

DOI: 10.13376/j.cblls/2017143

文章编号: 1004-0374(2017)10-1078-05



朱卫国, 博士, 深圳大学医学部特聘教授, 博士生导师, 医学部主任 / 医学院院长。多项科技部“973”、“重大研发计划”及“863”计划负责人; 国家自然科学基金委创新团队负责人, 国家自然科学基金委重大及重点项目负责人, 国家杰出青年基金获得者。国家自然科学基金重大项目医学科学领域专业评审组成员。北京市蛋白质修饰与细胞功能重点实验室主任及广东省基因组稳定与人类疾病防治重点实验室主任。主要从事肿瘤表观遗传调控、蛋白质修饰及细胞自噬的研究工作。历任北京大学教授, 北京大学-清华大学生命联合中心研究员。在国际主流期刊, 包括 *Nature*、*Nat Cell Biol*、*Mol Cell*、*PNAS* 等发表 100 多篇研究论文, 以第一作者和责任作者发表论文 70 多篇。担任多本国际杂志编委, 为近 50 多种国际杂志评审论文。国家科技部、中华医学会、教育部、国家自然科学基金委、英国 Wellcome Trust、Cancer Research UK、波兰国家基金会、捷克国家基金会、以色列国家基金会、新加坡国家基金会以及香港、澳门基金会评审专家。主要研究方向为肿瘤表观遗传调控, 侧重于组蛋白修饰调控细胞生物学功能研究、非组蛋白翻译后修饰与功能关联性、DNA 损伤应答及肿瘤细胞自噬。主要贡献包括提出了肿瘤表观遗传治疗的作用模式; 阐述了部分转录因子的胞浆功能, 探明了肿瘤细胞化疗及放疗的 DNA 损伤应答及修复的组蛋白修饰等关键影响因素。曾获高等学校自然科学奖一等奖(排名第一, 2009)、中华医学会科技奖二等奖(排名第一, 2011)、药明康德生命化学奖(2011)和北京市自然科技奖二等奖(2016)。

甲基化和乙酰化修饰在肿瘤发生发展中的作用

汤 明, 李治明, 陆小鹏, 朱卫国*

(北京大学医学部生物化学与分子生物学系, 北京 100191)

摘 要: 表观遗传调控是目前国内外研究的热点, 其已成为设计治疗多种疾病靶点的重要理论依据。本课题组以表观遗传调控研究为主要脉络, 围绕肿瘤中异常的生物学过程, 如 DNA 损伤应答与修复、细胞自噬和代谢等, 初步阐明了蛋白质翻译后修饰中的甲基化和乙酰化及其相关的酶类在肿瘤发生发展中的作用及分子机制。现对本课题组的主要原创性工作进行综述与汇报。

关键词: 表观遗传调控; 甲基化; 乙酰化; 肿瘤发生发展

中图分类号: R730.2

文献标志码: A

The roles of methylation and acetylation in tumorigenesis and development

TANG Ming, LI Zhi-Ming, LU Xiao-Peng, ZHU Wei-Guo*

(Department of Biochemistry and Molecular Biology of Peking University Health Science Centre, Beijing 100191, China)

Abstract: The study of epigenetic regulation is the focus of biological related research worldwide, and has become

收稿日期: 2017-08-29

基金项目: 国家自然科学基金项目(91319302, 90919030); 国家重点研发专项(2017YFA0503900)

*通信作者: E-mail: zhuweiguo@bjmu.edu.cn

an important theoretical basis for the design of targets for treatment of various diseases. We focused on the epigenetic regulation of abnormal biological processes in tumor, such as DNA damage response and repair, cellular autophagy and metabolism. Our studies reveal the roles and molecular mechanisms of methylation and acetylation, and related regulatory enzymes in tumorigenesis and cancer development. This review attempts to summarize our major original findings and discuss the future trends in this area.

