

DNA-蛋白质交联的研究进展

黄康敏 (贵州省疾病预防控制中心, 贵州贵阳 550000)

摘要 DNA-蛋白质交联(DNA-protein crosslinks, DPCs)是一种高毒性的DNA损伤,由紫外线、电离辐射以及甲醛等化合物诱导形成。DPCs会阻碍DNA复制,造成DNA双链缺口,影响基因组的稳定性。目前,研究发现酵母的蛋白酶Wss1和后生动物的蛋白酶SPRTN通过蛋白水解作用参与了DPCs的修复途径,为阐明DPCs的修复机制奠定了基础。对DPCs的影响因素及修复途径进行总结,为DPCs的深入研究提供了一些思路。

关键词 DNA-蛋白质交联; DNA修复; Wss1; SPRTN

中图分类号 R114 文献标识码 A

文章编号 0517-6611(2019)20-0018-04

doi: 10.3969/j.issn.0517-6611.2019.20.005



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

Research Progress of DNA-Protein Crosslinks

HUANG Kang-min (Guizhou Center for Disease Control and Prevention, Guiyang, Guizhou 550000)

Abstract DNA-protein crosslinks(DPCs) are highly toxic DNA lesions, DPCs arise by UV-light, ionizing irradiation, are particularly caused by reactive compounds such as formaldehyde. DPCs interfere with DNA replication and transcription, which could result in double strand break (DSB), and affect the stability of genome. It was found that the metalloproteinase Wss1 of yeast and the protease SPRTN of metazoan participated in the DPCs repair through proteolysis, laying a foundation for elucidation of the mechanism of DPCs repair. This review summarized the influencing factors and pathway of DPCs repair, and provided some ideas for further research on DPCs.

Key words DNA-protein crosslinks; DNA repair; Wss1; SPRTN

在细胞的生命活动中,各种外源性和内源性因子(如紫外线、活性氧等)会造成DNA损伤,从而导致突变、癌变,甚至死亡^[1]。为了维持基因组的稳定性,机体激活DNA损伤应答(DNA damage response, DDR)和DNA损伤耐受机制,处理DNA损伤。DDR具有特异性,能够识别和修复不同的DNA损伤^[2-3]。目前已了解多种DDR途径,但DNA-蛋白质交联(DPCs)的具体修复途径尚不明确。

蛋白水解功能参与了DPCs的修复过程^[4],并且后生动物的蛋白酶SPRTN也帮助修复。DPCs是一种特殊类型的DNA损伤,是由拓扑异构酶或者其他蛋白质共价结合DNA形成的交联物。DPCs由紫外线、电离辐射、甲醛等造成,若不及时修复,会阻碍DNA复制和转录,导致基因组的不稳定性,甚至是细胞死亡^[5]。目前,研究发现酵母的蛋白酶Wss1通过DPCs^[6]。该研究对DPCs的种类、影响因素以及修复途径进行综述,为DPCs的深入研究提供一些思路。

1 DNA-蛋白质交联的形成

DPCs分为酶型DPCs和非酶型DPCs。酶型DPCs是暂时性结合的酶-DNA复合物受药物等影响后形成的长期性交联的复合物。非酶型DPCs是蛋白质与DNA在内源性或外源性因子的作用下形成的非特异性交联。

1.1 酶型DPCs 细胞正常的生命活动中有大量的酶促反应,某些酶与DNA形成暂时的共价复合物,发挥相应的功能后,能从DNA上解离。然而,酶与DNA结合的共价复合物遇到DNA损伤或者某些药物时,酶不能从DNA上解离,形成了由酶与DNA共价结合的DNA-蛋白质交联,即酶型DPCs^[7]。

拓扑异构酶1(Top1)是一种松弛DNA超螺旋的酶。Top1催化DNA双链中的一条链断裂,产生的单链缺口允许

DNA链旋转,进而释放DNA的扭转张力。在松弛DNA超螺旋的过程中,Top1共价连接DNA,形成了拓扑异构酶1分离复合物(Top1 cleavage complex, Top1cc)。松弛超螺旋的任务完成后,Top1重新连接单链缺口^[8-9]。然而在DNA损伤(如碱基缺失、错配)的作用下,阻碍了单链缺口的重新连接,导致Top1与DNA持续性地共价结合,形成了酶型DPC^[10]。除DNA损伤的影响之外,抗癌药物喜树碱(camptothecin, CPT)等能够限制Top1cc,使其成为酶型DPC^[11-12]。CPT是Top1的抑制剂,CPT或类似CPT的小分子药物能够插入到Top1与DNA结合交界,限制Top1cc,阻碍单链缺口的重新连接^[11]。单链缺口易转变为双链缺口,会导致遗传信息缺失、基因组重排,甚至是细胞死亡,因此Top1形成的酶型DPC是一种较危险的DNA损伤。

