

DNA 修复的表观遗传学调控*

黄庆雷^{1, 2)} 焦仁杰^{1)**}

(¹⁾中国科学院生物物理研究所, 北京 100101; ²⁾中国科学技术大学生命科学学院, 合肥 230027)

摘要 表观遗传学信息的改变是导致人类肿瘤形成的重要因素之一。基因组的稳定性经常会受到 DNA 损伤的威胁。然而, 高度致密的染色质结构却极大地妨碍了 DNA 修复的进行。因此, 真核生物细胞中必须有一个精确的机制来克服染色质这一天然的屏障。其中, 组蛋白的共价修饰和 ATP- 依赖的染色质重塑通过改变染色质的结构, 对 DNA 修复进程起着关键的调控作用。介绍了 DNA 修复过程中, 发生在表观遗传学方面的主要调控过程, 特别阐述了在 DNA 双链断裂损伤应答和修复过程中, 组蛋白修饰和染色质重塑方面最新的研究进展, 并对今后的发展方向进行了讨论。

关键词 DNA 双链断裂, DNA 修复, 表观遗传学调控, 组蛋白修饰, 染色质重塑
学科分类号 Q343

DNA 修复对基因组稳定性的维持极其关键。近年来的研究表明, 表观遗传学在 DNA 修复过程中发挥重要的调节作用。表观遗传调控简单地讲就是不由 DNA 序列决定的遗传学调控, 主要包括 4 个方面: DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑和非编码 RNA 的调控^[1]。这些修饰在个体发育和细胞增殖过程中能通过细胞分裂稳定地进行传递。虽然人们对组蛋白的修饰和染色质重塑等表观遗传学信息在转录调控方面的功能已有较多了解, 但表观遗传学在 DNA 损伤检测和 DNA 修复等方面的作用研究还是近几年才刚刚开始。然而, DNA 修复的表观遗传学调控已很快成为了该领域的研究热点。

在致密的染色质的保护之下, DNA 损伤检测和修复装置是如何接近 DNA 的, DNA 修复进程是怎样与其他基于染色质的细胞活动(如复制、转录等)相互协调和相互作用的, 至今仍然是一个不很清楚的问题^[2]。DNA 损伤的类型很多, 其中以 DNA 双链断裂(DSB)最为严重。DSB 的修复较其他类型的 DNA 损伤也更为困难, 如果损伤得不到修复则可能导致染色体断裂或细胞死亡, 而修复不当则可能导致染色体缺失、重排、易位和倒置等, 从而易于形成肿瘤等疾病。在所有的真核生物中, DNA 双链断裂的修复途径主要有两种: 同源重组修复(HR)和非同源末端连接修复(NHEJ), 这两条

修复途径都是高度保守的^[3]。本文将介绍在染色质背景下 DSB 修复过程中表观遗传学调控方面的最新进展。

1 染色质的基本结构及其动态变化

所有真核生物中, 大部分的 DNA 被压缩包装形成了致密的染色质, 其基本结构单位是核小体。每个核小体包括 200 bp 的 DNA 超螺旋和一个组蛋白八聚体以及一分子的组蛋白 H1。组蛋白 H2A、H2B、H3 和 H4 各两分子构成致密的八聚体位于颗粒中央, 147 bp 的 DNA 分子盘绕在八聚体外。组蛋白 H1 结合额外 20 bp DNA 锁住核小体 DNA 的进出端, 起稳定核小体的作用。两个相邻的核小体之间以连接 DNA(linker DNA)相连。

核小体中的每一个核心组蛋白都含有一个球形结构域和一个高度动态的富含碱性氨基酸残基的尾部结构域, 这些尾部结构域凸出于核小体之外。组蛋白 H2A 和 H2B 除具有 N 端尾部结构域外, 还各

* 国家自然科学基金项目(30623005, 90608029, 30771217), 国家重点基础研究发展规划项目(973)(2005CB522804, 2006CB910903)和中国科学院知识创新工程重要方向项目(KSCX1-YW-R-70)资助。

** 通讯联系人。

Tel: 010-64867568, E-mail: rjiao@sun5.ibp.ac.cn

收稿日期: 2008-04-14, 接受日期: 2008-08-05

自含有一个凸出的 C 端尾部结构域。最近的研究表明, 这些尾部结构域在核小体折叠形成高度致密的染色质结构中起重要的作用。毫无疑问, 染色质的形成对 DNA 的保护起关键作用, 并且在遗传信息的保存和基因表达的调控等方面也都具有重要意义。但是就其致密的结构而言, 染色质却极大地妨碍了细胞核内许多重要的生理进程, 包括 DNA 损伤的检测与修复^[4]。

DNA 损伤修复机器要想接近 DNA, 对损伤信号作出应答, 就必须首先逾越染色质这一天然的屏障。真核生物细胞具有许多不同的机制来改变染色质的结构, 从而调节 DNA 的可接近性, 有利于 DNA 修复的进行。这些机制主要包括: a. 组蛋白的共价修饰; b. ATP 依赖的染色质重塑; c. 组蛋白变体掺入到核小体中。组蛋白的共价修饰可以改变特定氨基酸残基的带电性质, 进而影响组蛋白之间以及组蛋白与 DNA 之间的相互作用, 有的修饰可以为非组蛋白结合到染色质上提供平台, 还有一些修饰本身即可作为不同 DNA 修复蛋白结合的信号。染色质重塑是多亚基复合体利用 ATP 水解释放的能量, 驱动核小体发生置换或者重新排列, 影响 DNA 和组蛋白之间的相互作用, 从而调控特定序列的可接近性。组蛋白变体与经典组蛋白具有

不同的生物物理特性, 它们插入到核小体中, 既可以改变核小体本身的结构和功能, 也可以影响染色质高度有序的结构^[5]。

2 组蛋白的修饰与 DNA 修复

组蛋白可以在很多位点发生修饰, 利用抗体以及质谱的手段已检测出组蛋白上至少有 60 多个氨基酸残基可以发生修饰^[6]。到目前为止, 发现至少存在 9 个类型的组蛋白修饰方式: 磷酸化、乙酰化、甲基化、泛素化、ADP 核糖基化、SUMO 化修饰 (Sumoylation)、生物素化、去精氨酸化 (deimination) 和脯氨酸同分异构化^[6]。如此繁多的修饰种类可以编译出很多潜在的调控信息, 形成了复杂的“组蛋白密码”, 例如某几种特定修饰类型的组合, 就能够促进某一种特定 DNA 修复途径的进行^[7]。当然, 组蛋白上的所有这些修饰并不是同时发生的, 什么时候发生什么样的修饰取决于细胞内信号系统的指令。研究表明, 磷酸化、乙酰化、甲基化和泛素化等修饰在 DNA 的修复过程中起到重要的调节作用^[8](表 1), 这些 DNA 修复会发生在整个基因组, 包括异染色质区域^[9], 以维持整个基因组的稳定性。

Table 1 Covalent histone modification that influence DNA-damage responses^[9]

