

DOI: 10.13376/j.cbls/2017149

文章编号: 1004-0374(2017)11-1126-07

组蛋白赖氨酸巴豆酰化修饰的研究进展

杨强震, 李培飞, 李新红*

(上海交通大学农业与生物学院, 上海市兽医生物技术重点实验室, 上海 200240)

摘要: 组蛋白赖氨酸巴豆酰化修饰是 2011 年新发现的一种酰化修饰, 对基因表达、细胞发育以及疾病治疗等生物过程具有重要的生物学意义。近两年内, 巴豆酰化修饰生化相关研究取得突破性进展, 尤其是在蛋白巴豆酰化修饰的生理功能以及与发育、遗传、疾病相关性等领域逐渐受到关注。现对蛋白巴豆酰化做一简要回顾, 总结组蛋白巴豆酰化修饰鉴定、相关酶系统、识别结构域及生物学功能等, 这些信息为将来进一步探索蛋白巴豆酰化的功能提供理论基础。

关键词: 蛋白质翻译后修饰; 组蛋白赖氨酸巴豆酰化; 赖氨酸巴豆酰化酶; 生物学功能

中图分类号: Q519 **文献标志码:** A

Research progress on histone lysine crotonylation

YANG Qiang-Zhen, LI Pei-Fei, LI Xin-Hong*

(Shanghai Key Lab of Veterinary Biotechnology, School of Agriculture and Biology,
Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200240, China)

Abstract: Histone lysine crotonylation (Kcr) was identified as an emerging histone acylation in 2011. Recent studies suggest that Kcr plays a significant role in gene expression, cell development and disease therapy. Most researches concentrating on biochemistry of Kcr have obtained considerable development, and the physiological functions of Kcr begun to get attention in recent years. In this review, we make a brief discussion on the identification of Kcr, writers and erasers of Kcr, crotonylation reader proteins and Kcr biological functions, which include regulation of gene expression, sustaining transcription during meiotic sex chromosome inactivation and functions of non-histone Kcr. This knowledge is theoretical basis for the future exploration of lysine crotonylation.

Key words: post-translation modification; histone lysine crotonylation; lysine crotonyltransferase; biological functions

1 前言

组蛋白是细胞核中与 DNA 紧密结合的蛋白, 组蛋白的翻译后修饰参与了细胞分裂、组织发育以及染色体失活等重要的生物学过程^[1-3]。组蛋白在机体内可以广泛地被修饰, 常见的翻译后修饰有甲基化、乙酰化以及磷酸化等^[4], 在这些修饰中赖氨酸酰化修饰是一类被研究最多的修饰, 赖氨酸的酰化修饰通常与基因的表达、精子发生及组织损伤修复密切相关^[5]。巴豆酰化修饰是在 2011 年被鉴定的一种重要的组蛋白赖氨酸酰化修饰方式, 已证实它与基因的转录和复制密切相关^[6], 并且与肾脏的急性损伤有关^[5]。巴豆酰化修饰最新的研究多集中

于对巴豆酰化酶系统的探究和对巴豆酰化修饰生物学功能的探索, 并已经取得了大量的实验结果, 如已经发现了一些促巴豆酰化修饰酶、去巴豆酰化修饰酶和巴豆酰化修饰识别器等^[7]。总之, 目前对于巴豆酰化修饰已有广泛的探究, 但是, 巴豆酰化修饰作为赖氨酸酰化修饰家族中的新成员依然存在很

收稿日期: 2017-04-03; 修回日期: 2017-07-19

基金项目: 国家自然科学基金项目(31772594); 上海市科技兴农重点基础研究项目(沪农科基字(2014)第 2-5号)

*通信作者: E-mail: lixinhong7172@sjtu.edu.cn, Tel: 021-34205827

多问题需要解决, 如巴豆酰化修饰在机体内调节代谢的机制仍不清楚, 相关酶系统的研究还不够完备, 具体生物学功能还有待挖掘等。而这些问题的解决将会极大地丰富表观遗传学的研究, 有助于推动表观遗传学的发展。因此, 本文立足于巴豆酰化修饰的鉴定过程、相关酶系统、巴豆酰化修饰识别结构域以及生物学功能, 结合已有的巴豆酰化相关报道进行总结与分析, 以期深入探究巴豆酰化修饰提供资料。