Key words: epigenetic regulation; methylation; acetylation; tumorigenesis and development

近年来,在多种疾病的发病机制研究中,表观遗传学发挥的作用越来越重要。通常情况下,表观遗传学是指不涉及DNA序列改变,但基因活性和表达发生改变的染色质活动^[1]。表观遗传学,包括DNA甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑和microRNA的调控^[2-3]。组蛋白修饰,包括甲基化、乙酰化、磷酸化、泛素化和sumo化等,组蛋白修饰的改变与包括肿瘤在内的多种疾病密切相关,在疾病的发生发展过程中起到了至关重要的作用^[4-5]。

1 甲基化修饰与肿瘤发生发展的研究

组蛋白的甲基化通常可以发生在组蛋白N末端的赖氨酸(K)或精氨酸(R)残基上,包括精氨酸甲基化和赖氨酸甲基化。其中组蛋白精氨酸甲基化主要由蛋白质精氨酸甲基转移酶(protein arginine methyltransferase)家族成员催化完成,进而催化组蛋白不同位点的精氨酸的单甲基化或者二甲基化^[6]。组蛋白赖氨酸的甲基化主要由包含SET结构域的甲基转移酶类(包括SUV39H1、SET7/9、G9a等)催化组蛋白不同位点的赖氨酸发生单甲基化、二甲基化或者三甲基化^[7-9]。

普遍的研究认为,组蛋白赖氨酸甲基转移酶SET7/9是一个单甲基转移酶,体外的催化实验发现SET7/9可以催化游离组蛋白H3的第四位赖氨酸发生一甲基化(H3K4me1)^[9-11]。SET7/9除了可以催化组蛋白发生甲基化外,还可以催化许多非组蛋白。目前有众多的非组蛋白底物被发现,如TAF10、ER、DNMT1、p65等^[12-15]。我们课题组的研究发现,SET7/9还可以通过影响组蛋白去乙酰化酶SIRT1来影响p53的功能。在应对DNA损伤刺激下,SET7/9和SIRT1之间的相互作用显著增强,并且,SET7/9可以催化SIRT1发生甲基化,这种甲基化并不影响SIRT1的去乙酰化酶活性,但这种相互作用的变化影响了SIRT1从p53上的解离,从而相对增强p53的转录活性^[16]。

另外,我们课题组的研究还发现了SET7/9的另外一个非组蛋白底物 β -catenin。SET7/9能够甲基

化 β -catenin,在双氧水的刺激下,SET7/9与 β -catenin作用增强干扰了 β -catenin与GSK3 β 的作用,降低了 β -catenin的稳定性并影响着肿瘤细胞的增殖过程^[17]。这两项研究结果解释了科学界对组蛋白甲基化酶如何影响非组蛋白的关键科学问题之一。

在随后SET7/9的进一步研究中,我们课题组还发现,在阿霉素刺激情况下,SET7/9还可以与另一个组蛋白甲基转移酶SUV39H1相互作用,并且导致SUV39H1在K105和K123位发生甲基化,甲基化后的SUV39H1催化组蛋白甲基化的活性显著下降,继而导致异染色质变得松散,引起基因组的不稳定性,抑制了细胞的增殖^[18]。我们的研究解释了部分抗肿瘤药物的作用机制,并为肿瘤治疗提供了新的潜在的靶点。

外界环境和细胞内部本身含有各式各样的有害的物理或化学物质,这些有害物质损害基因组DNA,导致DNA损伤^[19]。在应对DNA损伤刺激情况下,细胞会做出一系列反应来应对DNA的损伤,这称为DNA损伤应答(DNA damage response, DDR)。DNA损伤应答包括DNA损伤的感应、信号传递和DNA损伤的修复。DNA损伤修复发生异常,受损的DNA不能得到正确的修复,细胞的正常功能受到损害,就有可能导致肿瘤等多种疾病的发生^[20]。近年来,科学家们发现表观遗传调控在DNA损伤应答的过程中扮演至关重要的角色。

G9a是一种具有经典SET结构域的组蛋白甲基化转移酶,主要负责常染色质上的组蛋白H3K9的单甲基化和二甲基化^[8,21]。目前研究报道G9a参与促进肿瘤细胞的生长和基因抑制。我们近期的研究显示,G9a的缺失干扰了DNA损伤修复并增强了肿瘤细胞对于放射线和化疗药物的敏感性。在应对DNA双链断裂时,G9a被CK2磷酸化并被招募到染色质,染色质富集的G9a能够和RPA直接相互作用,并促进RPA和Rad51被募集到DNA双链断裂处,有利于同源重组修复^[22]。我们的研究更进一步地补充了对于G9a的分子功能的理解,可能帮助未来G9a抑制剂的设计以及靶向G9a作为一种

