

泛素化修饰和SUMO化修饰在电离辐射诱导的DNA损伤修复中的作用机制

Mechanism of ubiquitination modification and SUMOylation modification in DNA damage repair induced by ionizing radiation

Zhang Huanteng, Sun Yuxiao, Xu Chang

引用本文:

张焕腾, 孙毓筱, 徐畅. 泛素化修饰和SUMO化修饰在电离辐射诱导的DNA损伤修复中的作用机制[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2024, 48(2): 130–136. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381–202308031–00389

Zhang Huanteng, Sun Yuxiao, Xu Chang. Mechanism of ubiquitination modification and SUMOylation modification in DNA damage repair induced by ionizing radiation[J]. *International Journal of Radiation Medicine and Nuclear Medicine*, 2024, 48(2): 130–136. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381–202308031–00389

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381–202308031–00389>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

环状RNA在DNA损伤修复中作用的研究进展

Research progress on the role of circular RNA in DNA damage repair

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(9): 597–603 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381–202103020–00097>

SENPs调控肿瘤放射敏感性的机制及其抑制剂的研究进展

Research progress on the mechanism of SENPs regulating tumor radiosensitivity and its inhibitors

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(12): 786–795 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381–201912038–00099>

电离辐射损伤相关长链非编码RNA研究进展

Research advancement on long non-coding RNAs in ionizing radiation-induced damage

国际放射医学核医学杂志. 2018, 42(2): 161–166 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673–4114.2018.02.011>

太阳辐射对皮肤损伤及其损伤机制的研究进展

Research Progress on Mechanism of skin damage and injury induced by solar radiation

国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(6): 561–568 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673–4114.2019.06.011>

小胶质细胞在放射性脑损伤中的作用及其机制研究进展

The role and mechanism of microglia in radiation induced brain injury

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(2): 124–131 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381–202005040–00018>

维生素 E对果蝇辐射氧化损伤机制的影响

Effects of vitamin E on oxidative damage mechanism of gamma radiation in *Drosophila melanogaster*

国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(3): 257–262 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673–4114.2019.03.010>

泛素化修饰和 SUMO 化修饰在电离辐射诱导的 DNA 损伤修复中的作用机制

张焕腾 孙毓筱 徐畅

中国医学科学院北京协和医学院放射医学研究所, 天津市放射医学与分子核医学重点实验室, 天津 300192

通信作者: 徐畅, Email: xuchang@irm-cams.ac.cn

【摘要】 泛素和小泛素样修饰物(SUMO)以共价键形式连接到特定的蛋白底物上, 进行泛素化修饰或 SUMO 化修饰, 通过调控蛋白质的稳定性、活性、定位或相互作用来影响多种细胞活动, 其中包括 DNA 损伤修复、细胞周期、细胞凋亡和免疫应答等。当细胞受到 DNA 损伤时, 泛素化修饰和 SUMO 化修饰能够调控相关蛋白质的功能和相互作用, 参与到 DNA 损伤修复和信号传导的过程中。这些修饰作用对于维持基因组的完整性至关重要。近年来, 研究发现泛素化修饰和 SUMO 化修饰在 DNA 损伤修复中都发挥着重要作用。笔者对这些作用机制进行综述, 为深入了解电离辐射诱导的 DNA 损伤修复机制提供参考。

【关键词】 泛素; 小泛素相关修饰蛋白质类; 辐射, 电离; DNA 损伤; DNA 修复

基金项目: 国家自然科学基金(81972976)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202308031-00389](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202308031-00389)

Mechanism of ubiquitination modification and SUMOylation modification in DNA damage repair induced by ionizing radiation

Zhang Huanteng, Sun Yuxiao, Xu Chang

Tianjin Key Laboratory of Radiation Medicine and Molecular Nuclear Medicine, Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China

Corresponding author: Xu Chang, Email: xuchang@irm-cams.ac.cn

【Abstract】 Ubiquitin and small ubiquitin-like modifier (SUMO) can be covalently attached to specific protein substrates, undergo ubiquitination modification and SUMOylation modification, and affecting their stability, activity, localization or interaction, thus regulating various cell activities, including DNA damage repair, cell cycle, apoptosis and immune responses. When cells experience DNA damage, ubiquitination modification and SUMOylation modification regulate the function and interaction of relevant proteins, thereby participating in the process of DNA damage repair and signal transduction. These modifications are indispensable for maintaining genome integrity. Recent studies have revealed that ubiquitination modification and SUMOylation modification in these repairs. The author reviews these roles, so as to provide a reference for in-depth understanding of the ionizing radiation-induced DNA damage repair mechanism.

【Key words】 Ubiquitin; Small ubiquitin-related modifier proteins; Radiation, ionizing; DNA damage; DNA repair

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81972976)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202308031-00389](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202308031-00389)

电离辐射(ionizing radiation, IR)通过直接或间接方式对 DNA 造成损伤, 其可能导致基因突变、染色体畸变、细

胞癌变等不利的生物学效应, 因此 DNA 损伤及其修复机制一直是放射生物学领域研究的重点问题。蛋白质翻译后修

饰(post-translational modification, PTM)是蛋白质被翻译出来所经历的一个共价加工过程,即通过在氨基酸侧链上共价结合化学小分子基团或其他多肽,或通过蛋白质水解剪去基团从而使蛋白质的性质发生改变。泛素化修饰和小泛素样修饰物(small ubiquitin-like modifier, SUMO)化修饰作为PTM的2种类型,在IR诱导的DNA损伤修复中发挥着重要作用^[1]。本文对泛素化修饰和SUMO化修饰在DNA损伤修复中的作用进行综述,为深入了解IR诱导的DNA损伤修复机制提供参考。