2 巴豆酰化修饰的鉴定

蛋白质的翻译后修饰种类及位点随着研究技术的发展而不断被扩展。赵英明团队^[6]在2011年设计了新的组蛋白修饰检测方法, 并使用高效的PTMap算法^[8]分析实验所获得的质谱数据, 发现了130个组蛋白翻译后修饰位点, 其中67个是首次被发现的位点, 这一发现极大地丰富了组蛋白修饰的基础资料。在这新发现的67个位点中, 28个核心组蛋白赖氨酸位点无法与已知修饰匹配, 为了确定这些位点的修饰类型, 实验人员特异性地选取了已被修饰的组蛋白H2BK5位点进行高分辨率质谱检测, 确定组蛋白H2BK5位点发生修饰的质谱数据与巴豆酰化修饰类似^[6]。进一步使用特异性识别巴豆酰化修饰的抗体进行检测, 结果说明该位点极有可能是巴豆酰化修饰。参考先前乙酰化修饰的研究手段^[9], 使用同位素标记法标记D₄巴豆酸并进行追踪, 最终验证28个新检测到的位点发生巴豆酰化修饰, 这是在组蛋白修饰中首次发现巴豆酰化修饰的存在^[6]。巴豆酰化作为组蛋白上一种新的酰化修饰, 阐明其代谢机制就显得极为重要。为了探究巴豆酰化修饰的代谢机制, 首先确定了它在组蛋白上修饰的化学基团为巴豆酰基, 并且细胞试验已经证实巴豆酰化修饰的巴豆酰基的主要供体是巴豆酰辅酶A, 而且体外的巴豆酸可以通过细胞代谢作用有效地转化为巴豆酰辅酶A^[6], 但其中的具体代谢通路并不清楚。与此同时, 在相关研究中可以观察到乙酰化修饰与巴豆酰化修饰位点有所重叠, 提示同为组蛋白酰化修饰的乙酰化修饰与巴豆酰化修饰之间可能存在关联。

3 巴豆酰化修饰转移酶系统

3.1 促巴豆酰化修饰酶

巴豆酰化修饰作为新的组蛋白修饰种类, 探究其酶系统对于阐述巴豆酰化的修饰机理及生物学功

能至关重要, 与其他酰化修饰相类似, 能够促进巴豆酰化修饰的酶系统被形象地称为巴豆酰化修饰的writer (表1)。由于酰化修饰中乙酰化修饰的酶系统被研究地比较透彻^[10], 所以目前的研究多集中于从乙酰化修饰的writer中寻找对巴豆酰化修饰有影响的酶系统, 而乙酰化修饰的writer主要是赖氨酸乙酰基转移酶(lysine acetyltransferases, KATs), 包括三类: p300/CBP (CREB-binding protein)、GNATs (Gcn5-related N-acetyltransferases) 和MYST (MOZ、Ybf2/Sas3、Sas2、Tip60) 家族蛋白^[11-12]。2015年, Sabari等^[13]首次发现了一种具有促进巴豆酰化修饰的酶, 即p300/CBP酶系统, 其团队在筛选p300/CBP、GNATs和MYST家族蛋白三类酶时发现p300/CBP具有促进巴豆酰化修饰的活性, 同时发现组蛋白巴豆酰化修饰可以促进转录的进行。已有报道表明乙酰化修饰在细胞中也使用p300/CBP酶系统, 这也提示巴豆酰化与乙酰化修饰之间存在着一定的联系。相关试验已经证实, 乙酰化与巴豆酰化修饰的相对比例受到乙酰辅酶A和巴豆酰辅酶A的浓度影响^[13], 并且提高巴豆酰辅酶A的浓度将会导致细胞内组蛋白巴豆酰化修饰的增加, 相应的乙酰化修饰则会减少, 说明乙酰化修饰与巴豆酰化修饰存在竞争作用。催化巴豆酰化修饰与催化乙酰化修饰是同一套酶, 因此, 这些酶对巴豆酰辅酶A与乙酰辅酶A的底物具有一定的竞争关系, 但是二者的竞争关系是否还存在其他机制仍不清楚。最新研究表明, 已知的组蛋白乙酰基转移酶MOF同样具有催化组蛋白巴豆酰化修饰的能力, 能够催化组蛋白H3和H4上的大量位点发生巴豆酰化。这种催化活性在进化上是保守的, 不仅在哺乳动物细胞中存在, 而且MOF在酵母中最近的同源蛋白Esa1也具有催化酵母组蛋白巴豆酰化修饰的活性^[14]。截止到目前, 已发现两类促巴豆酰化修饰酶CBP/p300和MOF, 但是在哺乳动物细胞中CBP/p300可能作为更为主要的巴豆酰基转移酶^[14]。促巴豆酰化修饰酶对于研究巴豆酰化修饰至关重要, 而目前被发现的仅有两类, 仍显得不足, 期待着更多的巴豆酰基转移酶被发现。

3.2 去巴豆酰化修饰酶

能够促进蛋白质翻译后修饰的酶系统被称为writer, 而去蛋白质翻译后修饰的酶系统则被称为eraser, 巴豆酰化修饰的eraser主要是指在生物体内发挥清除巴豆酰化修饰的一类酶。巴豆酰化修饰作为酰化修饰的一种, 提示去酰化修饰的酶可能同样

