

# SUMO化修饰在DNA损伤响应中的作用

蒋华东 李 钰\*

(哈尔滨工业大学生命科学与技术学院, 哈尔滨 150001)

**摘要** 物理或化学等多种因素均可以引起DNA损伤。为维持机体基因组的稳定性, 机体形成了精确完整的机制来修复损伤的DNA。SUMO(small ubiquitin-related modifier, SUMO)化修饰与其他蛋白翻译后修饰一样, 具有多种生物学功能。近年来的研究表明, 其在DNA损伤修复中也具有非常重要的作用。该文就DNA损伤修复、SUMO化修饰系统及其二者关系的最新研究进展作了较为全面的介绍和总结。

**关键词** DNA修复; DNA 损伤响应; SUMO化修饰

## 1 引言

DNA损伤可以由多种因素引起。为了维持基因组的稳定性, 机体必须形成精确可靠的机制来及时准确地修复各种DNA损伤。研究和解释DNA损伤修复的机制一直是生物学的研究热点, 随着分子生物学的发展, 对DNA损伤修复的研究已经从其最终的生物学效应层面转而深入到具体细致的分子层面。小的类泛素调节子SUMO(small ubiquitin-related modifier, SUMO)是一种与泛素(ubiquitin)具有一定结构相似性的蛋白, 参与了DNA修复、基因表达、转录调节、胞质/核物质运输、基因组染色体的完整性、蛋白质的稳定性、细胞周期、蛋白相互作用调节、细胞运动等一系列生物学过程。近年来越来越多的研究表明, 其在DNA损伤响应中起着重要的作用, 许多参与DNA损伤的关键蛋白都受到了SUMO化修饰。本文将从DNA损伤响应及DNA修复、SUMO化修饰系统及其二者的关系三个方面对SUMO化修饰在DNA损伤响应中的最新研究进展作较为全面的介绍。

## 2 DNA损伤响应与修复

### 2.1 DNA损伤响应

细胞的自身活动和外界的各种物理化学因素均可以引起DNA的损伤。DNA复制过程中dNTP的错误掺入, 机体代谢过程中产生的活性氧(ROS), 一些外界化学物理因素如烷基化物、碱基类似物、离子辐射(IR)、紫外线(UV)等都可以造成DNA损伤。为了维持基因组的稳定性, 使遗传信息准确传递, 机体必须有精确的机制来识别和修复这些损伤的DNA,

即DNA损伤响应(DNA damage response, DDR)<sup>[1-2]</sup>。

DNA损伤响应是一系列保护和修复自身DNA损伤的信号转导通路, 同时也是一系列信号级联放大通路, 各种DNA损伤修复因子被精确有序地招募到DNA损伤位点。当离子辐射、紫外线等造成DNA损伤时, 3-磷脂酰肌醇激酶样蛋白激酶(PIKKs)家族的成员如ATM、ATR和DNA-PK以及PARP[poly(ADP-ribose) polymerase]会被激活。ATM/ATR的下游磷酸化底物至今已发现约有700多种<sup>[3]</sup>, 包括H2AX、MDC1、RNF8、RNF168、BRCA1、53BP1等。在ATM/ATR的磷酸化底物中, H2AX的139位丝氨酸被ATM/ATR磷酸化而转变为 $\gamma$ H2AX, 进而募集MDC1、53BP1和BRCA1等其他修复蛋白到DNA损伤位点, 在DNA损伤早期起到了重要作用<sup>[4]</sup>。相比之下, DNA-PK的磷酸化底物比较少。PARP家族有16个成员, 但是只有PARP1和PARP2参与了DNA损伤响应, 它们能够被DNA单链断裂(SSBs)和双链断裂(DSBs)激活而募集其他DNA损伤修复因子<sup>[5]</sup>。DNA损伤响应级联通路是依赖多种翻译后修饰如磷酸化、泛素化、SUMO化、糖基化、乙酰化、甲基化等来实现的<sup>[2,6]</sup>, 通过级联通路从而将DNA损伤信号级联放大, 最终产生细胞周期阻滞、DNA修复或细胞恶性转化和凋亡等生物学效应(图1)。