表 1 参与诱导 DNA 损伤应答的组蛋白共价修饰类型^[9]

组蛋白	酿酒酵母氨基酸	修饰类型	酶	哺乳动物氨基酸	修饰类型	酶
H2A	S129	磷酸化	Mec1 和 Tel1	-	-	-
H2AX	-	-	-	S139	磷酸化	ATM, ATR 和 DNA-PK
H2B	S10	磷酸化	Ste20	S14	磷酸化	尚未发现
	K123	泛素化	Rad6 和 Bre1	K120	泛素化	RAD6
H3	K56	乙酰化	Gcn5	尚未发现	尚未发现	尚未发现
	K79	甲基化	Dot1	K79	甲基化	DOT1L
H4	S1	磷酸化	CK2	尚未发现	尚未发现	尚未发现
	K5	乙酰化	Esa1	K5	乙酰化	TIP60
	K8	乙酰化	Esa1	K8	乙酰化	TIP60
	K12	乙酰化	Esa1 和 Hat1	K12	乙酰化	TIP60
	K16	乙酰化	Esa1	K16	乙酰化	TIP60 和 MOF
	尚未发现	尚未发现	尚未发现	K20	二或三甲基化	PR-SET7

2.1 磷酸化对 DNA 修复的调控

在组蛋白的所有修饰方式中, 组蛋白的磷酸化修饰是最主要的一种修饰方式。体内所有的经典组蛋白(H1、H2A、H2B、H3 和 H4)以及组蛋白的某些变体(H2AX 和 CENP-A)在丝氨酸和苏氨酸残基位点都可以发生磷酸化。组蛋白 H2A 的磷酸化修

饰参与很多的调控, 无论是在 DNA 损伤应答过程中, 还是在 DNA 修复过程中都起到核心枢纽的作用。

2.1.1 组蛋白 H2A(X)的磷酸化。

在不同的生物中, 磷酸化反应发生在不同的 H2A 家族, 但大都发生在丝氨酸残基上: 在酵母

中磷酸化位点发生在组蛋白 H2A 上的 S129, 在果蝇中是发生在 H2Av 上的 S137, 而在哺乳动物中是发生在 H2AX 的 SQE 基序上的 S139^[10]. H2AX 是组蛋白 H2A 一种非常特殊的变体, 只存在于高等真核生物中, 约占细胞核中 H2A 总量的 10%. 在 H2AX 羧基端尾部结构域含有一个独特的、高度保守的 SQE 基序, 上面含有磷脂酰肌醇 - 3- 羟基 - 激酶的激酶(PI3KKs)催化位点. 在高等真核生物中, 磷酸化作用就是在 PI3KKs 家族的催化下发生的, PI3KKs 家族成员有三种: ATM、ATR 和 DNA-PK. 在酵母中, 催化磷酸化反应的酶只有两种: Tel1 和 Mec1, 它们分别是 ATM 和 ATR 的同源蛋白^[9]. 与 PI3KKs 的催化机理相似, DNA 损伤后它们催化组蛋白 H2A 羧基端尾部结构域迅速发生磷酸化.

DNA 双链断裂位点 H2AX 的迅速磷酸化, 是 DNA 损伤诱导的早期应答事件之一(图 1b). 磷酸化的 H2AX 也称为 γ -H2AX, 利用 γ -H2AX 的特异

性抗体, 通过染色质免疫沉淀分析(ChIP)发现, 磷酸化修饰可以延伸至离 DSB 断裂位点周围成千上万个碱基的位置. 在短短几秒钟内, 哺乳动物中磷酸化修饰可扩展至百万碱基结构域, 在酵母中最远可扩展到离断裂位点 50 kb 远的距离^[11]. DNA 损伤应答的另一个显著事件是 DNA 双链断裂位点大量蛋白质的聚集, 这些蛋白质包括 DNA 修复相关蛋白, 细胞周期检验点蛋白和染色质重塑相关蛋白. 它们的聚集和组装都是以损伤位点附近大量 H2AX 的磷酸化为先决条件的, 那么, H2AX 的磷酸化与各种效应蛋白在损伤位点的聚集之间究竟有什么联系呢? 研究表明, 磷酸化的 H2AX 并不是作为 DNA 损伤早期的一种识别位点, 它对一些效应蛋白起到募集信号的作用, 但它最主要的功能作为各种效应蛋白结合的平台, 对 DNA 损伤位点附近修复蛋白和检验点蛋白的富集和稳定方面起到关键的作用. 一方面, H2AX 缺失或者是 H2A(X)磷酸化靶位点丢失, 都能够抑制 DSB 诱导的效应蛋白

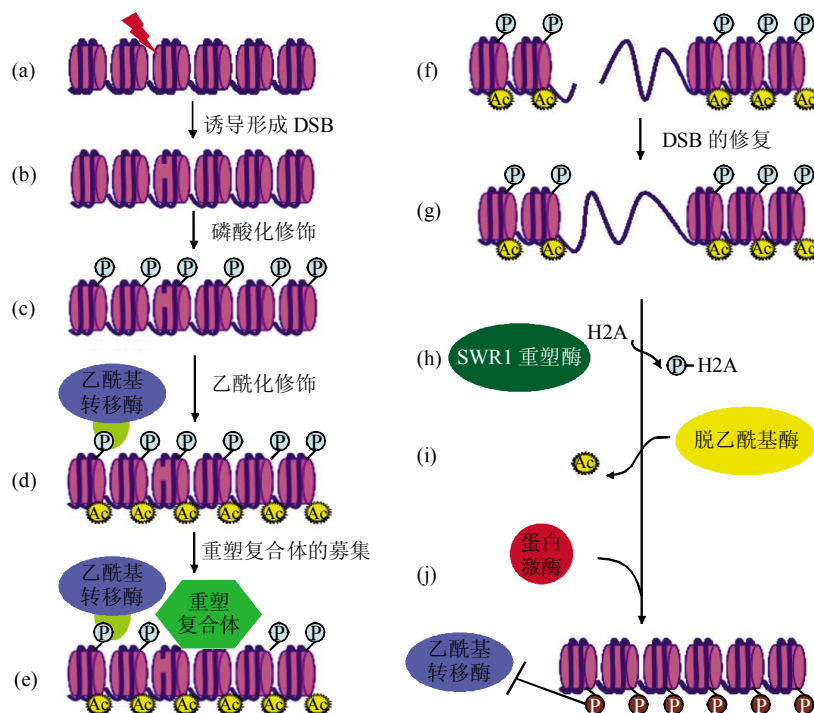


Fig. 1 Chromatin dynamics during the repair of DNA double-strand breaks(modified from Altaf *et al.*, 2007)

图 1 DNA 双链断裂修复过程中染色质的动态变化(修改自 Altaf *et al.*, 2007)

