RNF8 的生物学功能及其在肿瘤发生发展中的作用

高长松，闵　璐，朱凌云

（国防科技大学文理学院，长沙　410073）

摘要：RNF8 作为一种 E3 泛素连接酶，能够在多种生物学过程中发挥重要的作用。RNF8 的主要功能是参与 DNA 损伤应答（DNA damage response，DDR），通过泛素途径放大 DNA 损伤信号。此外，RNF8 还参与染色体末端保护、细胞周期调控及精子形成等重要过程。由于 RNF8 的 E3 泛素连接酶功能，其与肿瘤的发生发展密切相关，并且在不同的癌症过程中分别发挥抑癌和促癌的双重作用。研究就 RNF8 的重要生物学功能及其在肿瘤发生发展过程中的作用进行综述，以详细探讨目前 RNF8 所参与的重要生物学过程。

关键词：细胞生物学；RNF8；综述；生物学功能；肿瘤发生发展；肿瘤转移

中图分类号：[Q291]　　**文献标识码：**A　　**文章编号：**1674-2850(2019)04-0623-07

Biological functions of RNF8 and its roles in progresses of tumors

GAO Changsong, MIN Lu, ZHU Lingyun

(*College of Liberal Arts and Sciences*, *National University of Defense Technology*, *Changsha*　410073, *China*)

Abstract: As an E3 ubiquitin ligase, RNF8 is of vital importance in multiple sorts of biological processes. The main function of RNF8 is to participate in the DNA damage response (DDR). It can amplify the DNA damaging signals by the ubiquitin pathway. In addition, RNF8 may also engage in the protection of chromosome termimals, the regulation of cellular cycles and the germination of sperm cells. Because of its role as an E3 ubiquitin ligase, RNF8 is deeply bound to the formation and progression of tumors. It can act as a repressor or an enhancer of tumor in different cancer processes. Here, we made a detailed survey on the important biological functions of RNF8 and summarized its roles during the progresses of tumor, to deeply discuss on important biological activities in which RNF8 involves.

Key words: cell biology; RNF8; review; biological functions; tumor progresses; tumor metastasis

0　引言

非传染性疾病（noncommunicable diseases，NCDs）是全球导致人口死亡的主要原因[1]，而癌症预计成为 21 世纪世界各国人民的主要死亡原因及平均寿命增加的主要障碍。根据世界卫生组织（World Health Organization，WHO）于 2015 年的预测，在 172 个国家中癌症是其中 91 个国家 70 岁以内人群死亡的第一或第二大原因，而其在另外 22 个国家中的死亡原因排名第三或第四位。根据全球癌症统计数据预测，2018 年全球将有 1 810 万新癌症病例[除非黑色素瘤皮肤癌（non-melanoma skin cancer，NMSC）外有 1 730 万例]和 960 万癌症死亡人数（不包括 NMSC 的有 950 万）[2]。在中国，癌症发病率及死亡率呈现

基金项目：国家自然科学基金（31870855）

作者简介：高长松（1996—），男，硕士研究生，主要研究方向：细胞生物学

通信联系人：朱凌云，副教授，主要研究方向：合成生物学. E-mail: lingyunzhu@nudt.edu.cn

持续上升的趋势，近年来已经开始成为人类主要的致死原因及社会医疗体系关注的焦点[3]。癌症的发生是一个复杂的多步骤过程，涉及遗传和表观遗传变化，最终导致致癌途径的激活或肿瘤抑制信号的失活。在癌症进展期间，肿瘤细胞获得许多促进肿瘤生长和侵袭的标志[4]。因此，了解与癌症发生发展相关的潜在分子机制和细胞生物学细节可能会更好地指导未来的癌证研究，促进新的诊断和治疗策略的发展。

