

文章编号 1006-8147(2019)04-0414-04

综述

# Ku70 蛋白的翻译后修饰在肿瘤研究中的进展

刘 壮 综述,吴志强,袁智勇 审 校

(天津医科大学肿瘤医院放疗科,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市“肿瘤防治”重点实验室,天津市恶性肿瘤临床医学研究中心,天津 300060)

**摘要** Ku70 蛋白首次被发现是作为一种细胞核中的 DNA 损伤修复蛋白,后来被证实它不仅存在于细胞核中执行 DNA 的损伤修复功能,同时也在细胞质中发挥抗凋亡的作用。Ku70 作为一个多功能蛋白,参与多种细胞信号通路,主要包括 DNA 双链断裂非同源末端连接修复、Bax 参与的细胞凋亡、端粒的维持以及 DNA 复制等。近几年来,Ku70 蛋白翻译后修饰在肿瘤研究中取得很大进展。在 Ku70 蛋白参与的信号通路中,其翻译后修饰作为一个分子开关,控制着其相关功能的发挥。Ku70 蛋白的翻译后修饰在肿瘤细胞的增殖、DNA 损伤修复和肿瘤细胞凋亡等方面发挥着重要作用。本文就 Ku70 蛋白的翻译后修饰在肿瘤研究中的进展进行综述。

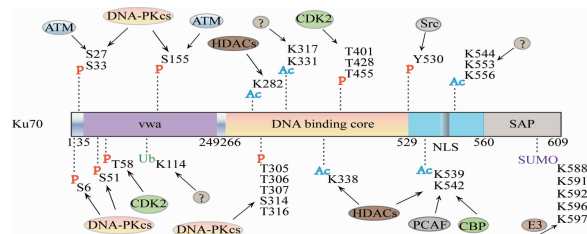
**关键词** Ku70;翻译后修饰;DNA 损伤修复;凋亡

**中图分类号** Q51+R73

**文献标志码** A

Ku70 是一个分子量大约 70KD 的蛋白,在许多细胞信号通路中发挥着重要作用。在 DNA 双链断裂非同源末端连接修复通路中,Ku70 和其家族成员蛋白 Ku80 形成异二聚体戒指样环状结构,与 DNA 双链断裂的断端结合,从而促进 DNA 损伤修复<sup>[1-2]</sup>,增强肿瘤放疗抵抗。在 Ku70 参与的 Bax 介导的细胞凋亡信号通路中,Ku70 可以和 Bax 结合,抑制了 Bax 向线粒体转移,从而抑制线粒体细胞凋亡通路<sup>[3]</sup>,抑制肿瘤细胞凋亡。Ku70 还参与到端粒的维持,通过保护染色体末端,防止被 DNA 修复通路错误识别切割,从而维持了基因的完整性。另外,在 DNA 复制过程中,Ku70 也发挥着不可替代的作用。这些功能都与

Ku70 蛋白的翻译后修饰密切相关(图 1,表 1)。



Ku70 蛋白的结构域:N 端的 vwa 结构域;DNA 结合的核心结构域(DNA binding core);核定位信号结构域(NLS);C 端与转录因子相关的 SAP 结构域。Ku70 的翻译后修饰类型:磷酸化(P)、乙酰化(Ac)、泛素化(Ub)以及类泛素化(SUMO)。不同位点的翻译后修饰受到不同的酶的催化