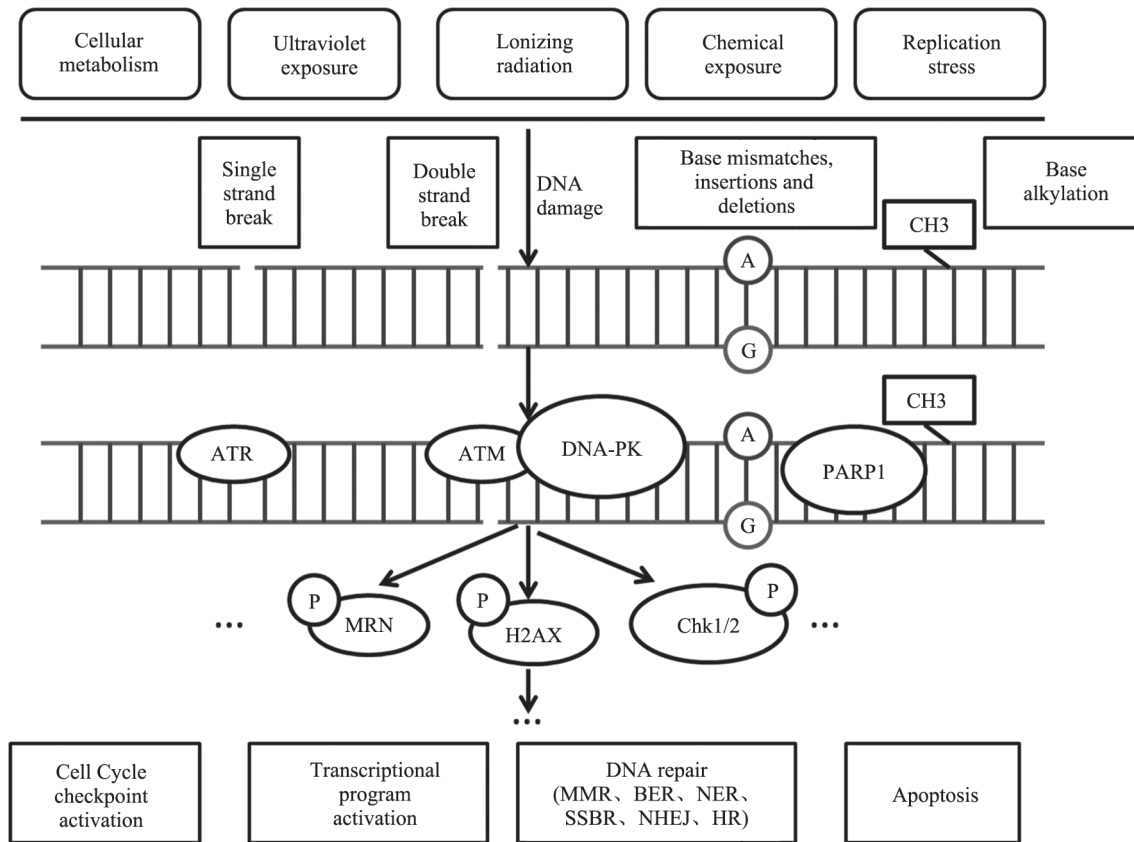
### 2.2 DNA损伤修复

碱基的错配和改变、嘧啶二聚体的形成、SSBs或者DSBs均会造成DNA损伤。其对应的修复方式

收稿日期: 2012-04-05 接受日期: 2012-07-16

国家自然科学基金(No.31171252)资助项目

\*通讯作者。Tel: 0451-86402691, E-mail: liyugene@hit.edu.cn



A: 腺嘌呤; G: 鸟嘌呤; P: 磷酸化; MMR: 错配修复; BER: 碱基切除修复; NER: 核苷酸剪切修复; SSBR: 单链断裂修复; NHEJ: 非同源末端连接; HR: 同源重组修复。

A: adenine; G: guanine; P: phosphorylation; MMR: mismatch repair; BER: base excision repair; NER: nucleotide excision repair; SSBR: single-strand break repair; NHEJ: nonhomologous end joining; HR: homologous recombination.