RNF8是一种E3泛素连接酶，包含485个氨基酸，由SEKI等[5]于1998年首次报道，其编码基因位于染色体6p21.3上，并且普遍存在于除脾脏外的多种人体组织中。其氨基端为一叉头相关（forkhead associated，FHA）的结构域，羧基端为RING（really interesting new gene）结构域，如图1[6]所示。FHA结构域通过识别磷酸化苏氨酸模序（pTXXF）与靶蛋白结合[7]，而RING结构域通过结合不同的E2酶参与泛素化进程并发挥不同的作用：与Ubc13结合催化K63多聚泛素链（K63-Ub）的形成；与E2s（UBE2E2、UbcH6和UBE2E3）等E2偶合酶结合可催化K48多聚泛素链（K48-Ub）的形成[8]。RNF8参与多种生物学进程，例如DNA损伤修复[9]及染色体末端保护[10]。此外，RNF8还参与细胞周期调控[11]以及精子的形成[12]。因此，揭示RNF8在肿瘤的发生发展过程中的重要作用，研究其与癌症发生发展间的关系、探讨相关的调控机制，可能使其成为与癌症相关的一种新型靶标，为癌症的防治提供新的方法和策略。本文将讨论RNF8的多种生物学功能并着重探讨其在肿瘤发生发展过程中的作用。

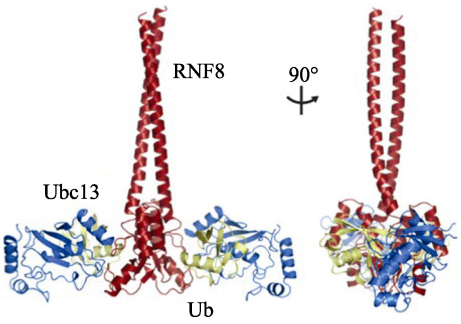


图1 RNF8的结构[6]

Fig. 1 RNF8 structure[6]

1 RNF8的生物学功能

1.1 参与DNA损伤应答

目前，已报道的RNF8的主要功能是参与DNA损伤应答，通过泛素途径放大DNA损伤信号[8]。在DNA损伤时，DNA双链断裂（DNA double-strand break，DSB）的末端由MRN（包括MRE11、Rad50、Nbs1）复合体检测，引起共济失调毛细血管扩张突变（ataxia telangiectasia-mutated，ATM）蛋白的激活[13]。随后，ATM在DSB周围区域磷酸化组蛋白H2AX，从而形成γH2AX. MDC1（mediator of DNA damage checkpoint 1）通过与γH2AX结合而定位到DSB位点并被ATM磷酸化[14]。RNF8的FHA结构域识别MDC1的三个不同pTXXF模序，通过这种磷酸化依赖的相互作用，MDC1可以招募RNF8到DNA损伤位点（DSB）上[8,15]，RNF8与E2酶Ubc13协同对H2A、H2B和γH2AX进行K63连接的泛素化修饰[16~17]，随后进一步招募另一个E3酶RNF168，对DSB位点侧面的H2A组蛋白进行泛素化[18~19]；组蛋白的多聚泛素化会招募DNA损伤信号分子和修复蛋白分子，包括53BP1和BRCA1. 除K63连接的泛素化外，RNF8还调节JMJD2A蛋白的K48类型泛素化，从而降解JMJD2A，促进DSB招募53BP1[20]. RNF8也对Ku80等非同源末端连接（non-homologous end joining，NHEJ）修复蛋白进行K48泛素化，导致Ku80的蛋白降解，促进NHEJ，调节DDR[21]. 除其在DSB信号转导中的功能外，RNF8还参与紫外线（ultraviolet，UV）诱导的DNA单链断裂损伤后修复。RNF8与E2泛素结合酶UbcH5c配位，靶向p12（DNA聚合酶δ的一个亚基），造成K48多聚泛素化并随后降解，从而将聚合酶δ4转换为δ3以进行基因保护[22]。因此，RNF8是转导DNA损伤信号和维持基因组稳定性的重要因素。

1.2 RNF8参与染色体末端保护

在哺乳动物中，端粒由TTAGGG重复序列组成，端粒通过双链端粒结合蛋白Trf1和Trf2-Rap1、单

链端粒结合蛋白 Pot1 和衔接蛋白 Tin2 结合形成 shelterin 复合物维持自身稳定[23]。Pot1 与 Tpp1 相互作用形成 Tpp1-Pot1 异二聚体，在端粒维持和末端保护中起着至关重要的作用。Tpp1-Pot1 蛋白复合物的失活可激活端粒处的 ATM 和 Rad3 相关蛋白（ataxia telangiectasia and Rad3-related protein，ATR）依赖性 DDR，引发 A-NHEJ 修复途径介导的染色体端对端融合[24~25]。