图 1 Ku70 蛋白的翻译后修饰位点

表 1 Ku70 的翻译后修饰

翻译后修饰类型	修饰位点	酶	促进或抑制	生物学功能	参考文献
磷酸化	S27/S33	ATM or DNA-PKcs	+	加快 DNA 损伤修复	10
	S155	ATM or DNA-PKcs	+	促进肿瘤细胞的凋亡;引起肿瘤细胞周期停滞	11,12
	T305/S306/T307/S314/T316	DNA-PKcs	-	减弱 Ku70 蛋白与 DNA 的粘附能力	13
	S6/S51	DNA-PKcs	-	减弱 Ku70 蛋白与 Bax 的亲和力,引起细胞凋亡	14
	Y530	Src-family tyrosine kinases	-	抑制 Ku70 蛋白的乙酰化	15
	T401/T428/T455	A1-CDK2, A2-CDK2	-	保证了 DNA 复制的正常进行	16
	T58	E1-CDK2	?	可能与 DNA 损伤修复相关	16
乙酰化	K282/K338/K539/K542	HDACs	+	增强了 Ku70 的粘附 DNA 双链断端的能力	17
	K317/K331	?	?	可能参与 Ku70 的其他功能	17
	K539/K542/K544/K553/K556	?	+	可能促进细胞质内的 Ku70 的入核	18
	K539/K542	CBP 或 PCAF	-	Bax 激活,引起细胞的凋亡	22,24
泛素化	K114	泛素连接酶	-	介导了 Ku70/80 蛋白以及其他非同源末端连接修复因子与 DNA 双链的脱离	32
SUMO 类泛素化	K588/K591/K592/K596/K597	Ubc9 以及 E3 连接酶	+	提高 Ku70 蛋白的稳定性	37

基金项目 国家自然科学基金资助项目(81472797);国家自然科学基金青年项目(81502660)

作者简介 刘壮(1991-),男,硕士在读,研究方向:肿瘤放射治疗;通信作者:袁智勇, E-mail:zyuan@tmu.edu.cn;吴志强, E-mail:zww08@tmu.edu.cn。

翻译后修饰 (post-translational modification, PTMs) 是一种氨基酸的化学修饰,例如磷酸化、乙酰化、泛素化、类泛素化等。几乎所有的蛋白都可以发生翻译后修饰,蛋白的翻译后修饰对蛋白的生物学功能有着重要的影响,比如蛋白的定位,生物活性调节、结构和稳定性等<sup>[4]</sup>。翻译后修饰在肿瘤细胞发生发展以及其它生理、病理过程中,均发挥着重要作用。

到目前为止,大量的研究表明,Ku70 的翻译后修饰在肿瘤细胞的增殖、DNA 损伤修复、细胞凋亡等过程中发挥着重要作用。本文着重对 Ku70 蛋白的翻译后修饰在肿瘤研究中的进展进行综述,为肿瘤的防治提供新思路。

## 1 Ku70 蛋白的翻译后修饰及其作用

**1.1 磷酸化修饰** 近几年来,很多肿瘤相关研究证实了 Ku70 蛋白许多位点的磷酸化(图 1、表 1),在肿瘤细胞的 DNA 损伤修复以及细胞凋亡过程中发挥着重要作用。在真核细胞中,DNA 双链断裂是 DNA 损伤最严重的形式。DNA 双链断裂如果不能及时并正确的修复就会引起细胞死亡或者突变,进而导致肿瘤的发生<sup>[5]</sup>。在肿瘤治疗中,放疗主要通过引发 DNA 双链断裂杀死肿瘤细胞,而部分化疗药物在一定程度上也依赖药物引起的 DNA 双链断裂阻断肿瘤细胞的增殖或诱发肿瘤细胞的凋亡。因此,DNA 损伤修复是肿瘤细胞产生放疗抵抗的一个重要原因<sup>[6]</sup>。DNA 双链断裂的修复方式主要包括两种:同源重组修复和非同源末端连接修复<sup>[7-9]</sup>。非同源末端连接修复由于不需要同源模板,可直接将断裂的断端进行连接,同时可以发生在细胞周期的任何一个时期,因此成为 DNA 损伤的主要修复方式<sup>[5]</sup>。

Ku70 是 DNA 损伤非同源末端连接修复通路中的重要分子。在非同源末端连接修复过程中,Ku70 和 Ku80 迅速结合到断裂的双链 DNA 断端,保护 DNA 末端,同时募集下游分子蛋白和酶类,包括 DNA 依赖蛋白激酶催化亚基 (DNA-dependent protein kinase subunit, DNA-PKcs)、Artemis 酶、X 射线修复交叉互补蛋白 4 (X-ray cross-complementing group 4, XRCC4)、XRCC4 类似因子 (XLF)、DNA 连接酶 4 (Lig4) 等,促进修复的顺利完成<sup>[1-2]</sup>。在肿瘤细胞中,当 DNA 发生双链断裂时,Ku70 的 S27 和 S33 位点可以被 DNA-PKcs 或 ATM 磷酸化,进而促进肿瘤细胞的 DNA 损伤修复及细胞增殖<sup>[10]</sup>。Ku70 的 S155 位点也可以被 ATM 或 DNA-PKcs 磷酸化,此位点的磷酸化可以增加凋亡相关转录因子 ATF2 (activating transcription factor 2) 的磷酸化,进一步促