图1 DNA损伤响应信号网络简图(根据参考文献[2-6]改编)

Fig.1 Schematic of DNA damage response network(modified from references [2-6])

分别为错配修复(mismatch repair, MMR)、碱基切除修复(base excision repair, BER)、核苷酸切除修复(nucleotide excision repair, NER)、非同源末端连接(nonhomologous end joining, NHEJ)或同源重组修复(homologous recombination, HR)<sup>[1]</sup>。DNA修复由许多酶参与, 机体需要精确的机制募集这些DDR因子到DNA损伤位点, 激活它们并且选择最佳的修复方式使DNA得到有效地修复<sup>[2]</sup>。

由IR、ROS直接产生或者BER修复过程中间接产生的去嘌呤或去嘧啶位点(AP位点), 如8oxoG和3meA等异常碱基引起的单链损伤可以激活PARP家族成员PARP1和PARP2, 它们作为SSBs和DSBs损伤的感受器识别DNA损伤位点, 随后合成多聚ADP-核糖体(PAR)链, PAR链能够迅速地结合到DNA损伤位点。SSBs损伤可由BER和SSBR进行修复。在由BER修复间接产生的SSBs中, AP核酸内切酶1识

别并切除AP位点, 进而产生一个5'-脱氧核糖磷酸末端(5'-dRP), 随后DNA pol  $\beta$ 识别并填补该缺口, 招募DNA连接酶III-XRCC1复合物到该位点连接缺口, 最后5'-dRP被DNA pol  $\beta$ 或者PARP、PCNA和FEN1等移除。在直接产生的SSBs中, PARP1/2识别DNA断口并自我激活, 从而募集DNA连接酶III-XRCC1复合物并替换PARP1/2, 形成一个分子平台。XRCC1激活APE1或者PNK结合到5'或3'末端形成5'-磷酸末端或3'-OH末端。最后由DNA pol  $\beta$ 填补缺口, DNA连接酶连接。

DSBs是一种比较严重的DNA损伤, 目前认为至少有四种DNA损伤修复途径参与了DSBs修复, 分别为同源重组修复、非同源末端连接、可选的非同源末端连接(alternative-NHEJ, alt-NHEJ)和单链变性(single-strand annealing, SSA)。对于5-25 nt的断口, 通常由alt-NHEJ进行修复, 而更长的断口则由HR

和SSA进行修复。目前的研究显示,至少有四种可以独立检测到的DSBs感受器: Ku70/Ku80、PARP、MRN。Ku70/Ku80能够迅速结合到DSBs的末端,激活DNA-PK的催化亚基DNA-PKcs,起始NHEJ修复。DNA-PKcs结合到DNA末端之后,在其ABCDE(也称T2609)基序上发生自我磷酸化(也可被ATM磷酸化)而变得不稳定,从DNA末端上脱落,使DNA末端加工酶如ARTEMIS可以结合到DNA末端,随后招募XRCC4-Lig4,在刺激因子XLF的协助下将断口连接。HR过程中的一个重要过程就是DNA末端的切除,由ATM Mre11-CtIP起始, CtIP可以与BRCA1相互作用,促进DNA损伤位点处DNA切除。进一步的深入切除依赖Exo1或BLM/WRN-Dna2<sup>[7]</sup>。该过程主要发生在S期和G<sub>2</sub>期,这两个细胞周期下的姐妹染色单体可以用作HR修复。当DSBs末端被切除形成3'-ssDNA之后, RPA复合物结合到ssDNA上并稳定ssDNA。随后发生RAD51依赖的链的入侵,形成Holliday交叉(Holliday junction, HJ), 或者通过SDSA(synthesis-dependent strand annealing, SDSA)途径,完成HR修复过程<sup>[8-9]</sup>。