表1 巴豆酰化修饰的三类酶

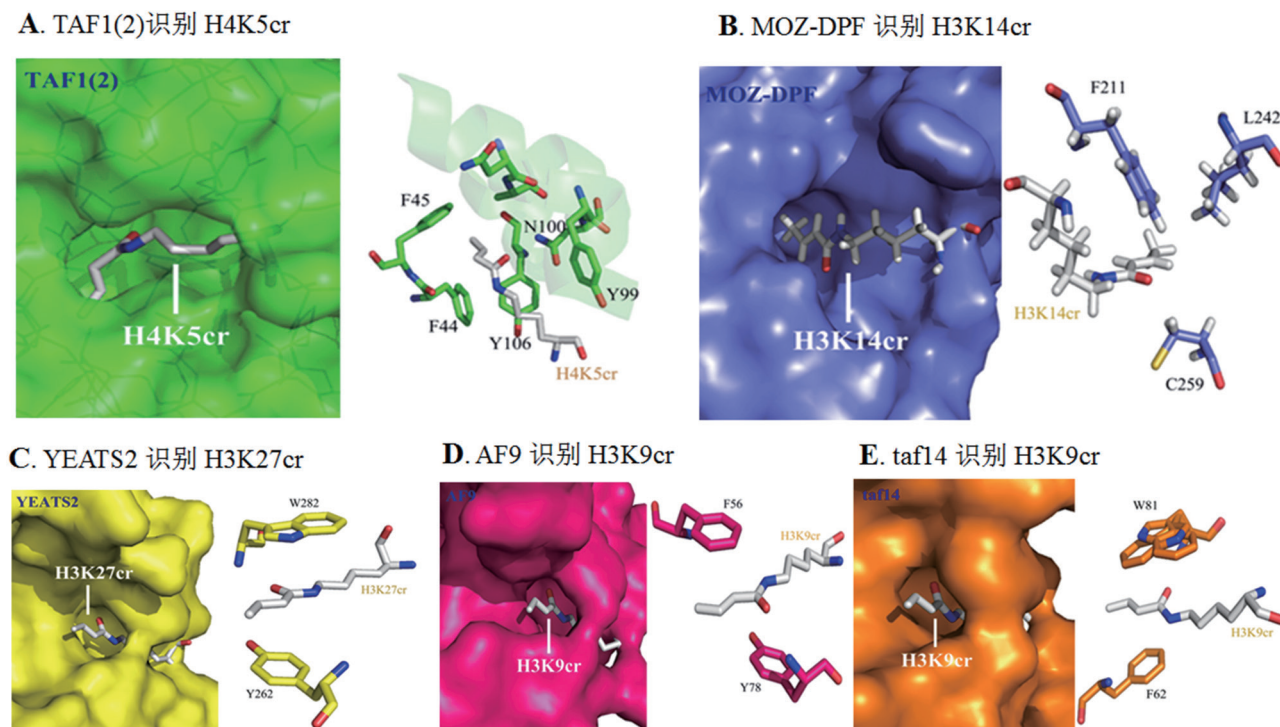
种类	名称	功能	参考文献
Writer	p300/CBP	以细胞内巴豆酰辅酶A为底物, 促进巴豆酰化修饰, 呈现浓度依赖性。 CBP/p300是哺乳动物细胞内主要的促巴豆酰化酶。	[13]
	MOF	MOF具有催化组蛋白巴豆酰化修饰的能力, 并且实验证实MOF能催化组蛋白H3和H4上大量的位点发生巴豆酰化修饰。MOF在酵母中最近的同源蛋白Esa1也是酵母中的组蛋白巴豆酰基转移酶。	[14]
Eraser	NAD ⁺ -dependent sirtuins SIRT1-3	能够促进水解巴豆酰化的组蛋白位点, 其中SIRT3可以作为去巴豆酰化修饰酶在细胞内调节巴豆酰化修饰。	[16]
	HDAC3	首个被发现具有去除巴豆酰化修饰的活性的酶, 但去巴豆酰化修饰活性比去乙酰化活性弱。	[17]
	Class I HDACs HDAC1、HDAC2、HDAC3 和HDAC8	I类组蛋白去乙酰化修饰酶在细胞内具有去巴豆酰化修饰能力, 相较于SIRTs家族是细胞内更主要的去巴豆酰化修饰酶。同时, HDAC1与HDAC3具有去非组蛋白巴豆酰化修饰活性。	[18, 57]
	Reader	TAF1第2个布罗莫结构域 叶芝结构域 (AF9、YEATS2、Taf14) 双PHD锌指结构域 (MOZ、DPF2)	能够结合巴豆酰化的位点, 并且再结合巴豆酰基时可以重新排列保守的水分子。 自身芳香烃形成“三明治”结构, 进而通过 π 键芳香烃相互作用识别巴豆酰基。 对于巴豆酰化修饰具有较强的识别性, 尤其是MOZ通过疏水区结合H3K14, 缺少于叶芝结构域中的芳香烃“三明治”结构。