进肿瘤细胞凋亡<sup>[11]</sup>。另外 S155 位点磷酸化的 Ku70 还可以通过抑制 Aurora B 激酶的活性,引起的肿瘤细胞周期停滞<sup>[12]</sup>。另一项研究发现,在 Ku70 分子的“间桥和支柱”区域有 5 个磷酸化位点,分别是 T305、S306、T307、S314 和 T316,这 5 个位点的磷酸化与 Ku70 的粘附 DNA 的能力密切相关,在细胞周期 S 期,它们的磷酸化促进了 Ku70 与 DNA 双链断裂断端的分离,从而使 DNA 双链断裂修复在 S 期更倾向于选择同源重组修复<sup>[13]</sup>。

Ku70 的磷酸化修饰还可以调节 Ku70 和 Bax 亲和力,由于 Bax 蛋白与细胞凋亡通路密切相关,因此 Ku70 的磷酸化也在肿瘤细胞的凋亡过程中发挥着重要作用。研究表明,当 Ku70 的 S6 和 S51 发生磷酸化时,Ku70 和 Bax 亲和力下降,从而引发 Bax 向线粒体转移,促进肿瘤细胞凋亡<sup>[14]</sup>。另外,研究者新发现了 Ku70 的 Y530 位点磷酸化可抑制 K539 和 K542 的乙酰化,间接增强 Ku70 结合 Bax 的能力,从而抑制 Bax 介导的线粒体凋亡<sup>[15]</sup>。因此抑制 Ku70 的 Y530 位点的磷酸化,促进肿瘤细胞凋亡,是一个潜在的肿瘤的治疗靶点。

在肿瘤细胞 DNA 复制过程中,Ku70 可以被细胞周期蛋白激酶磷酸化,参与到 DNA 复制的起始,保证了肿瘤细胞 DNA 复制的正常进行。在细胞周期 G1 期,非磷酸化的 Ku70 可以结合到 DNA 复制的起始部位,与 Ku80 共同募集 DNA 复制识别起始复合物,为下一步 DNA 复制做好准备。当细胞周期进入 S-M 期时,Ku70 蛋白的 T401、T428 和 T455 位点受到细胞周期蛋白激酶如周期蛋白 A1-CDK2、A2-CDK2 等磷酸化,引起 Ku70/80 的脱落,从而避免了 DNA 重复复制<sup>[16]</sup>。另外,Ku70 的 T58 位点也可以被细胞周期激酶 E1-CDK2 磷酸化<sup>[16]</sup>,该位点的磷酸化可能有另外的功能,需要进一步研究。

**1.2 乙酰化修饰** 在非同源末端连接修复中,Ku70 和 Ku80 首先发现并粘附到断裂的双链 DNA 断端对于起始非同源末端连接修复至关重要。而 Ku70 的乙酰化对其粘附活性有重要影响。有研究者探究发现在肿瘤细胞核中,Ku70 的 K282、K338、K539 和 K542 位点(图 1、表 1)的乙酰化受到组蛋白去乙酰化酶(HDACs)的调节,这些位点的非乙酰化状态增强了 Ku70 的粘附 DNA 双链断端的能力,从而增强了肿瘤细胞的抗 DNA 损伤修复的能力。因此,运用组蛋白去乙酰化酶抑制剂可以增加这些位点的乙酰化,有利于提高肿瘤临床治疗的敏感性<sup>[17]</sup>。然而 Ku70 的 K317 和 K331 以及上边所提到的 K282 和 K338 都位于 Ku70 的 DNA 粘附结构域内,但是前两者的



