

DSB修复过程中的组蛋白修饰作用

贾兆君 伍会健*

(大连理工大学生命科学与技术学院, 大连 116024)

摘要 DNA双链断裂(DNA doubled-strand breaks, DSBs)是目前已知DNA损伤中最为严重的一种,会造成遗传信息丢失,甚至细胞死亡。为了应对DSB损伤,生命体进化出DNA损伤应答(DNA-damage response, DDR)机制,进行损伤修复以防止错误遗传信息的传递。在这一过程中,作为染色质主要结构蛋白的组蛋白发生多种修饰,包括磷酸化、甲基化、乙酰化、泛素化等。这些组蛋白修饰促进DDR相关蛋白在DNA损伤处的招募,并改变染色质结构,以促进修复过程顺利进行。

关键词 DSB损伤; DNA修复; 组蛋白修饰

Histone Modifications in DNA Double-Strand Breaks Damage Repair

Jia Zhaojun, Wu Huijian*

(School of Life Science and Biotechnology, Dalian University of Technology, Dalian 116024, China)

Abstract DNA doubled-strand breaks (DSBs) which is the most serious species in DNA damage can lead to the loss of genetic message or even cell death. To resist DSB damage, the organism has developed a DNA-damage response (DDR) mechanism for DNA damage repair to avoid the transfer of inaccurate genetic message. In this process, histone which is the main structural protein of chromatin is regulated by multi-modifications, such as phosphorylation, methylation, acetylation, ubiquitination and so on. These modifications of histones promote the recruitment of DDR-related protein to the site of DNA damage in the process of DNA damage repair, and change chromatin structure to facilitate repair progress in DDR.

Key words DSB; DNA repair; histone modification

1 引言

DNA双链断裂(DNA doubled-strand breaks, DSBs)作为一种最为严重的DNA损伤,会造成遗传物质的丢失、基因重排,从而导致癌症或者细胞死亡。生物体为维持基因组稳定性与细胞活性进化出了DNA损伤应答(DNA-damage response, DDR)机制进行损伤检测、信号传导以及损伤修复。DSB修复途径主要有两种: (1)同源末端连接(homologous recombination,

HR), 即利用与DNA损伤处具有同源性的片段进行重组修复; (2)非同源末端连接(non-homologous end joining, NHEJ), 不依赖DNA同源性强行将两个DNA断裂端相连。DSB损伤多发生在G₀/G₁期和G₂期, 在这些阶段, 双链DNA包埋在染色质中, 因此对DNA损伤位点的识别和修复就变得十分困难。所以, 必须改变染色质结构, 使其呈现一种松散开放的构象以方便DDR相关蛋白的结合。在这个过程中, 组蛋白作为染色质的主要结构蛋白显得十分重要。

组蛋白分为H2A、H2B、H3和H4四种亚型, 可以发生磷酸化(phosphorylation)、乙酰化(acetylation)、甲基化(methylation)、泛素化(ubiquitination)和SUMO化(sumolation)等多种修饰。这些修饰不仅影响基因转录^[1-3], 也可以为DDR相关蛋白提供对接表面或者改变染色质折叠程度, 从而影响DSB损

收稿日期: 2013-01-09 接受日期: 2013-03-12

国家自然科学基金(批准号: 31271500)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0411-84706105, E-mail: wuhj@dlut.edu.cn

Received: January 9, 2013 Accepted: March 12, 2013

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31271500)

*Corresponding author. Tel: +86-411-84706105, E-mail: wuhj@dlut.edu.cn

网络出版时间: 2013-05-14 17:30

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20130514.1730.004.html>

伤检测和修复等过程的进行。当出现DSB损伤时, H2AX(一种组蛋白H2A变型)将被磷酸化, 继而募集其他信号因子, 放大损伤信号, 随后DNA修复因子(MDC1、RNF8、RNF168、53BP1、BRCA1)定位到损伤位点。随后, 染色质重塑复合物(如TIP50)催化组蛋白乙酰化, 引起染色体结构改变, 使修复因子与损伤DNA结合进行修复。待修复完成后, 经组蛋白去磷酸化移除修复因子, 重新折叠染色质, 重启转录或者复制过程, 从而维持细胞的正常增殖与组织功能。当修复无法进行的时候, 细胞则进入凋亡状态, 以避免错误遗传信息的扩增。在这个过程中, 还存在多种其他组蛋白修饰间的相互影响, 共同调节DSB修复过程(表1)。