GUIROUILH-BARBAT 等[26]和 WEINSTOCK 等[27]研究发现，Tpp1 在缺乏 RNF8 时不稳定，并导致端粒快速缩短和染色体融合。RNF8 泛素连接酶功能对于维持 Tpp1 的稳定和 RNF8 端粒定位至关重要。另外，RNF8 通过与 Tpp1 相互作用产生 Ubc13 依赖性 K63 多聚泛素链，从而稳定端粒处的 Tpp1. 这表明 RNF8 参与抑制端粒中的 A-NHEJ，进而保护染色体末端的完整性。

另外，在 DNA 复制后的 S/G_2 期，RNF8 通过在 TNKS1 上累积 K63-Ub 链，促进其在端粒上的稳定，加速姐妹端粒解聚过程。在核膜破裂后，ABRO1/BRCC36 复合体进入细胞核，对 TNKS1 上的 K63-Ub 链进行切割。ABRO1 在 G_1 期聚集于细胞核中，使 K63-Ub 链脱离 TNKS1 并防止端粒在 S 期提前解聚。随后，ABRO1 通过出核作用进入细胞质，解除 TNKS1 的 K63 泛素化的抑制，上述过程形成一个循环的调控回路，确保基因组的完整性[11]。

可见，RNF8 通过抑制 A-NHEJ 介导的端粒融合，并参与复制期后姐妹端粒的解聚过程进而维持染色体末端的完整性，从而在染色体末端保护中发挥重要作用。

1.3 RNF8 调控细胞周期

RNF8 通过调节有丝分裂和胞质分裂过程参与维持基因组稳定性。在有丝分裂过程中，RNF8 会从 DSB 位点释放，通过细胞周期蛋白依赖性激酶（cyclin-dependent kinases，CDK）介导的磷酸化使 DNA 修复停止[28]。同时，若细胞内 DNA 因为一些理化因素而损伤，DNA 损伤检查点会停滞细胞周期。这其中涉及几种细胞周期蛋白之间的相互作用，而这几种蛋白通过泛素化途径降解维持其相对含量关系，进而调控细胞周期[29]。在 RNF8 与细胞周期相关性的研究中，HUANG 等[30]发现，RNF8 与细胞周期检查点密切相关，若 RNF8 表达下调，电离辐射处理后的细胞会阻滞于 G_2 期。ZHOU 等[31]在 A549 细胞中抑制 RNF8 表达后使用 2 Gy X 射线照射，发现 RNF8 下调组出现大量滞留于 G_2 期的细胞，这表明 RNF8 参与细胞周期检查点 G_2 期的活化。

PLANS 等[32]证实了 RNF8 在胞质分裂期间的中间体定位，表明 RNF8 在胞质分裂中具有调节功能，并且证明了 RNF8 的表达具有细胞周期依赖性，其表达量在有丝分裂中期达到峰值并在有丝分裂晚期急剧下降。RNF8 在经诺考达唑处理后的细胞强制性有丝分裂维持中起重要作用[32]。此外，RNF8 的过表达推迟了胞质分裂的消失。这些证据表明 RNF8 的 E3 连接酶活性对于有丝分裂是必需的。这些观察结果表明 RNF8 在有丝分裂和胞质分裂过程的调节中起重要作用。因此，RNF8 表达水平的精确调节是维持细胞稳态的必要条件。

1.4 RNF8 参与精子的形成

RNF8 参与精子的形成，也是人 *Piwi*（*Miwi*）基因突变导致男性不育的核心机制。TRIPATHI 等[11]揭示了泛素连接酶 RNF8 在精子发生过程中参与核小体的去除：RNF8 泛素化组蛋白 H2A 和 H2B 提升 H4 组蛋白的可接触性，促进 MOF（males absent on the first）乙酰转移酶的募集，并通过 MOF 介导 H4K16 的反式组蛋白乙酰化。MOF 通过介导 H4K16 乙酰化启动全局组蛋白去除，导致精子染色质重组为紧密结构，并且可以延伸到父本基因组以紧密包装到精子头部，使其不受 DNA 损伤剂的影响。这一结果表明，RNF8 通过组蛋白泛素化在精子发生过程中发挥重要作用，介导反式组蛋白乙酰化和全局核小体