(a) 诱导形成双链断裂 DNA. (b) DSB 形成以后, 首先发生的是组蛋白 H2A(X)的磷酸化修饰, 它是在 Tel1/Mec1 或 H2A(X)激酶催化下完成的. (c) H2A(X)的磷酸化修饰有利于组蛋白乙酰转移酶复合体如 NuA4 的募集, 它催化组蛋白 H4 氨基端尾部结构域保守赖氨酸残基发生乙酰化修饰, 从而增加了 DNA 断裂位点的可接近性. (d) ATP 依赖的重塑复合体如 INO80/SWR1 募集到 DSB 断裂位点附近. (e, f) 在重塑复合体的作用下, 断裂 DNA 所在的染色质结构发生改变. (g) DNA 修复机器对断裂 DNA 位点进行修复和连接. (h) DNA 修复完成以后, 重塑酶 SWR1 用未被磷酸化的 H2A(X)把磷酸化的 H2A(X)置换出来. (i) DSB 修复晚期, 脱乙酰基酶复合体如 Sin2/Rpd3 除去由 NuA4 催化的乙酰化修饰. (j) 脱乙酰基后, 酪蛋白激酶 II 复合体(CK2)催化组蛋白 H4 S1 发生磷酸化, 防止了 NuA4 的重新乙酰化作用, 从而关闭了 DNA 损伤信号, 最终染色质结构重建. 这一重建过程的调控正开始被揭示.

在损伤位点周围的聚集和组装,然而这些蛋白质在DNA损伤早期在损伤部位的募集并不受影响^[12].

另一方面,MRX复合体 Mre11-Rad50-Xrs2(哺乳动物为 MRN, Mre11-Rad50-Nbs1)在 DSB 损伤的识别,损伤信号应答以及损伤的修复中都起重要的作用. MRN 复合体无论是在同源重组修复还是在非同源末端连接修复途径中都是必需的,在 γ -H2AX 缺失的情况下,它依然能够被募集到损伤位点,但是不能够在损伤位点富集和组装^[13].

磷酸化的 H2A 在 DNA 双链断裂的两条修复途径中都起着重要的作用. a. γ -H2AX 可以富集并稳定各种效应蛋白,这些效应蛋白包括 DNA 损伤信号蛋白、DNA 修复相关蛋白和细胞周期检验点蛋白,如 Mec1/Ddc2、Rad9、Ddc1、NBS1、BRCA1、53BP1/Crb2 等^[14]. b. γ -H2AX 可以结合一些组蛋白的修饰因子,例如,在酵母细胞的体外实验中发现,组蛋白 H2A 羧基端一段肽段中含有一个磷酸化的丝氨酸残基,它能够与 NuA4 复合体相互作用^[15]. c. γ -H2AX 可以募集染色质重塑复合体. 在哺乳动物细胞中,部分染色质重塑复合体 SWI/SNF 的亚基是通过与 γ -H2AX 相互作用被募集到 DSB 的断裂位点的^[16]. 染色质重塑复合体 INO80 的催化亚基,还有一些 INO80 复合体中与肌动蛋白相关的蛋白质,如 Arp4、Arp5、Arp8 等被募集到 DSB 的断裂位点,其中 Arp4 能够直接与 γ -H2AX 相互作用^[17]. d. γ -H2AX 可以募集姐妹染色单体凝聚复合体. 通过募集凝聚复合体到 DSB 的断裂位点, γ -H2AX 可以有效地阻止染色质片段的易位,防止由于双链断裂引起的整个染色质片段的丢失. 凝聚复合体可使 DSB 的断裂末端紧密地结合在一起,促进 DNA 修复的进行^[18].

磷酸化反应还可以发生在组蛋白 H2AX 上的其他位点,最近的研究发现, DNA 损伤应答过程中,酵母组蛋白 H2A 上羧基端的第 126 位的苏氨酸(T126)和第 122 位丝氨酸残基(S122)也发生了磷酸化反应(在哺乳动物中是第 119 位丝氨酸). T126 的磷酸化参与了 DNA 损伤应答反应,但目前尚未有证据表明其具体的功能^[19]. S122 的磷酸化对于损伤因子诱导下细胞的存活起重要作用, S122 残基磷酸化具体的功能也不是很清楚,可能与 γ -H2AX 类似,起到为各种效应蛋白的结合提供平台的作用. 但令人惊奇的是, S122 残基的突变要比 S129 突变所出现的表型缺陷严重得多,表明 S122 残基磷酸化可能在 DNA 损伤应答中起着更为

重要的作用^[20]. 但也有研究怀疑 S122 残基磷酸化是否参与 DNA 损伤应答,因此 S122 残基磷酸化方面的研究还有待进一步的深入.

2.1.2 核心组蛋白 H2B、H3 和 H4 的磷酸化.

用离子辐射或者是激光照射哺乳动物细胞后,发现组蛋白 H2B 在第 14 位丝氨酸位点(S14)发生磷酸化修饰. 研究发现,组蛋白 H2B 磷酸化的发生不依赖于 γ -H2AX,但是磷酸化的组蛋白 H2B 在 DNA 损伤位点累积却依赖于 γ -H2AX. 一种观点认为,在 H2B S14 激酶被初始募集到 DSB 断裂位点以后, γ -H2AX 可以富集并稳定该激酶,使其浓度增高,从而催化较多的 H2B 磷酸化. 另一观点认为, γ -H2AX 可以直接影响 DSB 断裂位点周围染色质的结构^[21]. 在多细胞真核生物中, H2B S14 的磷酸化是由 MST1 来催化的,这一过程在细胞程序性死亡中起重要作用. 最近在酵母的研究中发现, Ste20 可以催化组蛋白 H2B 的磷酸化,从而使这一研究延伸至单细胞真核生物领域^[22]. 这将有助于人们进一步了解组蛋白 H2B 的磷酸化是否是对 DNA 损伤产生的一种应答反应,以及这种磷酸化修饰是否有利于 DNA 的修复进程.

组蛋白 H3 磷酸化的研究很多,但至今尚未发现有组蛋白 H3 磷酸化与 DNA 修复相关的报道. 组蛋白 H3 氨基末端第 10 位丝氨酸(S10)的磷酸化,主要与复制期间染色质的去凝缩作用和细胞分裂过程中染色质的凝聚有关^[23]. DNA 损伤后,组蛋白 H4 上第 1 位丝氨酸(S1)在酪蛋白激酶 II 复合体(CK2)的催化下发生磷酸化,CK2 与组蛋白去乙酰酶(HDACs)复合体共同作用,在 DNA 修复的晚期染色质结构的重建过程中起重要的作用^[24](图 1j). 组蛋白 H4S1 的磷酸化能够抑制 NuA4 对组蛋白 H4 氨基末端尾部结构域的乙酰化作用,从一个侧面表明,组蛋白的各种修饰类型之间并不是独立的,它们之间有的可以相互促进,有的起相互拮抗的作用. 在 DNA 修复晚期,HDACs 复合体 Sin2-Rpd3 除去了由 NuA4 催化的乙酰化作用,然后在 CK2 的作用下把 H4 S1 磷酸化,防止了 NuA4 的重新乙酰化作用,从而关闭了 DNA 损伤信号^[10](图 1j).

