP48 restrains resection by site-specific cleavage of the BRCA1 ubiquitin mark from H2A. *Nat Commun*, 2018, 9: 229. [DOI]
- [87] Morgan MT, Haj-Yahya M, Ringel AE, Bandi P, Brik A, Wolberger C. Structural basis for histone H2B deubiquitination by the SAGA DUB module. *Science*, 2016, 351(6274): 725–728. [DOI]
- [88] Ramachandran S, Haddad D, Li C, Le MX, Ling AK, So CC, Nepal RM, Gommerman JL, Yu K, Ketela T, Moffat J, Martin A. The SAGA deubiquitination module promotes DNA repair and class switch recombination through ATM and DNAPK-mediated γ H2AX formation. *Cell Rep*, 2016, 15(7): 1554–1565. [DOI]

(责任编辑: 朱卫国)