去除。

GOU 等[33]构建了 *Piwi*（*Miwi*）突变敲入小鼠模型，证明了这种遗传缺陷直接导致了男性不育症。研究人员还发现，*Miwi* 能以一种与 *Piwi* 作用 RNA（piRNA）无关的方式，与 RNF8 结合，并在晚期精子细胞的细胞质中稳定结合 RNF8，从而导致精子异常，引起组蛋白滞留、形态异常和活性的严重受损，而这可以通过一段 RNF8 截短多肽（RNF8-N）阻断精子细胞中 RNF8-Miwi 的相互作用，从而逆转精子细胞中鱼精蛋白与组蛋白的交换障碍，恢复精子的正常形态及游动能力，这提示该策略对临床治疗此类无精、弱精症具有重要的理论参考价值。

2 RNF8 在肿瘤发生发展中的作用

2.1 RNF8 发挥抑癌作用

基因组的不稳定性是肿瘤发生的重要原因。因此，DNA 损伤修复基因与肿瘤发生密切相关，其功能缺陷能够显著增加个体患癌风险，是肿瘤易感基因，也是抗肿瘤治疗中化疗和放疗的靶标。RNF8 作为 DSB 信号传导的重要分子，在维持基因组稳定性方面发挥着关键作用。HALABY 等[10]的研究表明，一些由 RNF8 缺失产生的细胞缺陷是 p53 非依赖性的，同时，DSB 积累引发的 p53 活化是 RNF8 非依赖性的，可在细胞清除过程的细胞周期停滞、细胞生长抑制和细胞死亡等机制中发挥主要作用。当 p53 和 RNF8 同时受损时，细胞易发生不受控增殖，细胞基因组不稳定性显著增加，生物个体的肿瘤发生率升高。因此，RNF8 和 p53 在激活细胞周期检查点、维持基因组完整性和抑制癌症发展中发挥协同作用。

LI 等[34]为研究 RNF8 的体内功能，采用基因陷阱技术构建了两个独立的 *RNF8* 突变的小鼠胚胎干细胞（embryonic stem cell，ESC）克隆，并建成小鼠品系。他们发现敲除 *RNF8* 增加了基因组的不稳定性，使 $RNF8^{-/-}$小鼠更容易发生肿瘤，证明 RNF8 是一个肿瘤抑制因子，并通过调节修复 DSB 来预防基因组的不稳定性。另外，LI 等[35]发现，RNF8 是 Notch 信号传导的负调节因子，它通过 K48 泛素化降解 N1ICD，从而负调节 Notch1 信号传导并促进乳腺腔内祖细胞的增殖。因此，RNF8 被认为是肿瘤抑制因子。

2.2 RNF8 发挥促癌作用

然而，需要指出的是 RNF8 在肿瘤的发生发展过程中具有双重性，RNF8 也能对肿瘤的发生发展起到促进作用。由于 *RNF8* 处在 DNA 损伤修复通路上游的核心位置，其表达或功能的异常，会影响下游一系列重要分子如 53BP1、BRCA1 依赖的 DNA 损伤修复过程，进而造成肿瘤细胞对放疗、化疗的敏感性改变。有研究表明 RNF8 在膀胱癌细胞中呈高表达，下调 RNF8 使膀胱癌对放疗更加敏感[36]；敲除 *RNF8* 能增加受辐射的人类鼻咽癌细胞系的放射敏感性[37]；敲低 *RNF8* 能提高非小细胞肺癌细胞系 A549 的辐射敏感性[31]；RNF8 可影响乳腺癌的化疗敏感性。也有研究表明，RNF8 除了通过 DDR 抑制肿瘤生成外，也可通过促进端粒融合来促进肿瘤的发生[9]。这些研究提示 RNF8 可能作为增加癌症化疗敏感性的一个潜在靶标。