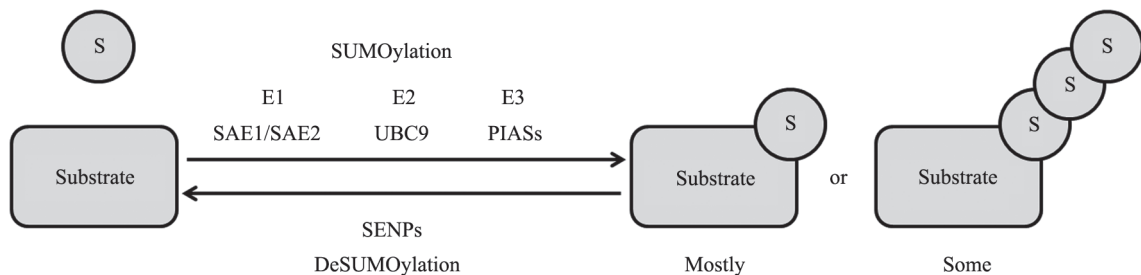
### 3 SUMO可逆修饰系统

SUMO是近年来发现的一种与泛素具有一定结构相似性的蛋白,其氨基酸序列与泛素具有18%的相似性。SUMO化修饰与甲基化、乙酰化、磷酸化、泛素化以及糖基化等同属于蛋白翻译后水平的调节。尽管SUMO与泛素具有类似的三级结构,但是与泛素化相比, SUMO化修饰具有更加多样的生物学功能。研究表明, SUMO参与了DNA修复、基因表达、转录调节、胞质/核物质运输、基因组染

色体的完整性、蛋白质的稳定性、细胞周期、蛋白相互作用调节、细胞运动等一系列生物学过程<sup>[10]</sup>。

SUMO蛋白家族广泛存在于各种真核生物中,人类的SUMO蛋白家族有四个成员,分别为SUMO-1、SUMO-2、SUMO-3和SUMO-4。成熟的SUMO-2和SUMO-3的一级结构具有97%的相似性,因此通常统称为SUMO-2/3。其中SUMO-1~SUMO-3在各种组织中均有表达,而SUMO-4则主要在肾脏、淋巴结和脾脏中表达。SUMO化修饰系统在所有的真核生物中具有进化上的保守性,其修饰过程有三种酶的参与,即激活酶E1(SAE1、SAE2)、结合酶E2(UBC9)和连接酶E3(PIASs)。大多数SUMO化修饰底物都具有一个保守的SUMO化修饰基序SIM(SUMO interacting motif),序列为 $\psi$ KXD/E(其中 $\psi$ 为一个大的疏水氨基酸残基, K为赖氨酸残基, X为任意氨基酸残基, D/E为天冬氨酸/谷氨酸)。但是,近年来也发现了一些非经典的SIM基序,不具有 $\psi$ KXD/E序列特点,如PCNA的164位赖氨酸<sup>[11]</sup>。质谱分析结果表明,绝大多数的核蛋白都是SUMO化修饰的底物<sup>[12]</sup>。

SUMO化修饰是一个动态的可逆过程, SUMO化修饰可以由一类酶逆转,即SUMO特异性蛋白酶,在人类中又称为SENPs(图2)。目前,已经发现SENPs家族的六个成员, SENP1~SENP3、SENP5~SENP7,其C末端都具有一个或两个高度保守的催化结构域<sup>[13]</sup>。根据其序列同源性、细胞定位以及底物特异性,可以将其分为三个亚家族。其中第一个亚家族由SENP1和SENP2组成,它们具有广泛的底物特异性。第二个亚家族由SENP3和SENP5组成,亚细胞定位于核仁,是SUMO-2/3的特异性蛋白酶。第三个亚家族由SENP6和SENP7组成<sup>[14]</sup>。



S: 小的类泛素调节子, SUMO。

S: small ubiquitin-related modifier, SUMO.