肿瘤治疗方式。

在 DNA 损伤应答的过程中, ATM 蛋白是一个关键的信号分子, 但 ATM 调控 DNA 损伤修复的具体机制还不是很清楚。我们的研究发现, ATM 通过磷酸化赖氨酸特异的去甲基化酶 KDM2A——H3K36me2 的去甲基化酶。KDM2A 的磷酸化破坏了其结合到染色质的能力, H3K36me2 在 DNA 损伤位点富集程度显著增加, 富集的 H3K36me2 作为一个平台通过和 NBS1 的 BRCT 结构域结合有效招募了 MRE11 复合物, 最终导致了有效的损伤修复和细胞生存率的改善^[23]。我们的研究结果为设计抗肿瘤治疗方法提供了策略, 可以使用 DNA 损伤相关的化学试剂作用于组蛋白甲基化和去甲基化来达到治疗肿瘤的效果。

我们的另外一项研究, 抗肿瘤药物组蛋白去乙酰化酶抑制剂缩酚酸肽 (depsipetide) 通过抑制组蛋白甲基转移酶 G9a 和 SUV39H1 的表达来下调 p16 启动子区域 H3K9 的甲基化水平, 进而降低 HP1 和 DNMT1 在基因启动子上的招募来介导的 DNA 的去甲基化, 阐明了组蛋白甲基化可能导致 DNA 甲基化的可能性, 诱导组蛋白修饰的变化可以改变基因表达谱, 并且可能在设计抗肿瘤药物上有潜在的临床应用价值^[24]。

2 乙酰化修饰与肿瘤发生发展的研究

除了组蛋白的甲基化修饰外, 乙酰化修饰也是组蛋白修饰的另外一种重要的形式。组蛋白的乙酰化修饰主要是由组蛋白乙酰化酶 (histone acetylase, HAT) 和组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 分别来介导催化乙酰化和去乙酰化的过程, 调控着复杂的生命活动^[25]。迄今为止, 已被鉴定的人的组蛋白乙酰化酶主要包括 p300、PCAF、CBP 和 MYST 家族。在高等的真核生物中, HDACs 依据它们与原始酵母中酶的序列同源性可分为 4 类: 第一类 HDAC, 包括 HDAC1、2、3、8; 第二类 HDAC, 包括 HDAC4、5、6、7、9、10; 第三类 HDAC, 又叫 Sirtuins, 包括 SIRT1-7; 第四类 HDAC, 包括 HDAC11。第一、二、四类 HDAC 是依赖于锌离子发挥作用的去乙酰化酶, 而第三类的 HDAC 是一个不依赖于锌离子而依赖于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD⁺) 的特异的去乙酰化酶家族 Sirtuins^[25-27]。Sirtuins 除了对组蛋白具有去乙酰化的作用外, 在生物体的各方面都发挥了重要的作用。

在 Sirtuins 家族蛋白中研究的最广泛的是 SIRT1,

伴随着研究的深入, 其他的 Sirtuins 也逐渐成为研究热点。我们课题组也对 Sirtuins 在肿瘤发生发展中的作用做了一些研究, 发现在应激 DNA 损伤反应时, SET7/9 和 SIRT1 作用, 导致 SIRT1 与 p53 结合减少, 从而提高 p53 的转录活性^[16]。另外, 我们还发现 SIRT2 在细胞浆内与肿瘤抑制因子 FoxO1 结合而抑制其细胞浆内的功能, 在氧化刺激条件下, SIRT2 和 FoxO1 脱离, 使得 FoxO1 乙酰化程度增加并激活自噬反应^[28]。这种 FoxO1 调控的细胞死亡与结直肠癌肿瘤的抑制活性密切相关, 提示了自噬信号通路和抗肿瘤活性之间存在联系。

先前报道认为 SIRT6 在调控 DNA 损伤修复、葡萄糖代谢及衰老中发挥着核心的作用^[29-32]。使用敲除小鼠的模型, 发现 SIRT6 能作为转录因子 Hif1 α 的共抑制子来抑制葡萄糖的摄入和糖酵解的过程^[31]。另外, SIRT6 缺失的小鼠在 4 周时出现很多退化的综合症状^[32]。这些研究结果显示了 SIRT6 在调节糖脂代谢稳态过程中的作用。我们的研究发现, p53 通过 SIRT6 介导的 FoxO1 的出核在调控糖酵解中发挥着必不可少的作用^[33]。我们的研究结果也支持抑制糖异生的过程能促进 p53 抑制肿瘤的功能。