2 DSB修复起始过程中的组蛋白修饰

DDR初期损伤检测因子(如MRN)会检测识别损伤位点, 促进 γ H2AX形成, 募集相关信号蛋白(如53BP1、Chk1、Chk2、BRCA1、NBS1等)传导损伤信号, 使细胞进入细胞周期阻滞状态并募集相关修复蛋白(如TIP60复合物、RPA、Ku70和Ku80等), 当无法进行修复时则进入细胞凋亡程序。参与这个过程的组蛋白修饰作用主要有磷酸化、甲基化和泛素化。

2.1 DSB修复起始过程中的组蛋白磷酸化

H2AX的磷酸化(即 γ H2AX)是DDR过程中非常重要的一种组蛋白修饰。H2AX是H2A的亚型, 约占H2A的10%。DSB损伤出现几分钟内就可以在损伤位点附近2 Mb的范围内检测到其磷酸化^[4], 因此, 通常将 γ H2AX作为DNA损伤位点的标记。

在生理条件下, H2AXY142被Williams-Beuren综合症转录因子(Williams-Beuren syndrome transcript factor, WSTF)磷酸化。但发生DSB后, 核酸外切酶MRN复合物(由Mre11、Rad50、Nbs1组成, 酵母中是MRX复合物, 包括Mre11、Rad50、Xrs2)结合到DSB末端, 募集磷酸肌醇-3-激酶相关蛋白激酶家族(phosphoinositide 3-kinase related protein kinase, PIKK)成员(ATM、ATR、DNA-PK)磷酸化H2AXS139(酵母中的S129)。其中, 经运动性失调毛细血管扩增突变子(ataxia telangiectasia mutated, ATM)通路进入HR修复途径, 经DNA蛋白依赖激酶(DNA-dependent protein kinase, DNA-PK)通路进入NHEJ修复途径^[5]。随后, γ H2AX招募并结合细胞损伤检测点介导子(mediator of DNA damage checkpoint 1, MDC1), Y142则会被听力相关基因(eyes absent, Eya)酪氨酸磷酸酶催化去磷酸化, 这个过程

表1 DDR过程中的组蛋白修饰

Table 1 Histone modifications in DNA damage response process

DDR步骤	组蛋白残基	修饰类型	修饰酶	募集因子或功能
DDR step	Histone residue	Type of modification	Enzyme	Recruitment or other functions
1. Signaling	H2AXS139	Phosphorylation	ATM/ATR, DNA-PK	MDC1
	H2AXY142	Dephosphorylation	EYA1	Avoid apoptosis
	H4K20	Methylation	Set8/Suv4-20	53BP1
	H3K79	Methylation	Dot1	53BP1
	H3K36	Methylation	DNA repair protein Metnase	Ku70, Ku80, DNA-PK
	H4K91	Mono-ubiquitination	BBAP	53BP1
	H2A/H2AX	Ubiquitination	RNF8/RNF168	BRCA1 complex, 53BP1
	H3K48	Ubiquitination	RNF8	53BP1
	H2AK119	Ubiquitination	Ring1b/Ring2	53BP1
	2. Opening	H4/H2A(X)	Acetylation	Tip60/yNuA4
H4K16		Acetylation	Mof	53BP1
H3K9		Acetylation	Gcn5, CBP/p300	BRG1
H3K14, H3K23		Acetylation	Gcn5	BRG1
H4K5, H4K12		Acetylation	Hat1	Chromatin assembly
H3K56		Acetylation	CBP/p300, Gcn5, yRtt109	Chromatin assembly
3. Restoring	H2AXS139	Dephosphorylation	hPP4C/yPph3, PP2A, PP6, Wip1	Signal the end of DNA repair
	H3K56	Deacetylation	Sin3/Rpd3, Sir2, Hst1/3/4	Signal the end of DNA repair
	H4S1	Phosphorylation	CK2	Chromatin stability
	H2BS14	Phosphorylation	Ste20	Chromatin stability
	H4K91	Acetylation	Hat1	Chromatin assembly
	H2AK119	Mono-ubiquitination	Ring1b/Ring2	Chromatin assembly

