

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.08.040

组蛋白泛素化与去泛素化对染色质和基因表达的研究进展*

林 烨 裴 培 王 珊[△]

(首都儿科研究所儿童发育营养组学北京市重点实验室 北京 100020)

摘要:组蛋白或转录因子或辅助因子进行泛素化和去泛素化,能够介导某些生理和病理过程。泛素化和去泛素化的动态平衡确保染色质处于健康的稳定状态。组蛋白泛素化酶和去泛素化酶通过识别 DNA 损伤位点、传导信号和招募修复因子等方式参与维持染色质稳态。组蛋白泛素化修饰和去泛素化修饰通过抑制(多数)或促进(少数)基因转录,从而影响基因表达。本综述主要关注组蛋白泛素化修饰和去泛素化修饰与染色质稳态和基因转录的关系,探讨这些过程在发育调控和在某些疾病中的作用,为相关疾病的治疗提供理论依据。

关键词:组蛋白;泛素化;去泛素化;染色质稳态;基因调控

中图分类号:Q512.7; R394 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)08-1578-05

Progress in Histone Ubiquitination and Deubiquitination with Chromatin Homeostasis and Gene Expression Regulation*

LIN Ye, PEI Pei, WANG Shan[△]

(Beijing Municipal Key Laboratory of Child Development and Nutriomics, Capital Institute of Pediatrics, Beijing, 100020, China)

ABSTRACT: Histone or transcription factors or their co-factors, which are able to carry out the process of some physiological and pathological processes. Dynamic balance between ubiquitination and deubiquitination ensures healthy chromatin homeostasis. Histone ubiquitination and deubiquitination are involved in the maintenance of chromatin homeostasis through identification of DNA damage sites, conduction signals and recruitment of repair factors. Histone ubiquitination and deubiquitination affecting gene expression by inhibiting (majority) or promoting (minority) gene transcription. In this review we focus on the role of histone ubiquitination and deubiquitination in maintaining chromatin homeostasis and gene transcription.

Key words: Histone; Ubiquitination; Deubiquitination; Chromatin homeostasis; Regulation of gene expression

Chinese Library Classification(CLC): Q512.7; R394 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2019)08-1578-05

前言

泛素是进化过程中的一种保守的蛋白质,能够在泛素化酶的催化下对翻译后的蛋白质进行泛素化修饰。泛素化的细胞学功能主要包括水解和非水解作用,例如蛋白酶体途径降解蛋白质、受体的内化和下调,多蛋白复合体的装配、细胞分化^[1]。泛素化和/或去泛素化参与多种生理病理过程,例如癌症、代谢综合征、神经退行性疾病、自体免疫病、炎症、感染、发育,但是尚缺乏在神经系统发育中所起到的调控作用的相关研究。本文主要综述了泛素化与去泛素化与染色质稳态和基因转录的关系以及在发育中的调控作用,展望了泛素化可能在神经管畸形发生发展中发挥的调控作用。

1 组蛋白的泛素化修饰

组蛋白泛素化修饰是翻译后修饰的一种。泛素化过程需要三种酶,泛素活化酶 E1、泛素结合酶 E2、泛素连接酶 E3。E3 可以识别底物并催化底物泛素化。组蛋白是真核生物细胞核中的

碱性蛋白质,与 DNA 共同形成核小体。组蛋白修饰参与基因转录调控,有些组蛋白修饰激活转录,有些抑制转录。组蛋白泛素化修饰与染色质稳态和基因表达关系密切。

1.1 组蛋白的泛素化酶基本特征

泛素连接酶 E3 分为两类:含 E6AP 的 C 末端同源(Homologous to E6AP C-terminus, HECT)结构域的 E3 和含环指(Ring Finger, RNF)结构域的 E3。E3 直接或间接与底物结合,促进泛素从 E2 转移到底物或已与底物相连的泛素上,形成泛素链,作为底物降解的靶向性信号。E3 是种类最多的泛素化酶,有两种存在形式:独立存在或结合成多聚酶复合体(图 1 Huang et al. 2016)。