乙酰化对 Ku70 的粘附活性并没有明显的影响,它们的乙酰化可能参与 Ku70 的其他功能,需要进一步探究<sup>[17]</sup>。在 Ku70 的核定位信号结构域内,存在 5 个乙酰化位点(K539, K542, K544, K553 和 K556)(图 1),当肿瘤细胞发生 DNA 损伤后,这些位点的乙酰化可能促进细胞质内的 Ku70 的入核,参与到 DNA 损伤修复中,提高肿瘤细胞抗损伤修复的能力<sup>[18]</sup>。

细胞质内 Ku70 的乙酰化在 Bax 介导的线粒体凋亡中发挥着重要作用。Bax 是一个促凋亡蛋白,属于 BCL-2 家族蛋白成员,在线粒体凋亡通路中,起着关键性作用<sup>[19]</sup>。当肿瘤细胞受到凋亡刺激时 Bax 被激活,活化的 Bax 发生一系列构象的改变,逐渐聚集到线粒体,在线粒体外膜形成二聚体,或者进一步聚集形成多聚体,最终引起线粒体释放细胞色素 c,诱导细胞的凋亡<sup>[20]</sup>。但是当细胞在正常生理状态下,细胞中存在某些蛋白可以和 Bax 结合,从而维持 Bax 处于失活状态<sup>[21]</sup>。Ku70 是第一个被发现可以结合 Bax,阻止其向线粒体转移的蛋白,而且 Ku70 的乙酰化状态和去乙酰化状态调节着 Bax 的激活和失活状态<sup>[22]</sup>。当 Ku70 处于去乙酰化状态时,就和 Bax 结合,形成复合体,稳定存在于细胞质中;而 Ku70 被某些乙酰化酶催化发生乙酰化后,两者就会分离,引起 Bax 激活,从而引起细胞凋亡<sup>[22]</sup>。近几年来,研究表明 Ku70 可以被 CBP(the CREB-binding protein, CREB 结合蛋白)或 PCAF(p300/CBP-associated factor, p300/CBP 相关因子)乙酰化,在肿瘤细胞中高表达 CBP 可以增加 Ku70 的乙酰化,相反低表达 CBP 可以降低 Ku70 的乙酰化<sup>[3,23]</sup>。K539 和 K542 位点(图 1)在 CBP 或 PCAF 介导的 Ku70 的乙酰化中起关键作用,研究者突变两个位点的赖氨酸(K539Q and K542Q),发现完全抑制了 Ku70 在细胞质中阻止 Bax 介导线粒体凋亡的能力<sup>[22,24]</sup>。细胞质内 Ku70 蛋白的乙酰化水平也受到组蛋白去乙酰化酶的调节(HDACs),到目前为止, SIRT1<sup>[25]</sup>、SIRT3<sup>[26]</sup>和 HDAC6<sup>[3]</sup>已经被证实可以去乙酰化 Ku70,从而减少 Bax 介导的细胞凋亡,当敲低它们的表达或者用特异性的抑制剂能够增加 Ku70 的乙酰化,从而增加了 Bax 介导的细胞凋亡。因此,近几年来 Ku70 的组蛋白去乙酰化酶成为肿瘤的治疗过程中新靶点<sup>[17,27-28]</sup>。

**1.3 泛素化和 SUMO 类泛素化修饰** 泛素化也是一种常见的翻译后修饰,几乎所有的蛋白都会经历泛素化修饰。当蛋白受到损伤,发生错误折叠,或者不再被机体所需要,这些蛋白就会发生泛素化修饰<sup>[29]</sup>。以前认为蛋白的泛素化最终结局是运输到蛋白酶

体后降解,现在随着认识的深入,发现蛋白的泛素化不仅只是标识着蛋白的降解,对于蛋白的运输以及功能也有很重要的影响。研究表明,在非同源末端连接修复后期, RNF126 或者 SCF 复合体可以使 Ku70 泛素化,从而使 Ku70 从 DNA 上脱离下来,有利于修复的进一步完成<sup>[30-31]</sup>。最近一项研究发现 Ku70 的 vWF(the von Willebrand factor)结构域包含一个泛素化位点(K114)(图 1, 表 1),此位点的泛素化介导了 Ku70 以及其他非同源末端连接修复因子与 DNA 双链的脱离<sup>[32]</sup>。Ku70 和 Ku80 结合的时候,两者更加稳定,当其中任何一种蛋白经泛素化降解都不利于形成一个稳定的 Ku 蛋白,因此泛素化直接或间接对 Ku70 蛋白的稳定性产生影响。目前 Ku70 蛋白的泛素化还需要进一步探究,具体泛素化位点还需要进一步确定,这将会深入认识 Ku70 泛素化的具体作用,为肿瘤的研究提供新的认识。