可以保证细胞优先对损伤区域进行修复,而不是直接进入细胞凋亡程序^[6]。MDC1- γ H2AX结合以后,MDC1被酪蛋白激酶2(casein kinase 2, CK2)磷酸化,募集更多的Nijmegen断裂综合征蛋白1(Nijmegen breakage syndrome protein 1, Nbs1)、ATM和p53结合蛋白1(p53 binding protein 1, 53BP1),从而放大损伤信号。ATM的募集增加以后,可以继续磷酸化附近的H2AX,在DSB周围形成一个大的 γ H2AX结构域,也称 γ H2AX位点(foci)。这个结构域可以维持染色质的稳定性,结合更多的修复因子到DNA断裂末端完成修复^[7](图1)。

γ H2AX本身并不影响染色质结构,但是对于信号因子和修复因子在断裂处的积累、固定和扩大信号是必需的。若H2AX不能被磷酸化,DDR相关蛋白将无法募集到损伤位点附近^[9]。

2.2 DSB修复起始过程中的组蛋白甲基化

正常细胞状态下,组蛋白H3K79和H4K20均可以被甲基化。但DSB导致染色质构象改变,H3K79me和H4K20me得以暴露出来,为信号诱导因子提供停泊位点^[9]。在芽殖酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)中,H3K79me对于将DNA修复蛋白Rad9(53BP1同源物)募集到染色质上是必需的,随后Rad9被ATM磷酸化,使检测点蛋白激酶Rad53(人类中的Chk2)依赖的细胞周期检测点得到激活,延迟细胞周期,从而避免错误遗传信息扩增,使细胞进入DNA修复过程^[11-12]。哺乳动物中双甲基化的H4K20me2可直接与53BP1结合,继而影响53BP1与 γ H2AX的结合^[13]。裂殖酵母

(*Schizosaccharomyces pombe*)中H4K20me也影响DSB处Crb2(53BP1同源物)的募集及与 γ H2AX结合^[14]。

H3K36me2可以促进早期DNA修复组件的结合,增强DSB修复。另外,过表达去甲基化酶阻止H3K36me2的形成,减少早期非同源末端连接修复组件(Ku70、Ku80和DNA-PK)与DSB的结合,从而削弱DSB修复能力。当K36突变为A36或者R36时,即该位点无法发生甲基化,也会产生同样的后果^[15]。H3K4me3也能参与DSB响应,若H3K4不能发生甲基化,细胞通过非同源末端连接进行DSB修复能力减弱^[16]。

2.3 DSB修复起始过程中的组蛋白泛素化

DSB信号级联放大以后,很多具有泛素连接酶活性的DNA修复因子,如泛素结合酶13(ubiquitin conjugating enzyme 13, UBC13)和环指泛素连接酶8(RING-finger ubiquitin ligase, RNF8)、RNF168会被募集到DNA损伤位点,进而催化组蛋白发生泛素化修饰,该修饰也会影响53BP1和乳腺癌易感基因1(breast cancer susceptibility gene 1, BRCA1)的募集。

ATM结合到MDC1后,催化MDC1磷酸化,继而募集RNF8-UBC13复合物,促进组蛋白H2A和H2AX的泛素化。RNF168可以结合到泛素化的组蛋白上,继续招募修复蛋白BRCA1-Abraxas-RAP80复合物以及53BP1,促进DSB修复的进行^[17](图1)。最新研究表明,RNF169可以通过识别RNF168催化的泛素化产物,结合到DSB区域,并与53BP1和BRCA1-RAP80竞争结合RNF168修饰的染色质,限制它们结