拓扑异构酶2(Top2)不仅能松弛DNA超螺旋,还能促进DNA形成超螺旋。Top2也能与DNA共价结合,形成酶型DPC。抗癌药物依托泊苷(etoposide)是Top2的抑制剂,能够导致Top2与DNA共价交联形成酶型DPC^[7]。

研究发现其他的DNA修复酶也形成了酶型DPCs。O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(MGMT)是一种负责从DNA中去除烷基加合物的酶,当细胞被氮芥或致癌物质1,2,3,4-二环氧丁烷处理时,MGMT与DNA共价结合形成DPCs^[13-15]。聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶-1(PARP-1)参与多种DNA修复、DNA损伤检测和染色质重构过程,已被证明在碱基切除修复过程中与DNA共价结合,形成DPC^[16]。化疗药物5-AzaC是甲基转移酶抑制剂,能够诱导DNA甲基转移酶(DNMTs)与DNA共价交联^[17]。

1.2 非酶型DPCs 不同于酶型DPCs,非酶型DPCs的交联蛋白不具有特异性。根据来源的不同,将诱导DPC的活性分子分为内源性和外源性因子。

1.2.1 内源性因子。细胞代谢过程会产生一些具有活性的副产物,如甲醛、乙醛等活性醛类。这些内源性的活性分子能够诱导蛋白质与 DNA 发生交联。

甲醛是组蛋白去甲基化过程中的一种中间产物^[18]。研究发现甲醛具有遗传毒性和致突变性,可以导致 DNA 链断裂、DNA-DNA 交联以及 DPCs^[19]。甲醛是交联蛋白质与 DNA 的有效分子,在染色体免疫沉淀 (ChIP) 试验中被应用于分离 DNA-蛋白质复合物。甲醛所致的 DPCs 是通过甲醛与氨基酸侧链和 DNA 碱基的游离氨基或亚胺基团反应形成席夫碱^[20-21]。

乙醛是乙醇脱氢酶 (ADH) 氧化乙醇的代谢产物,乙醛会引起多种 DNA 损伤,其中包括 DPCs。研究发现缺乏乙醛脱氢酶 2 (ALDH2) 会导致乙醛在体内聚积,引起 DNA 损伤。最终 DNA 损伤的积累引发了恶性肿瘤,以及细胞的自身降解^[22-23]。

1.2.2 外源性因子。在外界环境中存在多种不同的 DPCs 诱导剂。DPCs 可被离子辐射、紫外线、抗癌药物和重金属 (如铬、镍) 等诱导形成^[24]。许多其他致癌物质也可以诱导 DPCs,其中包括烷化剂,如 1,3-丁二烯、二环氧丁烷、丙烯醛和巴角醛^[25-28]。

离子辐射能产生较高水平的活性氧 (reactive oxygen species, ROS), ROS 会引发多种类型的 DNA 损伤,其中包括 DNA 单链缺口、DNA 碱基缺失、DPCs 等^[29]。DPCs 也受紫外线诱导^[30],其机制不完全清楚,可能是紫外线诱导的 ROS 调控了 DPCs 的形成^[31]。此外,一些抗肿瘤药物 (如顺铂及其衍生物、丝裂霉素 C 等) 也会诱导 DPCs^[32-33]。

多种环境反应的产物也会引起 DPCs,如烟草烟雾中存在的二环氧丁烷 (DEB) 等^[34]。此外,活性氮也能引发 DPCs,比如一氧化氮 (NO)。DNA 暴露于 NO 环境中造成鸟嘌呤脱氮生成新碱基——奥沙宁 (Oxanine)。Oxanine 能与赖氨酸和精氨酸的氨基反应,有效诱导 DPCs^[35-36]。