2.3 RNF8 与癌症转移

近来的研究也表明 RNF8 与肿瘤转移呈正相关。KUANG 等[38]的工作证实，RNF8 在乳腺癌中高表达并促进乳腺癌的上皮间质转换（epithelial-mesenchymal transition，EMT）过程，从而影响了乳腺癌的转移和预后。LEE 等[39]的研究证实，RNF8 通过调控转录因子 Twist 的 K63 泛素化来促进 EMT 的发生和肿瘤干细胞（cancer stem cell，CSC）的自我更新，敲低 *RNF8* 使肿瘤干细胞与肿瘤细胞对化疗更加敏感。ZHU 等[40]发现，Trabid 可以通过切割 RNF8 靶向的 Twist1 的 K63 泛素化抑制肝细胞癌（hepatocellular

carcinoma，HCC）的生长和转移。

3 结论

RNF8 作为 E3 泛素连接酶，最主要的功能是参与 DDR，通过泛素途径放大 DNA 损伤信号。RNF8 还起到保护染色体末端完整性的作用。A-NHEJ 能抑制端粒的不适当融合，RNF8 则在抑制 A-NHEJ 中发挥重要作用，有助于端粒在细胞复制过程中及时解聚[41]。这些过程保护了染色体末端的完整性。RNF8 也参与调节有丝分裂和胞质分裂，调控细胞周期，在提高基因组稳定性中起着重要作用。基因组不稳定性被认为是肿瘤发生的关键因素[42]。此外，RNF8 还参与了精子的形成，也是人 *Piwi*（*Miwi*）基因突变导致男性不育的核心机制。

RNF8 在癌症发生发展过程中具有“双刃剑”的作用，它可能在某些情况下预防肿瘤的发生。例如，在乳腺上皮细胞（mammary epithelial cell，MEC）中定向敲除 *RNF8* 的雌性小鼠表现出自发性乳腺肿瘤，因为 *RNF8* 的缺失导致 DSB 修复受损和 Notch 信号通路的持续激活[35]；RNF8 和 p53 在激活检查点、维持基因组完整性和抑制癌症发展中发挥协同作用等[10]。这些发现表明，RNF8 可以作为一个肿瘤抑制因子。

相反，在某些癌症中，RNF8 的 DDR 功能是参与放射治疗抗性。当端粒因 TRF2 缺失而未被封闭时，RNF8 促进 H2A 泛素化有助于诱导 C-NHEJ 并进一步导致基因组不稳定[43]。此外，RNF8 也可在肿瘤转移中发挥促进作用。例如，乳腺癌中 RNF8 的表达高于正常组织，并且与预后不良相关；RNF8 通过调控转录因子 Twist 的 K63 泛素化促进 EMT 的发生；Trabid 可以通过切割 RNF8 靶向的 Twist1 的 K63 泛素化抑制 HCC 的生长和转移等。这些结果共同表明 RNF8 也在促进肿瘤发展中发挥作用。

综上，RNF8 在多种生物学过程及肿瘤的发生发展中起到重要作用，而且 RNF8 在肿瘤发生发展中的作用具有双重性。因此，未来的研究需要探明 RNF8 在不同类型的肿瘤和不同条件下的特定作用。RNF8 作为一个与肿瘤密切相关的 E3 泛素连接酶分子，研究其与癌症发生发展间的关系、探讨相关的调控机制及 RNF8 是否可以作为其他转录因子的共调节因子参与其他细胞信号通路，可能使其成为癌症进程中的一种新型靶标，为癌症的防治提供新的方法和策略。

[参考文献] (References)

[1] World Health Organization. World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs[R]. Geneva: World Health Organization, 2018.

[2] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2018, 68(6): 394-424.

[3] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2016, 66(2): 115-132.

[4] SÁNCHEZ-TILLÓ E, LIU Y, de BARRIOS O, et al. EMT-activating transcription factors in cancer: beyond EMT and tumor invasiveness[J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2012, 69(20): 3429-3456.

[5] SEKI N, HATTORI A, SUGANO S, et al. Isolation, tissue expression, and chromosomal assignment of a novel human gene which encodes a protein with RING finger motif[J]. Journal of Human Genetics, 1998, 43(4): 272-274.