图2 哺乳动物细胞SUMO化可逆修饰示意图(根据参考文献[16]改编)

Fig.2 Schematic diagram of SUMO modification cycle in mammalian cells(modified from reference [16])



在正常情况下, SUMO-1主要与底物蛋白结合, 但是细胞内存在着大量游离的SUMO-2/3。当细胞处于应激状态时, 这些游离的SUMO-2/3会迅速地结合到一些大分子蛋白质如p53、c-jun、PML上, 对其进行SUMO化修饰<sup>[15]</sup>。SENP1对于小鼠的正常发育是非常重要的。另外的研究表明, SENP1可以通过抑制泛素化降解进而促进低氧诱导因子(HIF)  $\alpha$ 亚基的稳定性<sup>[16]</sup>。SENP3能够通过核仁磷酸蛋白1(NPM1/B23)的去SUMO化, 促进rRNA的加工成熟<sup>[17]</sup>。轻度氧化应激会使表达的SENP3迅速积累, 从核仁转移至核质, 抑制p53的转录活性, 进而延缓p53依赖的细胞衰老<sup>[18]</sup>。而轻度的氧化应激也会介导PML发生去SUMO化修饰, 促进细胞的增殖<sup>[19]</sup>。

## 4 SUMO修饰与DNA损伤修复

近年来, 大量的研究证明SUMO化修饰系统参与了包括双链断裂修复、同源重组修复和核苷酸剪切修复等多种DNA损伤修复过程。DNA损伤研究领域的权威杂志*DNA Repair*将其与组蛋白修饰在DNA损伤修复中的作用等评为DNA损伤研究领域的最新十大研究热点<sup>[20]</sup>。

### 4.1 SUMO化修饰与DNA损伤响应

SUMO化修饰系统的一些成员参与了DNA损伤响应, 有研究表明SUMO修饰系统中的E1激活酶SAE1是ATM/ATR的磷酸化底物, E2结合酶UBC9和E3连接酶PIAS1和PIAS4能够迅速结合到离子辐射诱导的双链断裂DNA损伤位点<sup>[21]</sup>, 与SUMO在DNA损伤位点的结合表现出相同的动力学行为。原因可能是DNA损伤导致ATM/ATR依赖性的SAE1的磷酸化激活, 进而促进了SUMO化修饰系统的启动。E2结合酶UBC9的表达缺失会直接影响DNA双链断裂损伤修复中的重要蛋白53BP1在DNA损伤位点的聚集, 但是对H2AX S139的磷酸化以及MDC1在DSBs处的聚集却没有影响。PIAS1能够促进BRCA1的SUMO-2/3修饰, PIAS4能够促进53BP1的SUMO1修饰, 并且对于53BP1结合到DSBs位点是必需的<sup>[22]</sup>, PIAS4表达沉默后降低RPAS4和S8的磷酸化水平。而53BP1表达沉默会损害SUMO-1在DNA损伤位点处的聚集, 但是SUMO-2/3却不受影响, BRCA1表达沉默却表现出相反的情况, 说明PIAS4是53BP1的上游分子。PIAS1和PIAS4表达沉默后, 细胞对离子辐射的敏感性显著提高。当细胞经IR、CPT以及HU

等基因毒性试剂处理后, SUMO-1和SUMO-2/3能够以PIAS4和PIAS1依赖性方式被募集到DSBs位点处, 与 $\gamma$ H2AX和BRCA1具有明显的共定位<sup>[23]</sup>。研究还发现, PIAS1和PIAS4对于由RNF8、RNF168以及BRCA1介导的DNA损伤位点处的泛素化修饰是必需的, 而当RNF8、RNF168以及BRCA1表达沉默后, SUMO-1和SUMO-2/3在DNA损伤位点处的聚集也会明显减少。因此, SUMO化修饰和泛素化修饰可以协同地调节各种修复蛋白被募集到DNA损伤位点。