具有去巴豆酰化修饰的功能, 所以在去酰化修饰酶的体系中寻找具有去巴豆酰化修饰酶是有效的途径。去酰化修饰酶主要包含 NAD⁺ 依赖的去乙酰基酶 (NAD⁺-dependent sirtuins, SIRTs) 和 Zn²⁺ 依赖的组蛋白去乙酰化酶 (Zn²⁺-dependent histone deacetylases, HDACs) 两类^[15], 并且已经有研究证实 SIRTs 中的 SIRT1~3 和 HDACs 中的 I 类组蛋白去乙酰化修饰酶均具有去巴豆酰化修饰的活性。SIRTs 系统中的 SIRT1~3 被香港大学实验室证实在体外具有去巴豆酰化修饰活性^[16], 此外 SIRT3 在细胞内也具有去巴豆酰化修饰的能力, 同时 SIRT3 被观察到具有特异性抑制 H3K4 位点巴豆酰化修饰的活性。HDACs 酶系统中的 HDAC3 最先在 Madsen 和 Olsen^[17] 实验中被证实在体外具有去巴豆酰化修饰的活性, 随后 Wei 等^[18] 系统筛选了去组蛋白巴豆酰化的酶, 证实 I 类组蛋白去乙酰化修饰酶相较于 SIRTs 是更主要的去组蛋白巴豆酰化修饰酶。目前已有大量关于去巴豆酰化修饰的酶被报道, 但是否存在其他的去巴豆酰化修饰酶仍不清楚, 并且这些酶发生去巴豆酰化修饰的调节机制仍有待进一步探究。

4 巴豆酰化修饰的阅读器

生物体内能够特异性识别组蛋白翻译后修饰的染色质结合蛋白模块被称为阅读器 (reader)(表 1), 组蛋白修饰位点能被 reader 识别是蛋白质翻译后修

饰影响生理过程的前提, 如组蛋白乙酰化修饰被特定的 reader 识别后^[19], 这些 reader 可以招募转录因子在染色体的特定区域集合, 从而促进转录的发生^[20]。巴豆酰化修饰的 reader 已被证实有布罗莫结构域 (bromodomain)、叶芝结构域 (YEATS domain) 和双株同源结构域指状蛋白结构域 (double plant homeo-domain finger domain, DPF) 三类 (图 1), 每一种不同的 reader 针对巴豆酰化位点的识别方式是不同的。转录起始因子 TFIID 亚基 1 (transcription initiation factor TFIID subunit 1, TAF1) 的第 2 个布罗莫结构域可以识别并结合赖氨酸巴豆酰化残基^[21], 这也是目前发现的唯一能够结合赖氨酸巴豆酰化残基的布罗莫结构域, 其他常见的含有布罗莫结构域的蛋白如 BRD4 (bromodomain-containing protein 4) 对赖氨酸乙酰化残基具有很强的识别性, 但对于巴豆酰化位点不具备识别性^[5]。叶芝结构域在 2014 年首次被证实可以识别乙酰化修饰^[22], 并且对基因的转录具有重要的作用^[23-24]。2016 年, 人类 9 号染色体 ALL-1 融合基因蛋白 (ALL1-fused gene from chromosome 9 protein, AF9) 的叶芝结构域被证实可以识别并结合巴豆酰化位点, 而且被证实可以激活转录的进行^[25]。同时, YEATS2 叶芝结构域^[26] 与 TBP 相关因子 14 (TBP-associated factor 14, Taf14) 叶芝结构域^[27] 也被发现具有识别组蛋白巴豆酰化的功能。叶芝结构域对于巴豆酰化的识别主要是依



A: TAF1第二个布罗莫结构域(绿色)识别H4K5cr位点, PDB ID: 4YYK。B: MOZ-DPF(蓝色)对H3K14cr位点的识别, PDB ID: 5B76。C: YEATS2的叶芝结构域(黄色)识别H3K27cr位点, PDB ID: 5IQL。D: AF9的叶芝结构域(红色)识别H3K9cr位点, PDB ID: 5HJB。E: TAF14的叶芝结构域(橙色)识别H3K9cr位点, PDB ID: 5I0K。注: 在C-E图中可以观察到叶芝结构域对巴豆酰化的识别依赖于芳香烃形成的“三明治”结构, 该结构通过 π 键-芳香烃相互作用进而识别巴豆酰基。在B图中MOZ-DPF结构中不存在芳香烃, 所以MOZ-DPF结构有着独特的识别巴豆酰基的模式。结构图通过pymol软件展示。

