

DOI: 10.13376/j.cbbls/2014168

文章编号: 1004-0374(2014)11-1187-07



周平坤 研究员

周平坤, 博士, 军事医学科学院放射与辐射医学研究所研究员, 科技委主任, 北京市《放射生物学重点实验室》主任, 国家杰出青年基金获得者, 湖南省政府特聘芙蓉学者, 从事放射生物学专业。周平坤研究员领导的实验室主要研究领域有: (1) 电离辐射所致哺乳类动物细胞 DNA 损伤修复与细胞放射敏感性; (2) 低剂量辐射效应与辐射致癌机制; (3) 空间(重离子)辐射效应与危害评价; (4) 放射性核素内污染损伤与医学处置; (5) 放射损伤的生命组学与生物剂量学转化。近年来, 周平坤研究员团队以 DNA-PK 复合物为核心开展了 DNA 双链断裂损伤响应和修复调控机制的深入研究, 鉴定和阐明了 DNA-PKcs 活性及 DNA 双链断裂信号响应的关键调节分子与作用机制; 在深入研究电离辐射致癌效应机制的基础上, 研发出了能阻断正常组织细胞恶性转化的安全有效干预措施; 创建了低剂量放射损伤生物剂量估算技术。在 *Cancer Res*、*Mol Cancer*、*FASEB J*、*Cell Cycle*、*Oncogene*、*Int J Cancer*、*Int J Radiat Oncol*、*FRBM* 等 SCI 期刊发表论文 60 余篇, 论文被国际同行引用 600 余次。

## 组蛋白翻译后修饰与DNA损伤响应蛋白招募的调控

刘 玲<sup>1</sup>, 周平坤<sup>1,2\*</sup>

(1 南华大学公共卫生学院环境医学与放射卫生研究所, 衡阳 421001;

2 军事医学科学院放射与辐射医学研究所, 北京 100850)

**摘 要:** 组蛋白翻译后修饰是细胞 DNA 损伤早期应答反应的重要内涵, 一方面是松弛、开放染色质结构的必要分子调节事件, 以便 DNA 损伤响应蛋白能接近 DNA 损伤位点; 另一方面直接参与 DNA 损伤修复蛋白招募过程的调控。综述了在 DNA 损伤信号激发下, 发生的组蛋白主要修饰类型, 异组蛋白 H2AX、H2A.Z 在 DNA 损伤部位与组蛋白置换, 及其对 DNA 损伤响应蛋白招募的调节作用和机制。

**关键词:** 组蛋白; 翻译后修饰; DNA 损伤响应; DNA 修复

**中图分类号:** Q512.7 **文献标志码:** A

## Post-translational modification of histones and its role on the recruitments of DNA damage response proteins

LIU Ling<sup>1</sup>, ZHOU Ping-Kun<sup>1,2\*</sup>

(1 Institute for Environmental Medicine and Radiation Hygiene, the College of Public Health, University of South China, Hengyang 421000, China; 2 Department of Radiation Toxicology and Oncology, Beijing Institute of Radiation Medicine, Beijing 100850, China)

**Abstract:** Post-translational modification of histones is a critical mechanistic aspect of the early molecular response of cells to DNA damage, which is obligated for loosening the highly compacted chromatin and the access of DNA

收稿日期: 2014-09-22

基金项目: 国家高技术研究发展计划(2012AA063501); 国家自然科学基金项目(31370843)

\*通信作者: E-mail: zhoupk@bmi.ac.cn

damage response (DDR) proteins to DNA damage. On the other hand, some modifications of histone proteins directly mediate the processing and regulation of DNA damage signaling and the recruitment of DDR proteins. Here, we overview and discuss the major types of histone modifications triggered by DNA damage signals, the exchanges of histone variants H2AX and H2A.Z with histone proteins in response to DNA damage, and the roles and related mechanisms of histone modifications in the recruitments of DDR proteins onto the DNA damage sites.

