

УДК 575.22:595.773.4

## ТРАНСКРИПЦИОННЫЙ КОАКТИВАТОРНЫЙ КОМПЛЕКС SAGA И РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ЭУКАРИОТ

© 2013 г. Д. Я. Гурский\*, Е. Н. Набирочкина, Д. В. Копытова

<sup>1</sup>Институт биологии гена Российской академии наук, Москва, 119334

Поступила в редакцию 27.05.2013 г.

Принята к печати 02.07.2013 г.

Экспрессия генов эукариот состоит из множества взаимосвязанных этапов, один из которых – транскрипция. Для согласованной работы аппарата транскрипции необходима перестройка структуры хроматина. Котранскрипционную перестройку хроматина и сопряженные с ней модификации гистонов осуществляют многофункциональные белковые комплексы. В представленном обзоре описан эволюционно консервативный комплекс SAGA, который осуществляет ацетилирование и деубиквитинирование гистонов. Рассмотрены структура и функции этого комплекса, ассоциированные не только с транскрипцией, но и с последующими этапами формирования и экспорта мРНК-частиц, а также роль отдельных компонентов SAGA.

**Ключевые слова:** транскрипция, комплекс SAGA, коактиватор, экспорт мРНК, мРНК-частица, ацетилирование, Gcn5, деубиквитиновый модуль (DUBm), ENY/Sus1, Sgf11, SCA7.

**THE ROLE OF MULTIFUNCTIONAL COACTIVATOR COMPLEX SAGA IN REGULATION OF EUKARYOTIC GENE EXPRESSION**, by D. Y. Gurskiy\*, E. N. Nabirochikina, D. V. Kopytova (Institute of Gene Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119334 Russia; \*e-mail: dima-gurski@yandex.ru). Eukaryotic gene expression is known as a multistep process of high complexity. Transcription is one of cardinal and tightly regulated phase during gene expression. To provide accurate and precise work of gene regulation apparatus including a plethora of modification of chromatin structure and nucleosome dynamic turnover must be occurred. All transcription steps are under control of large multiprotein coactivator complexes. In this review we discuss an evolutionary conservative SAGA complex, which acetylates and deubiquitinates histones during transcription activation and furthermore is involved in subsequent stages of mRNP biogenesis and export.

**Keywords:** SAGA complex, transcription, mRNA export, mRNP, acetylation, Gcn5, deubiquitination module (DUBm), ENY2/Sus1, Sgf11, SCA7.

DOI: 10.7868/S0026898413060062

Экспрессия генов – многостадийный процесс, включающий инициацию транскрипции, синтез мРНК, формирование мРНК-частиц, их экспорт и трансляцию мРНК в цитоплазме. Механизмы регуляции экспрессии генов в настоящее время активно изучаются. Ключевым этапом экспрессии генов считается транскрипция, которая пред-

ставляет собой совокупность взаимосвязанных процессов, направленных на синтез РНК на матрице ДНК. Транскрипция осуществляется различными ферментативными системами и подвергается регуляции на многих уровнях.

В клетках эукариот ДНК упакована в хроматин, который в настоящее время рассматривается

Принятые сокращения: SAGA – гистонацетилтрансферазный комплекс (Spt-Ada-Gcn5-Acetyltransferase; Ada – адапторная субъединица SAGA (Alteration/Deficiency in Activation complex); ATAC – SAGA-подобный комплекс (ATA Two A Containing); DUBm – деубиквитиновый модуль SAGA (DeUBiquitination module SAGA); ENY2/Sus1 – многофункциональный компонент DUBm SAGA и других комплексов (Enhancer of Yellow 2/SL Upstream of ySa1); Gcn5 – ацетилтрансферазная каталитическая субъединица SAGA (General Control Nondepressive 5); Sgf – ассоциированный с SAGA фактор, компонент DUBm (SAGA Associated Factor); PCAF – ассоциированный с p300/CBP фактор, каталитическая гистонацетилтрансферазная субъединица SAGA (p300/CBP Associated Factor); Ubp8 – убиквитин-специфичная процессирующая протеаза 8, каталитическая деубиквитиновая субъединица SAGA дрожжей (UBiquitin specific processing Protease 8); USP22 – убиквитин-специфичная пептидаза 22, каталитическая деубиквитиновая субъединица SAGA человека (UBiquitin-Specific Peptidase 22); TAF – фактор, ассоциированный с TATA-связывающим белком (TBP-Associated Factor); PolII – РНК-полимераза II; NER – эксцизионная репарация нуклеотидов (Nucleotide Excision Repair); Префиксы h – human (человек), d – drosophila (дрозофила) и y – yeast (дрожжи) используются при определяемом обозначении белка или комплекса.

\* Эл. почта: dima-gurski@yandex.ru

как динамичная структура, принимающая участие в процессах транскрипции. Для привлечения аппарата транскрипции к гену структура хроматина должна подвергнуться перестройке. Перестройки в структуре хроматина возникают в результате различных модификаций гистонов, осуществляемых многофункциональными комплексами в ходе транскрипционного цикла. Модификации хроматина позволяют аппарату транскрипции РНК-полимеразы II (PolII) “считывать” гистоновый код и таким образом регулируют экспрессию генов. Одна из наиболее интенсивно изучаемых модификаций гистонов — ацетилирование — связана в основном с транскрипционно активным хроматином и осуществляется различными гистонацетилтрансферазами. Некоторые гистонацетилтрансферазы входят в состав больших мультисубъединичных коактиваторных комплексов и участвуют в транскрипционном цикле [1–3]. В поддержании определенного уровня ацетилирования гистоновых белков участвуют также гистондеацетилазы.