H1 的 E3 主要有环指蛋白(Ring Finger Protein, RNF) RNF8 和 RNF168,参与 DNA 双链断裂(DNA Double-strand Breaks, DSB)信号转导^[2]。H2A 的 E3 包括 RNF8、RNF168、RING-finger 家族(RING)1A、RING1B/RNF2、RING2 和 BRCA1/BARD1 等。RING1A、RING1B、RING2 是 Polycomb Group

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81771584)

作者简介:林烨(1988-),博士,主要研究方向:表观遗传学,E-mail: 1965885387@qq.com

△ 通讯作者:王珊(1980-),博士,副研究员,主要研究方向:表观遗传学,E-mail: wsaquarius@sina.com

(收稿日期:2018-06-06 接受日期:2018-06-28)

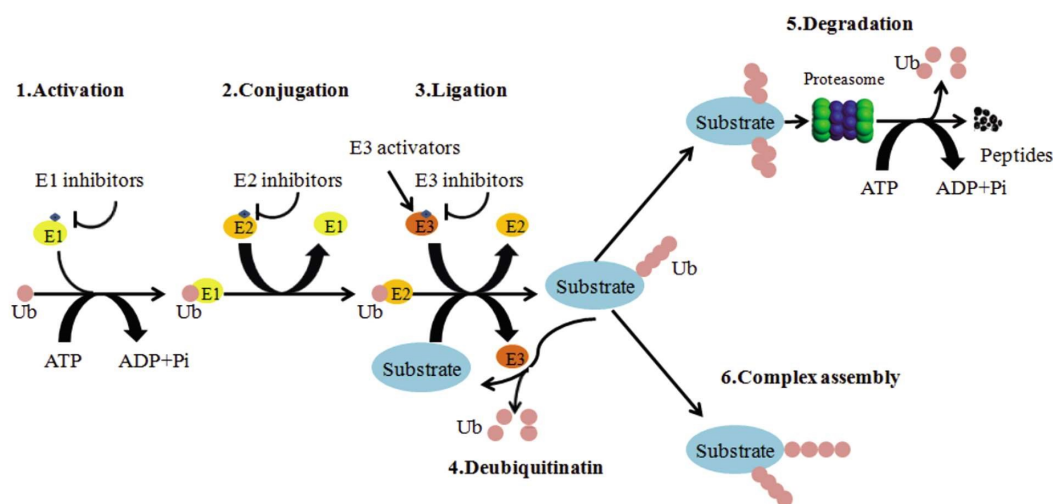


图 1 泛素化和去泛素化修饰结构示意图

Fig. 1 A schematic diagram of ubiquitination and de-ubiquitination

(PcG)家族成员。RNF8、RNF168、RING-finger 家族(RING)1A、RING1B、RING2、TRIM37 和 BRCA1/BARD1 均属于含环指结构域的 E3。RNF8 主要使 H2AK120 泛素化,RNF168 主要使 H2AK13-15、H2AK119 泛素化,RING1A、RING1B/RNF2、三结构域家族(tripartite motif,TRIM)TRIM 37 主要使 H2AK119 泛素化,RING2 能够与 BMI1 结合使 H2AK119 泛素化。H2B 的 E3 在进化中保守,具有自身修饰作用,包括 BAF250B、MSL2、Brel、RNF20/hBre1、CUL4B 和 RNF40 等^[2]。

1.2 组蛋白的泛素化酶与染色质稳态

DSB 是具有高细胞毒性的 DNA 损伤,泛素介导的信号过程在 DNA 损伤反应(DNA Damage Response, DDR)中起作用。组蛋白泛素化修饰在 DDR 的多个方面中起重要作用^[3]。在 DSB 信号和组蛋白密码中,组蛋白 H1 是组蛋白泛素化酶 RNF8-UBC13 的一个关键靶点,主要由泛素化连接酶 RNF8 介导,泛素结合酶(Ubiquitin-conjugating Enzyme, UBC)13 特异性生成 K63 连接的泛素化链,RNF8 能够识别 DSB^[4],催化 DSB 位点的组蛋白或非组蛋白泛素化。