图1 巴豆酰化修饰的Reader具有三类结构域

靠其自身芳香烃形成“三明治”结构, 进而与巴豆酰基的 π 键相互作用完成识别的过程^[28], 并且叶芝结构域将巴豆酰化修饰与基因表达联系在一起^[24]。不仅在酰化修饰的reader中发现了巴豆酰化修饰具有识别性的结构域, 2016年的研究表明识别赖氨酸甲基化的PHD^[29-30]对于巴豆酰化修饰同样具有识别结合作用^[19], 而李海涛团队证实MOZ和DPF2的双PHD锌指结构域选择性识别组蛋白巴豆酰化, 并且MOZ的双PHD锌指结构域通过疏水结合区对H3K14位点的巴豆酰化有较强的识别能力^[19]。这一发现也提示巴豆酰化修饰的reader可能不仅仅存在于酰化修饰的reader中, 在寻找巴豆酰化的reader时需要开拓新的思路。同时, 巴豆酰化与酰化修饰reader存在着不同, 说明巴豆酰化可能存在有别于其他酰化修饰独特的生理功能。

5 巴豆酰化修饰的生物学功能

5.1 巴豆酰化修饰参与调节染色体结构, 影响基因表达

细胞正常的生长分裂与基因表达密不可分^[31-32],

并且染色质的结构也很大程度上能影响基因表达^[33]。而组蛋白的翻译后修饰可以在不同方面影响染色质的结构^[34], 如在核小体-核小体接触点发生的修饰可能影响到高级染色质结构的形成^[35-36], 在核小体-DNA接触点发生的修饰会影响DNA与组蛋白的结合^[37-38], 在核小体内部的组蛋白-组蛋白接触点发生修饰会改变核小体的构型, 甚至导致核小体无法形成^[39-40]。巴豆酰化修饰在大量的组蛋白位点发生, 其中包括上述三种位点^[6], 所以巴豆酰化修饰可能影响到染色质的结构。实验表明, 细胞内巴豆酰化修饰的增强可以促进转录发生, 巴豆酰化修饰相较于乙酰化修饰对于基因表达的促进能力更强, 并且组蛋白巴豆酰化修饰与乙酰化修饰(其他酰化修饰)的平衡对于基因表达具有功能性的影响^[13]。对于巴豆酰化修饰促进基因表达可能有两种机制: 一种是类似于乙酰化修饰, 在组蛋白赖氨酸位点引入巴豆酰基团屏蔽组蛋白的正电性, 从而使组蛋白与DNA结合更为松散, 有利于转录因子与DNA的结合; 另一种是巴豆酰化修饰的组蛋白更有利于reader识别, 从而促进基因表达的发生。

总之, 组蛋白上的巴豆酰化修饰可以调节染色质结构, 并且对于基因表达有着重要的影响, 但是具体的机制仍有待验证。

5.2 巴豆酰化修饰参与减数分裂后性染色体基因表达

精细胞的分化发育过程是机体最为重要的生命活动之一, 根据不同阶段生殖细胞种类的不同可以将此过程分为三个阶段: 减数分裂前、减数分裂中以及减数分裂后^[41-43]。精细胞正常的分化发育与一系列的性染色体关联基因的表达密切相关, 并且在不同时期可以观察到不同的基因表达状态^[24,44-45]。在减数分裂的生殖细胞中, 性染色体处于高度凝聚状态, 同时所有的基因保持失活状态, 这一现象被称为减数分裂性染色体失活 (meiotic sex chromosome inactivation, MSCI)^[46-48], 而性染色体基因的表达对于精细胞的分化过程至关重要, 所以细胞如何能够保证这些基因表达成为一个难题。一种观点认为这些基因的表达是在 MSCI 发生之前^[45,49], 另外一种观点认为这些基因可能在形成单倍体精子后通过某种特殊的机制继续保持着性染色体基因的活性^[50-51]。研究证实了组蛋白的巴豆酰化修饰维持了圆形精子时期性染色体基因的活性, 实验表明巴豆酰化修饰在圆形精子性染色体中维持着高水平, 并且巴豆酰化修饰位点大量地存在于转录起始位点, 进而促进基因的表达^[6,52]。这些实验证据都直接表明了巴豆酰化修饰参与了减数分裂后性染色体基因的表达。在结构上巴豆酰化修饰可能同样也对基因的表达具有促进作用, 巴豆酰化修饰会将组蛋白的正电性屏蔽, 使得呈现负电性的 DNA 与组蛋白的结合更为松散, 有利于转录因子与 DNA 相结合从而促进转录过程的发生^[34,53], 这与转录起始位点发生大量巴豆酰化修饰进而促进基因的表达结果相吻合。虽然巴豆酰化修饰被证实参与了减数分裂后性染色体基因表达, 但是在这一过程中促进基因表达的具体机制仍不清楚。

5.3 巴豆酰化修饰参与急性肾脏损伤

急性肾脏损伤是一种潜在的致死性疾病, 目前除了肾脏移植外并无很好的治疗方法。最近一项研究发现, 在使用叶酸或顺氯氨铂处理所诱导的急性肾脏损伤小鼠的模型中, 组蛋白的巴豆酰化修饰在小鼠的肾脏中维持着较高的水平^[54]。巴豆酰化修饰的位点被检测到发生在急性肾脏损伤应激诱导的基因激活子处, 对于这些基因的表达具有促进作用。巴豆酸已被证实可以在细胞实验中可以促进巴豆酰化修饰的发生, 随后实验人员使用巴豆酸对急性肾脏损