作为 Sirtuins 家族成员中唯一定位于核仁的蛋白, SIRT7 已经被报道参与多种生物学过程中。SIRT7 在多种类型的肿瘤中呈现过表达的趋势, 并且在维持肿瘤恶性程度和分级中发挥着重要的作用^[34-36], SIRT7 的这种致癌的特性使得其成为一个潜在癌症治疗的化学药物靶标。我们的研究发现, 化疗药物 5-氟尿嘧啶能够有效降解 SIRT7 并导致结直肠癌细胞的放射增敏性增强。5-氟尿嘧啶处理后, SIRT7 的降解使得结直肠癌患者治疗效果更好^[37]。我们的研究为临床转化研究上放射线和增敏剂的联合使用提供了相关的理论依据。

另外, 我们也对组蛋白去乙酰化酶抑制剂进行了相关的研究。组蛋白去乙酰化酶抑制剂缩酚酸肽 (depsipeptide) 通过诱导活性氧类 (ROS) 生成, 引起 DNA 损伤, 发挥抗肿瘤作用。缩酚酸肽可诱导 p53 苏氨酸 18 位磷酸化, 是 p53 赖氨酸 373/382 位乙酰化以及激活 p21 表达所必需, 揭示了 p53 的磷酸化和乙酰化有相互依存作用, 阐明了特异位点磷酸化是乙酰化的前提^[38-39]。

蛋白质的乙酰化酶和去乙酰化酶作用的底物也是近年来研究的热点, 针对底物的预测, 我们建立了蛋白质乙酰化和去乙酰化的预测体系。迄今为止,

通过大规模的质谱或者传统的实验方法, 鉴定了超过 2 000 个乙酰化的蛋白质和 4 000 多个赖氨酸乙酰化位点。尽管超过 20 种的赖氨酸乙酰转移酶被发现, 但是针对特定的蛋白质或者特定的赖氨酸乙酰化位点, 具体是哪个乙酰转移酶负责基本不为人类所知。在我们的研究中, 通过收集乙酰转移酶特异的乙酰化位点并对这些位点周围的序列进行生物信息学分析, 发现每一类的乙酰转移酶都作用于不同特征的含有赖氨酸的序列。基于这些差异, 我们开发了一款电脑程序, 并对此预测结果进行相应的验证, 能在广泛的蛋白质组学层面上对乙酰化底物及其位点进行预测^[40]。在更进一步的研究中, 我们建立了 I 类的去乙酰化酶 HDAC1、2 和 3 的去乙酰化底物的预测系统^[41]。对于 Sirtuins 家族研究最为广泛的, 并且被发现去乙酰化酶活性最强的 SIRT1 来说, 我们根据原始的去乙酰化底物的序列以及蛋白质的功能性的特征建立了合适的预测系统来预测 SIRT1 的去乙酰化底物^[42]。

3 总结和展望

随着甲基化和乙酰化修饰的深入研究和相关功能的揭示, 人们逐渐地加深了对它的了解。这可能为基于表观遗传调控为靶点的新型抗癌药物的开发、表观遗传药物与传统抗癌药物的联用治疗策略提供潜在的科学理论依据和实验依据, 具有比较重要的理论意义和应用前景。尽管我们实验室在表观遗传中的组蛋白修饰相关领域的研究工作被国内外同行广泛研究, 但仍有很多的未解之谜, 等待大家去探索。一方面, 组蛋白修饰作为表观遗传调控的重要环节, 对于不同的修饰类型和位点在不同的生命阶段、应激条件和基因组位点上的时空特异性, 我们仍缺乏足够的系统性认识, 如同样的甲基化修饰在某种状态下可能促进基因表达, 而在另一种特定状态下则有可能抑制该基因的表达; 对于基因组上分布不同的基因, 同样的甲基化修饰在同一种条件下可能促进一类基因的表达, 同时抑制另一类基因的表达。此类调控模式在表观遗传中十分常见, 但其分子机制及深层次的普适原理仍不清楚。解决这类问题对于肿瘤治疗中的靶点选择和联合用药具有重要意义, 更符合当下“精准医疗”的概念。另一方面, 由于绝大多数组蛋白修饰酶都有着数量众多的非组蛋白底物, 对于组蛋白修饰的研究也就不能仅仅局限于组蛋白本身。非组蛋白的翻译后修饰大大丰富了表观遗传的调控网络, 也使得组蛋白修