1 泛素和泛素化修饰

泛素由76个氨基酸组成,分子量约为8451 Da,是一种存在于大部分真核细胞中、进化过程高度保守的小分子蛋白质。其全长包含7个赖氨酸位点(K6、K11、K27、K29、K33、K48和K63)、1个位于N端的甲硫氨酸位点(M1)以及1个位于C端的甘氨酸位点(G76)^[2]。不同的赖氨酸位点与不同类型的E3泛素连接酶相互作用,形成复杂的泛素化修饰,在细胞周期、DNA修复、蛋白质降解等过程中发挥重要作用。根据目标蛋白上的泛素数量和位置,可以将其分为单泛素化修饰、多泛素化修饰和多聚泛素化修饰。单泛素化修饰是目标蛋白结合单个泛素分子;多泛素化修饰是目标蛋白的多个赖氨酸残基同时被单个泛素分子标记;而多聚泛素化修饰则是目标蛋白的单个赖氨酸残基被多个泛素分子标记(图1)。

泛素化修饰由E1泛素激活酶、E2泛素结合酶和E3泛素连接酶^[3]的3步酶促反应协同作用实现。在哺乳动物中,目前已知其存在1个E1泛素激活酶、40个E2泛素结合酶和600多个E3泛素连接酶^[4]。E1泛素激活酶通过游离泛素与ATP结合形成泛素-腺苷酸复合物,并将泛素转移至E2泛素结合酶。E2泛素结合酶接收由E1泛素激活酶传递的泛素,并与E3泛素连接酶协同作用完成对目标蛋白的泛素化修饰。在此过程中,E3泛素连接酶是决定目标蛋白是否进行泛素化修饰的主要因素。根据泛素的结构和转移机制的不同,E3泛素连接酶可分为3个主要家族:指环结构域(really interesting new gene domain, RING)、E6-AP羧基端同源结构域和RING之间的结构域^[5]。每个家族都有其独有的特征和功能,为细胞中的泛素化修饰增加了多样性和复杂性。

泛素化修饰通常涉及1个或多个重复的泛素单元,泛素可以以不同的方式连接形成不同类型的链状结构。其中,K48和K63位多聚泛素化修饰是研究最为广泛的类型^[6]。K48位多聚泛素化修饰是通过连接泛素分子的K48位点来形成链状结构,促使发生泛素化修饰的蛋白质被标记上降解信号,进而被蛋白酶体降解。K63位多聚泛素化修饰通

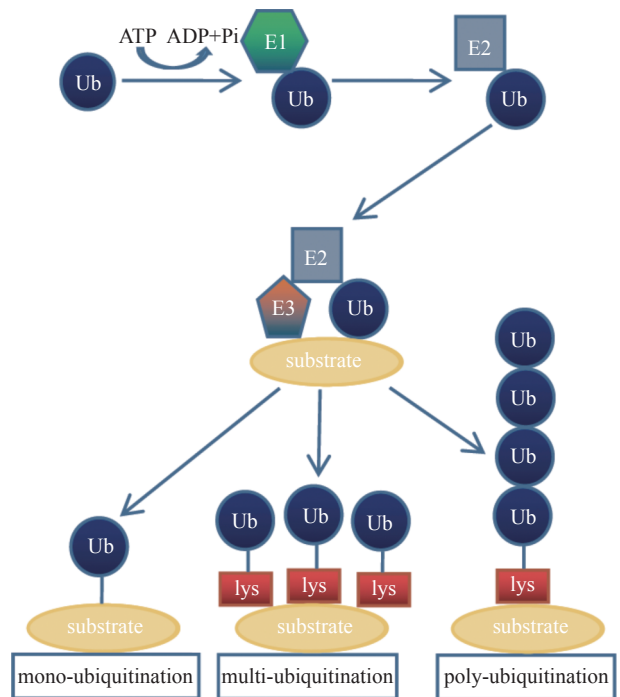


图1 泛素化修饰示意图 Ub为泛素;ATP为腺苷三磷酸;ADP为腺苷二磷酸;Pi为磷酸基团;ADP+Pi为ATP水解后转化为腺苷二磷酸和磷酸基团;E1为泛素激活酶;E2为泛素结合酶;E3为泛素连接酶;substrate为在底物的作用下,发生泛素化修饰;lys为赖氨酸;mono-ubiquitination为单个泛素分子在底物的作用下发生单泛素化修饰;multi-ubiquitination为多个单泛素分子在底物的作用下发生多泛素化修饰;poly-ubiquitination为多聚泛素链在底物的作用下发生多聚泛素化修饰

Figure 1 Schematic diagram of ubiquitination modification

过连接泛素分子的K63位点来形成链状结构,涉及信号传导、DNA损伤修复和细胞内物质转运等生物学过程。

2 SUMO和SUMO化修饰

除泛素外,还存在许多结构和序列相似但功能不同的类泛素分子,SUMO是其中一类PTM因子,参与调控细胞中多种生物学过程^[7]。SUMO家族包括SUMO1、SUMO2和SUMO3。其中SUMO1是最早被鉴定出的SUMO家族成员;SUMO2和SUMO3在结构上极为相似,仅有3个氨基酸不同,它们的同源性高达95%^[8],因此常被写作SUMO2/3。未成熟的SUMO前体在偶联之前需要经过SUMO特异性蛋白酶1(SUMO-specific protease 1, SENP1)的切割,将其转化为成熟的SUMO蛋白^[9]。SUMO与泛素的结合过程相似:首先由SUMO E1激活酶的2个亚基—SUMO活化酶亚基1(SAE1)和SUMO活化酶亚基2(SAE2)以ATP依赖的方式使成熟SUMO的C端二甘氨酸残基带电,活化的SUMO通过硫酯转移与SUMO E2结合酶UBC9相互作用;之后SUMO E2结合酶UBC9通过SUMO E3连