**Key words:** histone protein; post-translational modification; DNA damage response; DNA repair

细胞或组织暴露于电离辐射、化学制品或环境应激所导致的 DNA 双链断裂是影响基因组 DNA 结构完整性和遗传稳定性的最重要的事件之一。如果没有恰当的修复, DNA 损伤能导致细胞死亡或诱导基因组的不稳定性, 并引起癌症。当 DNA 损伤发生时, 细胞很快启动 DNA 损伤应答反应, 其中组蛋白翻译后修饰是 DNA 损伤响应的最早期关键分子表现之一, 对 DNA 损伤识别与信号转导、DNA 修复蛋白向损伤位点招募、DNA 修复过程调节等至关重要。本文从分子水平对这方面的研究进展进行了讨论, 将有助于更加深刻地理解细胞基因组稳定性的维持机制。

## 1 DNA损伤激发组蛋白翻译后修饰

真核细胞中的 DNA 缠绕在组蛋白的外围, 与组蛋白一起构成核小体, 成为染色质最基本的结构单元。核小体由 146 bp 的 DNA 链在各两个 H2A、H2B 和 H3、H4 组蛋白分子组成的八聚体上缠绕构成。在基因转录调节中, 需要将高度致密的染色质结构松散化, 使 DNA 分子暴露给转录操控蛋白复合物。同样, 基因组 DNA 损伤修复的最早期阶段也需要将染色质结构松散化, 以便包括 DNA 修复蛋白在内的损伤响应 (DNA damage response, DDR) 蛋白能够直接接触到损伤 DNA, 行使相应的功能。在 DNA 损伤信号激发下, 组蛋白翻译后修饰就是调节上述过程的关键。染色质中组蛋白的共价修饰可以改变特定氨基酸残基的带电性质, 进而影响组蛋白之间以及组蛋白与 DNA 之间的相互作用, 还可以为某些非组蛋白结合到染色质上提供平台。更重要的是, 还有一些 DNA 损伤信号激发下的修饰位点本身可以作为 DDR 蛋白的结合位点, 将 DNA 损伤响应和修复蛋白招募到 DNA 损伤部位。

所有的组蛋白 (H2A、H2B、H3 和 H4) 都可发生翻译后的共价修饰, 至今已鉴定在 50 多个氨基酸残基位点上发生翻译后修饰, 修饰的类型呈多样化。表 1 给出了在 DNA 损伤应答反应中, 各组蛋白的几种常见的修饰类型: 甲基化、乙酰化、磷酸

化和泛素化, 及其相应的修饰酶和在 DNA 损伤反应中的功能作用。DNA 损伤下, 组蛋白翻译后修饰还包括 ADP 核糖基化<sup>[1-2]</sup>、SUMO 化<sup>[3]</sup>、NEDD 化 (neddylation)<sup>[4-5]</sup>、生物素化<sup>[6]</sup>。此外, 已经鉴定的组蛋白修饰还包括脯氨酸同分异构化<sup>[7]</sup>、琥珀酰化和丙二酰基化<sup>[8]</sup>等, 但这些修饰在细胞 DNA 损伤反应调节中的具体功能尚不清楚。组蛋白如此繁多的翻译后修饰, 通过各特异性修饰位点的组合, 以及不同修饰之间的功能相互依存性, 构成了复杂的“组蛋白密码 (histone code)”, 指导调控基因转录或 DNA 损伤应答和修复反应。

组蛋白的磷酸化修饰是组蛋白的所有修饰方式中最主要的一种, 尤其是 H2AX 的磷酸化在 DNA 损伤应答过程中起核心枢纽的作用。在哺乳动物组织细胞中, H2AX 的含量占总 H2A 的 2%~25%。H2AX 多肽链有 142 个氨基酸残基, 其 C 端序列在进化上呈高度保守性, 其中包含一个 139 位点为丝氨酸残基的丝氨酸-谷氨酰胺-谷氨酸 (Ser-Gln-Glu, SQE) 基序。参与 DNA 损伤修复应答的 PI3KKs 家族的 3 个主要成员 ATM、ATR 和 DNA-PK 都能迅速催化 H2AX 的 S139 位点磷酸化, 这也是 DNA 损伤修复应答的早期事件之一<sup>[9-12]</sup>。磷酸化的 H2AX 在 DNA 损伤位点形成聚焦点, 即  $\gamma$ H2AX foci, 成为 DNA 损伤位点的标志物, 而且可以对一些效应蛋白起到募集信号的作用, 但它最主要的功能作为各种效应蛋白结合的平台, 对 DNA 损伤位点附近的修复蛋白和检查点蛋白的富集和稳定性起到关键的作用。磷酸化 H2AX 一直被认为是 DNA 双链断裂 (DNA double-strand break, DSB) 的标记, 但最近研究表明  $\gamma$ H2AX 出现不一定都表示有 DSB 的存在, 处于有丝分裂期的细胞即使没有 DNA 损伤发生, 在 DNA-PKcs/CHK2 介导下, H2AX 也可发生 S139 位点的磷酸化<sup>[13]</sup>。