Ацетилирование является звеном каскада процессов, ассоциированных с перестройкой хроматина в ходе транскрипции [1]. Ацетилированию подвергаются не только консервативные N-концевые участки гистонов, но и их глобулярные области. Эта модификация связана, как правило, с активацией транскрипции, однако, согласно некоторым данным, ацетилирование может маркировать и репрессированное состояние.

### КОМПЛЕКСЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ГИСТОНАЦЕТИЛТРАНСФЕРАЗУ Gcn5

Все клеточные гистонацетилтрансферазы можно разделить на ядерные и цитоплазмические. Для транскрипции актуальны ядерные ферменты [4]. Гистонацетилтрансферазы делят на несколько семейств: GNAT (содержат бромодомен); MYST (MOZ, Ybf2/Sas3, Sas2 и Tip60), имеющие хромодомен и/или PHD-домен; семейства p160, p300/CBP, TAF1 и SRC-ацетилтрансферазы.

У тетраимены обнаружен белок p55, коактиватор транскрипции и гомолог консервативного белка Gcn5 дрожжей (yGcn5) [5]. Показано, что реккомбинантный белок Gcn5 обладает ацетилтрансферазной активностью в отношении гистона H3 [6], т.е. установлена связь между транскрипцией и ацетилированием гистонов [7]. В дальнейшем обнаружили, что yGcn5 входит в состав комплекса SAGA дрожжей [8, 9]. В клетках дрожжей найден только один комплекс SAGA, содержащий yGcn5 в качестве каталитической субъединицы [10]. Gcn5 дрозофилы (dGcn5) входит в состав двух комплексов — dSAGA и dATAC [11]. Гомологи комплекса SAGA, имеющие различную молекулярную массу, обнаружены также при фракционировании экстракта из культуры клеток человека. В клетках млекопитающих найдены два близких гомолога

белка yGcn5 — Gcn5 и PCAF [12, 13]. В настоящее время известно два типа комплексов SAGA человека: hSAGA и hATAC, содержащих hGcn5 или PCAF в качестве каталитических субъединиц [10].

Считается, что SAGA состоит из дискретных модулей, организованных в единый комплекс, для осуществления определенных функций. Правильность этого представления подтверждается результатами электронно-микроскопического анализа структуры SAGA-комплексов дрожжей и человека. Установлено, что оба комплекса состоят из пяти модульных доменов размером 7–10 нм и характеризуются высокой структурной консервативностью [14, 15]. Модульное строение комплекса SAGA иллюстрируется также его организацией у дрожжей, где он состоит из 21 компонента и обладает двумя ферментативными активностями [13, 16]. Среди модульных структур ySAGA выделяют ацетилтрансферазный (yGcn5, yAda2 и yAda3) [17, 18] и деубиквитинирующий (Ubp8, Sus1, ySgf1 и ySgf73) модули [19, 20], факторы, взаимодействующие с TBP (ySpt3, ySpt8), рекрутирующий модуль (Tra1) [21], архитектурные элементы, поддерживающие и стабилизирующие структуру комплекса (ySpt7, ySpt20, yAda1) [18, 22], коактиваторный модуль, состоящий из TAF [23], а также белок CHD1, компонент комплексов АТР-зависимого ремоделирования хроматина [24]. Схема ySAGA дрозофилы имеет сходное строение, однако некоторые компоненты ySAGA (Spt8, Spt20, TAF6, Sgf73 и CHD1) в нем отсутствуют [25].

### ПРИВЛЕЧЕНИЕ КОМПЛЕКСА SAGA НА ГЕНЫ И ЕГО АЦЕТИЛТРАНСФЕРАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ

В настоящее время считается, что комплекс SAGA участвует в модификации гистонов, активации транскрипции, а также непосредственно в формировании преинициаторного комплекса [22, 26]. Комплекс SAGA дрожжей привлекается на ген посредством взаимодействия белка yTra1 с активаторами транскрипции. yTra1, субъединица рекрутирующего модуля ySAGA, а также ее гомолог hTRRAP служат мишенями для различных белков-активаторов, таких как Gal4, Gcn4, VP16, E1A, E2F, c-Myc, p53 и ядерных рецепторов [27, 28]. Бромодомен ацетилтрансферазы yGcn5 связывает ацетилированные N-концевые последовательности гистонов, что в итоге приводит к согласованному ацетилированию гистонов в составе нуклеосомы ацетилтрансферазным модулем ySAGA (yGcn5, yAda2, yAda3) [13, 25]. Субъединица ySpt3 привлекает TBP и способствует формированию преинициаторного комплекса транскрипции. Таким образом формируется структура хроматина, открытая для связывания дополнительных коактиваторов и активации транскрипции [21, 29]. После