接酶直接将 SUMO 分子与底物蛋白的赖氨酸残基连接起来。其结合过程类似于泛素化修饰, SUMO 化修饰也可以分为单 SUMO 化修饰、多 SUMO 化修饰和多聚 SUMO 化修饰(图 2)。

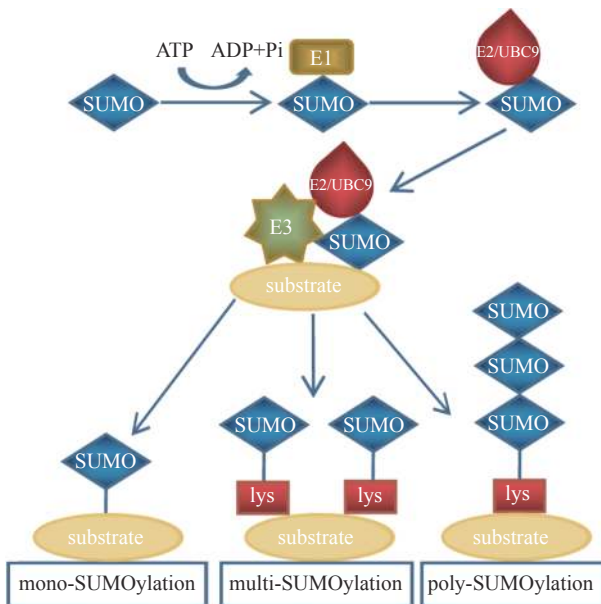


图 2 SUMO 化修饰示意图 SUMO 为小泛素样修饰物; ATP 为腺苷三磷酸; ADP 为腺苷二磷酸; Pi 为磷酸基团; ADP+Pi 为 ATP 水解后转化为腺苷二磷酸和磷酸基团; E1 为 SUMO 激活酶; E2 为 SUMO 结合酶; UBC9 为一种催化 SUMO 修饰到底物上的唯一已知的 SUMO E2 结合酶; E3 为 SUMO 连接酶; substrate 为在底物的作用下, 发生 SUMO 化修饰; lys 为赖氨酸; mono-SUMOylation 为单个 SUMO 分子在底物的作用下发生单 SUMO 化修饰; multi-SUMOylation 为多个单 SUMO 分子在底物的作用下发生多 SUMO 化修饰; poly-SUMOylation 为多聚 SUMO 链在底物的作用下发生多聚 SUMO 化修饰

Figure 2 Schematic diagram of SUMOylation modification

SUMO 以共价键形式连接到目标蛋白上, 在影响目标蛋白结构和功能的同时, 也能调节其亚细胞定位、相互作用等多种生物学特性。SUMO 在细胞周期调控、DNA 复制和修复、基因表达调节、细胞凋亡和神经元可塑性等生理过程中发挥重要作用^[10]。同时其与内质网应激通路和炎症反应相关。SUMO 在细胞信号传导和调控中具有重要作用, 因此被认为是许多疾病的潜在治疗靶点, 如心血管疾病^[11]。目前, 人们正在深入研究泛素化修饰和 SUMO 化修饰与疾病之间的关系, 并寻求相关的治疗方法和策略, 这使得泛素化修饰和 SUMO 化修饰在医学领域中具有广泛的研究价值和应用前景^[12]。

3 泛素化修饰和 SUMO 化修饰在 IR 诱导的 DNA 损伤修复中的作用

IR 导致 DNA 损伤, 进而使细胞死亡或癌变^[13]。DNA

损伤类型主要包括 DNA 单链断裂、DNA 双链断裂(DNA double-strand break, DSB)、DNA 链间交联(DNA inter-strand crosslink, ICL)和 DNA-蛋白质交联(DNA protein crosslinking, DPC)等。针对这些 DNA 损伤修复的方式主要有同源重组(homologous recombination, HR)修复、非同源末端连接(non-homologous end joining, NHEJ)修复、核苷酸切除修复(nucleotide excision repair, NER)、碱基切除修复(base excision repair, BER)和链间交联修复(inter-strand crosslink repair, ICLR)等。泛素化修饰和 SUMO 化修饰在这些损伤修复中发挥着重要作用。