2.1.3 连接组蛋白 H1 的磷酸化. 组蛋白磷酸化修饰除了可以发生在核心组蛋白的丝氨酸残基上,也可以发生在连接组蛋白 H1 上,而且连接组蛋白 H1 的磷酸化在 DNA 修复过程中起一定作用. 组蛋白 H1 封闭了核小体 DNA 的进出端,对染色质致密结构的稳定性起重要作用. 在酵母 DNA 的修

复过程中, 连接组蛋白 Hho1 通过抑制同源重组妨碍了 HR 修复途径的进行^[25]. 在体外实验中, 连接组蛋白可以抑制 DNA 连接酶 IV/XRCCR(LX) 的活性, 因为 LX 在 NHEJ 的修复途径中起重要作用, 因此连接组蛋白可能也妨碍了 NHEJ 途径介导的 DNA 修复. 然而在体内, 组蛋白 H1 可被磷脂酰肌醇 -3- 羟基 - 激酶相关的激酶(PI3KKs)家族的成员 DNA-PKCS 催化而发生磷酸化. 这种磷酸化可以减小组蛋白 H1 对 DNA 的亲合力, 降低它对末端连接的抑制能力, 因此有助于 NHEJ 途径高效地进行修复^[26].

2.2 乙酰化对 DNA 修复的调控

赖氨酸残基上发生的乙酰化是研究得较为广泛的组蛋白修饰. 通常情况下, 组蛋白乙酰转移酶主要是作为转录的共刺激因子. 然而最近几年的研究表明, 多种组蛋白乙酰转移酶也参与了 DNA 的损伤修复过程. 到目前为止, 已经发现参与 DNA 损伤修复的乙酰转移酶有 HATs、NuA4、Gcn5 和 Rtt109 等. 它们作用的靶位点是组蛋白 H3 和 H4 在羧基端尾部保守的赖氨酸残基, 这些部位的乙酰化在 DNA 损伤应答过程中起着重要的作用^[10].

2.2.1 乙酰化参与 DNA 损伤的修复.

在酵母中, 新合成的组蛋白 H3 K56 上具有丰富的乙酰化修饰, 它们可能在 DNA 修复过程中起作用^[27]. 无论是组蛋白乙酰转移酶 HAT1 还是组蛋白 H3 上的靶位点赖氨酸残基(K56)发生突变, 细胞对 DNA 双链断裂诱导剂都会表现出高度的敏感性. 最近的研究资料表明, 乙酰转移酶 Rtt109 也可催化组蛋白 H3 K56 发生乙酰化修饰, 这是 DSB 修复后刺激染色质正常结构重新组装的关键因素, 而且也是标志 DNA 修复完成的一种信号^[28]. Esa1 是酵母 NuA4 复合体的一个催化亚单位, 它能够催化组蛋白 H4 氨基端尾部结构域四个保守的赖氨酸残基 K5、K8、K12、K16 发生乙酰化修饰^[10]. 如果这些位点发生突变, DNA 修复过程就不能顺利的进行. Tip60 存在于哺乳动物中, 它是 Esa1 的同源蛋白, 在 DNA 双链断裂修复过程中, 也具有催化乙酰化的功能. TATA 框结合蛋白 TAF_{II} (TFTC), 是一个含有 Gcn5 组蛋白乙酰基转移酶的复合体, 在由紫外线造成哺乳动物细胞的损伤中, 它似乎具有优先使组蛋白 H3 发生乙酰化的偏好性^[2].

DNA 双链断裂发生后, NuA4 复合体很快便结合到 DNA 损伤位点, 组蛋白 H4 保守氨基酸位

点的乙酰化, 与组蛋白 H2A 的磷酸化几乎是同时发生的. 但是 DNA 双链断裂位点的组蛋白乙酰转移酶复合体是怎样募集到染色质上去的, 现在依然不是很清楚. 在酵母中, DNA 损伤诱导的组蛋白 H2A 磷酸化有利于组蛋白乙酰转移酶复合体 NuA4 的募集(图 1c). NuA4/TIP60 复合体被募集到 DNA 损伤位点, 也可能是由 Tra1/TRRAP 与其他的 DNA 修复蛋白相互作用来介导的. 在人类体细胞中, 发现 TRRAP 可直接与 NBS1 相互作用, NBS1 是 MRE11-RAD50-NBS1(MRN)复合体的一个组成成分^[29]. 这些研究表明, DNA 修复过程中, DNA 损伤位点周围发生的多种染色质修饰等事件是一个高度协调, 复杂和动态的过程.

2.2.2 乙酰化修饰在 DNA 修复中的作用机制.

组蛋白的乙酰化修饰是怎样调控 DNA 修复进程的? 一种观点认为, 组蛋白乙酰化中和了赖氨酸残基所带的正电荷, 使组蛋白尾部结构域带上了负电荷, 因为 DNA 本身也是带负电荷, 所以它严重影响了染色质的稳定性, 导致染色质高度有序的结构瓦解, 使核小体处于松弛状态. 组蛋白乙酰化作用暴露了 DNA 损伤位点, 有利于 DNA 修复蛋白靠近 DNA 断裂位点. 第二种观点认为, 组蛋白的乙酰化修饰可以募集多种 DNA 修复因子, 并为它们提供了可结合的平台. 的确很多研究发现, 在 DNA 双链断裂位点, 核心组蛋白的乙酰化作用是断裂位点募集修复蛋白的先决条件^[30], 组蛋白乙酰化对一些非组蛋白能否结合到染色质上具有一定的调节作用, 许多转录因子表现出对乙酰化的组蛋白具有结合的偏好性^[31]. 这两种观点并不是完全排斥的, 组蛋白的乙酰化修饰很可能通过这两种明显不同的机制相互补充共同参与对 DNA 修复的调控.

由 TRRAP/TIP60 乙酰转移酶催化的乙酰化作用对于募集 DNA 修复蛋白到 DNA 双链断裂位点起着重要的作用. TRRAP/TIP60 介导的乙酰化作用既可以增加 DNA 的易接近性, 也可以募集 DNA 修复蛋白到 DNA 双链断裂位点. 然而, 研究发现, 由 TRRAP/TIP60 介导的组蛋白乙酰化作用仅仅对一些修复蛋白的募集起作用, 对其他修复蛋白的募集没有影响^[30]. 这就表明 DNA 修复蛋白的募集途径至少存在两种, 一种对染色质的状态具有依赖性, 只有当染色质处于疏松状态时, 修复蛋白才能够被募集, 另一种对染色质的状态不敏感, 修复蛋白的募集与否不取决于染色质的状态.