### 4.2 SUMO化修饰与DNA修复

许多参与DNA损伤修复、损伤防御和细胞周期检验点的蛋白, 如XPC、RP70、PCNA、Rad52和BRCA1等蛋白都受到SUMO化修饰。UV辐射通常会引起丁烷嘧啶二聚体CPDs(cyclobutane pyrimidine dimers)和(6-4)嘧啶嘧啶加合物6-4PPs[pyrimidine-pyrimidine(6-4) adducts], 这种损伤由核苷酸剪切修复(NER)途径来进行修复。XPC是该途径中的一个重要蛋白, 能够识别UV诱导的DNA损伤。Wang等<sup>[23]</sup>证明UV照射能够诱导XPC的SUMO化修饰。p53能够在转录水平上调XPC和DDB2<sup>[24]</sup>, XPC的SUMO化修饰依赖p53和DDB2, 二者可能通过调节染色质结构和凝集状态<sup>[25]</sup>, 协同帮助XPC聚集到DNA损伤位点, 进而可以发生SUMO化修饰。有研究表明, UV同样可以诱导DDB2的泛素化, 并且DDB2能够与DDB1等形成复合物, 具有泛素E3连接酶活性<sup>[26]</sup>, 介导XPC的泛素化修饰。有假设认为, DDB2可能同样具有SUMO化E3连接酶活性<sup>[23]</sup>。另外, NER通路中的核心修复分子XPA对于XPC的SUMO化修饰也是必需的。UV可以诱导XPC发生轻微的泛素化降解, 但是当SUMO化结合酶UBC9表达沉默后, XPC会发生SUMO化修饰障碍, XPC能够明显被泛素化降解。考虑到泛素化和SUMO化能够竞争性地结合底物的赖氨酸残基, 因此UV可以诱导SUMO竞争性地结合到XPC的SUMO化修饰位点上, 阻止其发生泛素化降解, 维持其稳定性, 进而促进NER修复。

PCNA能够形成一个同源的环形三聚体包裹DNA, 在S期细胞的复制以及复制后修复中发挥着重要的功能。PCNA的SUMO化修饰位点是164位赖氨酸(K164)和127位赖氨酸(K127), 依赖SUMO化修饰连接酶UBC9, 受到细胞周期的调控。PCNA的SUMO化修饰在正常细胞和DNA损伤的细胞中都可以发生, 但是正常细胞中PCNA的SUMO化修饰的功

能仍不清楚<sup>[27]</sup>。Hoegel等<sup>[11]</sup>证明,当PCNA的SUMO化修饰位点K164或/和K127突变为精氨酸(R)后,细胞在核酸损伤药物MMS和UV辐射处理后存活能力显著下降。DNA损伤还可以诱导PCNA K63发生单泛素化或多泛素化修饰,促进错误倾向性或者有错修复。而DNA损伤诱导的PCNA的SUMO化修饰可以抑制其泛素化修饰,调节DNA损伤修复活性。研究推测PCNA的多种翻译后修饰可能调节了其发挥不同的功能,但是关于PCNA的SUMO化修饰在哺乳动物DNA损伤修复中的具体功能仍不很清楚<sup>[28]</sup>。

Hong等<sup>[29]</sup>证明在S期细胞中,SENP6与RPA70及PCNA有特异性的相互作用。CPT及离子辐射等造成DNA双链断裂损伤的因素可以诱导RPA70与SENP6解离而发生SUMO-2/3化修饰。研究人员还发现,只有结合在染色质上的RPA70蛋白才能发生SUMO化修饰。SUMO化的RPA70进而募集Rad51到DNA损伤位点,共同参与同源重组修复。RPA70的SUMO化修饰障碍会严重损害同源重组修复。RPA70的SUMO化修饰位点主要是K449、K577。将K449或K577分别突变为精氨酸后,RPA70的SUMO化修饰会有一定程度的降低,但是将二者同时突变时,RPA70的SUMO化修饰基本消失。当RPA70的SUMO化位点发生突变后,细胞经核酸损伤药物CPT处理后,存活能力显著下降。

综合各种研究证据可以得出比较一般的结论:当DNA受到损伤时,参与DNA损伤修复的蛋白会被诱导发生SUMO化修饰,发生SUMO化之后可能还会募集其他一些DNA损伤修复蛋白,从而共同参与DNA损伤修复。而SUMO化缺陷的细胞株其DNA损伤不能得到有效修复,从而使细胞的存活能力显著降低,这与DNA损伤修复蛋白的泛素化降解是相关的<sup>[24-29]</sup>。