3.1 泛素化修饰和 SUMO 化修饰在 HR 修复中的作用

DSB 是最严重的 DNA 损伤类型之一^[14], 其主要由 HR 和 NHEJ 2 条修复途径。当 IR 导致 DSB 后, 受损的 DNA 末端可以被减数分裂重组蛋白 11(meiotic recombination protein 11, Mre11)、辐射敏感蛋白 50 和 Nijmegen 断裂综合征蛋白 1(Nijmegen breakage syndrome protein 1, Nbs1)形成的 MRN 复合物或 Ku70/Ku80 二聚体复合物识别^[15], 从而使 HR 或 NHEJ 途径得到修复。在 HR 修复过程中, 关键步骤是 DNA 末端切除和同源互配。当 MRN 复合物被招募到损伤位点上时, Mre11 通过核酸解旋反应、核酸内切酶活性等多种机制, 实现了 DNA 的逐步降解, 并促进后续的 DNA 末端加工和处理过程。核酸外切酶 I (exonuclease I) 通常参与切除受损的双链 DNA, 形成长的单链 DNA。单链 DNA 片段侵入同源染色体中的相应区域, 并为之配对形成一个 DNA 结合复合物, 断裂的 DNA 链从同源染色体获取所需的遗传信息, 进行 DNA 链的延伸, 当 DNA 复制完成后, DNA 链间的空间配对分子解离, 新合成的 DNA 链与其相应的 DNA 末端连接, 最终完成修复。当 MRN 复合物被招募到受损的 DNA 上后, 在 E3 泛素连接酶 Skp2 的作用下, Nbs1 发生 K63 位多聚泛素化修饰, 进而招募共济失调毛细血管扩张症突变蛋白(ataxia-telangiectasia mutated protein, ATM)到损伤位点, ATM 在第 139 位丝氨酸处磷酸化组蛋白 H2AX, 形成 γ -H2AX^[16]。随后, ATM 激活后的复合物识别 DNA 损伤检查点介导因子 1, 从而启动 DNA 损伤应答(DNA damage response, DDR), 并招募其他 DDR 因子, 如受体相关蛋白 80 (receptor-associated protein 80, Rap 80)、p53 结合蛋白 1(53BP1)和乳腺癌易感基因 1(breast cancer susceptibility gene 1, BRCA1)等。其中, 在泛素相互作用基序(ubiquitin-interacting motif, UIM)的作用下, Rap80 发生 K63 位多聚泛素化修饰, 并与 UIM 相互作用^[17], 促进 Rap80、ATM、Rad3 相关蛋白 1(ABR1)和 BRCA1 复合物的组装。BRCA1 是一种功能多样的蛋白质, 其含有一个 RING 结构域, 可以和 BARD1 一起形成具有 E3 泛素连接酶活性的异源二聚体, 并将泛素小分子连接到赖氨酸残基

上。在 DDR 中, BRCA1-BARD1 能够与多种底物发挥作用, 如组蛋白 H2A、H2AX 和 C 端结合蛋白相互作用蛋白 (CtIP) 等^[18], 同时通过与 SUMO E3 连接酶 PIAS1/4 结合发生 SUMO 化修饰; 与调节因子相互作用, 影响染色质的结构、转录以及 DNA 修复的过程。

E3 泛素连接酶在 DDR 过程中发挥重要的作用。当发生 DSB 损伤时, E3 泛素连接酶 RNF8 被激活并转移到损伤位点, 在组蛋白 H2A 或 H2AX 上发生 K63 位多聚泛素化修饰^[19], 形成初始的泛素信号; E3 泛素连接酶 RNF168 进一步识别已泛素化修饰或 SUMO 化修饰的 H2A 蛋白, 并在其组蛋白 H2A 上的 K13~K15 残基处进行泛素化修饰, 从而放大泛素信号的强度^[20]; E3 泛素连接酶 RNF4 和 RFWD3 与复制蛋白 A(replication protein A, RPA) 相互作用并促使其发生泛素化修饰, 使 RPA 从 DNA 损伤位点去除, 并抑制 HR 修复的发生。此外, 前 mRNA 加工因子 19(pre-mRNA processing factor 19, PRP19) 也可以泛素化修饰 RPA, 并与共济失调毛细血管扩张突变基因 Rad3 相关激酶 (ataxia telangiectasia and Rad3-related, ATR) 相互作用蛋白 (ATRIP) 结合, 激活 ATR, 促进 HR 修复。PRP19 的过表达促进了 RPA32 和 RPA70 的泛素化修饰。在 DDR 过程中, RPA32 以 PRP19 依赖的方式发生 K63 位多聚泛素化修饰^[21]。RPA 还可以发生 SUMO 化修饰, 使 RPA 与 Rad51 结合, 促进 HR 修复^[22]。另外, 泛素化修饰和 SUMO 化修饰可以与其他修饰(如磷酸化等)发生交叉调控, 共同调节 HR 修复的效率和准确性^[23]。

3.2 泛素化修饰和 SUMO 化修饰在 NHEJ 修复中的作用

NHEJ 修复是另一种常见的 DSB 修复机制, 能迅速修复断裂的 DNA 双链结构。然而, 由于缺乏同源模板的参与, 常导致碱基序列改变^[24]。Ku70 和 Ku80 在 NHEJ 修复中形成 Ku70/Ku80 复合物, 迅速结合到断裂的 DNA 末端上。SUMO 化修饰可以增强 Ku70/Ku80 复合物的结合力, 并激活 DNA-依赖性蛋白激酶 (DNA-dependent protein kinase, DNA-PK) 的催化亚基, 形成活性的 DNA-PK 复合物^[25]。而 E3 泛素连接酶 RNF144A 能够对 DNA-PK 发生 K48 位多聚泛素化修饰和降解, 从而促进 DNA 的损伤修复。DNA-PK 招募 DNA 损伤修复因子到损伤部位, 包括 DNA 末端突出端的核酸内切酶 Artemis 以及连接 DNA 平末端的 DNA 连接酶 IV^[26]。DNA-PK 通过磷酸化作用募集 DNA 修复蛋白, 如 X 射线修复交叉互补蛋白 4(X-ray repair cross-complementing protein 4, XRCC4) 和类 XRCC4 因子等, 并与 DNA 连接酶 IV 形成复合物。此外, E3 泛素连接酶 TRIM28 泛素化修饰 XRCC4, 并调控其稳定性和活性, 提高修复断裂 DNA 的效率。同时, XRCC4 通过与 E3 泛素连接酶 Fbw7 发生 K63 位多聚泛素化修饰以增强与 Ku 复合物的结合力, 促