泛素化和 SUMO 化修饰是 DNA 损伤响应蛋白招募到 DSB 损伤位点的重要调控反应之一。例如在 DNA 损伤信号刺激下, MDC1-UBC13 (E2 泛素桥联酶)-RNF8 (E3 泛素连接酶) 介导的 H2AX 或

H2A 的泛素化修饰, 是其招募 DNA 损伤响应蛋白所必需的<sup>[14]</sup>。SUMO 化修饰类似于泛素化修饰, 由 SUMO 活化酶 E1 (SAE1 和 SAE2)、结合酶 E2 (泛素结合酶 E2I、UBC9) 和 SUMO 连接酶 E3 完成, SUMO 化修饰可调节蛋白质的泛素化修饰。DNA 损伤发生后, SUMO 的 3 个异构体 (SUMO1、SUMO2 和 SUMO3) 均在 DNA 损伤位点高度富集, 可见 SUMO E2 (UBC9) 和 SUMO E3 (PIAS) 快速迁移和定位到 DNA 损伤位点<sup>[15-16]</sup>。同时, 抑制 SUMO E3 连接酶活性, 特别是 PIAS4 导致 53BP1、BRCA1 (具有 E3 泛素连接酶活性) 等 DNA 损伤响应蛋白在 DNA 损伤位点的聚集急剧减少或活性降低, 损伤位点招募蛋白的 K63 桥联泛素结合也受阻, 但不影响 DNA 损伤检查点 1 介导子 (MDC1) 和 E3 泛素连接酶 RNF8 (RING-finger-containing nuclear factor family) 的招募。在 DNA 损伤修复应答反应早期, RNF8 与 Ubc13 对组蛋白 H2A、H2AX 和 H2B 的泛素化修饰起着关键作用<sup>[17-18]</sup>。

表1 DNA损伤信号激发下组蛋白翻译后修饰

| 组蛋白修饰 | 修饰位点             | 修饰酶                         | 功能作用                        | 参考文献    |
|-------|------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------|
| H2A   |                  |                             |                             |         |
| 泛素化   | 单泛素化             | Ring2                       | UV损伤核苷酸切除修复                 | [19]    |
|       | K13/K15 (单泛素化)   | RNF168                      | 招募53BP1等DDR蛋白               | [17,20] |
|       | K119 (单、双和多聚泛素化) | RNF8、RNF168                 | 招募53BP1、BRCA1               | [18]    |
| 磷酸化   | S129             | Tel1 (ATM)/Mec1 (ATR)(酵母)   | DNA双链断裂损伤反应                 | [22]    |
| H2B   |                  |                             |                             |         |
| 泛素化   | K123             | Rad6-Bre1                   | 激活RAD53和细胞周期阻滞              | [23]    |
|       | K120             | Bre1 (RNF20/RNF40)          | 招募DDR蛋白                     | [24-25] |
| 磷酸化   | T129             | Tel1 (ATM) / Mec1 (ATR)(酵母) | DNA双链断裂损伤反应                 | [22]    |
| H3    |                  |                             |                             |         |
| 乙酰化   | K9、K14、K23、K27   | GCN5、CBP/p300               | 招募SW1/SNF、扩展γH2AX结合区域       | [26]    |
|       | K14              | -                           | 招募染色质重塑复合物RCS, 促进DNA嘧啶二聚体修复 | [27]    |
| 甲基化   | K18              | GCN5、p300                   | 招募Ku70/Ku80                 | [28]    |
|       | K56              | GCN5、p300、RTT109            | -                           | [29]    |
|       | K4me3            | SET1                        | 通过RAG复合物刺激V(D)J重组中DNA切割     | [30]    |
|       | K9me3            | Suv39h1/Suv39h2             | 激活TIP60、ATM                 | [31-33] |
|       | K36me2           | Metnase/SETMAR              | -                           | [34-36] |
|       | K79me3           | DOT1p                       | -                           | [37]    |
|       |                  |                             |                             |         |
| H4    |                  |                             |                             |         |
| 乙酰化   | K5、K8、K12、K16    | hMOF、TIP60、TRRAP、CBP/p300   | 招募DDR蛋白、SW1/SNF             | [38-40] |
| 甲基化   | K20me2           | Suv420H1/Suv420H2、MMSET     | 招募53BP1等DDR蛋白               | [41-42] |
| 磷酸化   | S1               | CK2                         | DNA损伤应答调节                   | [43-44] |
|       | S14              | CK2                         | 招募53BP1                     | [45]    |
| 泛素化   | K91              | BBAP                        | 引发H4K20me修饰、招募53BP1蛋白       | [46]    |
| H2AX  |                  |                             |                             |         |
| 乙酰化   | K5               | TIP60                       | 异组蛋白置换                      | [21-47] |
|       | K36              | CBP/p300                    | 招募Ku70/Ku80                 | [48]    |
| 磷酸化   | S139             | ATM、ATR、DNA-PKcs、CHK2       | DNA损伤感应、招募DDR蛋白             | [9-13]  |
|       | T142             | WSTF                        | 招募和激活ATM、MDC1               | [49-50] |
| 泛素化   | K119 (单、双和多聚泛素化) | RNF8、RNF168                 | 招募53BP1、BRCA1等DDR蛋白         | [51-52] |
|       | K13/K15 (单泛素化)   | RNF168                      | 招募53BP1等DDR蛋白               | [17,20] |