2.2.3 去乙酰化参与染色质结构的重建. 组蛋白尾

部的乙酰化作用会严重影响染色质高度有序的折叠结构和染色质的稳定性^[32]。DNA 修复完成之后, DNA 损伤信号必须关闭, 染色质正常结构也要重建, 从而使细胞进入细胞周期的循环中。在 DNA 双链断裂的快速修复过程中, 组蛋白去乙酰酶 (HDACs) 被募集到 DSB 断裂位点^[33] (图 1i)。DNA 修复晚期, 磷酸化的组蛋白 H4 S1 能够防止 NuA4 对组蛋白 H4 氨基端尾部结构域的重新乙酰化作用 (图 1j)。Song 等^[34]的工作认为 CAF-1 在 DNA 修复后的染色质重建过程中可能发挥至关重要的作用。最新研究资料已证明, CAF-1 的这种作用是通过与 Rtt106 共同介导组蛋白 H3 K56 发生乙酰化修饰来实现的^[35], 组蛋白 H3 K56 的乙酰化修饰对于组蛋白 H3-H4 装配到染色体中是必需的^[36]。

2.3 甲基化对 DNA 修复的调控

组蛋白 H3 和 H4 的甲基化修饰通过与 DNA 损伤应答蛋白的相互作用, 在 DNA 修复过程中也发挥着重要的调节作用。在裂殖酵母中, 用离子辐射诱导 DNA 损伤后, 在损伤位点周围发现有甲基化的 H4 K20 和细胞周期检验点蛋白 Crb2^[37]。Crb2 作为一种信号出现之后, 细胞周期会停留在 G2/M 期, 从而保证在进入分裂期之前有足够的时间进行 DNA 的修复。细胞周期检验点蛋白 Crb2 是通过识别甲基化的 H4 K20 被募集到 DNA 损伤位点的^[38]。虽然 H4 K20 的甲基化在染色质上的任何一个部位都可以发生, 但是 DNA 损伤时, 只有在损伤位点周围才出现甲基化, 其他位点的 H4 K20 不发生甲基化修饰。那么 Crb2 是怎样被募集到 DNA 的损伤位点呢? 研究发现 Crb2 本身具有 BRCT 结构域, 可结合到 γ -H2AX 上。DNA 损伤后, Crb2 先识别 γ -H2AX, 然后经损伤位点周围甲基化的 H4 K20 的募集, 最后才稳定于染色质之上^[39]。

在芽殖酵母中, 也存在类似的机制, 它是由组蛋白甲基转移酶 Dot1 催化组蛋白 H3 K79 发生甲基化, 这种修饰对于 DNA 损伤诱导的细胞周期检验点起调控作用。H3 K79 的甲基化对于募集 Rad9 (Crb2 的同源蛋白) 到 DNA 损伤位点起重要作用^[40]。基因敲除 *Dot1* 或者 H3 K79 发生突变后, 都会导致主要的检验点激酶 Rad53 不能够被活化^[41]。在人体细胞中, p53BP1 是裂殖酵母中 Crb2 的同源蛋白。DNA 受损伤后, 它与 Crb2 以相似的机理参与 DNA 的修复过程, 与 Crb2 不同的是, p53BP1 对 H3 K79 也具有一定的亲和力^[40]。结构与功能方面的研究表明, p53BP1 能够迅速地识别甲基化的

H4 K20, 并且主要还是通过甲基化的 H4 K20 被募集到 DNA 损伤位点^[38]。有趣的是, 人们发现, Crb2 和 p53BP1 都只能识别单甲基化的或者是二甲基化的 H4 K20, 这说明三甲基化的 H4K20 可能在 DNA 修复过程中的其他阶段起调控作用, 或者 DNA 未损伤时, 可能在其他方面具有完全不同的功能。

2.4 泛素化对 DNA 修复的调控

泛素化修饰是最晚发现参与 DNA 修复过程的一种组蛋白修饰类型。在芽殖酵母中, 组蛋白 H2B 第 123 位的赖氨酸残基(K123)发生泛素化, 对 DNA 损伤后细胞内的应答起非常重要的作用。H2B K123 是由复合体 Rad6-Bre1 所催化的, 该复合体中的 Rad6 亚基具有泛素蛋白偶联酶 E2 的功能, Bre1 亚基具有泛素蛋白连接酶 E3 的功能^[42]。如果敲除基因 *rad6* 或 *bre1*, 或者在 H2B K123 位点发生突变, DNA 损伤后, 主要的检验点激酶 Rad53 不能够被活化。

在紫外线诱导的 DNA 损伤实验中发现, CUL4-DDB-ROC1 复合体可以催化组蛋白 H3 和 H4 发生泛素化修饰, 这种修饰可作为 DNA 损伤的信号^[43]。敲除 CUL4A 的基因, 发现 DNA 修复蛋白 XPC 不能被募集到 DNA 损伤位点, 从而严重影响了细胞对 DNA 损伤应答的程度。通常情况下, 泛素化修饰大多是同时添加多个泛素基团, 然而也有单个泛素化修饰的发生。在紫外线诱导的 DNA 损伤实验中, 组蛋白 H2A 的单泛素化修饰也参与了 DNA 损伤的修复过程^[44]。这种泛素化修饰不需要 H2AX 的磷酸化, 但是依赖 ATM 激酶的活性。

组蛋白的泛素化修饰除了参与 DNA 损伤应答之外, 在 DNA 的修复过程中还具有其他方面的作用。a. 与其他的修饰类型相比, 泛素化修饰添加上基团的分子质量相对较大, 它可能对染色质的结构具有一定的影响^[45]; b. CUL4-DDB-ROC1 复合体催化组蛋白 H3 和 H4 的泛素化能够影响核小体的稳定性, 并且会导致组蛋白的移除^[45]; c. 在芽殖酵母中, DNA 损伤后组蛋白 H3 K79 的甲基化是以 H2B 泛素化为前提的^[45]。

3 染色质重塑与 DNA 修复

染色质重塑是指在能量驱动下核小体的置换或重新排列, 密集的染色质丝发生松解, 从而造成染色质解压缩 (图 1e/f)。一方面, 染色质重塑可以暴

露核小体的特征,使损伤部位更容易被损伤感受蛋白所检测到。例如,组成型组蛋白修饰在正常细胞中是隐藏在核心组蛋白折叠结构域内的,然而当 DNA 受到损伤时会明显地暴露出来。另一方面,染色质重塑使 DNA 修复蛋白和细胞周期检验点蛋白更容易接近 DNA 损伤部位^[40]。此外,染色质重塑复合体还可以改变组蛋白的组成成分,例如,在酵母中,SWR 复合体可以把核小体中的 H2A-H2B 二聚体移除,并且换上含有 H2B 和 Htz1(H2AZ 类型的变体)二聚体^[46]。

目前所发现的染色质重塑复合体都是多亚基蛋白质复合体,而且含有一个催化亚单位,这些催化亚单位都属于 ATP 水解酶 SWI2/SNF2 超家族,它们可被分为 24 个不同的亚类^[47]。根据 ATP 水解酶活性区域之外蛋白质结构域折叠花样的不同,染色质重塑复合体分为四大类:SWI/SNF、ISWI、CHD 和 INO80^[48]。本文将主要介绍酵母中 4 个染色质重塑复合体 RSC、SWI/SNF、SWR 和 INO80 的主要结构特征和生物学功能,它们都参与到 DNA 的损伤修复过程中^[49]。在其他生物中,也发现它们的同源蛋白参与了 DNA 的损伤修复,如植物中的 INO80,在人类和果蝇中发现的 TIP60 复合体等^[49]。