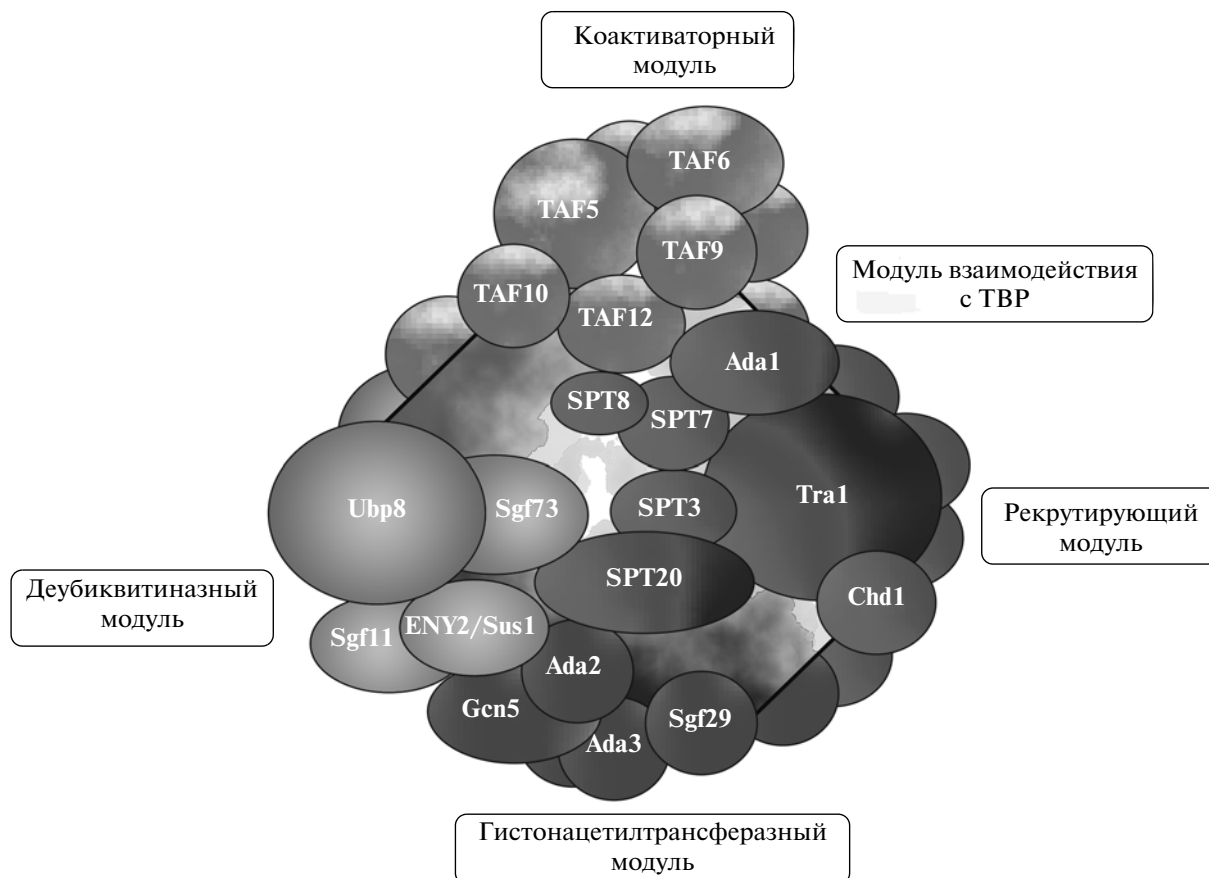


Рис. 1. Модульная структура комплекса SAGA дрожжей.

активации гена от SAGA отделяется, по-видимому, уSpt8, а комплекс сопровождает PolIII, смещая нуклеосомы с кодирующих участков гена [30, 31] (рис. 2). Возможно, в кодирующих областях его заменяет комплекс уSLIK/SALSA, который также модифицирует хроматин [32]. Следует отметить, что к особенностям уSAGA относится присутствие белка CHD1, который участвует в АТФ-зависимой перестройке структуры хроматина, содержит хромодомен и связывает метилированные по H3K4 остатки лизина. Возможно, именно этот белок привлекает уSAGA на хроматин и координирует согласованную работу различных комплексов, участвующих в изменении структуры хроматина [13, 24]

Комплекс SAGA дрожзофилы, подобно SAGA дрожжей, вовлечен во взаимодействие с различными активаторами (VP16, р53), он участвует в процессе транскрипции и перемещения активных генов к ядерной поре, однако механизм его функционирования, как и точный состав, изучены не до конца [25].

Комплексы SAGA дрожжей, дрожзофилы и человека ацетируют как свободный H3, так и в составе нуклеосомы. Белок hGcn5 ацетирует в

основном K14 в гистоне H3, однако в составе комплекса hGcn5 ацетирует K9, K14, K18, K23 в гистоне H3, в меньшей степени – H2B и незначительно – H4 [6, 8]. Присутствие в окружении Gcn5 других субъединиц комплекса определяет специфичность действия фермента, а SAGA многоклеточных участвуют в поддержании общего ацетилирования гистонов субъединицей Gcn5 [12, 33].

Получены данные, свидетельствующие о связи ацетилирования, определяемого гистонацетилтрансферазным модулем SAGA, с такими модификациями гистонов, как метилирование и фосфорилирование, однако механизм взаимодействия этих модификаций выяснен не до конца [25].

В настоящее время известно, что уSAGA контролирует лишь 10% изученных генов дрожжей, остальные гены используют в качестве коактиватора TFIID [34]. Однако в отсутствие TFIID комплекс SAGA дрожжей способен заменять и регулировать транскрипцию большинства генов [2, 35]. У млекопитающих количество известных SAGA-зависимых генов значительно больше [22].