## 2 DNA损伤激发异组蛋白与组蛋白置换

向核小体中插入异组蛋白或异组蛋白与组蛋白置换,是改变染色质结构的机制之一,通常会在DNA损伤信号作用下发生,而且对DNA损伤修复起重要的调节作用。在电离辐射致DNA双链断裂损伤信号刺激下,异组蛋白H2AX在其C端的S139位点发生磷酸化,并迅即移位到DSB处与组蛋白H2A置换,由此启动DNA损伤识别、信号感应、DNA损伤响应蛋白的招募。Heo等<sup>[53]</sup>对H2AX与H2A置换进行了详细的论述:首先确定了在H2AX的相互结合蛋白复合物中存在DNA-PKcs、Ku70/Ku80、PARP-1、TIP60、FACT (Spt16/SSRP1)等DDR分子,其中FACT对H2AX插入到核小体和从核小体中解离起到双重的调节作用;DNA-PKcs磷酸化H2AX,促使FACT诱发H2AX从核小体解离,此过程是通过引发核小体结构不稳定而发挥作用;当PARP-1介导FACT的亚基Spt16核糖基化,使得FACT从核小体解离,由此形成了稳定的H2AX核小体结构。

另一个异组蛋白H2A.Z与H2A有60%的同源性,占总H2A蛋白的10%,具有调节基因表达、基因沉默和姐妹染色体分离等作用。DSB损伤信号刺激下,H2A.Z同样会交换装配到DSB损伤位点,而且与 $\gamma$ H2AX定位有重叠,这个置换过程是依赖于p400 ATP酶活性。H2A.Z置换推动了DNA损伤处染色质组蛋白的乙酰化和泛素化,由此限制了由核酸酶催化的单链DNA末端的产生,并且可能为招募DNA损伤响应蛋白Ku70/80复合物提供所需条件<sup>[54]</sup>。在发生DNA双链断裂损伤情况下,H2A.Z-2异构体会立即置换到DSB位点。H2A.Z-2缺陷细胞不能在DSB位点形成重组修复蛋白RAD51聚焦点,细胞对电离辐射的敏感性增加<sup>[55]</sup>。

## 3 组蛋白修饰对DNA损伤信号转导和响应蛋白招募的调控作用

组蛋白修饰除可改变染色质构成、松弛染色质结构,有利于修复蛋白靠近DNA损伤部位发挥功能外,还可提供DNA损伤应答(DDR)蛋白的结合位点,将DDR蛋白招募到DNA损伤处,直接参与DNA损伤修复过程的调节。

有众多的DNA损伤响应蛋白的招募是依赖于 $\gamma$ H2AX<sup>[56]</sup>,在这个过程中,MDC1(DNA损伤检查点1介导子)蛋白是最早被招募的分子之一,提供