2 DNA-蛋白质交联的修复

DPCs 具有一定的危害性,干扰了 DNA 的相关活动。例如,DPCs 阻碍解旋酶对 DNA 双螺旋的解旋作用,造成 DNA 复制的停滞,最终阻碍了细胞分裂。DPCs 还会引发双链缺口等其他类型的 DNA 损伤,甚至是细胞死亡。因此,DPCs 的修复对于维持基因组的稳定性具有重要作用。

2.1 蛋白酶体参与 DPCs 的修复 CPT 诱导 Top1 与 DNA 形成酶型 DPCs。研究发现该 DPC 损伤的修复是通过蛋白酶体的降解途径^[37]。首先,修复起始是降解 Top1。Top1 通过蛋白酶体途径降解后,从 DNA 上解离。然而 DNA 上仍保留一些小的肽片段。然后,残余的小肽被酪氨酰-DNA 磷酸二酯酶 1 (Tdp1) 催化水解,从 DNA 上被移去^[38]。Tdp1 能够催化水解 Top1 的酪氨酸残基与 DNA 的 3' 末端之间的化学键^[39]。此外,研究发现蛋白酶体能够直接降解 DPCs 的蛋白质,随后 DNA 上未完全降解的小肽再通过核酸切除修复切除,使受损的 DNA 恢复到正常状态^[40]。

2.2 蛋白酶 Wss1/SPRTN 参与 DPCs 的修复 DPCs 的修

复可以通过蛋白质水解途径进行。研究发现在芽殖酵母、后生动物等系统中存在 DPC 特异性的蛋白酶,DPCs 的蛋白质被蛋白酶水解为小肽,转变为较小的 DPCs,再由其他修复通路进行调控^[4,41]。前导链上的 DPC 阻碍了解旋酶催化 DNA 双链解旋,DPC 的蛋白质被蛋白酶 (如 Wss1 或 SPRTN) 水解为小肽。然后,跨损伤合成的 DNA 聚合酶 (translesion synthesis polymerase) 忽略残余的损伤进行复制,但会导致单碱基突变。DNA 复制完成后,核酸切除修复 (NER) 能够切除残余的 DNA 损伤^[40,42]。

Wss1 是酵母中的一种金属蛋白酶,其蛋白酶活性能被 DNA 活化,作用于与 DNA 结合的蛋白质,使蛋白质水解^[4,43-44]。研究显示酵母细胞在甲醛的作用下,敲除 WSS1 基因会导致 DPCs 积累和总染色体重排率上升^[4]。蛋白酶 Wss1 能够作用于由甲醛诱发的非酶型 DPC 以及 CPT 引发的酶型 DPC,通过水解蛋白质来修复 DPCs,促进损伤 DNA 的正常复制和维持基因组的整合性^[4]。在 DNA 复制过程中,当前进的复制叉受到 DPCs 的阻碍,复制叉被迫停滞。此时,蛋白酶 Wss1 结合 DNA,水解 DPCs 的蛋白质,帮助重启 DNA 复制^[4]。因此,Wss1 与 DPCs 的修复密切相关,帮助包含 DPCs 损伤的 DNA 顺利完成 DNA 复制。

Wss1 的 N 端包括了 WLM、SHP 和 VIM 基序,C 端含有 2 个 SIM 基序,研究发现 SHP 和 VIM 基序的突变影响 Wss1 对 DPCs 的修复^[4]。Wss1 通过 N 端的 SHP、VIM 基序结合分离酶 Cdc48 的 N 端形成复合物,Cdc48 协助 Wss1 结合并水解 SUMO 修饰的蛋白质^[44-45]。此外,Wss1 通过 C 端的 2 个 SIM 基序结合 SUMO 分子。苏木化修饰与 DNA 修复密切相关,如 HR 修复 DNA 双链缺口的过程中涉及相关蛋白的苏木化修饰^[46]。在 DPCs 的调控过程中,研究者们推测 DPCs 的蛋白质可能被苏木化修饰,经 SUMO 分子标记后被 Wss1 水解。如经 CPT 处理后,拓扑异构酶获得了大量苏木化修饰^[47-48]。另一观点则认为复制叉受到 DPCs 的阻碍并停滞,与复制相关蛋白质被苏木化修饰,进而招募 Wss1 到损伤位点水解 DPCs 的蛋白质,移走 DPCs^[49]。因此,苏木化修饰与 DPCs 的修复相关,可能是招募 Wss1 到 DPCs 损伤位点的关键因素,且 Cdc48 可能涉及 DPCs 的修复。