伤小鼠进行腹腔注射, 发现在活体中巴豆酸也可以增强巴豆酰化修饰, 并且巴豆酰化修饰的增强对急性肾脏的损伤具有明显的保护作用, 因此通过改变巴豆酰化修饰而去治疗急性肾脏损伤将成为潜在的治疗手段^[54]。巴豆酰化修饰可能对于很多其他的疾病都是有影响的, 通过改变巴豆酰化修饰而达到预防和治疗疾病的目的, 也为巴豆酰化的实际应用提供了思路。

5.4 非组蛋白巴豆酰化修饰参与多种细胞活动

已有报道表明, 赖氨酸巴豆酰化修饰不仅仅发生在组蛋白中, 在非组蛋白中也大量发生, 并且参与到多种细胞活动中。Wei 等^[55]首先在 HeLa 细胞 (巴豆酸钠处理组与未处理组) 中鉴定到了 453 个发生了巴豆酰化修饰的蛋白, 1 185 种巴豆酰化的肽段以及 558 个高可信度的巴豆酰化位点。生物信息学分析揭示这些巴豆酰化修饰蛋白富集于核内蛋白, 主要参与 RNA 加工、核酸代谢、染色体组装和基因表达等过程^[56]。同时, 试验验证了巴豆酰化可以调节 HDAC1 的去巴豆酰化修饰活性, 排出异染色质中的 HP1 α 以及抑制细胞周期通过 S 期^[55]。随后, Xu 等^[56]在 H1299 细胞中共鉴定到 2 696 个位点发生赖氨酸巴豆酰化修饰, 这些位点位于 1 024 种蛋白上, 且发生巴豆酰化修饰的非组蛋白可能与多种信号通路和细胞功能有关, 如参与转运, 形成核糖体以及与帕金森病通路相关等。更为重要的是, 研究证实了乙酰化转移酶 (CBP、PCAF 和 hMOF) 对于非组蛋白具有催化巴豆酰化的活性, 而脱乙酰基转移酶 (HDAC1 和 HDAC3) 具有非组蛋白去巴豆酰化的能力^[56]。非组蛋白在细胞内占有着重要的比重, 随着对非组蛋白巴豆酰化研究的深入, 巴豆酰化修饰越来越多的生物学功能将会被发现, 这将帮助我们更好地理解细胞活动的奥秘。

6 总结

巴豆酰化修饰在机体内具有重要的作用, 本文介绍了巴豆酰化修饰的鉴定过程、相关酶系统以及生物学功能方面的最新研究进展, 但是其中仍有许多问题需要解决。巴豆酰化修饰转移酶系统 (eraser 和 writer) 以及 reader 都可能还不完整, 有待进一步的完善。目前的研究既涉及组蛋白巴豆酰化修饰, 也有关于非组蛋白巴豆酰化的研究报道, 非组蛋白巴豆酰化修饰已被证实有着重要的生物学功能, 但是其中更多的功能可能有待发掘。在生殖细胞领域, 对于圆形精子的组蛋白巴豆酰化修饰研究较多, 但

鲜有关关注成熟精子细胞巴豆酰化修饰的报道。长形精子作为父本遗传物质的主要载体, 其巴豆酰化修饰状态是否与圆形精子相同? 长形精子内组蛋白巴豆酰化修饰的功能是什么? 这些问题都值得探究。总之, 巴豆酰化修饰是组蛋白翻译后修饰中的新成员, 目前已取得了长足的研究进展, 但是其中仍然存在许多困难和未解之谜, 本文以期为后续的巴豆酰化修饰研究提供基础的资料。

[参 考 文 献]