招募后续DDR蛋白的平台,在DNA损伤响应中发挥枢纽作用,而且对DNA双链断裂的非同源末端连接和同源重组两条修复通路都产生影响。MDC1是通过它的BRCT结构域与 $\gamma$ H2AX结合被招募到DNA损伤位点。MDC1的N端多个位点被磷酸化后,通过其TQXF结构域与E3泛素连接酶RNF8结合后将后者招募到损伤位点。RNF8有赖氨酸(K)63-连接的多聚泛素化催化反应功能,推动招募另一个E3泛素连接酶RNF168。前面已提到RNF168催化H2AX和H2A的N端的泛素化,进一步介导53BP1、RAD18、PTIP、BRCA1等DNA损伤响应蛋白招募到损伤位点<sup>[17,20]</sup>。MDC1的SDTD结构域被磷酸化后,通过与NBS1的FHA/BRCT结构域结合,将MRN复合物(MRE11/RAD50/NBS1)招募到DNA损伤位点<sup>[57]</sup>。后者可进一步招募ATM、TIP60、53BP1等DDR蛋白,起到放大DNA损伤响应信号的作用,或参与调节DSB的非同源末端连接和同源重组修复<sup>[58]</sup>。在DNA损伤信号激发下,去甲基化酶JMJD1C与RNF8相结合被招募到DNA损伤处,并通过催化MDC1 Lys45位点的去甲基化,促进MDC1与RNF8的相互结合及MDC1的多聚泛素化,进而介导下游DDR和DNA修复蛋白,如RAP80-BRCA1的招募<sup>[59]</sup>;但在上述过程中,JMJD1C对53BP1蛋白的招募不产生影响。

53BP1是DNA损伤修复应答通路中的一个非常重要的蛋白质,其含有一个Tudor结构域,在细胞受到辐射损伤的情况下,Tudor结构域能够结合DNA损伤断裂位点附近组蛋白H4的第20位二甲基化的赖氨酸残基上(H4K20me2),从而将53BP1招募到DNA损伤位点,介导下游的DNA损伤修复反应。在DNA损伤情况下,尽管细胞整体水平的H4K20me2没有变化,但DNA损伤位点附近的H4K20me2显著增加。甲基转移酶MMSET是负责催化DNA损伤位点附近H4K20二甲基化的酶,由此来调控53BP1的招募。深入研究发现,MMSET能够被ATM磷酸化,磷酸化的MMSET还可结合MDC1,将其招募到DNA损伤修复位点,并介导H4甲基化(H4K20me2)和53BP1的招募<sup>[42,60]</sup>。H4K20me2信号在DNA损伤发生后也迅速在DNA损伤位点附近扩展到上百kb的区域内,从而实现对DNA损伤信号的放大。

## 4 结语

真核细胞中精细有序的DNA损伤响应和修复

系统, 是机体抵抗电离辐射损伤、维持基因组稳定性、防御有害健康效应的重要机制。组蛋白翻译后修饰是细胞 DNA 损伤早期应答反应的一个重要内涵, 一方面是松弛开放染色质结构, 促使 DNA 损伤响应蛋白接近 DNA 损伤位点所必需; 另一方面直接参与 DNA 损伤修复蛋白的招募调控。近年来, 尽管在上述两个方面的研究已取得一些重要的进展, 但仍然有很多关键问题还有待阐明。在 DNA 损伤信号作用下, 无论是组蛋白还是 DNA 损伤响应蛋白的翻译后修饰, 往往是多个位点、多种修饰类型并存, 那么同一分子的不同位点修饰或不同类型修饰之间的相互调节关系如何, 以及蛋白质修饰的动力学过程与其在 DNA 损伤响应动态过程功能的关联性和调节机制, 还很少有研究涉及。组蛋白修饰是如何精确调节 DNA 损伤响应过程, 作为最早被认识到的 DNA 双链断裂损伤识别分子 DNA-PK 复合物又是如何受组蛋白修饰的影响, 被招募到 DNA 损伤位点的。细胞针对各类 DNA 损伤有多条修复途径, 而且是高度进化保守性, 选择最有效和忠实性修复途径是细胞智能的体现, 组蛋白修饰是否参与 DNA 修复途径的精确选择的调节, 这方面的研究将对揭示细胞基因组与遗传稳定性机制有根本性影响。