SPRTN 是后生动物中与 Wss1 同源的蛋白酶,其序列与 Wss1 高度相似^[50]。SPRTN 与 Wss1 的功能相似,如 SPRTN 发挥功能时需要 p97 (与 Cdc48 的同源) 的协助,能通过 C 端的基序结合泛素或类泛素小分子^[41]。此外两者也存在不同,Wss1 能直接结合 DNA^[4],而 SPRTN 是通过 PCNA 招募到 DNA^[41]。Wss1 在胞内的蛋白浓度低,通过自我分离进行调控,而 SPRTN 通过泛素-蛋白酶体途径调控表达水平^[7]。

蛋白酶 SPRTN 也参与了 DPCs 的修复。在哺乳动物细胞中,通过 siRNA 敲除 SPRTN 导致细胞对 FA 高度敏感,以及形成持久性的 DPCs^[41]。研究发现 SPRTN 在复制过程中切除 DPCs 保护增殖的细胞免受 DPCs 的细胞毒性,然而缺失 SPRTN (如 RJALS 疾病、SPRTN 单倍体不足小鼠) 引起 DPCs 的病理性积累,造成 DNA 复制叉停滞,进而导致 DNA

双链缺口和基因组的不稳定性^[51]。此外,研究发现 SPRTN 通过一些调节机制提高特异性,防止不涉及 DPCs 的蛋白质发生错误的水解。如控制 SPRTN 活性的泛素开关。SPRTN 处于单泛素化状态时不能与 DNA 结合;仅当检测到 DPCs 时 SPRTN 才会发生去泛素化,从而使 SPRTN 能够与受损的 DNA 位点结合^[51]。因此,与 DNA 结合的 SPRTN 数量与 DPCs 的丰度成正比。

2.3 DPCs 的其他修复途径 除了上述的修复途径以外,核酸切除修复 (nucleotide excision repair,NER) 和同源重组修复 (homologous recombination,HR) 与 DPCs 的修复和耐受相关,然而这 2 种经典的修复通路在 DPCs 修复过程中发挥的具体功能以及调控机制尚不明确。

研究显示缺失 NER 或 HR 的酵母细胞对 CPT 和甲醛都敏感,表明 NER 和 HR 与 DPCs 的耐受相关^[4,52]。中国仓鼠卵巢 (Chinese hamster ovary,CHO) 细胞的 NER 通路涉及修复 FA 诱导的 DPCs,但并没有涉及修复乙醛诱导的 DPCs^[53]。此外,研究发现 NER 只能修复蛋白质较小的 DPCs。体外试验显示哺乳动物的 NER 能够有效去除蛋白质大小在 8 kD 以下的 DPCs,然而在体内不能除去 7.4 或者 8.0 kD 的 DPCs;研究还发现细菌的 NER 能够除去交联蛋白小于 14 kD 的 DPCs^[54-56]。蛋白质较大的 DPCs 需通过蛋白裂解成较小的肽,成为能被 NER 修复的底物。因此,NER 可能是蛋白酶 Wss1/SPRTN 酶切 DPCs 的下游通路。

研究发现在细菌中,HR 参与修复 DPCs,且不受蛋白质大小的限制,能够修复蛋白质在 14 kD 以上 DPCs^[57]。在哺乳动物中,HR 与 FA 诱导的 DPCs 的耐受密切相关,包括小于 7.4 kD 的 DPCs^[56]。缺失 HR 的细胞对 FA 敏感,显示 HR 涉及修复各种醛类诱导的 DPCs^[58]。5-AzadC 诱导的 DNMT 形成 DPC,造成 Rad51 焦点和姐妹染色单体交换增加,表明 HR 涉及修复该损伤^[17]。此外,研究表明在大肠杆菌和鸡细胞中,修复 DPCs 时需要存在 DNA 双链缺口的形式^[59],而在其他细胞没有观察到该现象^[60-61]。Rad52 和 Wss1 在酵母中以非上位的方式参与了甲醛诱导的 DPCs 的修复,这表明 HR 和蛋白酶 Wss1 对 DPCs 的作用是比较独立的 2 个途径^[4],这与 NER 不同。综上,经典的修复通路 HR 和 NER 参与了 DPCs 的修复,且修复途径的选择可能涉及多个因素的影响,如蛋白质的大小、损伤形式和程度等^[41]。目前,HR 和 NER 在 DPCs 修复过程中发挥的具体功能以及调控机制有待更加深入的研究。