泛素连接酶 RNF168 能够催化 H2A 泛素化,对 53BP1 等修复因子进行招募^[3,5]。发生 DDR 时,RNF8 和 RNF168 以 H2A/H2AX 为靶点启动泛素依赖性信号。损伤位点招募的第一个 E3 是 RNF8,RNF168 紧随其后启动 RNF8 依赖性泛素化,表明 RNF8 启动 H2A/H2AXK63 泛素化,RNF168 进行终止。K63 泛素链结合的 RNF168 依赖性 H2A/H2AX 单泛素化位点位于 K13-15。RNF168 突变后,不能够催化 DSB 位点靶向组蛋白的泛素化,表明 RNF168 是 DDR 所必需的^[6]。

乳腺癌易感基因 (Breast Cancer Susceptibility Gene, BRCA)BRCA1 是 DDR 中的一个关键调节子,具有多种功能,主要在维持基因组稳定性中发挥作用。BRCA1 功能缺乏与卫星DNA 的抑制相连锁,伴随染色质的松弛和 H2A 泛素化水平降低^[7]。

BMI1 在 DDR 中催化 H2A 和 γ H2AX 泛素化,通过同源重组和非同源连接促进 DSB 的修复,BMI1 能够促进 DSB 相关的 E3 相关检测点活化。TRIM37 含有 RING 结构域,作为 E3 能够催化 H2A 泛素化,从而抑制转录。TRIM37 在人乳腺癌细胞系中的表达上调,伴有 H2A 泛素化水平上升^[8]。

1.3 组蛋白的泛素化酶与基因转录

不同组蛋白的不同位点进行泛素化修饰,形成泛素化密码。泛素密码可以调控底物降解、相互作用、定位及活性。蛋白质的泛素连接结构域读取泛素密码,能够引发不同的效应。例如 K48 连接的泛素链可以作为蛋白酶体的降解信号。

Nanog 是干细胞的主要调控子,调控胚胎早期生成阶段适时发育。H2A.Z 通过泛素-蛋白酶体途径影响 Nanog 的蛋白水平。Nanog 过表达能够扰乱小鼠胚胎干细胞分化和体细胞重编程^[9]。

组蛋白泛素化与转录基因具有广泛的相关性,例如 E3 异常能够影响一些基因的转录。某些基因表达依赖于组蛋白泛素化连接酶。另一方面,E3 能够抑制一些原癌基因表达,如 MDM2 能够抑制 p53 表达^[10]。E3 缺失能够增强一些生长因子的表达,从而增强细胞增殖、转化和肿瘤生成。表明组蛋白泛素化连接酶能够通过选择性调控基因,导致疾病发生^[11-13](表 1)。

表 1 组蛋白泛素化修饰位点

Table 1 Histone ubiquitination sites

Histone ubiquitination type	Modification site	Enzyme	Biological function
H1		RNF8、RNF168	DDR
H2A	K13-15、K119、K120、K127-129	RNF8、RNF168、RING1A、RING1B/RNF2、RING2、TRIM37、BRCA1/BARD1、CUL4B	Recruitment of damage repair factors, Regulation of gene expression
H2B	K34、K120	BAF250B、MSL2、Brel、RNF20/hBre1、RNF40	Regulation of gene expression

2 组蛋白的去泛素化修饰

泛素化能够被去泛素化酶(Deubiquitinase, DUBs)逆转。去泛素化酶水解泛素羧基末端的酯键、肽键或异肽键,特异性地将泛素与蛋白底物分离,调控去泛素化过程。去泛素化酶能够水解泛素分子错误识别并结合的底物复合体、重新释放泛素分子。

2.1 组蛋白的去泛素化酶基本特征

DUBs 能够逆转非降解性泛素信号或稳定靶蛋白。DUBs 属于蛋白酶超家族,包括泛素特异性修饰酶家族(Ub-specific Protease, USP)。USP4 是首个在酵母中被发现的 USP 家族成员,负责将多聚泛素化肽链从底物蛋白中移除。目前已发现至少有 90 种 DUBs,例如 USP3、USP7、USP12、USP22、USP44、USP46 和 USP49^[14],参与肿瘤及其他病理过程,包括神经系统疾病、血液系统疾病和感染性疾病等^[15]。