SUMO (small ubiquitin-related modifier) 是一类重要的类泛素蛋白,在类泛素化 E2 结合酶 Ubc9 以及 E3 连接酶的共同作用下,连接到蛋白上,参与调节蛋白的稳定性以及胞内定位等生物学功能<sup>[33]</sup>。在哺乳动物中,目前发现至少存在 4 种 SUMO 分子,包括 SUMO-1, -2, -3 和 -4<sup>[34]</sup>。随着对 SUMO 类泛素化研究的深入,越来越多的研究表明, SUMO 类泛素化修饰在肿瘤的发生发展过程中扮演着重要角色。研究发现,在人类卵巢癌、肺癌、乳腺癌、前列腺癌以及结直肠癌等肿瘤细胞中,类泛素化 E2 结合酶以及 E3 连接酶存在不同程度的高表达<sup>[35]</sup>,另外许多肿瘤相关蛋白如 P53、P63 以及 pRB 等也存在着 SUMO 类泛素化的修饰。因此进一步明确 SUMO 类泛素化的生物学功能特点,对肿瘤的治疗具有重要意义。近几年来,相关研究表明细胞内高水平的 SUMO-1 或 SUMO-2 使 Ku70 蛋白更加稳定, Ku70 的稳定性直接增加了 Ku70 在细胞中的表达水平,而 Ku70 蛋白自身的 SUMO 类泛素化修饰却没有对其稳定性产生明显影响<sup>[36]</sup>。而在真核单细胞芽殖酵母中的一项研究表明, Ku70 蛋白的 5 个赖氨酸位点(K588, K591, K592, K596, K597)突变为精氨酸后, Ku70 蛋白的 SUMO 类泛素化明显下调,进而减弱了 Ku70 在非同源末端连接中的功能<sup>[37]</sup>。SUMO 类泛素化修饰对 Ku70 稳定性以及功能的影响需要进一步研究。

**1.4 其他修饰** Ku70 的功能的多样性,与其翻译后修饰密切相关。目前, Ku70 蛋白的翻译后修饰主要集中在以上所述的修饰类型,而其他修饰类型有待深入研究,例如蛋白的糖基化可以影响蛋白在核内

和质内的分布;也可以改变蛋白的构象,从而影响蛋白与蛋白,蛋白与 DNA 的相互作用<sup>[38]</sup>。目前的研究表明,Ku70 的 ADP-核糖基化作为 Ku70 蛋白的募集信号,在 DNA 双链断裂非同源末端连接修复中发挥着重要作用<sup>[39]</sup>。ADP-核糖基化酶可以与 Ku70 蛋白的锌指结构域结合,从而增强 Ku70 蛋白和 DNA 的结合作用,促进非同源末端连接修复的进行<sup>[40]</sup>。在肿瘤的研究过程中,Ku70 的这种糖基化修饰在其他功能方面发挥的作用还不清楚,需要进一步探究,这将为肿瘤的防治提供新思路。

## 2 结语

近几年来,随着对肿瘤研究的不断深入,Ku70 在肿瘤细胞胞质和核内的功能逐渐被阐明。Ku70 除了在 DNA 双链断裂的非同源末端连接修复、Bax 参与的细胞凋亡、端粒的维持以及 DNA 复制等方面发挥着重要作用外,Ku70 本身还具有酶活性,例如 Ku70 的去泛素化酶活性<sup>[41]</sup>,Ku70 蛋白的其他功能还需要深入研究。Ku70 功能的多样性与翻译后修饰密切相关,本篇综述了 Ku70 的翻译后修饰在肿瘤研究中的进展情况,表明 Ku70 的翻译后修饰包括磷酸化、乙酰化、泛素化和 SUMO 类泛素化等在 Ku70 相关信号通路中发挥着至关重要的作用。因此,针对 Ku70 蛋白及其翻译后修饰为靶点的肿瘤治疗,比如 Ku70 蛋白的抑制剂及其翻译后修饰抑制剂或者激活剂有望增加肿瘤的治疗效果。进一步研究 Ku70 蛋白及其翻译后修饰,具体的修饰类型和位点,Ku70 蛋白翻译后修饰的功能改变等,对肿瘤的发生与治疗有重要意义。