### [参 考 文 献]

- [1] Messner S, Hottiger MO. Histone ADP-ribosylation in DNA repair, replication and transcription. *Trends Cell Biol*, 2011, 21(9): 534-42
- [2] Hottiger MO. ADP-ribosylation of histones by ARTD1: an additional module of the histone code? *FEBS Lett*, 2011, 585(11): 1595-9
- [3] Nathan D, Ingvarsdottir K, Sterner DE, et al. Histone sumoylation is a negative regulator in *Saccharomyces cerevisiae* and shows dynamic interplay with positive-acting histone modifications. *Genes Dev*, 2006, 20(8): 966-76
- [4] Li T, Guan J, Huang Z, et al. RNF168-mediated H2A neddylation antagonizes ubiquitylation of H2A and regulates DNA damage repair. *J Cell Sci*, 2014, 127(Pt 10): 2238-48
- [5] Ma T, Chen Y, Zhang F, et al. RNF111-dependent neddylation activates DNA damage-induced ubiquitination. *Mol Cell*, 2013, 49(5): 897-907
- [6] Kothapalli N, Sarath G, Zemleni J. Biotinylation of K12 in histone H4 decreases in response to DNA double-strand breaks in human Jar choriocarcinoma cells. *J Nutr*, 2005, 135(10): 2337-42
- [7] Nelson CJ, Santos-Rosa H, Kouzarides T. Proline isomerization of histone H3 regulates lysine methylation and gene expression. *Cell*, 2006, 126(5): 905-16
- [8] Xie Z, Dai J, Dai L, et al. Lysine succinylation and lysine malonylation in histones. *Mol Cell Proteomics*, 2012, 11(5): 100-7
- [9] Rogakou EP, Pilch DR, Orr AH, et al. DNA double-stranded breaks induce histone H2AX phosphorylation on serine 139. *J Biol Chem*, 1998, 273(10): 5858-68
- [10] Burma S, Chen BP, Murphy M, et al. ATM phosphorylates histone H2AX in response to DNA double-strand breaks. *J Biol Chem*, 2001, 276(45): 42462-7
- [11] Chanoux RA, Yin B, Urtishak KA, et al. ATR and H2AX cooperate in maintaining genome stability under replication stress. *J Biol Chem*, 2009, 284(9): 5994-6003
- [12] An J, Huang YC, Xu QZ, et al. DNA-PKcs plays a dominant role in the regulation of H2AX phosphorylation in response to DNA damage and cell cycle progression. *BMC Mol Biol*, 2010, 11: 18
- [13] Tu WZ, Li B, Huang B, et al.  $\gamma$ H2AX foci formation in the absence of DNA damage: mitotic H2AX phosphorylation is mediated by the DNA-PKcs/CHK2 pathway. *FEBS Lett*, 2013, 587(21): 3437-43
- [14] Huen MS, Chen J. Assembly of checkpoint and repair machineries at DNA damage sites. *Trends Biochem Sci*, 2010, 35(2): 101-8
- [15] Galanty Y, Belotserkovskaya R, Coates J, et al. RNF4, a SUMO-targeted ubiquitin E3 ligase, promotes DNA double-strand break repair. *Genes Dev*, 2012, 26(11): 1179-95
- [16] Galanty Y, Belotserkovskaya R, Coates J, et al. Mammalian SUMO E3-ligases PIAS1 and PIAS4 promote responses to DNA double-strand breaks. *Nature*, 2009, 462(7275): 935-9
- [17] Mattioli F, Vissers JH, van Dijk WJ, et al. RNF168 ubiquitinates K13-15 on H2A/H2AX to drive DNA damage signaling. *Cell*, 2012, 150(6): 1182-95
- [18] Lilley CE, Chaurushiya MS, Boutell C, et al. A viral E3 ligase targets RNF8 and RNF168 to control histone ubiquitination and DNA damage responses. *EMBO J*, 2010, 29(5): 943-55
- [19] Bergink S, Salomons FA, Hoogstraten D, et al. DNA damage triggers nucleotide excision repair-dependent monoubiquitylation of histone H2A. *Genes Dev*, 2006, 20(10): 1343-52
- [20] Fradet-Turcotte A, Canny MD, Escribano-Diaz C, et al. 53BP1 is a reader of the DNA-damage-induced H2A Lys 15 ubiquitin mark. *Nature*, 2013, 499(7456): 50-4
- [21] Ikura T, Tashiro S, Kakino A, et al. DNA damage-dependent acetylation and ubiquitination of H2AX enhances chromatin dynamics. *Mol Cell Biol*, 2007, 27(20): 7028-40
- [22] Lee CS, Lee K, Legube G, et al. Dynamics of yeast histone H2A and H2B phosphorylation in response to a double-strand break. *Nat Struct Mol Biol*, 2014, 21(1): 103-9
- [23] Giannattasio M, Lazzaro F, Plevani P, et al. The DNA damage checkpoint response requires histone H2B ubiquitination by Rad6-Bre1 and H3 methylation by Dot1. *J*