进 NHEJ 的修复^[27]。为了高效及时修复 DSB, Ku80 受到 E3 泛素连接酶 RNF8 或 RNF138 介导的 K48 位多聚泛素化修饰的调控, 其可以将 Ku70/Ku80 复合物从 DSB 中迅速移除, 而 Ku70 则受到 SUMO E3 连接酶 PIAS1 的调控, 发生 SUMO 化修饰; 在 E3 泛素连接酶 RNF168 的作用下, 发生 K63 位多聚泛素化修饰并促进 53BP1 在损伤位点的招募, 参与 NHEJ 的修复^[28]。

3.3 泛素化修饰和 SUMO 化修饰在 ICLR 中的作用

当 IR 引起链间交联损伤时, 细胞会启动 ICLR 机制。其主要依赖于范可尼贫血 (Fanconi anaemia, FA)-BRCA 通路以及核苷酸交换修复^[29]。具体而言, 当 FA 互补群 M 蛋白 (Fanconi complementation group M protein, FANCM) 结合到链间交联后, FANCM 会招募其他相关蛋白质, 如 FA 互补群蛋白 I (Fanconi anemia complementation group I protein, FANCI)、FA 互补群蛋白 D2 (Fanconi anemia complementation group D2 protein, FANCD2) 和 FA 核心复合物相关蛋白 20 (Fanconi anemia core complex associated protein 20, FAAP20) 等, 形成核心的 FA 复合物^[30]。其中, FANCI 和 FANCD2 可以在 E3 泛素连接酶 Rad18 作用下与单个泛素连接, 发生单泛素化修饰^[31], 促进 FANCI 和 FANCD2 的相互作用, 从而促进 FA 复合物的组装和激活。另外, FANCD2 在 DSB 修复过程中还能被单个 SUMO 分子连接, 发生单 SUMO 化修饰。单 SUMO 化修饰促进 FANCD2 与其他 FA 蛋白形成复合物, 从而调节 DNA 损伤修复通路的激活^[32]; FAAP20 可以在 E3 泛素连接酶 Fbw7 作用下通过磷酸化依赖性方式发生泛素化修饰和降解, 当 FA 修复完成时清除 FAAP20。同时 E3 泛素连接酶 Fbw7 的活性受到糖原合成酶激酶 3 (GSK3) 的调控, 其可以磷酸化 Fbw7, 从而增加泛素连接酶 Fbw7 的活性, 促进 FAAP20 的降解^[33], 协调 ICLR。

3.4 泛素化修饰和 SUMO 化修饰在 NER 中的作用

IR 也会导致胸腺嘧啶二聚体的形成, 这种损伤可以通过 2 种不同的 NER 机制进行修复, 即全基因组核苷酸切除修复 (global genome nucleotide excision repair, GG-NER) 和转录偶联核苷酸切除修复 (transcription coupled nucleotide excision repair, TC-NER)^[34], 它们在识别和修复 DNA 损伤的过程中有所不同。GG-NER 是一种常规的 DNA 修复机制, 能够识别和修复 DNA 中的各种类型的损伤, 而 TC-NER 主要用于基因转录相关的 DNA 损伤。在 GG-NER 中, 直接识别损伤并招募复合物, 进行 DNA 序列切割和去除。然后, DNA 聚合酶和 DNA 连接酶填补缺失的 DNA 序列, 完成修复过程。TC-NER 的修复过程与 GG-NER 类似, 但其修复过程主要发生在已转录的基因区域附近, 以确保及时修复与转录相关的损伤。GG-NER 和 TC-NER 共同协调工

作, 维护 DNA 的完整性和细胞正常功能。

C 组着色性干皮病偶联因子(xeroderma pigmentosum complementation group C, XPC)是 NER 中的重要修复蛋白之一^[35], 其负责在受损的 DNA 位点上启动 NER。XPC 的招募受不同修饰方式的调节, 其中泛素化修饰是关键的一种方式。泛素特异性蛋白酶(ubiquitin-specific protease, USP)家族成员 USP7、USP11 和 USP24 等可以去除 XPC 的泛素化修饰, 提高 XPC 的稳定性和功能, 并促进 NER 复合物的形成。USP7 可以调节 NER 中 XPC 的功能, 并去除其他 NER 参与因子的泛素化修饰, 如 DNA 损伤结合蛋白 2(DNA damage-binding protein 2, DDB2); USP11 延长其在受损 DNA 上的存在时间, 提高 NER 的效率。而 USP24 则通过稳定 DDB2, 促进 XPC 的泛素化及 NER 的过程^[36]。

增殖细胞核抗原(proliferation cell nuclear antigen, PCNA)是一个重要的细胞周期蛋白, 参与 DNA 复制和修复过程。在 NER 中, PCNA 发生 SUMO 化修饰后, 可以调控 NER 复合物的组装, 并与 DNA 聚合酶 δ 相互作用。DNA 聚合酶 δ 是 NER 中 DNA 链合成的主要酶, 负责替换受损的 DNA 片段。通过与 SUMO 化修饰的 PCNA 相互作用, DNA 聚合酶 δ 能够定位到损伤位点, 促进 NER。