2.2 组蛋白的去泛素化酶与染色质稳态

DUBs 在 DSB 中调控泛素介导的 DDR。DSB 修复依赖于染色质上 RNF8 和 RNF168 调控的泛素化活性。DDR 使 DNA 损伤得到检测、信号转导和修复^[16]。DDR 协助 DNA 修复,包括转录、DNA 复制和 DNA 损伤后细胞命运的决定。泛素修饰受 DUBs 的催化活性调控,DUBs 可将泛素与底物分离。

USP3 能够通过锌指结构与泛素化的 H2A 结合^[17]。USP3 能够使 H2A 和 H2B 泛素化^[18],USP3 参与调控 S 期进程和 DDR^[19],USP3 的去泛素功能对保护 DNA、修复 DNA 损伤至关重要^[20]。USP4 突变能够导致受损蛋白质降解、DNA 复制缺损以及游离泛素稳定性下降^[21]。组蛋白去甲基化酶 1 (Lysine-specific Demethylase, LSD1)是重要的染色质调节子,调控细胞的多能性和分化。USP7 能够调控细胞的增殖和凋亡^[22]。

USP28 是 LSD1 的 DUBs,通过去泛素化使 LSD1 获得稳定性。敲除 USP28 能够使得 LSD1 不稳定,从而导致肿瘤干细胞受到抑制^[23]。USP28 通过 53BP1 被招募到 DSB 位点,在小鼠模型中敲除 USP28 不影响 DDR,也未见小鼠出现表型改变,表明在 DDR 中起主要作用的不是 USP28^[24]。

2.3 组蛋白的去泛素化酶与基因转录

在 DNA 修复和转录调控的多个方面中,组蛋白泛素化起着重要作用。组蛋白泛素化,尤其是 H2A 泛素化在转录抑制和 DDR 中具有重要作用。HSCARG 与多梳抑制复合体 1 (Polycomb Repressive Complex, PRC1) 和 USP7 相互作用,抑制泛素化。在 H2A 泛素化中,PRC1 对于泛素化连接酶活性具有重要作用,HSCARG 和 USP7 能够降低 H2A 泛素化水平。敲除 HSCARG 能够引起细胞周期检测点信号持续活化,从而导致细胞周期停滞^[25]。

USP7 与鸟苷酸 5' 磷酸化合成酶形成复合体后能够使

H2B 去泛素化,引起 H2B 泛素化水平降低,参与调控基因转录。USP7 的 N 端结构域与 EB 病毒核抗原 1 结合,形成对 p53 具有催化作用的结构域。

在缺乏 p53 刺激的情况下,USP7 能够阻止 MDM2 介导的 SUV39H1 去泛素化。USP7、MDM2 和 SUV39H1 形成三聚复合体,调控 MDM2 依赖性去泛素化,介导 p53 的转录过程^[26]。内体蛋白再利用在维持细胞稳态、信号转导和某些疾病中的细胞命运决定中起重要作用,在这些过程中,肌动蛋白成核蛋白 WASH 必不可少。MAGE-L2-TRIM27 介导的 K63 泛素化调控 WASH 的活性。USP7 作为分子开关能够通过拮抗 TRIM27 自动泛素化的过程调节内体 F-肌动蛋白的水平,防止 WASH 直接去泛素化的过度反应。USP7 突变所引起的功能缺失能够导致人类神经系统发育失调^[27]。USP7 介导的组蛋白乙酰转移酶 TIP60 的去泛素化能够调控早期脂肪生成。USP7 表达和活性受到抑制能够导致脂肪生成减少。

USP8 过表达能够阻断神经生长因子诱导的神经元生长,从而导致细胞分化增多,USP8 的去泛素化活性促进受体酪氨酸激酶家族中的原肌球蛋白相关激酶(tropomyosin-related kinase, TrkA)降解^[28]。USP22 为人类转录激活复合体的重要组成部分,其 C 末端是泛素水解酶结构域,能够水解组蛋白 H2A 和 H2B 上的泛素,参与组蛋白 H2A 及 H2B 的去泛素化,促进原癌基因 c-Myc 及核激活受体的转录,拮抗异染色质的形成等^[29]。