## 参考文献:

- [1] Grundy G J, Moulding H A, Caldecott K W, et al. One ring to bring them all --the role of ku in mammalian non-homologous end joining[J]. DNA Repair, 2014, 17: 30
- [2] Yang K, Guo R, Xu D. Non-homologous end joining: Advances and frontiers [J]. Acta Biochim Biophys Sin, 2016, 48(7): 632
- [3] Subramanian C, Jarzembowski J A, Opiari A W, Jr., et al. HDAC6 deacetylates Ku70 and regulates Ku70-Bax binding in neuroblastoma[J]. Neoplasia, 2011, 13(8): 726
- [4] Maeda A, Okano K, Park P S, et al. Palmitoylation stabilizes unliganded rod opsin [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(18): 8428
- [5] Lieber M R. The mechanism of double-strand DNA break repair by the nonhomologous DNA end-joining pathway[J]. Annu Rev Biochem, 2010, 79: 181
- [6] Helleday T, Petermann E, Lundin C, et al. DNA repair pathways as targets for cancer therapy[J]. Nat Rev Cancer, 2008, 8(3): 193
- [7] Aparicio T, Baer R, Gautier J. DNA double-strand break repair pathway choice and cancer[J]. DNA Repair, 2014, 19: 169
- [8] Li J, Xu X. DNA double-strand break repair: A tale of pathway choices [J]. Acta Biochim Biophys Sin, 2016, 48(7): 641
- [9] Ceccaldi R, Rondinelli B, D'Andrea A D. Repair pathway choices and consequences at the double-strand break[J]. Trends Cell Biol, 2016, 26(1): 52
- [10] Bouley J, Saad L, Grall R, et al. A new phosphorylated form of ku70 identified in resistant leukemic cells confers fast but unfaithful DNA repair in cancer cell lines[J]. Oncotarget, 2015, 6(29): 27980
- [11] Fell V L, Schild-Poulter C. Ku regulates signaling to DNA damage response pathways through the ku70 von willebrand a domain[J]. Mol Cell Biol, 2012, 32(1): 76
- [12] Fell V L, Walden E A, Hoffer S M, et al. Ku70 serine 155 mediates aurora b inhibition and activation of the DNA damage response[J]. Sci Rep, 2016, 6: 37194
- [13] Lee K J, Saha J, Sun J, et al. Phosphorylation of ku dictates DNA double-strand break (dsb) repair pathway choice in s phase[J]. Nucleic Acids Res, 2016, 44(4): 1732
- [14] Liu J, Naegle J R, Lin S L. The DNA-pk catalytic subunit regulates bax-mediated excitotoxic cell death by ku70 phosphorylation[J]. Brain Res, 2009, 1296: 164
- [15] Morii M, Kubota S, Honda T, et al. Src acts as an effector for ku70-dependent suppression of apoptosis through phosphorylation of ku70 at tyr-530[J]. J Biol Chem, 2017, 292(5): 1648
- [16] Mukherjee S, Chakraborty P, Saha P. Phosphorylation of ku70 subunit by cell cycle kinases modulates the replication related function of ku heterodimer[J]. Nucleic Acids Res, 2016, 44(16): 7755
- [17] Chen C S, Wang Y C, Yang H C, et al. Histone deacetylase inhibitors sensitize prostate cancer cells to agents that produce DNA double-strand breaks by targeting ku70 acetylation[J]. Cancer Res, 2007, 67(11): 5318
- [18] Hada M, Kwok R P. Regulation of ku70-bax complex in cells[J]. J Cell Death, 2014, 7: 11
- [19] Cosentino K, Garcia-Saez A J. Bax and bak pores: Are we closing the circle[J]. Trends Cell Biol, 2017, 27(4): 266
- [20] Maes M E, Schlamp C L, Nickells R W. Bax to basics: How the bcl2 gene family controls the death of retinal ganglion cells[J]. Prog Retin Eye Res, 2017, 57: 1
- [21] Nomura M, Shimizu S, Sugiyama T, et al. 14-3-3 interacts directly with and negatively regulates pro-apoptotic bax[J]. J Biol Chem, 2015, 290(11): 6753
- [22] Cohen H Y, Lavu S, Bitterman K J, et al. Acetylation of the c terminus of ku70 by cbp and pcaf controls bax-mediated apoptosis[J]. Mol Cell, 2004, 13(5): 627
- [23] Subramanian C, Hada M, Opiari A W, Jr., et al. Creb-binding protein regulates ku70 acetylation in response to ionization radiation in neuroblastoma[J]. Mol Cancer Res, 2013, 11(2): 173
- [24] Subramanian C, Opiari A W Jr., Bian X, et al. Ku70 acetylation mediates neuroblastoma cell death induced by histone deacetylase inhibitors[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(13): 4842
- [25] Cohen H Y, Miller C, Bitterman K J, et al. Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the sirt1 deacetylase[J]. Science, 2004, 305(5682): 390
- [26] Sundaresan N R, Samant S A, Pillai V B, et al. Sirt3 is a stress-re-