3.5 泛素化修饰和 SUMO 化修饰在 BER 中的作用

当 IR 导致细胞中单个碱基损伤后, 细胞会启动 BER。在 BER 中, 多个蛋白参与其中发挥作用, 如 PCNA 发生泛素化修饰后能够促进其与其他修复因子的相互作用, 从而提高 DNA 损伤修复效率, 招募和稳定其他 DNA 修复酶, 如 DNA 碱基切割内切酶 1(apurinic/apyrimidinic endonuclease 1, APE1)^[37] 和多聚 ADP 核糖转移酶 [poly(ADP-ribose) polymerase 1, PARP1]^[38]。APE1 被泛素化修饰, 通过泛素-蛋白酶体途径进行降解, 这将影响其作为转录因子的活性, 从而调节 DNA 修复和基因表达; 当发生单个碱基损伤时, PARP1 对损伤位点进行识别, 其会被激活并与损伤部位结合。PARP1 的活性依赖于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)的供应。PARP1 的激活会耗尽细胞内的 NAD⁺, 从而使细胞处于能量枯竭状态。为了恢复细胞内的 NAD⁺水平, PARP1 与 APE1 相互作用, 激活 APE1 的切割活性, 增强 APE1 在 BER 中的作用。此外, 酵母中的 DNA 糖基化酶(DNA glycosylase, TDG)^[39]也参与了 BER, 并修复受损的 DNA。SUMO 化修饰可调控 TDG 的活性和 DNA 结合能力, 降低 TDG 对修复的作用。因此, SUMO 化修饰可被视为一种负向调节机制, 抑制 TDG 的 DNA 修复功能^[40]。

4 小结与展望

泛素和 SUMO 能够以共价键形式连接到目标蛋白, 分

别发生泛素化修饰和 SUMO 化修饰, 它们在 HR 修复、NHEJ 修复、ICLR、NER 和 BER 等 DNA 损伤修复中发挥着重要作用。例如泛素化修饰和 SUMO 化修饰能招募激酶到 DNA 损伤位点, 进而启动 DDR 过程; 招募其他结合蛋白参与 DNA 修复, 促进 DNA 损伤修复复合物的组装; 与调节因子相互作用, 影响染色质结构和调控转录等。然而目前对 DNA 损伤修复机制的了解仍然不够全面, 因此研究蛋白修饰对基因表达和 DNA 损伤修复的调节机制, 将有助于个体化放射治疗策略的实施, 根据患者的表观遗传特征进行治疗。未来的研究工作需要深入探究泛素化修饰和 SUMO 化修饰在 DNA 损伤修复过程中的精细调控机制, 包括它们如何调节 DNA 修复蛋白的功能、相互作用等方面, 为 DNA 损伤相关疾病提供更为精准而有效的治疗策略^[41]。随着泛素化修饰和 SUMO 化修饰的进一步研究, 更多泛素化修饰和 SUMO 化修饰原理及模型有待发现, 这将有助于我们更好地理解它们在基因组稳定性维护和肿瘤治疗中的作用机制, 并为相关疾病的预防和治疗提供新的思路和方法。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 张焕腾负责文献的查阅、综述的撰写; 孙毓筱、徐畅负责综述的修改与审阅

参 考 文 献

- [1] Pellegrino NE, Guven A, Gray K, et al. The next frontier: translational development of ubiquitination, SUMOylation, and NEDDylation in cancer [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 3480[2023-08-29]. <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/7/3480>. DOI: 10.3390/ijms23073480.
- [2] Buneeva O, Medvedev A. Atypical ubiquitination and Parkinson's disease [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 3705[2023-08-29]. <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/7/3705>. DOI: 10.3390/ijms23073705.
- [3] Toma-Fukai S, Shimizu T. Structural diversity of ubiquitin E3 ligase [J/OL]. *Molecules*, 2021, 26(21): 6682[2023-08-29]. <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/21/6682>. DOI: 10.3390/molecules26216682.
- [4] Blaquièrre N, Villemure E, Staben ST. Medicinal chemistry of inhibiting RING-type E3 ubiquitin ligases[J]. *J Med Chem*, 2020, 63(15): 7957-7985. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b01451.
- [5] Licchesi JDF, Laman H, Ikeda F, et al. Editorial: E3 ubiquitin ligases: from structure to physiology [J/OL]. *Front Physiol*, 2020, 11: 621053[2023-08-29]. <https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2020.621053/full>. DOI: 10.3389/fphys.2020.621053.
- [6] Tracz M, Bialek W. Beyond K48 and K63: non-canonical protein ubiquitination[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2021, 26(1): 1. DOI: 10.