USP11 是 γ H2AX 唯一的去泛素化酶,敲低 USP11 之后,DSB 位点的 53BP1 和泛素结合蛋白持续受到错误调控。USP11 缺失导致细胞对 γ 射线具有高敏感性。USP11 和 RNF8/RNF18 共同调控,使 γ H2AX 泛素化水平维持在适当的水平,从而修复 DSB^[30]。USP11 和 USP7 能够共同调控肿瘤抑制因子,敲低 USP7 引起染色质结合的 USP11 水平下降^[31]。

USP16 对 H2A 具有很强的去泛素化能力,通过使 H2AK119ub 去泛素化拮抗 PcG 介导的基因沉默^[32]。敲低 USP16 能够导致 DSB 诱导的 H2Aub 呈持续性,以至延长 DSB 附近的基因沉默。USP16 主要通过使 H2A 去泛素化调控 DSB 位点的可逆性转录抑制,参与 DDR 信号与局限性基因相互作用。

USP44 能够抑制 53BP 招募;作为染色质相关蛋白参与 DDR^[18]。USP44 能够使 H2Aub 和 H2Bub 去泛素化^[33],表明 DUBs 在 DDR 中存在相关或重叠功能(表 2)。

3 组蛋白泛素化、去泛素化与发育调控

泛素化和去泛素化参与多种常见的生理过程,例如细胞存活和分化、固有性和获得性免疫。近年来,越来越多的研究揭示了泛素信号通路与发育的关系。

表 2 组蛋白去泛素化修饰
Table 2 Histone deubiquitination

Histone deubiquitination type	Enzyme	Biological function
H2A	USP7、USP11、USP16、USP22、USP44	Cell cycle, transcriptional inhibition, DDR, ESC differentiation
H2B	USP3、USP7、UBP8、UBP10、USP12、USP22、UBP44、UBP46、UBP49	Cell cycle, transcriptional inhibition, cell differentiation

3.1 组蛋白泛素化与发育调控

PcG 蛋白 RING1B 通过催化 H2AK119 泛素化影响胚胎发育。在胚胎发育早期 H2Aub 是 H3K27 发挥作用及被 PRC2 三甲基化的必要条件。在 H2Aub 缺乏的动物中,PRC1 靶基因保持完全抑制状态^[34]。PRC1 催化 H2AK119 泛素化,PRC1 的 H2A 泛素化活性对靶基因的有效抑制及胚胎干细胞的维持是必要的。多效应器机制包括 H2A 泛素化和染色质压缩结合介导 PRC1 依赖性基因的抑制,这对胚胎干细胞特性的维持非常重要,利用多种效应机制维持抑制状态,在胚胎干细胞自我更新和分化期间具有高反应性^[35]。

组蛋白修饰在基因表达沉默中的作用已经非常明确。BMI1 相关的泛素连接酶活性抑制多个基因转座子,其中 INK4A/ARF 转座子对于肿瘤生成非常关键。BMI1 在 PRC1 催化 H2AK119 进行单泛素化的过程中起主要作用,在多种肿瘤中表达上调,包括淋巴瘤、前列腺癌、非小细胞肺癌、结肠癌、乳腺癌、鼻咽癌^[36]。在前列腺癌、非小细胞肺癌和结肠癌中的上调伴随 INK4A 和 ARF 下调。在 50% 以上的肿瘤细胞中,可见 H2AK119 泛素化水平升高。

3.2 组蛋白去泛素化与发育调控

CyclinG 与保守的 ETP ASX 共定位于染色质上,为抑制性 PR-DUB 复合体,参与 H2A 去泛素化和 HOX 基因沉默^[36]。附加性梳(Additional Sex Combs, Asx)基因最早发现于一种具有突变表型的果蝇,属于多梳家族基因组成员,是同源异型基因长期抑制的必要条件。在人类的同源基因是附加性梳样(Additional Sex Combs-like, ASXL)基因^[37]。在 H2AK119 去泛素化时,ASXL3 单基因突变即可导致 Bainbridge-Ropers 综合征,提示在 Bainbridge-Ropers 综合征的转录调控和病理生理过程中,H2A 泛素化起重要作用^[38]。