3 小结与进展

DPCs 是一种特殊类型的 DNA 损伤,具有一定的细胞毒性,会阻碍 DNA 复制,导致 DNA 双链缺口、基因突变、染色体重排,甚至是细胞死亡^[5]。根据形成方式不同,DPCs 分为酶型和非酶型 2 种^[4]。酶型 DPCs 是指由酶与 DNA 共价交联形成。一些酶发挥调控作用时,需与 DNA 结合形成酶-DNA 复合物,如 Top1cc。但酶-DNA 复合物受碱基缺失、突变等 DNA 损伤的影响时,导致酶-DNA 复合物形成酶型 DPCs^[7]。另外,一些酶的抑制剂,如 Top1 的抑制剂 CPT^[4]、

DNA 甲基转移酶 (DNMTs) 的抑制剂 5-AzadC 等^[17],导致酶与 DNA 交联形成 DPCs。非酶型 DPCs 是非特异性的蛋白质与 DNA 共价交联形成。在一些内源性和外源性因子的作用下,会导致非酶型 DPCs。内源性因子是细胞代谢过程中产生的副产物,如甲醛、乙醛等活性醛。外源性因子是紫外线、离子辐射、抗癌药物等^[5]。

相比 DNA 单链缺口、碱基缺失等其他类型的 DNA 损伤,DPCs 的具体修复途径并不清楚。研究发现 Top1 形成的酶型 DPCs 的修复是通过蛋白酶体和 Tdp1,蛋白酶体将蛋白质降解,然后残余在 DNA 上的小肽被 Tdp1 移走^[39]。此外,NER 和 HR 都涉及了 DPCs 的修复,但具体的作用机制并不清楚。NER 作用于蛋白质较小的 DPCs,而 HR 则不受限制^[4,52]。最近,研究发现 DPCs 的修复是通过蛋白质水解途径进行^[7]。酵母的蛋白酶 Wss1,以及后生动物的蛋白酶 SPRTN 能够水解 DPCs 的蛋白质为小肽,DPCs 转变为较小的复合物,便于 DNA 能够跨过损伤进行复制^[40]。此外,研究发现 NER 和蛋白酶体或蛋白酶存在协同作用。针对蛋白质较大的 DPCs,蛋白酶体和蛋白酶能够先降解或水解蛋白质,使 DPCs 的大小降低到 NER 能够修复的范围内,再由 NER 修复 DPCs^[40]。而 HR 和蛋白酶 Wss1 对 DPCs 的作用则是相对独立的 2 个途径^[4]。

介绍了 DPCs 的研究进展,主要总结分析了 DPCs 的形成以及修复途径,强调了其修复机制的重要性。研究结果提示鉴定参与 DPCs 修复过程的蛋白质将有助于揭示其具体的修复机制。