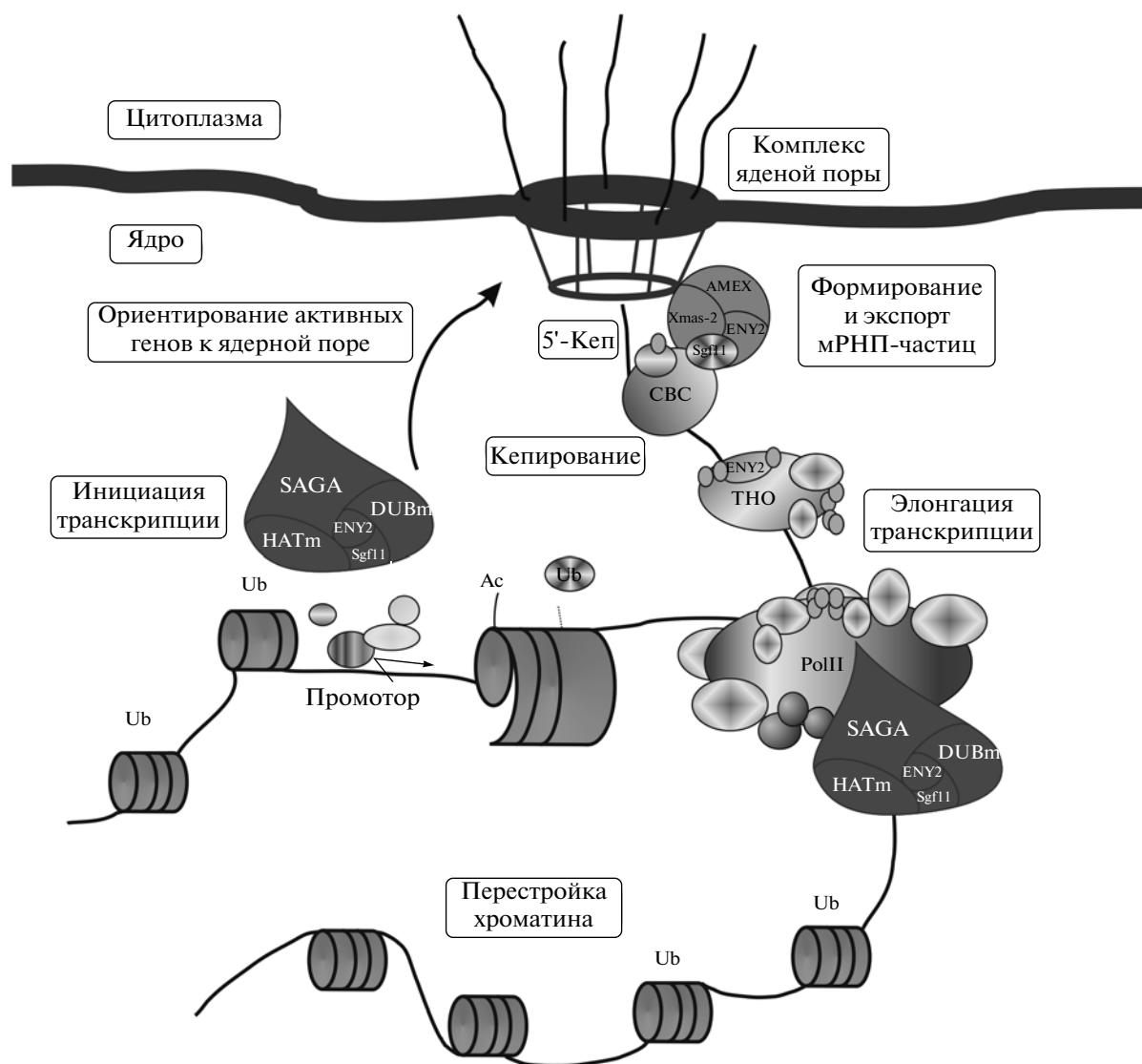


Рис. 2. Гистонацетилазный комплекс SAGA, а также отдельные его субъединицы участвуют в различных этапах экспрессии генов, включающих активацию и элонгацию транскрипции, формирование и экспорт мРНК-частиц.

### НЕГИСТОНОВЫЕ МИШЕНИ КОМПЛЕКСА SAGA

Комплекс SAGA способен ацетилировать негистоновые белки хроматина, белки, участвующие в перестройке структуры хроматина, специфические активаторы транскрипции (например, с-Мус), а также ядерные рецепторы и общие факторы транскрипции [36]. Эффекты такого ацетилирования делят на положительные (стимуляция ядерной локализации и ингибирование экспорта определенного фактора из ядра, сродство белка к ДНК с последующей активацией им транскрипции) и отрицательные (сигналы к экспорту факторов транскрипции из ядра, снижение сродства фактора к ДНК и ингибирование транскрипции) [37]. Недавно показали, что уGsp5 участвует в ко-транскрипционной сборке сплайсосомы [38].

### ДЕУБИКВИТИНАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСА SAGA

Одна из интенсивно изучаемых модификаций гистонов — убиквитинирование. Полипептид убиквитин, состоящий из 76 аминокислотных остатков, играет важную роль в регуляции клеточных процессов, в частности, экспрессии генов. Моно- и полиубиквитинированные формы гистона H2B локализованы преимущественно в транскрипционно активных районах, а убиквитинированный гистон H2A обнаружен как в эухроматине, так и в гетерохроматине [39]. Эта модификация заметно отличается от других модификаций (ацетилирование, метилирование и т.д.), поскольку убиквитин имеет весьма значительные размеры. Уровень и специфичность убиквитинирования определяются убиквитинлигазной системой, состоящей из трех фер-

ментов — E1-E2-E3. Burl(E1) фосфорилирует Rad6(E2), стимулируя убиквитинлигазную активность Bre1(E3). Фермент Bre1, в свою очередь, переносит убиквитин на гистон H2BK123. Изначально предполагали, что объемный убиквитин повышает доступность ДНК для различных факторов, препятствуя контактам между нуклеосомами, и тем самым стимулирует транскрипцию [20, 39]. Однако оказалось, что убиквитин слабо влияет на архитектуру нуклеосом [40]. Обратимое убиквитинирование гистона H2BK123 стимулирует метилирование H3K4 и H3K79 в процессе транскрипции [41].