在胚胎干细胞中,USP7 能够与 SCML 共同调控 PRC1 的活性^[39]。PcG 在不同的发育过程中介导基因转录沉默,性染色体在精子减数分裂期间经历染色质范围内的转录沉默。SCML2 缺乏时,USP7 不能在 XY 小体上累积,导致 XY 染色质上的 H2A 单泛素化水平升高。SCML2/USP7 复合体组成新的分子通路,调控精子减数分裂时性染色体的表观遗传状态^[40]。(图 2 Yang W et al. 2014)。

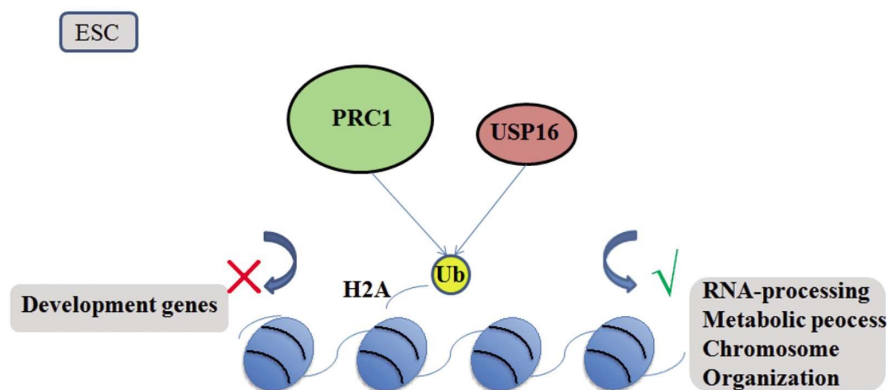


图 2 组蛋白 H2A 泛素化对发育基因的调控

Fig. 2 Regulation of ubiquitination of histone H2A on developmental genes

4 总结与展望

神经管畸形是人类最常见的出生缺陷之一,受环境和遗传因素影响。表观遗传学修饰和转录因子共同调控基因表达,例如 DNMT1 能够催化半甲基化 DNA 成为完全甲基化 DNA,组蛋白修饰改变或胚胎基因甲基化模式改变。研究组蛋白泛素化与神经管畸形相关基因表达通路的潜在关联,明确表观遗传学标记有助于确定致病基因及其潜在的影响,对有效预防神经管畸形的发生具有现实意义。

组蛋白泛素化与去泛素化连接酶相关的调控系统有待进一步研究,例如发掘新的组蛋白类泛素化连接酶,研究调节其表达活性和时空特异性的分子,明确参与基因表达调控的分子;探索组蛋白泛素化连接酶的调控基因及相关信号通路;疾病的相关性及与一碳代谢的关系;揭示组蛋白泛素化与组蛋白甲基化、乙酰化等之间的关系及与疾病的相关性。随着研究的深入将有助于为相关疾病的预防和治疗提供新的方法。

参考文献(References)

[1] Yu B, Zhou H, Liu M, et al. Epigenetic alterations in density selected

human spermatozoa for assisted reproduction[J]. PLoS One, 2015, 10 (12): 0145585

[2] Thorslund T, Ripplinger A, Hoffmann S, et al. Histone H1 couples initiation and amplification of ubiquitin signalling after DNA damage [J]. Nature, 2015, 527(7578): 389-393

[3] Jackson S P, Durocher D. Regulation of DNA damage responses by ubiquitin and SUMO[J]. Mol Cell, 2013, 49(5): 795-807

[4] Sin H S, Barski A, Zhang F, et al. RNF8 regulates active epigenetic modifications and escape gene activation from inactive sex chromosomes in post-meiotic spermatids [J]. Genes Dev, 2012, 26 (24): 2737-2748