参考文献

- JACKSON S P, BARTEK J. The DNA-damage response in human biology and disease [J]. *Nature*, 2009, 461 (7267): 1071-1078.
- CICCIA A, ELLEDGE S J. The DNA damage response: Making it safe to play with knives [J]. *Molecular cell*, 2010, 40 (2): 179-204.
- JEGGO P A, PEARL L H, CARR A M. DNA repair, genome stability and cancer: a historical perspective [J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16 (1): 35-42.
- STINGELE J, SCHWARZ M S, BLOEMEKE N, et al. A DNA-dependent protease involved in DNA-protein crosslink repair [J]. *Cell*, 2014, 158 (2): 327-338.
- BARKER S, WEINFELD M, MURRAY D. DNA-protein crosslinks: Their induction, repair, and biological consequences [J]. *Mutat Res*, 2005, 589 (2): 111-135.
- VAZ B, POPOVIC M, NEWMAN J A, et al. Metalloprotease SPRTN/DVCI orchestrates replication-coupled DNA-protein crosslink repair [J]. *Molecular cell*, 2016, 64 (4): 704-719.
- STINGELE J, HABERMANN B, JENTSCH S. DNA-protein crosslink repair: proteases as DNA repair enzymes [J]. *Trends Biochem Sci*, 2015, 40 (2): 67-71.
- POMMIER Y, BARCELO J M, ASHUTOSH RAO V, et al. Repair of topoisomerase I-mediated DNA damage [J]. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol*, 2006, 81: 179-229.
- CHAMPOUX J J. DNA topoisomerases: Structure, function, and mechanism [J]. *Annu Rev Biochem*, 2001, 70: 369-413.
- POURQUIER P, UENG L M, KOHLHAGEN G, et al. Effects of uracil incorporation, DNA mismatches, and abasic sites on cleavage and religation activities of mammalian topoisomerase I [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272 (12): 7792-7796.
- POMMIER Y. Topoisomerase I inhibitors: Camptothecins and beyond [J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6 (10): 789-802.
- CHVALOVA K, BRABEC V, KASPARKOVA J, et al. Mechanism of the formation of DNA-protein crosslinks by antitumor cisplatin [J]. *Nucleic Acids Res*, 2007, 35 (6): 1812-1821.
- CHENG J, YE F, DAN G R, et al. Bifunctional alkylating agent-mediated MGMT-DNA crosslinking and its proteolytic cleavage in 16HBE cells [J].