- [1] Jenuwein T, Allis CD. Translating the histone code. *Science*, 2001, 293: 1074-80
- [2] Strahl BD, Allis CD, Strahl BD, et al. The language of covalent histone modifications. *Nature*, 2000, 403: 41-5
- [3] Dawson MA, Kouzarides T. Cancer epigenetics: from mechanism to therapy. *Cell*, 2012, 150: 12
- [4] Huang H, Sabari BR, Garcia BA, et al. SnapShot: histone modifications. *Cell*, 2014, 159: 458-458.e1
- [5] Sabari BR, Zhang D, Allis CD, et al. Metabolic regulation of gene expression through histone acylations. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18: 90
- [6] Tan M, Luo H, Lee S, et al. Identification of 67 histone marks and histone lysine crotonylation as a new type of histone modification. *Cell*, 2011, 146: 1016-28
- [7] Li Y, Zhao D, Chen Z, et al. YEATS domain: linking histone crotonylation to gene regulation. *Transcription*, 2017, 8: 9-14
- [8] Chen Y, Chen W, Cobb MH, et al. PTMap—A sequence alignment software for unrestricted, accurate, and full-spectrum identification of post-translational modification sites. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 761-6
- [9] Allis CD, Chicoine LG, Richman R, et al. Deposition-related histone acetylation in micronuclei of conjugating tetrahymena. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1985, 82: 8048-52
- [10] Mizzen CA, Brownell JE, Cook RG, et al. Histone acetyltransferases: preparation of substrates and assay procedures. *Method Enzymol*, 1999, 304: 675-96
- [11] Elsner VR, Lovatel GA, Bertoldi K, et al. Effect of different exercise protocols on histone acetyltransferases and histone deacetylases activities in rat hippocampus. *Neuroscience*, 2011, 192: 580-7
- [12] Farria A, Li W, Dent SY. KATs in cancer: functions and therapies. *Oncogene*, 2015, 34: 4901-3
- [13] Sabari BR, Tang Z, Huang H, et al. Intracellular crotonyl-CoA stimulates transcription through p300-catalyzed histone crotonylation. *Mol Cell*, 2015, 58: 203-15
- [14] Liu X, Wei W, Liu Y, et al. MOF as an evolutionarily conserved histone crotonyltransferase and transcriptional activation by histone acetyltransferase-deficient and crotonyltransferase-competent CBP/p300. *Cell Discov*, 2017, 3: 17016
- [15] Marks PA, Rifkind RA, Richon VM, et al. Histone deacetylases and cancer: causes and therapies. *Nat Rev Cancer*, 2001, 1: 194-202
- [16] Bao X, Wang Y, Li X, et al. Identification of 'erasers' for lysine crotonylated histone marks using a chemical proteomics approach. *eLife*, 2014, 3: e02999
- [17] Madsen AS, Olsen CA. Profiling of substrates for zinc-dependent lysine deacylase enzymes: HDAC3 exhibits decrotonylase activity *in vitro*. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 9083-7
- [18] Wei W, Liu X, Chen J, et al. Class I histone deacetylases are major histone decrotonylases: evidence for critical and broad function of histone crotonylation in transcription. *Cell Res*, 2017, 27: 898-915
- [19] Xiong X, Panchenko T, Shuang Y, et al. Selective recognition of histone crotonylation by double PHD fingers of MOZ and DPF2. *Nat Chem Biol*, 2016, 12: 1111-8
- [20] Vollmuth F, Geyer M. Interaction of propionylated and butyrylated histone H3 lysine marks with Brd4 bromodomains. *Angew Chem Int Ed*, 2010, 122: 6920-4
- [21] Flynn EM, Huang OW, Poy F, et al. A subset of human bromodomains recognizes butyryllysine and crotonyllysine histone peptide modifications. *Structure*, 2015, 23: 1801-14
- [22] Li Y, Wen H, Xi Y, et al. AF9 YEATS domain links histone acetylation to DOT1L-mediated H3K79 methylation. *Cell*, 2014, 159: 558-71
- [23] Shanle EK, Andrews FH, Meriesh H, et al. Association of Taf14 with acetylated histone H3 directs gene transcription and the DNA damage response. *Gene Dev*, 2015, 29: 1795-800
- [24] Charlotte M, Daniel V, Frederic T, et al. Expression and epigenomic landscape of the sex chromosomes in mouse post-meiotic male germ cells. *Epigenet Chromatin*, 2016, 9: 47
- [25] Li Y, Sabari BR, Panchenko T, et al. Molecular coupling of histone crotonylation and active transcription by AF9 YEATS domain. *Mol Cell*, 2016, 62: 181-93
- [26] Zhao D, Guan H, Zhao S, et al. YEATS2 is a selective histone crotonylation reader. *Cell Res*, 2016, 26: 629-32
- [27] Andrews FH, Shinsky SA, Shanle EK, et al. The Taf14 YEATS domain is a reader of histone crotonylation. *Nat Chem Biol*, 2016, 12: 396-8
- [28] Sabari BR, Zhang D, Allis CD, et al. Metabolic regulation of gene expression through histone acylations. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 18: 90-101
- [29] Wysocka J, Swigut T, Xiao H, et al. A PHD finger of NURF couples histone H3 lysine 4 trimethylation with chromatin remodelling. *Nature*, 2006, 442: 86
- [30] Li H, Ilin S, Wang W, et al. Molecular basis for site-specific read-out of histone H3K4me3 by the BPTF PHD finger of NURF. *Nature*, 2006, 442: 91-5
- [31] Carvalho PC, Hewel J, Barbosa VC, et al. Identifying differences in protein expression levels by spectral counting and feature selection. *Genet Mol Res Gmr*, 2011, 7: 342-56
- [32] John PCL, Mews M, Moore R. Cyclin/cdk complexes: Their involvement in cell cycle progression and mitotic division. *Protoplasma*, 2001, 216: 119-42
- [33] Lei L, Lan S, Yang S, et al. SIRT7 is a histone desucciny-