饰酶能够更加直接地参与各类生物学活动, 而不仅仅是调控相关基因的表达。相信在未来, 表观遗传学在更多疾病中的作用会被阐明, 希望我国科学家能够在表观遗传学研究领域取得突破, 引领着这一领域的发展。

[参 考 文 献]

- [1] Feinberg AP, Tycko B. The history of cancer epigenetics. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4: 143-53
- [2] Geiman TM, Robertson KD. Chromatin remodeling, histone modifications, and DNA methylation-how does it all fit together? *J Cell Biochem*, 2002, 87: 117-125
- [3] Bernstein BE, Meissner A, Lander ES. The mammalian epigenome. *Cell*, 2007, 128: 669-81
- [4] Bannister AJ, Kouzarides T. Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Res*, 2011, 21: 381-95
- [5] Portela A, Esteller M. Epigenetic modifications and human disease. *Nat Biotechnol*, 2010, 28: 1057-68
- [6] Wysocka J, Allis CD, Coonrod S. Histone arginine methylation and its dynamic regulation. *Front Biosci*, 2006, 11: 344-55
- [7] Fuks F, Hurd PJ, Deplus R, et al. The DNA methyltransferases associate with HP1 and the SUV39H1 histone methyltransferase. *Nucleic Acids Res*, 2003, 31: 2305-12
- [8] Tachibana M, Sugimoto K, Fukushima T, et al. Set domain-containing protein, G9a, is a novel lysine-preferring mammalian histone methyltransferase with hyperactivity and specific selectivity to lysines 9 and 27 of histone H3. *J Biol Chem*, 2001, 276: 25309-17
- [9] Wang H, Cao R, Xia L, et al. Purification and functional characterization of a histone H3-lysine 4-specific methyltransferase. *Mol Cell*, 2001, 8: 1207-17
- [10] Nishioka K, Chuikov S, Sarma K, et al. Set9, a novel histone H3 methyltransferase that facilitates transcription by precluding histone tail modifications required for heterochromatin formation. *Genes Dev*, 2002, 16: 479-89
- [11] Xiao B, Jing C, Wilson JR, et al. Structure and catalytic mechanism of the human histone methyltransferase SET7/9. *Nature*, 2003, 421: 652-6
- [12] Kouskouti A, Scheer E, Staub A, et al. Gene-specific modulation of TAF10 function by SET9-mediated methylation. *Mol Cell*, 2004, 14: 175-82
- [13] Subramanian K, Jia D, Kapoor-Vazirani P, et al. Regulation of estrogen receptor alpha by the SET7 lysine methyltransferase. *Mol Cell*, 2008, 30: 336-47
- [14] Esteve PO, Chin HG, Benner J, et al. Regulation of DNMT1 stability through SET7-mediated lysine methylation in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 5076-81
- [15] Yang XD, Huang B, Li M, et al. Negative regulation of NF- κ B action by Set9-mediated lysine methylation of the RelA subunit. *EMBO J*, 2009, 28: 1055-66
- [16] Liu X, Wang D, Zhao Y, et al. Methyltransferase Set7/9 regulates p53 activity by interacting with Sirtuin 1 (SIRT1). *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 1925-30