Ранее считали, что функции комплекса SAGA определяются его гистонацетилтрансферазной активностью, но в дальнейшем показали, что уSAGA содержит другую каталитическую субъединицу — Ubp8, способную деубиквитинировать гистон H2B и регулировать *транс*-метилирование гистона H3 [42]. Ubp8 также входит в состав комплекса SLIK, его активность необходима для дифференциальной регуляции метилирования H3 на некоторых промоторах [43]. В 2005 году в качестве партнера Ubp8 был идентифицирован другой белок — уSgf11, который стабилизирует взаимодействие между Ubp8 и уSAGA. Установлено, что уSgf11 и Ubp8 образуют деубиквитиназный модуль (DUBm), а их совместное присутствие необходимо для деубиквитинирования H2BK123ub1. Предложена модель, согласно которой DUBm входит в состав уSAGA [42, 44]. В дальнейшем показали, что Sus1, другой известный и консервативный компонент уSAGA, формирует стабильный комплекс с белками уSgf11 и Ubp8 и входит, таким образом, в состав DUBm. DUBm состоит из двух частей — структурной и каталитической. Обе части соединены белком уSgf73, проходящим через всю конструкцию модуля и присоединяющим его к уSAGA. Все компоненты DUBm необходимы для проявления его ферментативной активности [45, 46]. Следует отметить, что белок Sus1 является субъединицей по крайней мере двух различных комплексов дрожжей: уSAGA, в составе которого регулирует активность деубиквитиназного модуля, и TREX-2, ответственного за транспорт мРНК [13].

Недавно у высших эукариот идентифицировали ортологи белков DUBm дрожжей [47]. У млекопитающих и, в частности у человека, DUBm состоит из белков USP22 (ортолог Ubp8), ATXN7L3 (ортолог уSgf11), ATXN7 (ортолог уSgf73), hENY2 (ортолог Sus1). Белки ATXN7 и ATXN7L3 гомологичны между собой, они содержат домен ZnF-SCA7. Этот домен, как полагают, способен регулировать активность модулей SAGA, а также координировать их совместную работу [47]. USP22, как и Ubp8, способен деубиквитинировать гистон H2B как *in vivo*, так и *in vitro*. Кроме того, USP22 деубиквитинирует гистон

H2A *in vitro* и участвует в регуляции репрессии транскрипции вместе с белками группы Polycomb. Структура и функции DUBm млекопитающих в настоящее время активно изучаются. Взаимодействия компонентов внутри модуля сходны с аналогичными взаимодействиями в комплексе дрожжей, что свидетельствует о консервативности его функций [47].

У дрозофилы обнаружены белки Nonstop (гомолог Ubp8), ENY2 (гомолог Sus1) и dSgf11 [48, 49]. Найден также предполагаемый ортолог уSgf73, однако его структура мало консервативна, а принадлежность к dSAGA, как и функции еще не выяснены [50]. Опыты *in vitro* с использованием рекомбинантных белков показали, что Nonstop и dSgf11 взаимодействуют с dGcn5, компонентом dSAGA, и их совместное присутствие требуется для деубиквитинирования гистона H2B [43, 48]. Следует отметить высокую степень консервативности аминокислотных последовательностей белков дрозофилы и дрожжей.

Таким образом, DUBm вместе с системой убиквитинлигаз поддерживает баланс убиквитинирования гистона H2B

#### СУБЪЕДИНИЦЫ КОМПЛЕКСА SAGA ДРОЗОФИЛЫ УЧАСТВУЮТ В ФОРМИРОВАНИИ И ЭКСПОРТЕ мРНК-ЧАСТИЦ

Результаты, полученные в нашей лаборатории *in vivo*, свидетельствуют о том, что dSgf11, Nonstop и dENY2 образуют DUBm в составе комплекса SAGA дрозофилы [51]. dENY2 — это многофункциональный белок, который входит не только в состав SAGA, но и в состав комплекса ТНО, вовлеченного в элонгацию транскрипции и формирование мРНК, а также в состав комплекса AMEX, отвечающего за общий экспорт мРНК. dENY2 необходим для барьерной функции Su(HW)-зависимых инсуляторов [49, 52–54]. Кроме того, у дрозофилы есть паралог dENY2, который тканеспецифично экспрессируется в семенниках и, возможно, играет роль в сперматогенезе [55].

Нами показано, что dSgf11, как и белок dENY2, выполняет различные функции, т.е. это многофункциональный белок. Белок dSgf11 в составе DUBm ассоциирован с промотором SAGA-зависимого гена *hsp70*. Кроме того, dSgf11, не ассоциированный с DUBm, РНК-зависимо привлекается в промоторную область после активации транскрипции. Интересно, что dSgf11 необходим для экспорта мРНК из ядра в цитоплазму. Он взаимодействует как с мРНК гена *hsp70*, так и с мРНК других генов. В ядре dSgf11 колокализует с ядерной порой и взаимодействует с комплексом экспорта AMEX. Таким образом, несколько субъединиц SAGA дрозофилы входят также в состав комплексов, осу-

ществляющих и транскрипцию, и последующий экспорт мРНК из ядра в цитоплазму.

Анализ комплексов, содержащих dSgf11, показал, что этот белок является компонентом dSAGA, а также нового, не изученного ранее комплекса, включающего Cbp80, компонент комплекса CBC (Cap Binding Complex), связывающего 5'-концевой кап мРНК. Нами показано, что взаимодействие dSgf11 и Cbp80 существенно для участия dSgf11 в активации транскрипции гена *hsp 70* [51].

### КОМПЛЕКС SAGA УЧАСТВУЕТ В РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ

Результаты изучения комплекса SAGA человека свидетельствуют о том, что и ацетилтрансферазная, и деубиквитиназная активности необходимы для эффективной транскрипции, контролируемой ядерными рецепторами андрогенов [47]. Как ацетилтрансферазный, так и деубиквитиназный модули SAGA дрожжи участвуют в формировании активных форм хроматина [48]. Однако, несмотря на синергизм функций, связь работы различных модулей в составе комплекса SAGA, а также их зависимость друг от друга практически не изучены.

У дрожжей в инициации транскрипции участвуют гистонацетилтрансферазный модуль SAGA и компоненты, способствующие формированию преинициаторного комплекса [25]. Показано, что активность DUBm существенна для перехода от инициации к элонгации транскрипции [32].