- lase that functionally links to chromatin compaction and genome stability. *Nat Commun*, 2016, 7: 12235
- [34] Mersfelder EL, Parthun MR. The tale beyond the tail: histone core domain modifications and the regulation of chromatin structure. *Nucleic Acid Res*, 2006, 34: 2653-62
- [35] Schalch T, Duda S, Sargent DF, et al. X-ray structure of a tetranucleosome and its implications for the chromatin fibre. *Nature*, 2005, 436: 138-41
- [36] Park EC, Szostak JW. Point mutations in the yeast histone H4 gene prevent silencing of the silent mating type locus HML. *Mol Cell Biol*, 1990, 10: 4932-4
- [37] Freitas MA, Sklenar AR, Parthun MR. Application of mass spectrometry to the identification and quantification of histone post-translational modifications. *J Cell Biochem*, 2004, 92: 691-700
- [38] Cosgrove MS, Boeke JD, Wolberger C. Regulated nucleosome mobility and the histone code. *Nat Struct Mol Biol*, 2004, 11: 1037-43
- [39] Ye J, Ai X, Eugeni EE, et al. Histone H4 lysine 91 acetylation a core domain modification associated with chromatin assembly. *Mol Cell*, 2005, 18: 123-30
- [40] Ai X, Parthun MR. The nuclear Hat1p/Hat2p complex: a molecular link between type B histone acetyltransferases and chromatin assembly. *Mol Cell*, 2004, 14: 195-205
- [41] Rousseaux S, Reynoird N, Escoffier E, et al. Epigenetic reprogramming of the male genome during gametogenesis and in the zygote. *Reprod BioMed Online*, 2008, 16: 492-503
- [42] Boussouar F, Rousseaux S, Khochbin S. A new insight into male genome reprogramming by histone variants and histone code. *Cell Cycle*, 2008, 7: 3499-502
- [43] Cruz ID, Rodríguez-Casuriaga R, Santiñaque FF, et al. Transcriptome analysis of highly purified mouse spermatogenic cell populations: gene expression signatures switch from meiotic-to postmeiotic-related processes at pachytene stage. *BMC Genomics*, 2016, 17: 294
- [44] Turner JM, Mahadevaiah SK, Elliott DJ, et al. Meiotic sex chromosome inactivation in male mice with targeted disruptions of Xist. *J Cell Sci*, 2002, 115: 4097-105
- [45] Wang PJ, Mccarrey JR, Yang F, et al. An abundance of X-linked genes expressed in spermatogonia. *Nat Genet*, 2001, 27: 422-6
- [46] Daish TJ, Frank G. Meiotic sex chromosome inactivation. *Development*, 2010, 20: 1823-31
- [47] Burgoyne PS, Mahadevaiah SK, Turner JMA. The consequences of asynapsis for mammalian meiosis. *Nat Rev Genet*, 2009, 10: 207-16
- [48] Bellott DW, Hughes JF, Skaletsky H, et al. Mammalian Y chromosomes retain widely expressed dosage-sensitive-regulators. *Nature*, 2014, 508: 494-9
- [49] Khil PP, Smirnova NA, Romanienko PJ, et al. The mouse X chromosome is enriched for sex-biased genes not subject to selection by meiotic sex chromosome inactivation. *Nat Genet*, 2004, 36: 642-6
- [50] Namekawa SH, Park PJ, Zhang LF, et al. Postmeiotic sex chromatin in the male germline of mice. *Curr Biol*, 2006, 16: 660-7
- [51] Mueller JL, Mahadevaiah SK, Park PJ, et al. The mouse X chromosome is enriched for multicopy testis genes showing postmeiotic expression. *Nat Genet*, 2008, 40: 794-9
- [52] Montellier E, Rousseaux S, Zhao Y, et al. Histone crotonylation specifically marks the haploid male germ cell gene expression program: post-meiotic male-specific gene expression. *Bioessays*, 2012, 34: 187-93
- [53] Wysocka J, Swigut T, Xiao H, et al. A PHD finger of NURF couples histone H3 lysine 4 trimethylation with chromatin remodelling. *Nature*, 2006, 442: 86-90
- [54] Olga RA, Dolores SNM, Pablo CO, et al. Histone lysine crotonylation during acute kidney injury in mice. *Dis Mod Mech*, 2016, 9: 633-45
- [55] Wei W, Mao A, Tang B, et al. Large-scale identification of protein crotonylation reveals its role in multiple cellular functions. *J Proteome Res*, 2017, 16: 1743
- [56] Xu W, Wan J, Zhan J, et al. Global profiling of crotonylation on non-histone proteins. *Cell Res*, 2017, 27: 946-49