- [17] Shen C, Wang D, Liu X, et al. SET7/9 regulates cancer cell proliferation by influencing beta-catenin stability. *FASEB J*, 2015, 29: 4313-23
- [18] Wang D, Zhou J, Liu X, et al. Methylation of SUV39H1 by SET7/9 results in heterochromatin relaxation and genome instability. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 5516-21
- [19] Ciccia A, Elledge SJ. The DNA damage response: making it safe to play with knives. *Mol Cell*, 2010, 40: 179-204
- [20] Giglia-Mari G, Zotter A, Vermeulen W. DNA damage response. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2011, 3: a000745
- [21] Tachibana M, Ueda J, Fukuda M, et al. Histone methyltransferases G9a and GLP form heteromeric complexes and are both crucial for methylation of euchromatin at H3-K9. *Genes Dev*, 2005, 19: 815-26
- [22] Yang Q, Zhu Q, Lu X, et al. G9a coordinates with the RPA complex to promote DNA damage repair and cell survival. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114: E6054-63
- [23] Cao LL, Wei F, Du Y, et al. ATM-mediated KDM2A phosphorylation is required for the DNA damage repair. *Oncogene*, 2016, 35: 301-13
- [24] Wu LP, Wang X, Li L, et al. Histone deacetylase inhibitor depsipeptide activates silenced genes through decreasing both CpG and H3K9 methylation on the promoter. *Mol Cell Biol*, 2008, 28: 3219-35
- [25] Choudhary C, Kumar C, Gnaf F, et al. Lysine acetylation targets protein complexes and co-regulates major cellular functions. *Science*, 2009, 325: 834-40
- [26] de Ruijter AJ, van Gennip AH, Caron HN, et al. Histone deacetylases (HDACs): characterization of the classical HDAC family. *Biochem J*, 2003, 370: 737-49
- [27] Finkel T, Deng CX, Mostoslavsky R. Recent progress in the biology and physiology of sirtuins. *Nature*, 2009, 460: 587-91
- [28] Zhao Y, Yang J, Liao W, et al. Cytosolic FoxO1 is essential for the induction of autophagy and tumour suppressor activity. *Nat Cell Biol*, 2010, 12: 665-75
- [29] McCord RA, Michishita E, Hong T, et al. SIRT6 stabilizes DNA-dependent protein kinase at chromatin for DNA double-strand break repair. *Aging(Albany NY)*, 2009, 1: 109-21
- [30] Kaidi A, Weinert BT, Choudhary C, et al. Human SIRT6 promotes DNA end resection through CtIP deacetylation. *Science*, 2010, 329: 1348-53
- [31] Zhong L, D'Urso A, Toiber D, et al. The histone deacetylase Sirt6 regulates glucose homeostasis via Hif1 α . *Cell*, 2010, 140: 280-93
- [32] Kanfi Y, Naiman S, Amir G, et al. The sirtuin SIRT6 regulates lifespan in male mice. *Nature*, 2012, 483: 218-21
- [33] Zhang P, Tu B, Wang H, et al. Tumor suppressor p53 cooperates with SIRT6 to regulate gluconeogenesis by promoting FoxO1 nuclear exclusion. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 10684-9
- [34] Yu H, Ye W, Wu J, et al. Overexpression of sirt7 exhibits oncogenic property and serves as a prognostic factor in colorectal cancer. *Clin Cancer Res*, 2014, 20: 3434-45
- [35] Zhang S, Chen P, Huang Z, et al. *Sirt7* promotes gastric cancer growth and inhibits apoptosis by epigenetically inhibiting miR-34a. *Sci Rep*, 2015, 5: 9787
- [36] Barber MF, Michishita-Kioi E, Xi Y, et al. SIRT7 links H3K18 deacetylation to maintenance of oncogenic transformation. *Nature*, 2012, 487: 114-8
- [37] Tang M, Lu X, Zhang C, et al. Downregulation of SIRT7 by 5-fluorouracil induces radiosensitivity in human colorectal cancer. *Theranostics*, 2017, 7: 1346-59
- [38] Wang H, Zhao Y, Li L, et al. An ATM- and Rad3-related (ATR) signaling pathway and a phosphorylation-acetylation cascade are involved in activation of p53/p21Waf1/Cip1 in response to 5-aza-2'-deoxycytidine treatment. *J Biol Chem*, 2008, 283: 2564-74
- [39] Wang H, Zhou W, Zheng Z, et al. The HDAC inhibitor depsipeptide transactivates the p53/p21 pathway by inducing DNA damage. *DNA Repair (Amst)*, 2012, 11: 146-56
- [40] Li T, Du Y, Wang L, et al. Characterization and prediction of lysine (K)-acetyl-transferase specific acetylation sites. *Mol Cell Proteomics*, 2012, 11: M111.011080
- [41] Li T, Song B, Wu Z, et al. Systematic identification of Class I HDAC substrates. *Brief Bioinform*, 2014, 15: 963-72
- [42] Zhai Z, Tang M, Yang Y, et al. Identifying human SIRT1 substrates by integrating heterogeneous information from various sources. *Sci Rep*, 2017, 7: 4614