- Toxicol Appl Pharmacol, 2016, 305:267-273.
- [14] LOEBER R, RAJESH M, FANG Q M, et al. Cross-linking of the human DNA repair protein O⁶-alkylguanine DNA alkyltransferase to DNA in the presence of 1,2,3,4-diepoxybutane [J]. Chem Res Toxicol, 2006, 19(5): 645-654.
- [15] LOEBER R, MICHAELSON E, FANG Q M, et al. Cross-linking of the DNA repair protein O⁶-alkylguanine DNA alkyltransferase to DNA in the presence of antitumor nitrogen mustard [J]. Chem Res Toxicol, 2008, 21(4): 787-795.
- [16] PRASAD R, HORTON J K, CHASTAIN P D, et al. Suicidal cross-linking of PARP-1 to AP site intermediates in cells undergoing base excision repair [J]. Nucleic Acids Res, 2014, 42(10): 6337-6351.
- [17] ORTA M L, PASTOR N, DOMINQUEZ I, et al. 5-Aza-2'-deoxycytidine causes replication lesions that require Fanconi anemia-dependent homologous recombination for repair [J]. Nucleic Acids Res, 2013, 41(11): 5827-5836.
- [18] KOOISTRA S M, HELIN K. Molecular mechanisms and potential functions of histone demethylases [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2012, 13(5): 297-311.
- [19] WHO. Concise International Chemical Assessment Document 40: Formaldehyde [R]. Geneva: World Health Organization, 2002: 12-16.
- [20] LU K, YE W J, ZHOU L, et al. Structural characterization of formaldehyde-induced cross-links between amino acids and deoxynucleosides and their oligomers [J]. Journal of the American chemical society, 2010, 132(10): 3388-3399.
- [21] MA T H, HARRIS M M. Review of the genotoxicity of formaldehyde [J]. Mutation research, 1988, 196(1): 37-59.
- [22] GARAYCOECHEA J I, CROSSAN G P, LANGEVIN F, et al. Alcohol and endogenous aldehydes damage chromosomes and mutate stem cells [J]. Nature, 2018, 553(7687): 171-177.
- [23] GARAYCOECHEA J I, CROSSAN G P, LANGEVIN F, et al. Genotoxic consequences of endogenous aldehydes on mouse haematopoietic stem cell function [J]. Nature, 2012, 489(7417): 571-575.
- [24] SWENBERG J A, LU K, MOELLER B C, et al. Endogenous versus exogenous DNA adducts; their role in carcinogenesis, epidemiology, and risk assessment [J]. Toxicol Sci, 2012, 120(1): 130-145.
- [25] COSTA M, ZHITKOVICH A, HARRIS M, et al. DNA-protein cross-links produced by various chemicals in cultured human lymphoma cells [J]. J Toxicol Environ Health, 1997, 50(5): 433-449.
- [26] KURTZ A J, LLOYD R S. N²-deoxyguanosine adducts of acrolein, crotonaldehyde, and trans-4-hydroxynonenal cross-link to peptides via Schiff base linkage [J]. J Biol Chem, 2003, 278(8): 5970-5976.
- [27] LOEBER R, RAJESH M, FANG Q, et al. Cross-linking of the human DNA repair protein O⁶-alkylguanine DNA alkyltransferase to DNA in the presence of 1,2,3,4-diepoxybutane [J]. Chem Res Toxicol, 2006, 19(5): 645-654.
- [28] MINKO I G, KOZEKOV I D, KOZEKOV A, et al. Mutagenic potential of DNA-peptide crosslinks mediated by acrolein-derived DNA adducts [J]. Mutat Res, 2006, 637(1/2): 161-172.
- [29] RAVANAT J L, BRETON J, DOUKI T, et al. Radiation-mediated formation of complex damage to DNA: A chemical aspect overview [J]. The British journal of radiology, 2014, 87(1035): 1-6.
- [30] CHODOSH L A. UV crosslinking of proteins to nucleic acids [J]. Current protocols in molecular biology, 1996, 36(1): 1251-1258.
- [31] PEAK M J, PEAK J G, JONES C A. Different (direct and indirect) mechanisms for the induction of DNA-protein crosslinks in human cells by far and near-Ultraviolet radiations (290 and 405 nm) [J]. Photochemistry and photobiology, 1985, 42(2): 141-146.
- [32] CHVALOVA K, BRABEC V, KASPARKOVA J. Mechanism of the formation of DNA-protein cross-links by antitumor cisplatin [J]. Nucleic Acids Res, 2007, 35(6): 1812-1821.
- [33] HINCKS J R, COULOMBE R A, Jr. Rapid detection of DNA-interstrand and DNA-protein cross-links in mammalian cells by gravity-flow alkaline elution [J]. Environmental and molecular mutagenesis, 1989, 13(3): 211-217.
- [34] GHODGAONKAR M M, LAZZARO F, OLIVERA-PIMENTEL M, et al. Ribonucleotides misincorporated into DNA act as strand-discrimination signals in eukaryotic mismatch repair [J]. Mol Cell, 2013, 50(3): 323-332.
- [35] NAKANO T, TERATO H, ASAQOSHI K, et al. DNA-protein cross-link formation mediated by oxanine. A novel genotoxic mechanism of nitric oxide-induced DNA damage [J]. J Biol Chem, 2003, 278(27): 25264-25272.
- [36] CHEN H J, HSIEH C J, SHEN L C, et al. Characterization of DNA-protein cross-links induced by oxanine: Cellular damage derived from nitric oxide and nitrous acid [J]. Biochemistry, 2007, 46(13): 3952-3965.