[6] HODGE C D, ISMAIL I H, EDWARDS R A, et al. RNF8 E3 ubiquitin ligase stimulates Ubc13 E2 conjugating activity that is essential for DNA double strand break signaling and BRCA1 tumor suppressor recruitment[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2016, 291(18): 9396-9410.

[7] DUROCHER D, JACKSON S P. The FHA domain[J]. FEBS Letters, 2002, 513(1): 58-66.

[8] PLANS V, SCHEPER J, SOLER M, et al. The RING finger protein RNF8 recruits UBC13 for lysine 63-based self polyubiquitylation[J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2006, 97(3): 572-582.

[9] HUEN M S Y, GRANT R, MANKE I, et al. RNF8 tranduces the DNA-damage signal via histone ubiquitylation and checkpoint protein assembly[J]. Cell, 2007, 131(5): 901-914.

[10] HALABY M J, HAKEM A, LI L, et al. Synergistic interaction of Rnf8 and p53 in the protection against genomic instability and tumorigenesis[J]. PLoS Genetics, 2013, 9(1): e1003259.

[11] TRIPATHI E, SMITH S. Cell cycle-regulated ubiquitination of tankyrase 1 by RNF8 and ABRO1/BRCC36 controls the timing of sister telomere resolution[J]. The EMBO Journal, 2017, 36(4): 503-519.

[12] LU L Y, WU J, YE L, et al. RNF8-dependent histone modifications regulate nucleosome removal during spermatogenesis[J]. Developmental Cell, 2010, 18(3): 371-384.

[13] LAVIN M F. ATM and the Mre11 complex combine to recognize and signal DNA double-strand breaks[J]. Oncogene, 2007, 26(56): 7749-7758.

[14] AL-HAKIM A, ESCRIBANO-DIAZ C, LANDRY M C, et al. The ubiquitous role of ubiquitin in the DNA damage response[J]. DNA Repair, 2010, 9(12): 1229-1240.

[15] KOLAS N K, CHAPMAN J R, NAKADA S, et al. Orchestration of the DNA-damage response by the RNF8 ubiquitin ligase[J]. Science, 2007, 318(5856): 1637-1640.

[16] MAILAND N, BEKKER-JENSEN S, FAUSTRUP H, et al. RNF8 ubiquitylates histones at DNA double-strand breaks and promotes assembly of repair proteins[J]. Cell, 2007, 131(5): 887-900.

[17] WU J X, HUEN M S Y, LU L Y, et al. Histone ubiquitination associates with BRCA1-dependent DNA damage response[J]. Molecular and Cellular Biology, 2009, 29(3): 849-860.

[18] DOIL C, MAILAND N, BEKKER-JENSEN S, et al. RNF168 binds and amplifies ubiquitin conjugates on damaged chromosomes to allow accumulation of repair proteins[J]. Cell, 2009, 136(3): 435-446.

[19] STEWART G S, PANIER S, TOWNSEND K, et al. The RIDDLE syndrome protein mediates a ubiquitin-dependent signaling cascade at sites of DNA damage[J]. Cell, 2009, 136(3): 420-434.

[20] MALLETTE F A, MATTIROLI F, CUI G, et al. RNF8- and RNF168-dependent degradation of KDM4A/JMJD2A triggers 53BP1 recruitment to DNA damage sites[J]. The EMBO Journal, 2012, 31(8): 1865-1878.

[21] FENG L, CHEN J. The E3 ligase RNF8 regulates KU80 removal and NHEJ repair[J]. Nature Structural & Molecular Biology, 2012, 19(2): 201-206.

[22] ZHANG S, ZHOU Y, SARKESHIK A, et al. Identification of RNF8 as a ubiquitin ligase involved in targeting the p12 subunit of DNA polymerase δ for degradation in response to DNA damage[J]. Journal of Biological Chemistry, 2013, 288(5): 2941-2950.

[23] de LANGE T. How shelterin solves the telomere end-protection problem[J]. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology, 2010, 75: 167-177.

[24] DENG Y, GUO X, FERGUSON D O, et al. Multiple roles for MRE11 at uncapped telomeres[J]. Nature, 2009, 460(7257): 914-918.