3.1 RSC

RSC 和 SWI/SNF 均隶属于 ATP 依赖的染色质重塑复合体 SWR2 超家族,每个复合体都含有 10 个以上的亚基,RSC 和 SWI/SNF 具有 ATP 水解酶活性的催化亚单位分别是 Sth1 和 Snf2^[50]。RSC 能够介导核小体的滑动,改变组蛋白和核小体的相互作用,并且能够去除核小体中的组蛋白^[47]。很多研究中都发现,RSC 参与了 DNA 损伤应答,在由 HO 核酸内切酶导致的 DNA 双链断裂实验中,发现染色质重组复合体 RSC 被募集到损伤位点。在体内实验中,RSC 的一个亚基 Sth1 与双链断裂 DNA 相关,表明它可能直接参与了 DSB 的修复^[51]。DNA 双链断裂位点附近核小体的位置能够发生迅速的改变,但它需要 RSC 的催化^[52]。在酵母中,如果 RSC 功能缺失,则会导致组蛋白 H2A 磷酸化的延迟,不能通过 HR 途径进行 DSB 的修复^[53]。也有证据表明,RSC 的另一个功能可能是通过改变断裂位点周围染色质的状态,刺激凝聚复合体的装载,从而使姐妹染色单体在 HR 修复过程中能够彼此相互靠近^[54]。

3.2 SWI/SNF

多亚基复合体 SWI/SNF 是 ATP- 依赖的染色

质重塑事件中一个重要的成员,在 DNA 损伤应答反应中,它被募集到 DSB 的断裂位点。SWI/SNF 结合到 DSB 断裂位点的时间要比 RSC 晚得多,RSC 和 SWI/SNF 在它们的催化亚基上具有明显的序列相似性,与 RSC 的功能相似,SWI/SNF 也能够控制转录活性,使核小体发生滑动,改变组蛋白与 DNA 的相互作用,并且可以移除核小体中的组蛋白^[47]。在哺乳动物细胞中,如果 SWI/SNF 功能缺失,会严重影响 γ -H2AX 的形成,从而影响 DSB 修复的效率,这既不是由于 DNA 修复基因的失活,也不是因为 ATM 活性下降,更不是因为 DNA 损伤检验点引起的。此外还发现,SWI/SNF 通过与 γ -H2AX 相互作用,能够快速地被募集到 DSB 断裂位点。这就表明,SWI/SNF 被募集到 DSB 断裂位点之后,能够重塑 DSB 周围染色质的结构,刺激 H2AX 磷酸化的发生,从而有利于 DNA 修复^[49]。

3.3 SWR

Swr1 是 SWR 复合体的催化亚单位,它是染色质重塑酶 INO80 家族中的一个重要成员。染色质重塑复合体 SWR1 也参与 DNA 修复过程^[47]。SWR1 复合体募集到 DNA 损伤位点是通过 Arb4 亚基与磷酸化的 H2A/H2AX 相互作用来介导的。SWR1 复合体在 DNA 损伤修复中的功能是在 DNA 修复完成后,帮助置换被修饰的组蛋白,它可以把磷酸化的 H2AX 用未被磷酸化的 H2AX 置换出来^[3](图 1h)。在酵母中,SWR 复合体具有罕见的功能,它可以把核小体中的 H2A-H2B 二聚体移除,并且换上含有 H2B 和 Htz1(H2AZ 类型的变体)二聚体。在高等真核生物中,在 TIP60 复合体中发现了 Swr1 的同源蛋白,这种复合体同时也含有酵母中 NuA4 的同源蛋白。它既具有染色质重塑的功能,又具有乙酰转移酶的活性,因此在 DNA 损伤应答中起重要作用。在黑腹果蝇中,dTIP60 具有优先催化含有磷酸化 H2Av 的核小体发生乙酰化的偏好性,然后把它置换成未被修饰的 H2Av^[55]。

3.4 INO80

从酵母到人类,INO80 复合体是唯一一个高度保守的多亚基染色质重塑复合体。与其他的 ATP 依赖的染色质重塑复合体不同之处是,在体外它具有解螺旋酶的活性。INO80 复合体含有 15 个亚基,包括 Ino80、actin、Arp4、Arp5、Arp8、Nhp10、Rvb1 和 Rvb2 等。Ino80 是 INO80 复合体具有催化活性的亚基,属于 ATP- 依赖的染色质重塑酶的

INO80 亚族^[47]. 如果基因在 *ino80*, *arp5*, *arp8* 位点发生突变, 酵母菌株都会对 DNA 损伤表现出高度的敏感性^[44]. Ino80 的催化亚基含有一个具有切除能力的 ATP 水解酶结构域, 因此在染色质的重塑过程中它可能具有独特的机制^[50].

研究发现, INO80 参与 DSB 修复的两条途径: HR 和 NHEJ. INO80 通过移除 DSB 断裂位点附近的核小体, 从而有利于形成单链 DNA 的形式, 这在 HR 修复途径中是至关重要的^[54]. 虽然 INO80 既可以与 DNA 也可以与组蛋白相互作用, 但是它如何移除组蛋白, 并且改变染色质的机制现在还不清楚. 一个很重要的问题呈现在人们面前, 组蛋白的分子伴侣会不会是与 INO80 共同作用来移除核小体中的组蛋白呢? 在体外实验中, 未发现 INO80 具有组蛋白转移酶活性^[46]. 很有可能 INO80 是在组蛋白分子伴侣的帮助下完成对核小体的卸载. 组蛋白分子伴侣 Asf1 在转录过程中具有置换核小体的功能, 它本身也参与了 DSB 的修复过程, 推测 Asf1 可能参与核小体中组蛋白的移除^[56]. 然而最近的研究表明, Asf1 对染色质结构重建的作用是通过刺激组蛋白 H3 K56 发生乙酰化修饰来实现的^[28].

4 结语和展望

组蛋白 H2A 的磷酸化是 DNA 双链断裂之后, 染色质发生的最早变化, 也是数年以来人们研究得最为清楚的组蛋白修饰类型. 在酵母中, 已发现磷酸化的 H2A 可以与 INO80、SWR 以及 NuA4 等多种复合体发生相互作用. 虽然人们已经知道, H2AX 的磷酸化对于细胞周期检验点蛋白, DSB 修复因子的富集和稳定是必需的, 但是磷酸化修饰对染色质的结构究竟有什么影响? 现在人们还不清楚. H2AX 磷酸化的精确机制仍需更加深入地研究. 是什么机制调控不同的染色质重塑复合体募集到 DNA 损伤位点, 它们介导 DNA 修复的精确机制以及它们怎样与其他 DNA 修复事件相互协调的, 这些问题还有待进一步阐明.