Анализ генов мышечных клеток эмбрионов дрожжи показал высокую степень колокализации субъединиц dSAGA с PolII. Комплекс dSAGA обнаружен также на транскрибируемых РНК-полимеразой III генах тРНК. Считалось, что при инициации транскрипции в клетках дрожжей SAGA играет роль коактиватора, однако 14% генов дрожжей, ассоциированных с SAGA, содержат этот комплекс и в кодирующей области, а его плотность в кодирующей области коррелирует с распределением PolII [35].

Для эффективной элонгации транскрипции необходимо удалить поставленный нуклеосомами барьер для PolII. В процессе транскрипции протеинкиназа Stk1, фосфорилирующая СТД-домен PolII, привлекается в кодирующую область гена посредством взаимодействия с гистонами H2B, который должен находиться в деубиквитинированной форме. Показано, что yDUBm может стимулировать выход PolII из состояния паузы при переходе к элонгации [2, 32, 35]. Ацетилирование гистонов белком yGcn5 смещает нуклеосомы с кодирующих областей, увеличивая процессивность PolII в процессе элонгации [31]. Недавно было показано, что Sus1, компонент yDUBm, в процессе

транскрипции поступает в кодирующую область гена *ARG1*, возможно, взаимодействуя с элонгирующей гиперфосфорилированной формой PolII. Также вероятно, что Sus1 связан с Yra1p и Mex67, факторами экспорта мРНК, которые котранскрипционно поступают на кодирующие области генов и связаны с мРНК [56]. Можно предположить, что связь с этими факторами на кодирующих участках и обуславливает участие DUBm в процессе элонгации и дальнейших этапах формирования мРНК-частиц.

Таким образом, предполагаемая модель функционирования комплекса SAGA дрожжей состоит в том, что после перестройки структуры хроматина, привлечения компонентов преинициаторного комплекса и инициации транскрипции ySAGA, двигаясь от промотора, котранскрипционно привлекается к кодирующей области гена. В кодирующих областях различные каталитические субъединицы ySAGA могут модифицировать структуру хроматина и вытеснять нуклеосомы, облегчая таким образом перемещение PolII, выход из состояния транскрипционной паузы и элонгацию транскрипции. Вполне вероятно, что отдельные субъединицы комплекса могут независимо привлекаться в регуляторные и кодирующие области генов, способствуя формированию зрелых мРНК-частиц. Многофункциональные компоненты ySAGA – ENY2 и ySgf11 – взаимодействуют с факторами экспорта, обеспечивая сочетание этапов транскрипции и экспорта мРНК (рис. 2).

В настоящее время роль комплекса SAGA в элонгации транскрипции и экспорте мРНК у других организмов активно изучается.

Работа выполнена при поддержке Программы Президиума РАН “Молекулярная и клеточная биология”, Российского фонда фундаментальных исследований (13-04-00368, 13-04-00635, 11-04-91339-ННИО\_a).

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bannister A.J., Kouzarides T. 2011. Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Res.* **21**, 381–395.
2. Weake V.M., Workman J.L. 2010. Inducible gene expression: diverse regulatory mechanisms. *Nat. Rev. Genet.* **11**, 426–437.
3. Yang X.J., Seto E. 2007. HATs and HDACs: from structure, function and regulation to novel strategies for therapy and prevention. *Oncogene.* **26**, 5310–5318.
4. Sterner D.E., Berger S.L. 2000. Acetylation of histones and transcription-related factors. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **64**, 435–459.
5. Brownell J.E., Zhou J., Ranalli T., Kobayashi R., Edmondson D.G., Roth S.Y., Allis C.D. 1996. Tetrahymena histone acetyltransferase A: a homolog to yeast Gcn5p linking histone acetylation to gene activation. *Cell.* **84**, 843–851.