- [37] POMMIER Y, BARCELO J M, RAO V A, et al. Repair of topoisomerase I-mediated DNA damage [J]. Prog Nucleic Acid Res Mol Biol, 2006, 81: 179-229.
- [38] DESAI S D, LIU L F, VAZQUEZ-ABAD D, et al. Ubiquitin-dependent destruction of topoisomerase I is stimulated by the antitumor drug camptothecin [J]. J Biol Chem, 1997, 272(39): 24159-24164.
- [39] POULIOT J J, YAO K C, ROBERTSON C A, et al. Yeast gene for a Tyr-DNA phosphodiesterase that repairs topoisomerase I complexes [J]. Science, 1999, 286(5439): 552-555.
- [40] KLAGES-MUNDT N L, LI L. Formation and repair of DNA-protein crosslink damage [J]. Sci China Life Sci, 2017, 60(10): 1065-1076.
- [41] MOROCZ M, ZSIGMOND E, TOTTH R, et al. DNA-dependent protease activity of human Spartan facilitates replication of DNA-protein crosslink-containing DNA [J]. Nucleic Acids Res, 2017, 45(6): 3172-3188.
- [42] VAZ B, POPOVIC M, RAMADAN K. DNA-protein crosslink proteolysis repair [J]. Trends Biochem Sci, 2017, 42(6): 483-495.
- [43] MULLEN J R, CHEN C F, BRILL S J. Wss1 is a sumo-dependent isopeptidase that interacts genetically with the Slx5-Slx8 sumo-targeted ubiquitin ligase [J]. Molecular and cellular biology, 2010, 30(15): 3737-3748.
- [44] BALAKIREV M Y, MULLALLY J E, FAVIER A, et al. Adrien Favier. Wss1 metalloprotease partners with Cdc48/Doa1 in processing genotoxic SUMO conjugates [J]. eLife, 2015, 4: 1-30.
- [45] JENTSCH S, RUMPF S. Cdc48 (p97): A molecular gearbox in the ubiquitin pathway [J]. Trends Biochem Sci, 2007, 32(1): 6-11.
- [46] PRAKHYE I, JENTSCH S. Protein group, modification and synergy in the SUMO pathway as exemplified in DNA repair [J]. Cell, 2012, 151(4): 807-820.
- [47] CHEN X L, SILVER H R, XIONG L, et al. Topoisomerase I-dependent viability loss in Saccharomyces cerevisiae mutants defective in both SUMO conjugation and DNA repair [J]. Genetics, 2007, 177(1): 17-30.
- [48] MAO Y Y, SUN M, DESAI S D, et al. SUMO-1 conjugation to topoisomerase I: A possible repair response to topoisomerase-mediated DNA damage [J]. Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America, 2000, 97(8): 4046-4051.
- [49] STINGELE J, BELLELLI R, BOULTON S J. Mechanisms of DNA-protein crosslink repair [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2017, 18(9): 563-573.
- [50] MOSBECH A, GIBBS-SEYMOUR I, KAGIAS K, et al. DVC1 (C1orf124) is a DNA damage-targeting p97 adaptor that promotes ubiquitin-dependent responses to replication blocks [J]. Nat Struct Mol Biol, 2012, 19(11): 1084-1092.
- [51] LOPEZ-MOSQUEDA, MADDI K, PRQOMET S, et al. SPRTN is a mammalian DNA-binding metalloprotease that resolves DNA protein crosslinks [J]. eLife, 2016, 5: 1-19.
- [52] DE GRAAF B, CLORE A, MCCULLOUGH A K. Cellular pathways for DNA repair and damage tolerance of formaldehyde-induced DNA-protein crosslinks [J]. DNA Repair (Amst), 2009, 8(10): 1207-1214.
- [53] LORENTI GARCIA C, MECHILLI M, PROIETTI DE SANTIS L, et al. Relationship between DNA lesions, DNA repair and chromosomal damage induced by acetaldehyde [J]. Mutat, 2009, 662(1/2): 3-9.
- [54] NAKANO T, KATAFUCHI A, MATSUBARA M, et al. Homologous recombination but not nucleotide excision repair plays a pivotal role in tolerance of DNA-protein cross-links in mammalian cells [J]. J Biol Chem, 2009, 284(40): 27065-27076.
- [55] NAKANO T, MATSUBARA M, KATAFUCHI A, et al. Nucleotide excision repair and homologous recombination systems commit differentially to the repair of DNA-protein crosslinks [J]. Mol Cell, 2007, 28(1): 147-158.
- [56] IDEH, SHOULKAMY M I, NAKANO T, et al. Repair and biochemical effects of DNA-protein crosslinks [J]. Mutat Res, 2011, 711(1/2): 113-122.
- [57] MECHILLI M, NAKANO T, KOBOS K, et al. DNA repair deficiency and acetaldehyde-induced chromosomal alterations in CHO cells [J]. Mutagenesis, 2008, 23(1): 51-56.
- [58] SANTI D V, GARRETT C E, BARR P J. On the mechanism of inhibition of DNA-cytosine methyltransferases by cytosine analogs [J]. Cell, 1983, 33(1): 9-10.
- [59] RIDPATH J R, NAKAMURA A, TANO K, et al. Cells deficient in the FANC/BRCA pathway are hypersensitive to plasma levels of formaldehyde [J]. Cancer Res, 2007, 67(23): 11117-11122.
- [60] DUXIN J P, DEWAR J M, YARDIMCI H, et al. Repair of a DNA-protein crosslink by replication-coupled proteolysis [J]. Cell, 2014, 159(2): 346-357.
- [61] SPEIT G, SCHUTZ P, MERK O. Induction and repair of formaldehyde-induced DNA-protein crosslinks in repair-deficient human cell lines [J]. Mutagenesis, 2000, 15(1): 85-90.