(下转封三)

- 23-gauge sutureless small-incision pars planavitrectomy[J]. Retina, 2009, 29(7):1043
- [22] Lopez G L, Pareja E J, Teus G A. Oblique sclerotomy technique for prevention of incompetent wound closure in transconjunctival 25-gauge vitrectomy[J]. Am J Ophthalmol, 2006, 141(6):1154
- [23] De Preobrajensky N, Mrejen S, Adam R, et al. 23-gauge transconjunctival sutureless vitrectomy: a retrospective study of 164 consecutive cases[J]. J Fr Ophtalmol, 2010, 33(2):99
- [24] Stalmans P. 23-gauge vitrectomy[J]. Dev Ophthalmol, 2014, 54:38
- [25] Mikhail M, Ali-Ridha A, Chorfi S, et al. Long-term outcomes of sutureless 25-G+ pars-planavitrectomy for the management of diabetic tractional retinal detachment[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2017, 255(2):255
- [26] Savastano A, Savastano M C, Barca F, et al. Combining cataract surgery with 25-Gauge High-Speed Pars planavitrectomy results from a retrospective study[J]. Ophthalmology, 2014, 121(1):299
- [27] Oshima Y, Wakabayashi T, Sato T, et al. A 27-gauge instrument system for transconjunctival sutureless microincision vitrectomy surgery[J]. Ophthalmology, 2010, 117(1):93
- [28] Oshima Y. Innovations in 27-Gauge vitrectomy for sutureless microincision vitrectomy surgery: Duty cycle control and dual-port cutters may allow wider use of ultrasmall-gauge vitrectomy[J]. Retina Today, 2014:42
- [29] Osawa S, Oshima Y. 27-Gauge vitrectomy[J]. Dev Ophthalmol, 2014, 54:54
- [30] Abulon D J. Vitreous flow rates through dual pneumatic cutters: effects of duty cycle and cut rate[J]. Clin Ophthalmol, 2015, 9:253
- [31] Abulon D J, Buboltz D C. Performance comparison of High-Speed Dual-Pneumatic vitrectomy cutters during simulated vitrectomy with balanced salt solution[J]. Transl Vis Sci Technol, 2015, 4(1):6
- [32] Dugel P U, Abulon D J, Dimalanta R. Comparison of attraction capabilities associated with high-speed, dual-pneumatic vitrectomy probes[J]. Retina, 2015, 35(5):915
- [33] Khan M A, Shahlaee A, Toussaint B, et al. Outcomes of 27-gauge microincision vitrectomy surgery for posterior segment disease[J]. Am J Ophthalmol, 2016, 161:36
- [34] Rizzo S, Barca F, Caporossi T, et al. Twenty-seven-gauge vitrectomy for various vitreoretinal diseases[J]. Retina, 2015, 35(6):1273
- [35] Zhang Z T, Wei Y T, Jiang X T, et al. Surgical outcomes of 27-gauge pars planavitrectomy with short-term postoperative tamponade of perfluorocarbon liquid for repair of giant retinal tears[J]. Int Ophthalmol, 2018, 38(4):1505
- [36] Srinivasan S, Koshy Z. Pars plana posterior capsulectomy with a 27-gauge microincision vitrectomy system for dense posterior capsule opacification[J]. J Cataract Refract Surg, 2017, 43(6):719
- [37] Romano M R, Vallejo-Garcia J L, Scotti F A. 27-Gauge vitrectomy for primary rhegmatogenous retinal detachment: is it feasible[J]. Ann Acad Med Singapore, 2015, 44(5):185
- [38] Yoneda K, Morikawa K, Oshima Y, et al. Surgical outcomes of 27-Gauge vitrectomy for a consecutive series of 163 eyes with various vitreous diseases[J]. Retina, 2017, 37(11): 2130