虽然组蛋白的修饰没有直接参与 DNA 损伤的检测, 然而, 一些组蛋白修饰酶, 如组蛋白乙酰转移酶 HATs 和蛋白激酶, 他们催化的效应与 DNA 检测复合体之间有紧密的联系, 也许它们通过组蛋白的共价修饰能够影响 DNA 检测复合体感受 DNA 损伤的能力. 不同组蛋白尾部结构域的修饰之间形成了复杂的“网络交谈”, 它们是怎样与染色质重

塑复合体的募集相互作用? 怎样影响 DNA 修复机器在损伤位点发挥功能? 它们是否对 DNA 修复途径的选择也有一定的影响呢? 要想解开这些谜团, 首先要清楚染色质重塑复合体募集到 DNA 损伤部位的分子机制, 以进一步了解组蛋白修饰酶和染色质重塑酶是怎样与 DNA 损伤检测和 DNA 修复装置的核心元件相互作用, 从而阐明染色质修饰类型调节 DNA 损伤应答过程的特异性.

参 考 文 献

- Goldberg A D, Allis C D, Bernstein E. Epigenetics: a landscape takes shape. *Cell*, 2007, **128**(4): 635~638
- Loizou J I, Murr R, Finkbeiner M G, *et al.* Epigenetic information in chromatin: the code of entry for DNA repair. *Cell Cycle*, 2006, **5**(7): 696~701
- Altat M, Saksouk N, Cote J. Histone modifications in response to DNA damage. *Mutation Research*, 2007, **618**(1~2): 81~90
- Peterson C L, Cote J. Cellular machineries for chromosomal DNA repair. *Genes & Dev*, 2004, **18**(6): 602~616
- Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. *Cell*, 2007, **128**(4): 693~705
- Hassa P O, Hottiger M O. An epigenetic code for DNA damage repair pathways?. *Biochem Cell Biol*, 2005, **83**(3): 270~285
- Escargueil A E, Soares D G, Salvador M, *et al.* What histone code for DNA repair?. *Mutation Research-Reviews in Mutation Research*, 2008, **658**(3): 259~270
- Peng J C, Karpen G H. Epigenetic regulation of heterochromatic DNA stability. *Curr Opin Gene Develop*, 2008, **18**(2): 204~211
- Downs J A, Nussenzweig M C, Nussenzweig A. Chromatin dynamics and the preservation of genetic information. *Nature*, 2007, **447**(7147): 951~958
- Thiriet C, Hayes J J. Chromatin in need of a fix: Phosphorylation of H2AX connects chromatin to DNA repair. *Molecular Cell*, 2005, **18**(6): 617~622
- Shroff R, Arbel-Eden A, Pilch D, *et al.* Distribution and dynamics of chromatin modification induced by a defined DNA double-strand break. *Curr Biol*, 2004, **14**(19): 1703~1711
- Celeste A, Fernandez-Capetillo O, Kruhlak M J, *et al.* Histone H2AX phosphorylation is dispensable for the initial recognition of DNA breaks. *Nat Cell Biol*, 2003, **5**(7): 675~U651
- Celeste A, Petersen S, Romanienko P J, *et al.* Genomic instability in mice lacking histone H2AX. *Science*, 2002, **296**(5569): 922~927
- van Attikum H, Fritsch O, Hohn B, *et al.* Recruitment of the INO80 complex by H2A phosphorylation links ATP-dependent chromatin remodeling with DNA double-strand break repair. *Cell*, 2004, **119**(6): 777~788
- Downs J A, Allard S, Jobin-Robitaille O, *et al.* Binding of chromatin-modifying activities to phosphorylated histone H2A at DNA damage sites. *Molecular Cell*, 2004, **16**(6): 979~990
- Park J H, Park E J, Lee H S, *et al.* Mammalian SWI/SNF complexes facilitate DNA double-strand break repair by promoting gamma-