- Biol Chem, 2005, 280(11): 9879-86
- [24] Hahn MA, Dickson KA, Jackson S, et al. The tumor suppressor CDC73 interacts with the ring finger proteins RNF20 and RNF40 and is required for the maintenance of histone 2B monoubiquitination. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(3): 559-68
- [25] Moyal L, Lerenthal Y, Gana-Weisz M, et al. Requirement of ATM-dependent monoubiquitylation of histone H2B for timely repair of DNA double-strand breaks. *Mol Cell*, 2011, 41(5): 529-42
- [26] Tamburini BA, Tyler JK. Localized histone acetylation and deacetylation triggered by the homologous recombination pathway of double-strand DNA repair. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(12): 4903-13
- [27] Duan MR, Smerdon MJ. Histone H3 lysine 14 (H3K14) acetylation facilitates DNA repair in a positioned nucleosome by stabilizing the binding of the chromatin Remodeler RSC (Remodels Structure of Chromatin). *J Biol Chem*, 2014, 289(12): 8353-63
- [28] Ogiwara H, Ui A, Otsuka A, et al. Histone acetylation by CBP and p300 at double-strand break sites facilitates SWI/SNF chromatin remodeling and the recruitment of non-homologous end joining factors. *Oncogene*, 2011, 30(18): 2135-46
- [29] Miller KM, Tjeertes JV, Coates J, et al. Human HDAC1 and HDAC2 function in the DNA-damage response to promote DNA nonhomologous end-joining. *Nat Struct Mol Biol*, 2010, 17(9): 1144-51
- [30] Stanlie A, Aida M, Muramatsu M, et al. Histone3 lysine4 trimethylation regulated by the facilitates chromatin transcription complex is critical for DNA cleavage in class switch recombination. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(51): 22190-5
- [31] Ayoub N, Jeyasekharan AD, Bernal JA, et al. HP1- $\beta$  mobilization promotes chromatin changes that initiate the DNA damage response. *Nature*, 2008, 453(7195): 682-6
- [32] Sun Y, Jiang X, Xu Y, et al. Histone H3 methylation links DNA damage detection to activation of the tumour suppressor Tip60. *Nat Cell Biol*, 2009, 11(11): 1376-82
- [33] Ayrappetov MK, Gursay-Yuzugullu O, Xu C, et al. DNA double-strand breaks promote methylation of histone H3 on lysine 9 and transient formation of repressive chromatin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(25): 9169-74
- [34] Beck BD, Lee SS, Williamson E, et al. Biochemical characterization of metnase's endonuclease activity and its role in NHEJ repair. *Biochemistry*, 2011, 50(20): 4360-70
- [35] De Haro LP, Wray J, Williamson EA, et al. Metnase promotes restart and repair of stalled and collapsed replication forks. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38(17): 5681-91
- [36] Fnu S, Williamson EA, De Haro LP, et al. Methylation of histone H3 lysine 36 enhances DNA repair by nonhomologous end-joining. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(2): 540-5
- [37] Bostelman LJ, Keller AM, Albrecht AM, et al. Methylation of histone H3 lysine-79 by Dot1p plays multiple roles in the response to UV damage in *Saccharomyces cerevisiae*. *DNA Repair: Amst*, 2007, 6(3): 383-95
- [38] Gupta A, Sharma GG, Young CS, et al. Involvement of human MOF in ATM function. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(12): 5292-305
- [39] Gupta A, Guerin-Peyrou TG, Sharma GG, et al. The mammalian ortholog of *Drosophila* MOF that acetylates histone H4 lysine 16 is essential for embryogenesis and oncogenesis. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(1): 397-409
- [40] Sharma GG, So S, Gupta A, et al. MOF and histone H4 acetylation at lysine 16 are critical for DNA damage response and double-strand break repair. *Mol Cell Biol*, 2010, 30(14): 3582-95
- [41] Sanders SL, Portoso M, Mata J, et al. Methylation of histone H4 lysine 20 controls recruitment of Crb2 to sites of DNA damage. *Cell*, 2004, 119(5): 603-14
- [42] Pei H, Zhang L, Luo K, et al. MMSET regulates histone H4K20 methylation and 53BP1 accumulation at DNA damage sites. *Nature*, 2011, 470(7332): 124-8
- [43] Cheung WL, Turner FB, Krishnamoorthy T, et al. Phosphorylation of histone H4 serine 1 during DNA damage requires casein kinase II in *S. cerevisiae*. *Curr Biol*, 2005, 15(7): 656-60
- [44] Utley RT, Lacoste N, Jobin-Robitaille O, et al. Regulation of NuA4 histone acetyltransferase activity in transcription and DNA repair by phosphorylation of histone H4. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(18): 8179-90
- [45] Fernandez-Capetillo O, Mahadevaiah SK, Celeste A, et al. H2AX is required for chromatin remodeling and inactivation of sex chromosomes in male mouse meiosis. *Dev Cell*, 2003, 4(4): 497-508
- [46] Yan Q, Dutt S, Xu R, Graves K, et al. BBAP monoubiquitylates histone H4 at lysine 91 and selectively modulates the DNA damage response. *Mol Cell*, 2009, 36(1): 110-20
- [47] Kusch T, Florens L, Macdonald WH, et al. Acetylation by Tip60 is required for selective histone variant exchange at DNA lesions. *Science*, 2004, 306(5704): 2084-7
- [48] Deem AK, Li X, Tyler JK. Epigenetic regulation of genomic integrity. *Chromosoma*, 2012, 121(2): 131-51
- [49] Cook PJ, Ju BG, Telese F, et al. Tyrosine dephosphorylation of H2AX modulates apoptosis and survival decisions. *Nature*, 2009, 458(7238): 591-6
- [50] Xiao A, Li H, Shechter D, et al. WSTF regulates the H2A.X DNA damage response via a novel tyrosine kinase activity. *Nature*, 2009, 457(7225): 57-62
- [51] Doil C, Mailand N, Bekker-Jensen S, et al. RNF168 binds and amplifies ubiquitin conjugates on damaged chromosomes to allow accumulation of repair proteins. *Cell*, 2009, 136(3): 435-46
- [52] Mailand N, Bekker-Jensen S, Fastrup H, et al. RNF8 ubiquitylates histones at DNA double-strand breaks and promotes assembly of repair proteins. *Cell*, 2007, 131(5): 887-900
- [53] Heo K, Kim H, Choi SH, et al. FACT-mediated exchange of histone variant H2AX regulated by phosphorylation of H2AX and ADP-ribosylation of Spt16. *Mol Cell*, 2008, 30(1): 86-97
- [54] Xu Y, Ayrappetov MK, Xu C, et al. Histone H2A.Z controls a critical chromatin remodeling step required for DNA