[5] Fradet-Turcotte A, Canny M D, Escibano-Diza C, et al. 53BP1 is a reader of the DNA-damage-induced H2A Lys 15 ubiquitin mark [J]. Nature, 2013, 499(7456): 50-54

[6] Mattioli F, et al. RNF168 ubiquitinates K13-15 on H2A/H2AX to drive DNA damage signaling[J]. Cell, 2012, 150(6): 1182-1195

[7] Kalb R, Mallery D L, Larkin C, et al. BRCA1 is a histone-H2A-specific ubiquitin ligase[J]. Cell Rep, 2014, 8(4): 999-1005

[8] Bhatnagar S, Gazin C, Chanberlain L, et al. TRIM37 is a new histone

- H2A ubiquitin ligase and breast cancer oncoprotein [J]. *Nature*, 2014, 516(7529): 116-120
- [9] Wang J, Qiao M, He Q, et al. Pluripotency activity of nanog requires biochemical stabilization by variant histone protein H2A.Z [J]. *Stem Cells*, 2015, 33(7): 2126-2134
- [10] Heyne K, Forster J, Schule R, et al. Transcriptional repressor NIR interacts with the p53-inhibiting ubiquitin ligase MDM2 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(6): 3565-3579
- [11] Aloia L, Demajo S, Croce L. ZRF1: a novel epigenetic regulator of stem cell identity and cancer[J]. *Cell Cycle*, 2015, 14(4): 510-515
- [12] Fuchs G, Oren M. Writing and reading H2B monoubiquitylation[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1839(8): 694-701
- [13] Shiloh Y, Shema E, Moyal L, et al. RNF20-RNF40: A ubiquitin-driven link between gene expression and the DNA damage response [J]. *FEBS Lett*, 2011, 585(18): 2795-2802
- [14] Zhang Z, Jones A, Zoo H Y, et al. USP49 deubiquitinates histone H2B and regulates cotranscriptional pre-mRNA splicing [J]. *Genes Dev*, 2013, 27(14): 1581-1595
- [15] Komander D, Clague M J, Urbe S. Breaking the chains: structure and function of the deubiquitinases [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, 10(8): 550-563
- [16] Ciccia A, Elledge S J. The DNA damage response: making it safe to play with knives[J]. *Mol Cell*, 2010, 40(2): 179-204
- [17] Shanbhag N M, Rafalska-Metcalf I U, Balane-Bolivar C, et al. ATM-dependent chromatin changes silence transcription in cis to DNA double-strand breaks[J]. *Cell*, 2010, 141(6): 970-981
- [18] Mosbech A, Lukas C, Bekker-Jensen S, et al. The deubiquitylating enzyme USP44 counteracts the DNA double-strand break response mediated by the RNF8 and RNF168 ubiquitin ligases[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(23): 16579-16587
- [19] Lancini C, van den Berk PC, Vissers J H, et al. Tight regulation of ubiquitin-mediated DNA damage response by USP3 preserves the functional integrity of hematopoietic stem cells [J]. *J Exp Med*, 2014, 211(9): 1759-1777
- [20] Nishi R, Wijnhoven P, le Sage C, et al. Systematic characterization of deubiquitylating enzymes for roles in maintaining genome integrity [J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(10): 1016-1026, 1-8
- [21] Swaminathan S, Amerik A Y, Hochstrasser H. The Doa4 deubiquitinating enzyme is required for ubiquitin homeostasis in yeast[J]. *Mol Biol Cell*, 1999, 10(8): 2583-2594
- [22] Danilovskiy S V, Minchenko D O, Moliavko O S, et al. ERN1 knockdown modifies the hypoxic regulation of TP53, MDM2, USP7 and PERP gene expressions in U87 glioma cells [J]. *Ukr Biochem J*, 2014, 86(4): 90-102
- [23] Wu Y, Wang Y, Yang XH, et al. The deubiquitinase USP28 stabilizes LSD1 and confers stem-cell-like traits to breast cancer cells [J]. *Cell Rep*, 2013, 5(1): 224-236