- 1186/s11658-020-00245-6.
- [7] Liu H, Craig SEL, Molchanov V, et al. SUMOylation in skeletal development, homeostasis, and disease[J/OL]. *Cells*, 2022, 11(17): 2710[2023-08-29]. <https://www.mdpi.com/2073-4409/11/17/2710>. DOI: 10.3390/cells11172710.
- [8] Tomanov K, Julian J, Ziba I, et al. SUMO conjugation and SUMO chain formation by plant enzymes[J]. *Methods Mol Biol*, 2023, 2581: 83–92. DOI: 10.1007/978-1-0716-2784-6_7.
- [9] Zhou W, Hu GL, He JL, et al. SENP1-Sirt3 signaling promotes α -ketoglutarate production during M2 macrophage polarization [J/OL]. *Cell Rep*, 2022, 39(2): 110660[2023-08-29]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124722004120>. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.110660.
- [10] Liu J, Wu ZS, Han D, et al. Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor inhibits liver cancer through small ubiquitin-related modifier (SUMO)ylation-related suppression of NF- κ B/snail signaling pathway and epithelial-mesenchymal transition [J]. *Hepatology*, 2020, 71(4): 1262–1278. DOI: 10.1002/hep.30917.
- [11] Xiao H, Zhou H, Zeng GF, et al. SUMOylation targeting mitophagy in cardiovascular diseases[J]. *J Mol Med(Berl)*, 2022, 100(11): 1511–1538. DOI: 10.1007/s00109-022-02258-4.
- [12] Hotz P W, Müller S, Mendler L. SUMO-specific Isopeptidases tuning cardiac SUMOylation in health and disease [J/OL]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 786136[2023-08-29]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmolb.2021.786136/full>. DOI: 10.3389/fmolb.2021.786136.
- [13] Yu H, Kondo Y, Fujii K, et al. Establishment of a method for investigating direct and indirect actions of Ionizing Radiation using scavenger-free plasmid DNA[J]. *Radiat Res*, 2022, 197(6): 594–604. DOI: 10.1667/rade-21-00057.1.
- [14] Park YJ, Kim TS, Kim EH, et al. Ribosomal protein S3 is a novel negative regulator of non-homologous end joining repair of DNA double-strand breaks[J]. *FASEB J*, 2020, 34(6): 8102–8113. DOI: 10.1096/fj.201903245R.
- [15] Menolfi D, Zha S. ATM, ATR and DNA-PKcs kinases—the lessons from the mouse models: inhibition \neq deletion [J/OL]. *Cell Biosci*, 2020, 10: 8[2023-08-29]. <https://cellandbioscience.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13578-020-0376-x>. DOI: 10.1186/s13578-020-0376-x.
- [16] Zhang CY, Guan YG, Zou JN, et al. Histone methyltransferase MLL1 drives renal tubular cell apoptosis by p53-dependent repression of E-cadherin during cisplatin-induced acute kidney injury [J/OL]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(9): 770[2023-08-29]. <https://www.nature.com/articles/s41419-022-05104-0>. DOI: 10.1038/s41419-022-05104-0.
- [17] Liu YZ, Xu QS, Deng F, et al. HERC2 promotes inflammation-driven cancer stemness and immune evasion in hepatocellular carcinoma by activating STAT3 pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 38. DOI: 10.1186/s13046-023-02609-0.
- [18] Hu Q, Botuyan MV, Zhao DB, et al. Mechanisms of BRCA1-BARD1 nucleosome recognition and ubiquitylation[J]. *Nature*, 2021, 596(7872): 438–443. DOI: 10.1038/s41586-021-03716-8.
- [19] Burge RJ, Damianou A, Wilkinson AJ, et al. Leishmania differentiation requires ubiquitin conjugation mediated by a UBC2-UEV1 E2 complex[J]. *PLoS Pathog*, 2020, 16(10): e1008784. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008784.
- [20] Kelliher JL, West KL, Gong QG, et al. Histone H2A variants alpha1-extension helix directs RNF168-mediated ubiquitination [J/OL]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2462[2023-08-29]. <https://www.nature.com/articles/s41467-020-16307-4>. DOI: 10.1038/s41467-020-16307-4.
- [21] Hou PP, Yang KX, Jia PH, et al. A novel selective autophagy receptor, CCDC50, delivers K63 polyubiquitination-activated RIG-I/MDA5 for degradation during viral infection[J]. *Cell Res*, 2021, 31(1): 62–79. DOI: 10.1038/s41422-020-0362-1.
- [22] Zhu SH, Hou J, Gao HY, et al. SUMOylation of HNRNPA2B1 modulates RPA dynamics during unperturbed replication and genotoxic stress responses [J]. *Mol Cell*, 2023, 83(4): 539–555. e7. DOI:10.1016/j.molcel.2023.01.003.
- [23] Qin Y, Li Q, Liang WB, et al. TRIM28 SUMOylates and stabilizes NLRP3 to facilitate inflammasome activation [J/OL]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 4794[2023-08-29]. <https://www.nature.com/articles/s41467-021-25033-4>. DOI: 10.1038/s41467-021-25033-4.
- [24] Scully R, Panday A, Elango R, et al. DNA double-strand break repair-pathway choice in somatic mammalian cells[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(11): 698–714. DOI: 10.1038/s41580-019-0152-0.
- [25] Puustinen P, Keldsbo A, Corcelle-Termeau E, et al. DNA-dependent protein kinase regulates lysosomal AMP-dependent protein kinase activation and autophagy[J]. *Autophagy*, 2020, 16(10): 1871–1888. DOI: 10.1080/15548627.2019.1710430.
- [26] Watanabe G, Lieber MR, Williams DR. Structural analysis of the basal state of the Artemis: DNA-PKcs complex[J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(13): 7697–7720. DOI: 10.1093/nar/gkac564.
- [27] Guo GJ, Gao M, Gao XC, et al. Reciprocal regulation of RIG-I and XRCC4 connects DNA repair with RIG-I immune signaling [J/OL]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2187[2023-08-29]. <https://www.nature.com/articles/s41467-021-22484-7>. DOI: 10.1038/s41467-021-22484-7.
- [28] Jiang QQ, Foglizzo M, Morozov YI, et al. Autologous K63 deubiquitylation within the BRCA1-A complex licenses DNA damage recognition[J]. *J Cell Biol*, 2022, 221(9): e202111050. DOI: 10.1083/jcb.202111050.
- [29] Fiesco-Roa MO, Giri N, McCreynolds LJ, et al. Genotype-phenotype associations in Fanconi anemia: a literature review [J]. *Blood Rev*, 2019, 37: 100589. DOI: 10.1016/j.blre.2019.100589.
- [30] Zhang Y, Li J, Zhou Y, et al. And-1 coordinates with the