- double-strand break repair. *Mol Cell*, 2012, 48(5): 723-33
- [55] Nishibuchi I, Suzuki H, Kinomura A, et al. Reorganization of damaged chromatin by the exchange of histone variant H2A.Z-2. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 89(4): 736-44
- [56] Nakamura AJ, Rao VA, Pommier Y, et al. The complexity of phosphorylated H2AX foci formation and DNA repair assembly at DNA double-strand breaks. *Cell Cycle*, 2010, 9(2): 389-97
- [57] Hari FJ, Spycher C, Jungmichel S, et al. A divalent FHA/BRCT-binding mechanism couples the MRE11-RAD50-NBS1 complex to damaged chromatin. *EMBO Rep*, 2010, 11(5): 387-92
- [58] Liu T, Huang J. Quality control of homologous recombination. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(19): 3779-97
- [59] Watanabe S, Watanabe K, Akimov V, et al. JMJD1C demethylates MDC1 to regulate the RNF8 and BRCA1-mediated chromatin response to DNA breaks. *Nat Struct Mol Biol*, 2013, 20(12): 1425-33
- [60] Hartlerode AJ, Guan Y, Rajendran A, et al. Impact of histone H4 lysine 20 methylation on 53BP1 responses to chromosomal double strand breaks. *PLoS One*, 2012, 7(11): e49211