6. Kuo M.H., Brownell J.E., Sobel R.E., Ranalli T.A., Cook R.G., Edmondson D.G., Roth S.Y., Allis C.D. 1996. Transcription-linked acetylation by Gcn5p of histones H3 and H4 at specific lysines. *Nature*. **383**, 269–272.
7. Brownell J.E., Allis C.D. 1995. An activity gel assay detects a single, catalytically active histone acetyltransferase subunit in *Tetrahymena macronuclei*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **92**, 6364–6368.
8. Grant P.A., Eberharter A., John S., Cook R.G., Turner B.M., Workman J.L. 1999. Expanded lysine acetylation specificity of Gcn5 in native complexes. *J. Biol. Chem.* **274**, 5895–5900.
9. Grant P.A., Duggan L., Cote J., Roberts S.M., Brownell J.E., Candau R., Ohba R., Owen-Hughes T., Allis C.D., Winston F., Berger S.L., Workman J.L. 1997. Yeast Gcn5 functions in two multisubunit complexes to acetylate nucleosomal histones: characterization of an Ada complex and the SAGA (Spt/Ada) complex. *Genes Dev.* **11**, 1640–1650.
10. Spedale G., Timmers H.T., Pijnappel W.W. 2012. ATAC-king the complexity of SAGA during evolution. *Genes Dev.* **26**, 527–541.
11. Kusch T., Guelman S., Abmayr S.M., Workman J.L. 2003. Two *Drosophila* Ada2 homologues function in different multiprotein complexes. *Mol. Cell. Biol.* **23**, 3305–3319.
12. Nagy Z., Tora L. 2007. Distinct GCN5/PCAF-containing complexes function as co-activators and are involved in transcription factor and global histone acetylation. *Oncogene*. **26**, 5341–5357.
13. Rodriguez-Navarro S. 2009. Insights into SAGA function during gene expression. *EMBO Rep.* **10**, 843–850.
14. Brand M., Yamamoto K., Staub A., Tora L. 1999. Identification of TATA-binding protein-free TAFII-containing complex subunits suggests a role in nucleosome acetylation and signal transduction. *J. Biol. Chem.* **274**, 18285–18289.
15. Wu P.Y., Ruhlmann C., Winston F., Schultz P. 2004. Molecular architecture of the *S. cerevisiae* SAGA complex. *Mol. Cell.* **15**, 199–208.
16. Baker S.P., Grant P.A. 2007. The SAGA continues: expanding the cellular role of a transcriptional co-activator complex. *Oncogene*. **26**, 5329–5340.
17. Marcus G.A., Silverman N., Berger S.L., Horiuchi J., Guarente L. 1994. Functional similarity and physical association between GCN5 and ADA2: putative transcriptional adaptors. *EMBO J.* **13**, 4807–4815.
18. Sterner D.E., Grant P.A., Roberts S.M., Duggan L.J., Belotserkovskaya R., Pacella L.A., Winston F., Workman J.L., Berger S.L. 1999. Functional organization of the yeast SAGA complex: distinct components involved in structural integrity, nucleosome acetylation, and TATA-binding protein interaction. *Mol. Cell. Biol.* **19**, 86–98.
19. Daniel J.A., Torok M.S., Sun Z.W., Schieltz D., Allis C.D., Yates J.R., 3rd, Grant P.A. 2004. Deubiquitination of histone H2B by a yeast acetyltransferase complex regulates transcription. *J. Biol. Chem.* **279**, 1867–1871.
20. Henry K.W., Wyce A., Lo W.S., Duggan L.J., Emre N.C., Kao C.F., Pillus L., Shilatifard A., Osley M.A., Berger S.L. 2003. Transcriptional activation via sequential histone H2B ubiquitylation and deubiquitylation, mediated by SAGA-associated Ubp8. *Genes Dev.* **17**, 2648–2663.
21. Brown C.E., Howe L., Sousa K., Alley S.C., Carrozza M.J., Tan S., Workman J.L. 2001. Recruitment of HAT complexes by direct activator interactions with the ATM-related Tra1 subunit. *Science*. **292**, 2333–2337.
22. Bhaumik S.R. 2011. Distinct regulatory mechanisms of eukaryotic transcriptional activation by SAGA and TFIID. *Biochim. Biophys. Acta*. **1809**, 97–108.
23. Grant P.A., Schieltz D., Pray-Grant M.G., Steger D.J., Reese J.C., Yates J.R., 3rd, Workman J.L. 1998. A subset of TAF(II)s are integral components of the SAGA complex required for nucleosome acetylation and transcriptional stimulation. *Cell*. **94**, 45–53.
24. Pray-Grant M.G., Daniel J.A., Schieltz D., Yates J.R., 3rd, Grant P.A. 2005. Chd1 chromodomain links histone H3 methylation with SAGA- and SLIK-dependent acetylation. *Nature*. **433**, 434–438.
25. Koutelou E., Hirsch C.L., Dent S.Y. 2010. Multiple faces of the SAGA complex. *Curr. Opin. Cell. Biol.* **22**, 374–382.
26. Venters B.J., Pugh B.F. 2009. How eukaryotic genes are transcribed. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **44**, 117–141.
27. Deleu L., Shellard S., Alevizopoulos K., Amati B., Land H. 2001. Recruitment of TRRAP required for oncogenic transformation by E1A. *Oncogene*. **20**, 8270–8275.
28. Ard P.G., Chatterjee C., Kunjibettu S., Adside L.R., Gralinski L.E., McMahon S.B. 2002. Transcriptional regulation of the mdm2 oncogene by p53 requires TRRAP acetyltransferase complexes. *Mol. Cell. Biol.* **22**, 5650–5661.
29. McMahon S.B., Van Buskirk H.A., Dugan K.A., Copeland T.D., Cole M.D. 1998. The novel ATM-related protein TRRAP is an essential cofactor for the c-Myc and E2F oncoproteins. *Cell*. **94**, 363–374.
30. Balasubramanian R., Pray-Grant M.G., Selleck W., Grant P.A., Tan S. 2002. Role of the Ada2 and Ada3 transcriptional coactivators in histone acetylation. *J. Biol. Chem.* **277**, 7989–7995.
31. Govind C.K., Zhang F., Qiu H., Hofmeyer K., Hinnebusch A.G. 2007. Gcn5 promotes acetylation, eviction, and methylation of nucleosomes in transcribed coding regions. *Mol. Cell.* **25**, 31–42.
32. Wyce A., Xiao T., Whelan K.A., Kosman C., Walter W., Eick D., Hughes T.R., Krogan N.J., Strahl B.D., Berger S.L. 2007. H2B ubiquitylation acts as a barrier to Ctk1 nucleosomal recruitment prior to removal by Ubp8 within a SAGA-related complex. *Mol. Cell.* **27**, 275–288.
33. Kurdistani S.K., Grunstein M. 2003. Histone acetylation and deacetylation in yeast. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **4**, 276–284.
34. Huisinga K.L., Pugh B.F. 2004. A genome-wide house-keeping role for TFIID and a highly regulated stress-related role for SAGA in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol. Cell.* **13**, 573–585.
35. Weake V.M., Dyer J.O., Seidel C., Box A., Swanson S.K., Peak A., Florens L., Washburn M.P., Abmayr S.M., Workman J.L. 2011. Post-transcription initiation func-