(2018-07-17 收稿)

(上接第 417 页)

- sensitive deacetylase in cardiomyocytes that protects cells from stress-mediated cell death by deacetylation of ku70[J]. Mol Cell Biol, 2008, 28(20): 6384
- [27] Kerr E, Holohan C, McLaughlin K M, et al. Identification of an acetylation-dependent Ku70/FLIP complex that regulates FLIP expression and HDAC inhibitor-induced apoptosis[J]. Cell Death Differ, 2012, 19:1317
- [28] 屈小玲, 孟瑾, 李晨, 等. Ku70 乙酰化介导 tsa 诱导的结肠癌细胞凋亡[J]. 现代生物医学进展, 2015, 22:4214
- [29] Clague M J, Heride C, Urbe S. The demographics of the ubiquitin system[J]. Trends Cell Biol, 2015, 25(7): 417
- [30] Postow L, Funabiki H. An scf complex containing fbx12 mediates DNA damage-induced ku80 ubiquitylation[J]. Cell Cycle, 2013, 12(4): 587
- [31] Ishida N, Nakagawa T, Iemura S I, et al. Ubiquitylation of ku80 by rnf126 promotes completion of nonhomologous end joining-mediated DNA repair[J]. Mol Cell Biol, 2017, 37(4)
- [32] Brown J S, Lukashchuk N, Sezaniecka-Clift M, et al. Neddylation promotes ubiquitylation and release of ku from DNA-damage sites[J]. Cell Rep, 2015, 11(5): 704
- [33] Pichler A, Fatouros C, Lee H, et al. Sumo conjugation - a mechanistic view[J]. Biomol Concepts, 2017, 8(1): 13
- [34] van der Veen A G, Ploegh H L. Ubiquitin-like proteins[J]. Annu Rev Biochem, 2012, 81: 323
- [35] Mo Y Y, Yu Y, Theodosiou E, et al. A role for ubc9 in tumorigenesis[J]. Oncogene, 2005, 24(16):2677
- [36] Yurchenko V, Xue Z, Gama V, et al. Ku70 is stabilized by increased cellular sumo[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 366(1): 263
- [37] Hang L E, Lopez C R, Liu X, et al. Regulation of ku-DNA association by yku70 c-terminal tail and sumo modification[J]. J Biol Chem, 2014, 289(15): 10308
- [38] Ferrer C M, Sodi V L, Reginato M J. O-glcNAcylation in cancer biology: Linking metabolism and signaling[J]. J Mol Biol, 2016, 428(16): 3282
- [39] Couto C A, Wang H Y, Green J C, et al. Parp regulates nonhomologous end joining through retention of ku at double-strand breaks[J]. J Cell Biol, 2011, 194(3): 367
- [40] Rulten S L, Grundy G J. Non-homologous end joining: Common interaction sites and exchange of multiple factors in the DNA repair process[J]. Bioessays, 2017, 39(3)
- [41] Rathaus M, Lerrer B, Cohen H Y. Deubiquitylation: A novel enzymatic activity for the DNA repair protein, ku70[J]. Cell Cycle, 2009, 8(12):1843

(2018-08-25 收稿)