[25] DENCHI E L, de LANGE T. Protection of telomeres through independent control of ATM and ATR by TRF2 and POT1[J]. Nature, 2007, 448(7157): 1068-1071.

[26] GUIROUILH-BARBAT J, RASS E, PLO I, et al. Defects in XRCC4 and KU80 differentially affect the joining of distal nonhomologous ends[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2007, 104(52): 20902-20907.

[27] WEINSTOCK D M, BRUNET E, JASIN M. Formation of NHEJ-derived reciprocal chromosomal translocations does not require Ku70[J]. Nature Cell Biology, 2007, 9(8): 978-981.

[28] ORTHWEIN A, FRADET-TURCOTTE A, NOORDERMEER S M, et al. Mitosis inhibits DNA double-strand break repair to guard against telomere fusions[J]. Science, 2014, 344(6180): 189-193.

[29] KING R W, DESHAIES R J, PETERS J M, et al. How proteolysis drives the cell cycle[J]. Science, 1996, 274(5293): 1652-1659.

[30] HUANG T T, D'ANDREA A D. Regulation of DNA repair by ubiquitylation[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2006, 7(5): 323-334.

[31] ZHOU H, MU X, CHEN J, et al. RNAi silencing targeting RNF8 enhances radiosensitivity of a non-small cell lung cancer

cell line A549[J]. International Journal of Radiation Biology, 2013, 89(9): 708-715.

[32] PLANS V, GUERRA-REBOLLO M, THOMSON T M. Regulation of mitotic exit by the RNF8 ubiquitin ligase[J]. Oncogene, 2008, 27(10): 1355-1365.

[33] GOU L T, KANG J Y, DAI P, et al. Ubiquitination-deficient mutations in human Piwi cause male infertility by impairing histone-to-protamine exchange during spermiogenesis[J]. Cell, 2017, 169(6): 1090-1104.e13.

[34] LI L, HALABY M J, HAKEM A, et al. Rnf8 deficiency impairs class switch recombination, spermatogenesis, and genomic integrity and predisposes for cancer[J]. The Journal of Experimental Medicine, 2010, 207(5): 983-997.

[35] LI L, GUTURI K K N, GAUTREAU B, et al. Ubiquitin ligase RNF8 suppresses Notch signaling to regulate mammary development and tumorigenesis[J]. The Journal of Clinical Investigation, 2018, 128(10): 4525-4542.

[36] ZHAO M J, SONG Y F, NIU H T, et al. Adenovirus-mediated downregulation of the ubiquitin ligase RNF8 sensitizes bladder cancer to radiotherapy[J]. Oncotarget, 2016, 7(8): 8956-8965.

[37] WANG M, CHEN X, CHEN H, et al. RNF8 plays an important role in the radioresistance of human nasopharyngeal cancer cells *in vitro*[J]. Oncology Reports, 2015, 34(1): 341-349.

[38] KUANG J Y, LI L, GUO L M, et al. RNF8 promotes epithelial-mesenchymal transition of breast cancer cells[J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2016, 35(1): 88.

[39] LEE H J, LI C F, RUAN D, et al. The DNA damage transducer RNF8 facilitates cancer chemoresistance and progression through twist activation[J]. Molecular Cell, 2016, 63(6): 1021-1033.

[40] ZHU Y K, QU C, HONG X H, et al. Trabid inhibits hepatocellular carcinoma growth and metastasis by cleaving RNF8-induced K63 ubiquitination of Twist1[J]. Cell Death & Differentiation, 2018: 26(2): 306-320.

[41] RAI R, LI J M, ZHENG H, et al. The E3 ubiquitin ligase Rnf8 stabilizes Tpp1 to promote telomere end protection[J]. Nature Structural & Molecular Biology, 2011, 18(12): 1400-1407.

[42] SHI Q, KING R W. Chromosome nondisjunction yields tetraploid rather than aneuploid cells in human cell lines[J]. Nature, 2005, 437(7061): 1038-1042.

[43] PEUSCHER M H, JACOBS J J L. DNA-damage response and repair activities at uncapped telomeres depend on RNF8[J]. Nature Cell Biology, 2011, 13(9): 1139-1145.

（责任编辑：李曦）