- tion of the ubiquitous SAGA complex in tissue-specific gene activation. *Genes Dev.* **25**, 1499–1509.
36. Patel J.H., Du Y., Ard P.G., Phillips C., Carella B., Chen C.J., Rakowski C., Chatterjee C., Lieberman P.M., Lane W.S., Blobel G.A., McMahon S.B. 2004. The c-MYC oncoprotein is a substrate of the acetyltransferases hGCN5/PCAF and TIP60. *Mol. Cell. Biol.* **24**, 10826–10834.
  37. Yang X.J. 2004. Lysine acetylation and the bromodomain: a new partnership for signaling. *Bioessays.* **26**, 1076–1087.
  38. Gunderson F.Q., Johnson T.L. 2009. Acetylation by the transcriptional coactivator Gcn5 plays a novel role in co-transcriptional spliceosome assembly. *PLoS Genet.* **5**, e1000682.
  39. Zhang Y. 2003. Transcriptional regulation by histone ubiquitination and deubiquitination. *Genes Dev.* **17**, 2733–2740.
  40. Jason L.J., Moore S.C., Lewis J.D., Lindsey G., Ausio J. 2002. Histone ubiquitination: a tagging tail unfolds? *Bioessays.* **24**, 166–174.
  41. Shukla A., Stanojevic N., Duan Z., Sen P., Bhaumik S.R. 2006. Ubp8p, a histone deubiquitinase whose association with SAGA is mediated by Sgf11p, differentially regulates lysine 4 methylation of histone H3 *in vivo*. *Mol. Cell. Biol.* **26**, 3339–3352.
  42. Ingvarsdottir K., Krogan N.J., Emre N.C., Wyce A., Thompson N.J., Emili A., Hughes T.R., Greenblatt J.F., Berger S.L. 2005. H2B ubiquitin protease Ubp8 and Sgf11 constitute a discrete functional module within the *Saccharomyces cerevisiae* SAGA complex. *Mol. Cell. Biol.* **25**, 1162–1172.
  43. Weake V.M., Workman J.L. 2008. Histone ubiquitination: triggering gene activity. *Mol. Cell.* **29**, 653–663.
  44. Lee K.K., Florens L., Swanson S.K., Washburn M.P., Workman J.L. 2005. The deubiquitylation activity of Ubp8 is dependent upon Sgf11 and its association with the SAGA complex. *Mol. Cell. Biol.* **25**, 1173–1182.
  45. Kohler A., Zimmerman E., Schneider M., Hurt E., Zheng N. 2010. Structural basis for assembly and activation of the heterotetrameric SAGA histone H2B deubiquitinase module. *Cell.* **141**, 606–617.
  46. Samara N.L., Datta A.B., Berndsen C.E., Zhang X., Yao T., Cohen R.E., Wolberger C. 2010. Structural insights into the assembly and function of the SAGA deubiquitinating module. *Science.* **328**, 1025–1029.
  47. Zhao Y., Lang G., Ito S., Bonnet J., Metzger E., Sawatsubashi S., Suzuki E., Le Guezennec X., Stunnenberg H.G., Krasnov A., Georgieva S.G., Schule R., Takeyama K., Kato S., Tora L., Devys D. 2008. A TFTC/STAGA module mediates histone H2A and H2B deubiquitination, coactivates nuclear receptors, and counteracts heterochromatin silencing. *Mol. Cell.* **29**, 92–101.
  48. Weake V.M., Lee K.K., Guelman S., Lin C.H., Seidel C., Abmayr S.M., Workman J.L. 2008. SAGA-mediated H2B deubiquitination controls the development of neuronal connectivity in the *Drosophila* visual system. *EMBO J.* **27**, 394–405.
  49. Kopytova D.V., Krasnov A.N., Orlova A.V., Gurskiy D.Y., Nabirochkina E.N., Georgieva S.G., Shidlovskii Y.V. 2010. ENY2: couple, triple...more? *Cell Cycle.* **9**, 479–481.
  50. Weake V.M., Swanson S.K., Mushegian A., Florens L., Washburn M.P., Abmayr S.M., Workman J.L. 2009. A novel histone fold domain-containing protein that replaces TAF6 in *Drosophila* SAGA is required for SAGA-dependent gene expression. *Genes Dev.* **23**, 2818–2823.
  51. Gurskiy D., Orlova A., Vorobyeva N., Nabirochkina E., Krasnov A., Shidlovskii Y., Georgieva S., Kopytova D. 2012. The DUBm subunit Sgf11 is required for mRNA export and interacts with Cbp80 in *Drosophila*. *Nucl. Acids Res.* **40**, 10689–10700.
  52. Kopytova D.V., Orlova A.V., Krasnov A.N., Gurskiy D.Y., Nikolenko J.V., Nabirochkina E.N., Shidlovskii Y.V., Georgieva S.G. 2010. Multifunctional factor ENY2 is associated with the THO complex and promotes its recruitment onto nascent mRNA. *Genes Dev.* **24**, 86–96.
  53. Kurshakova M., Maksimenko O., Golovnin A., Pulina M., Georgieva S., Georgiev P., Krasnov A. 2007. Evolutionarily conserved E(y)2/Sus1 protein is essential for the barrier activity of Su(Hw)-dependent insulators in *Drosophila*. *Mol. Cell.* **27**, 332–338.
  54. Kurshakova M.M., Krasnov A.N., Kopytova D.V., Shidlovskii Y.V., Nikolenko J.V., Nabirochkina E.N., Spehner D., Schultz P., Tora L., Georgieva S.G. 2007. SAGA and a novel *Drosophila* export complex anchor efficient transcription and mRNA export to NPC. *EMBO J.* **26**, 4956–4965.
  55. Krasnov A.N., Kurshakova M.M., Ramensky V.E., Mardanov P.V., Nabirochkina E.N., Georgieva S.G. 2005. A retrocopy of a gene can functionally displace the source gene in evolution. *Nucl. Acids Res.* **33**, 6654–6661.
  56. Pascual-Garcia P., Govind C.K., Queralt E., Cuenca-Bono B., Llopis A., Chavez S., Hinnebusch A.G., Rodriguez-Navarro S. 2008. Sus1 is recruited to coding regions and functions during transcription elongation in association with SAGA and TREX2. *Genes Dev.* **22**, 2811–2822.