- FANCM complex to regulate Fanconi anemia signaling and cisplatin resistance[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(18): 3249–3262. DOI: [10.1158/0008-5472.Can-22-0769](https://doi.org/10.1158/0008-5472.Can-22-0769).
- [31] Li LD, Tan W, Deans AJ. Structural insight into FANCI-FANCD2 monoubiquitination[J]. *Essays Biochem*, 2020, 64(5): 807–817. DOI: [10.1042/ebc20200001](https://doi.org/10.1042/ebc20200001).
- [32] Germoglio M, Valenti A, Gallo I, et al. *In vivo* analysis of FANCD2 recruitment at meiotic DNA breaks in *Caenorhabditis elegans* [J/OL]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 103 [2023-08-29]. <https://www.nature.com/articles/s41598-019-57096-1>. DOI: [10.1038/s41598-019-57096-1](https://doi.org/10.1038/s41598-019-57096-1).
- [33] Wang JM, Chan B, Tong M, et al. Prolyl isomerization of FAAP20 catalyzed by PIN1 regulates the Fanconi anemia pathway[J]. *PLoS Genet*, 2019, 15(2): e1007983. DOI: [10.1371/journal.pgen.1007983](https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007983).
- [34] Mullenders LHF. Solar UV damage to cellular DNA: from mechanisms to biological effects[J]. *Photochem Photobiol Sci*, 2018, 17(12): 1842–1852. DOI: [10.1039/c8pp00182k](https://doi.org/10.1039/c8pp00182k).
- [35] Mu H, Geacintov NE, Broyde S, et al. Molecular basis for damage recognition and verification by XPC-RAD23B and TFIIH in nucleotide excision repair[J]. *DNA Repair (Amst)*, 2018, 71: 33–42. DOI: [10.1016/j.dnarep.2018.08.005](https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2018.08.005).
- [36] Zhu QZ, Ding N, Wei SC, et al. USP7-mediated deubiquitination differentially regulates CSB but not UVSSA upon UV radiation-induced DNA damage[J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(1): 124–141. DOI: [10.1080/15384101.2019.1695996](https://doi.org/10.1080/15384101.2019.1695996).
- [37] Zhang Q, Yang LJ, Gao H, et al. APE1 promotes non-homologous end joining by initiating DNA double-strand break formation and decreasing ubiquitination of artemis following oxidative genotoxic stress [J/OL]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 183 [2023-08-29]. <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-023-04022-9>. DOI: [10.1186/s12967-023-04022-9](https://doi.org/10.1186/s12967-023-04022-9).
- [38] Alessova EE, Lavrik OI. Poly(ADP-ribosyl)ation by: reaction mechanism and regulatory proteins[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(8): 3811–3827. DOI: [10.1093/nar/gkz120](https://doi.org/10.1093/nar/gkz120).
- [39] Steinacher R, Barekati Z, Botev P, et al. SUMOylation coordinates BERosome assembly in active DNA demethylation during cell differentiation[J]. *Embo J*, 2019, 38(1): e99242. DOI: [10.15252/embj.201899242](https://doi.org/10.15252/embj.201899242).
- [40] Wang DP, Wu W, Callen E, et al. Active DNA demethylation promotes cell fate specification and the DNA damage response [J]. *Science*, 2022, 378(6623): 983–989. DOI: [10.1126/science.add9838](https://doi.org/10.1126/science.add9838).
- [41] Park J, Cho J, Song EJ. Ubiquitin-proteasome system (UPS) as a target for anticancer treatment[J]. *Arch Pharm Res*, 2020, 43(11): 1144–1161. DOI: [10.1007/s12272-020-01281-8](https://doi.org/10.1007/s12272-020-01281-8).

(收稿日期: 2023-08-30)

读者·作者·编者

关于论文中图的基本要求 (续)

(上接第 113 页)

5. 点图的横轴代表自变量, 纵轴代表因变量。纵轴和横轴尺度的起点不一定从“0”开始, 可根据资料情况来定。点图的点一般用大小相等的实心圆表示, 应注意核对图内画出的点数与图题中注明的总例(次)数相一致。

6. 图中的量、单位、符号、缩略语等必须与正文中的使用一致。为保持图的自明性, 图中使用的缩略语应有注释。

7. 图中注释用的角码符号一律采用单个右上角码的形式, 按英文字母小写形式顺序选用: a、b、c、d……在图注中依先纵后横的顺序依次标出。图注栏要有“注:”字样, 上述符号仍为角码形式。

8. 照片图要求主要显示的部分轮廓清晰, 层次分明, 反差适中, 无杂乱的背景。人体照片只需显示必要部位, 但应能看出是人体的哪一部分。颜面或全身照片, 若不需显示眼部或阴部, 应加以遮盖。使用特定染色方法的显微照片应标明染色方法和放大倍数。显微照片中使用的符号、箭头或字母应该与背景有很好的对比度。涉及尺寸的照片应附有表示目的物尺寸大小的标度。

9. 图一般随正文, 先见文字后见图; 也可拼版制图后集中排列于正文的适当位置。拼版图应在图内排印表示图序的角码, 在图的下方依序排印图序、图标题。需要印在插页上的插图, 应在正文引用处标明图所在插页页码, 并在插页中图的上方标明文章的题名和所在页码。

10. 确保每张图都在正文中标明。

本刊编辑部