- [24] Knobel P A, Belotserkovskaya R, Galanty Y, et al. USP28 is recruited to sites of DNA damage by the tandem BRCT domains of 53BP1 but plays a minor role in double-strand break metabolism [J]. *Mol Cell Biol*, 2014, 34(11): 2062-2074
- [25] Hu B, Li S, Zhang X, et al. HSCARG, a novel regulator of H2A ubiquitination by downregulating PRC1 ubiquitin E3 ligase activity, is essential for cell proliferation[J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(9): 5582-5593
- [26] Mungamuri S K, Qiao R F, Yao S, et al. USP7 enforces heterochromatinization of p53 target promoters by protecting SUV39H1 from MDM2-mediated degradation[J]. *Cell Rep*, 2016, 14(11): 2528-2537
- [27] Hao Y H, Fountain M D Jr, Fon Tacer K, et al. USP7 Acts as a Molecular Rheostat to Promote WASH-Dependent Endosomal Protein Recycling and Is Mutated in a Human Neurodevelopmental Disorder[J]. *Mol Cell*, 2015, 59(6): 956-969
- [28] Ceriani M, Amigoni L, D'Aloia A, et al. The deubiquitinating enzyme UBPY/USP8 interacts with TrkA and inhibits neuronal differentiation in PC12 cells[J]. *Exp Cell Res*, 2015, 333(1): 49-59
- [29] Zhang X Y, Pfeiffer H K, Thorne A W, et al. USP22, an hSAGA subunit and potential cancer stem cell marker, reverses the polycomb-catalyzed ubiquitylation of histone H2A [J]. *Cell Cycle*, 2008, 7(11): 1522-1524
- [30] Yu M, Liu K, Mao Z, et al. USP11 is a negative regulator to gammaH2AX ubiquitylation by RNF8/RNF168 [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(2): 959-9567
- [31] Maertens G N, El Messaoudi-Aubert S, Elderkin S, et al. Ubiquitin-specific proteases 7 and 11 modulate Polycomb regulation of the INK4a tumour suppressor[J]. *EMBO J*, 2010, 29(15): 2553-2565
- [32] Yang W, Lee Y H, Jones A E, et al. The histone H2A deubiquitinase Usp16 regulates embryonic stem cell gene expression and lineage commitment[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3818
- [33] Cole A J, Clifton-Bligh R, Marsh D J. Histone H2B monoubiquitination: roles to play in human malignancy [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2015, 22(1): T19-33
- [34] Pengelly A R, Kalb R, Finkl K, et al. Transcriptional repression by PRC1 in the absence of H2A monoubiquitylation [J]. *Genes Dev*, 2015, 29(14): 1487-1492
- [35] Endoh M, Endo T A, Endo T, et al. Histone H2A monoubiquitination is a crucial step to mediate PRC1-dependent repression of developmental genes to maintain ES cell identity [J]. *PLoS Genet*, 2012, 8(7): 1002774
- [36] Dupont C A, Dardalhon-Cumenal D, Kyba M, et al. Drosophila Cyclin G and epigenetic maintenance of gene expression during development[J]. *Epigenetics Chromatin*, 2015, 8: 18
- [37] Sinclair D A, Milne T A, Hodgson J W, et al. The additional sex combs gene of drosophila encodes a chromatin protein that binds to shared and unique polycomb group sites on polytene chromosomes [J]. *Development*, 1998, 125(7):1207-1216
- [38] Srivastava A, Ritesh K C, Tsan Y C, et al. De novo dominant ASXL3 mutations alter H2A deubiquitination and transcription in Bainbridge-Ropers syndrome[J]. *Hum Mol Genet*, 2016, 25(3): 597-608
- [39] Lecona E, Narendra V, Reinberg D. USP7 cooperates with SCML2 to regulate the activity of PRC1 [J]. *Mol Cell Biol*, 2015, 35 (7): 1157-1168
- [40] Luo M, Zhou J, Abreu C M, et al. Polycomb protein SCML2 associates with USP7 and counteracts histone H2A ubiquitination in the XY chromatin during male meiosis [J]. *PLoS Genet*, 2015, 11(1): 1004954