## 5 展望

DNA损伤响应及其修复一直是生物学研究的热点问题,参与该生物学过程的蛋白多达数百种。这些蛋白分子通过磷酸化等蛋白翻译后修饰激活或者在DNA损伤位点募集。SUMO化修饰与磷酸化一样,在DNA损伤修复因子活化过程中起着重要作用。因此,寻找和研究DNA损伤响应通路中的其他更多的SUMO化修饰底物分子以及SUMO化特异性蛋白酶如何在DNA损伤前后调控SUMO化与非

SUMO化修饰的蛋白的平衡的分子机制都将具有十分重要的意义。

## 参考文献 (References)

- Lagerwerf S, Vrouwe MG, Overmeer RM, Fousteri MI, Mulenders LH. DNA damage response and transcription. *DNA Repair(Amst)* 2011; 10(7): 743-50.
- Ciccio A, Elledge SJ. The DNA damage response: Making it safe to play with knives. *Mol Cell* 2010; 40(2): 179-204.
- Matsuoka S, Ballif BA, Smogorzewska A, McDonald ER 3rd, Hurov KE, Luo J, *et al.* ATM and ATR substrate analysis reveals extensive protein networks responsive to DNA damage. *Science* 2007; 316(5828): 1160-6.
- Rogakou EP, Pilch DR, Orr AH, Ivanova VS, Bonner WM. DNA double-stranded breaks induce histone H2AX phosphorylation on serine 139. *J Biol Chem* 1998; 273(10): 5858-68.
- Schreiber V, Dantzer F, Ame JC, de Murcia G. Poly(ADP-ribose): Novel functions for an old molecule. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006; 7(7): 517-28.
- Harper JW, Elledge SJ. The DNA damage response: Ten years after. *Mol Cell* 2007; 28(5): 739-45.
- Tomimatsu N, Mukherjee B, Deland K, Kurimasa A, Bolderson E, Khanna KK, *et al.* Exo1 plays a major role in DNA end resection in humans and influences double-strand break repair and damage signaling decisions. *DNA Repair(Amst)* 2012; 11(4): 441-8.
- Barber LJ, Youds JL, Ward JD, McIlwraith MJ, O'Neil NJ, Petalcorin MI, *et al.* RTEL1 maintains genomic stability by suppressing homologous recombination. *Cell* 2008; 135(2): 261-71.
- McMahill MS, Sham CW, Bishop DK. Synthesis-dependent strand annealing in meiosis. *PLoS Biol* 2007; 5(11): e299.
- Dohmen RJ. SUMO protein modification. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1695(1/2/3): 113-31.
- Hoegel C, Pfander B, Moldovan GL, Pyrowolakis G, Jentsch S. RAD6-dependent DNA repair is linked to modification of PCNA by ubiquitin and SUMO. *Nature* 2002; 419(6903): 135-41.
- Panse VG, Hardeland U, Werner T, Kuster B, Hurt E. A proteome-wide approach identifies sumoylated substrate proteins in yeast. *J Biol Chem* 2004; 279 (40): 41346-51.
- Hay RT. SUMO: A history of modification. *Mol Cell* 2005; 18(1): 1-12.
- Yeh ET, Gong L, Kamitani T. Ubiquitin-like proteins: New wines in new bottles. *Gene* 2000; 248(1/2): 1-14.
- Best JL, Ganiatsas S, Agarwal S, Changou A, Salomoni P, Shiri-hai O, *et al.* SUMO-1 protease-1 regulates gene transcription through PML. *Mol Cell* 2002; 10(4): 843-55.
- Cheng J, Kang X, Zhang S, Yeh ET. SUMO-specific protease 1 is essential for stabilization of HIF1alpha during hypoxia. *Cell* 2007; 131(3): 584-95.
- Haindl M, Harasim T, Eick D, Muller S. The nucleolar SUMO-specific protease SENP3 reverses SUMO modification of nucleophosmin and is required for rRNA processing. *EMBO Rep* 2008; 9(3): 273-9.
- 孙祖俊, 易静, 王毓美. 轻度氧化应激下SENP3延缓p53介导的细胞衰老. *细胞生物学杂志(Sun Zujun, Yi Jing, Wang Yumei. SENP3 postpones cellular senescence of p53-mediated pathway under mild oxidative stress. Chinese Journal of Cell Biology)*