- H2AX induction. *Embo J*, 2006, **25**(17): 3986~3997
- 17 Morrison A J, Highland J, Krogan N J, *et al.* INO80 and gamma-H2AX interaction links ATP-dependent chromatin remodeling to DNA damage repair. *Cell*, 2004, **119**(6): 767~775
 - 18 van Attikum H, Gasser S M. The histone code at DNA breaks: a guide to repair?. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2005, **6**(10): 757~765
 - 19 Wyatt H R, Liaw H, Green G R, *et al.* Multiple roles for *Saccharomyces cerevisiae* histone H2A in telomere position tip effect, Spt phenotypes and double-strand-break repair. *Genetics*, 2003, **164**(1): 47~64
 - 20 Harvey A C, Jackson S P, Downs J A. *Saccharomyces cerevisiae* histone H2A Ser122 facilitates DNA repair. *Genetics*, 2005, **170**(2): 543~553
 - 21 Fernandez-Capetillo O, Allis C D, Nussenzweig A. Phosphorylation of histone H2B at DNA double-strand breaks. *J Exper Med*, 2004, **199**(12): 1671~1677
 - 22 Ahn S H, Cheung W L, Hsu J Y, *et al.* Sterile 20 kinase phosphorylates histone H2B at serine 10 during hydrogen peroxide-induced apoptosis in *S. cerevisiae*. *Cell*, 2005, **120**(1): 25~36
 - 23 Nowak S J, Corces V G. Phosphorylation of histone H3: a balancing act between chromosome condensation and transcriptional activation. *Trend Gene*, 2004, **20**(4): 214~220
 - 24 Cheung W L, Turner F B, Krishnamoorthy T, *et al.* Phosphorylation of histone H4 serine 1 during DNA damage requires casein kinase II in *S-cerevisiae*. *Curr Biol*, 2005, **15**(7): 656~660
 - 25 Downs J A, Kosmidou E, Morgan A, *et al.* Suppression of homologous recombination by the *Saccharomyces cerevisiae* linker histone. *Molecular Cell*, 2003, **11**(6): 1685~1692
 - 26 Kysela B, Chovanec M, Jeggo P A. Phosphorylation of linker histones by DNA-dependent protein kinase is required for DNA ligase IV-dependent ligation in the presence of histone H1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, **102**(6): 1877~1882
 - 27 Masumoto H, Hawke D, Kobayashi R, *et al.* A role for cell-cycle-regulated histone H3 lysine 56 acetylation in the DNA damage response. *Nature*, 2005, **436**(7048): 294~298
 - 28 Chen C C, Carson J J, Feser J, *et al.* Acetylated lysine 56 on histone H3 drives chromatin assembly after repair and signals for the completion of repair. *Cell*, 2008, **134**(2): 231~243
 - 29 Robert F, Hardy S, Nagy Z, *et al.* The transcriptional histone acetyltransferase cofactor TRRAP associates with the MRN repair complex and plays a role in DNA double-strand break repair. *Mol Cell Biol*, 2006, **26**(2): 402~412
 - 30 Murr R, Loizou J I, Yang Y G, *et al.* Histone acetylation by Trapp-Tip60 modulates loading of repair proteins and repair of DNA double-strand breaks. *Nat Cell Biol*, 2006, **8**(1): 91~U36
 - 31 Peterson C L, Laniel M A. Histones and histone modifications. *Curr Biol*, 2004, **14**(14): R546~R551
 - 32 Groth A, Rocha W, Verreault A, *et al.* Chromatin challenges during DNA replication and repair. *Cell*, 2007, **128**(4): 721~733
 - 33 Utley R T, Lacoste N, Jobin-Robitaille O, *et al.* Regulation of NuA4 histone acetyltransferase activity in transcription and DNA repair by phosphorylation of histone H4. *Mol Cell Biol*, 2005, **25**(18): 8179~8190
 - 34 Song Y J, He F, Xie G Q, *et al.* CAF-1 is essential for *Drosophila* development and involved in the maintenance of epigenetic memory. *Develop Biol*, 2007, **311**(1): 213~222
 - 35 Fillingham J, Greenblatt J F. A histone code for chromatin assembly. *Cell*, 2008, **134**(2): 206~208
 - 36 Li Q, Zhou H, Wurtele H, *et al.* Acetylation of histone H3 lysine 56 regulates replication-coupled nucleosome assembly. *Cell*, 2008, **134**(2): 244~255
 - 37 Sanders S L, Portoso M, Mata J, *et al.* Methylation of histone H4 lysine 20 controls recruitment of Crb2 to sites of DNA damage. *Cell*, 2004, **119**(5): 603~614
 - 38 Botuyan M V, Lee J, Ward I M, *et al.* Structural basis for the methylation state-specific recognition of histone H4-K20 by 53BP1 and Crb2 in DNA repair. *Cell*, 2006, **127**(7): 1361~1373
 - 39 Du L L, Nakamura T M, Russell P. Histone modification-dependent and -independent pathways for recruitment of checkpoint protein Crb2 to double-strand breaks. *Gene Dev*, 2006, **20**(12): 1583~1596
 - 40 Huyen Y, Zgheib O, DiTullio R A, *et al.* Methylated lysine 79 of histone H3 targets 53BP1 to DNA double-strand breaks. *Nature*, 2004, **432**(7015): 406~411
 - 41 Wysocki R, Javaheri A, Allard S, *et al.* Role of Dot1-dependent histone H3 methylation in G(1) and S phase DNA damage checkpoint functions of Rad9. *Mol Cell Biol*, 2005, **25**(19): 8430~8443
 - 42 Giannattasio M, Lazzaro F, Plevani P, *et al.* The DNA damage checkpoint response requires histone H2B ubiquitination by Rad6-Bre1 and H3 methylation by Dot1. *J Biol Chem*, 2005, **280**(11): 9879~9886
 - 43 Wang H B, Zhai L, Xu J, *et al.* Histone H3 and H4 ubiquitylation by the CUL4-DDB-ROC1 ubiquitin ligase facilitates cellular response to DNA damage. *Molecular Cell*, 2006, **22**(3): 383~394
 - 44 Bergink S, Salomons F A, Hoogstraten D, *et al.* DNA damage triggers nucleotide excision repair-dependent monoubiquitylation of histone H2A. *Gene Dev*, 2006, **20**(10): 1343~1352
 - 45 Shahbazian M D, Zhang K L, Grunstein M. Histone H2B ubiquitylation controls processive methylation but not monomethylation by Dot1 and Set1. *Molecular Cell*, 2005, **19**(2): 271~277
 - 46 Mizuguchi G, Shen X T, Landry J, *et al.* ATP-Driven exchange of histone H2AZ variant catalyzed by SWR1 chromatin remodeling complex. *Science*, 2004, **303**(5656): 343~348
 - 47 Flaus A, Martin D M A, Barton G J, *et al.* Identification of multiple distinct Snf2 subfamilies with conserved structural motifs. *Nuc Aci Res*, 2006, **34**(10): 2887~2905
 - 48 Linger J G, Tyler J K. Chromatin disassembly and reassembly during DNA repair. *Mutation Research-Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 2007, **618**(1~2): 52~64
 - 49 Kusch T, Florens L, MacDonald W H, *et al.* Acetylation by Tip60 is required for selective histone variant exchange at DNA lesions.

- Science, 2004, **306**(5704): 2084~2087
- 50 Osley M A, Shen X T. Altering nucleosomes during DNA double-strand break repair in yeast. *Trend Gene*, 2006, **22** (12): 671~677
- 51 Shim E Y, Ma H L, Oum J H, *et al.* The yeast chromatin remodeler RSC complex facilitates end joining repair of DNA double-strand breaks. *Mol Cell Biol*, 2005, **25**(10): 3934~3944
- 52 Shim E Y, Hong S J, Oum J H, *et al.* RSC mobilizes nucleosomes to improve accessibility of repair machinery to the damaged chromatin. *Mol Cell Biol*, 2007, **27**(5): 1602~1613
- 53 Chai B, Huang J, Cairns B R, *et al.* Distinct roles for the RSC and Swi/Snf ATP-dependent chromatin remodelers in DNA double-strand break repair. *Gene Deve*, 2005, **19**(14): 1656~1661
- 54 Bao Y H, Shen X T. Chromatin remodeling in DNA double-strand break repair. *Curr Opin Gene Deve*, 2007, **17**(2): 126~131
- 55 Keogh M C, Kim J A, Downey M, *et al.* A phosphatase complex that dephosphorylates gamma H2AX regulates DNA damage checkpoint recovery. *Nature*, 2006, **439**(7075): 497~501
- 56 Adkins M W, Tyler J K. The histone chaperone Asf1p mediates global chromatin disassembly *in vivo*. *J Biol Chem*, 2004, **279**(50): 52069~52074

Epigenetic Regulation of DNA Repair*

HUANG Qing-Lei^{1,2)}, JIAO Ren-Jie^{1)**}

¹⁾ *Institute of Biophysics, The Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;*

²⁾ *School of Life Science, University of Science and Technology of China, Hefei 230027, China)*

Abstract Epigenetic changes are important etiological factors of human tumor. The integrity of the genome is frequently challenged by the damage of DNA. However, the highly condensed structure of chromatin imposes significant obstacles on the repair processes. Eukaryotes have developed intricate mechanisms to overcome this repressive barrier imposed by chromatin. Covalent histone modifications and ATP-dependent chromatin remodeling play important roles in the process of DNA repair. Recent advances of the epigenetic regulations in the repair process were summarized. New findings in the cellular responses to DNA double strand breaks and how histone modifications and chromatin remodeling contributes to DNA double strand break repair were introduced. Future challenges in this field are also discussed.

Key words DNA double strand breaks, DNA repair, epigenetic regulation, histone modifications, chromatin remodeling

*This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China(30623005, 90608029, 30771217), The Special Funds for Major State Basic Research of China(2005CB522804, 2006CB910903, 2009CB918702) and Knowledge Innovation Project of The Chinese Academy of Sciences(KSCX1-YW-R-70).

**Corresponding author.

Tel: 86-10-64867568, E-mail: rjiao@sun5.ibp.ac.cn

Received: April 14, 2008 Accepted: August 5, 2008