- 2009; 31(3): 379-83.
- 19 Han Y, Huang C, Sun X, Xiang B, Wang M, Yeh ET, *et al.* SENP3-mediated de-conjugation of SUMO2/3 from PML is correlated with accelerated cell proliferation under mild oxidative stress. *J Biol Chem* 2010; 285(17): 12906-15.
- 20 Zlatanou A, Stewart GS. A PIAS-ed view of DNA double strand break repair focuses on SUMO. *DNA Repair(Amst)* 2010; 9(5): 588-92.
- 21 Galanty Y, Belotserkovskaya R, Coates J, Polo S, Miller KM, Jackson SP. Mammalian SUMO E3-ligases PIAS1 and PIAS4 promote responses to DNA double-strand breaks. *Nature* 2009; 462(7275): 935-9.
- 22 Morris JR, Boutell C, Keppler M, Densham R, Weekes D, Alamsah A, *et al.* The SUMO modification pathway is involved in the BRCA1 response to genotoxic stress. *Nature* 2009; 462(7275): 886-90.
- 23 Wang QE, Zhu Q, Wani G, El-Mahdy MA, Li J, Wani AA. DNA repair factor XPC is modified by SUMO-1 and ubiquitin following UV irradiation. *Nucleic Acids Res* 2005; 33(13): 4023-34.
- 24 Wang QE, Zhu Q, Wani MA, Wani G, Chen J, Wani AA. Tumor suppressor p53 dependent recruitment of nucleotide excision repair factors XPC and TFIIH to DNA damage. *DNA Repair(Amst)* 2003; 2(5): 483-99.
- 25 Rubbi CP, Milner J. p53 is a chromatin accessibility factor for nucleotide excision repair of DNA damage. *EMBO J* 2003; 22(4): 975-86.
- 26 Sugawara K, Okuda Y, Saijo M, Nishi R, Matsuda N, Chu G, *et al.* UV-induced ubiquitylation of XPC protein mediated by UV-DDB-ubiquitin ligase complex. *Cell* 2005; 121(3): 387-400.
- 27 Matunis MJ. On the road to repair: PCNA encounters SUMO and ubiquitin modifications. *Mol Cell* 2002; 10(3): 441-2.
- 28 Watts FZ. Sumoylation of PCNA: Wrestling with recombination at stalled replication forks. *DNA Repair(Amst)* 2006; 5(3): 399-403.
- 29 Dou H, Huang C, Singh M, Carpenter PB, Yeh ET. Regulation of DNA repair through deSUMOylation and SUMOylation of replication protein A complex. *Mol Cell* 2010; 39(3): 333-45.

## DNA Damage Response and SUMO Modification

Jiang Huadong, Li Yu\*

(School of Life Science and Technology, Harbin Institute of Technology, Harbin 150001, China)

**Abstract** DNA damage can be produced widely in our body by physical and/or chemical factors. Therefore, in order to maintain the genomic integrity, DNA must be protected from DNA damage and repaired correctly by forming accurate mechanism if DNA damage happened. SUMOylation has multiple biological functions like other post-translation modification. Emerging evidence has showed that SUMOs play vital roles in DNA damage repair. This review focuses on the newly research about DNA damage, SUMOylation and the relationship between them and provides a complete introducing and summarization.

**Key words** DNA repair; DNA damage response; SUMOylation

Received: April 5, 2012 Accepted: July 16, 2012

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.31171252)

\*Corresponding author. Tel: 86-451-86402691, E-mail: liyugene@hit.edu.cn