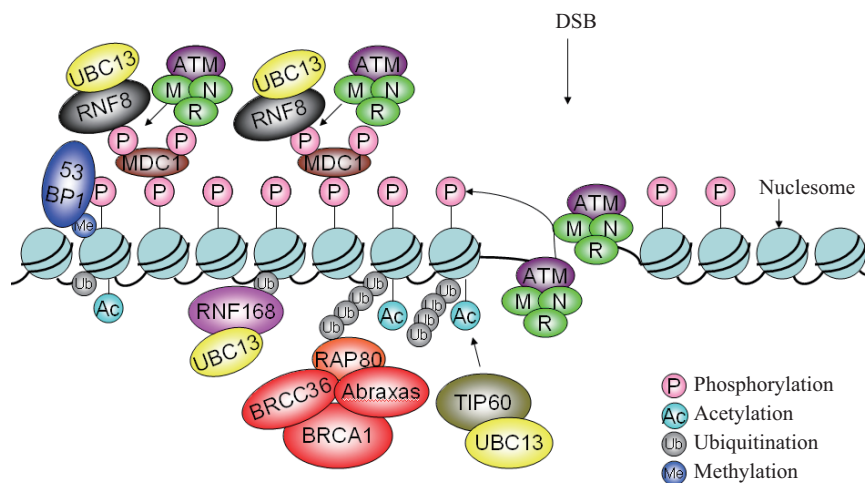


图1 DSB修复过程中组蛋白修饰与DDR相关蛋白的募集(根据文献[8]做适当修改)

Fig.1 Histone modification and recruitment of DDR related protein in DSB repair process(modified from reference [8])

合到DSB的数量, 刺激同源重组, 同时抑制非同源末端连接^[18]。此外, H3K48泛素化和蛋白降解对53BP1在DNA损伤位点的募集也具有深远影响^[19]。Galanty等^[20]发现, 缺乏泛素E3连接酶RNF4会削弱DSB位点的泛素化复合物(ubiquitin conjugates)的形成, 并导致组蛋白H2AX持续地被磷酸化。从而影响MDC1和复制蛋白A(replication protein A, RPA)的周转(turnover)。在ATM、ATR(ATM and Rad3-related)和 γ H2AX存在的条件下, 多梳蛋白复合物1(polycomb protein 1, BMI1)迅速结合到DSB损伤位点, 并募集RNF8诱导H2AK119泛素化, 促进同源重组修复^[21]。

组蛋白泛素化也影响其他组蛋白相关修饰的发生。芽殖酵母中, H2BK123泛素化可以增强H3K79的甲基化, 促进对Rad9的募集。而B淋巴瘤和BAL相关蛋白(B-lymphoma and BAL-associated protein, BBAP)E3泛素连接酶可以催化H4K91单泛素化, 降低H4K20甲基化, 减缓53BP1位点的形成^[22]。

3 DSB修复过程需要染色质结构的改变

修复因子在DSB处募集积累以后, 开始对断裂DNA进行修复。在此过程中, 需要染色质重塑复合物改变染色质结构, 将组蛋白移位, 使DNA暴露出来方便修复因子与DNA接触。在这一过程中, 组蛋白的乙酰化发挥重要作用。

TIP60复合物催化 γ H2AX乙酰化, 改变核小体稳定性。随后, TIP60与E2泛素结合酶UBC12协同调节 γ H2AXac的多聚泛素化, 移除断裂位点处的H2A(X)-H2B二聚体^[23]。在果蝇中, H2Av(一个 γ H2AX类似组蛋白变型)经DNA损伤诱导被磷酸化, 随后被TIP60乙酰化, 并将一个未经修饰的H2Av置换到DSB处^[24]。在酵母中, 染色质重塑复合物INO80直接与 γ H2AX相互作用, 促进DSB处磷酸化组蛋白移除, MRX复合物(哺乳动物中的MRN)得以结合到DSB处, 并把双链DNA转化为RPA覆盖的单链DNA, 促进损伤修复。但这种作用会受到 γ H2AX乙酰化的影响^[8,25]。

在酵母中, H2A和H4乙酰化促使H2AZ(另一种H2A变型)进入核小体, 将染色质转换为一种开放的构象, 这对后续组蛋白的乙酰化和泛素化以及BRCA1复合物的定位是必需的。同时, H2AZ通过核酸酶活性限制单链DNA的产生, 使得DSB修复蛋白Ku70/Ku80可以定位到DNA断裂处^[26]。因此, Xu

等^[26]认为, H2AZ可以改变其他组蛋白修饰, 调整染色质结构, 使染色质重建为DSB修复机制的有效底物。但也有人发现, H2AZ只是短暂储存在断裂处附近, 并不会在DSB修复过程中富集^[27]。在酿酒酵母中, 新合成的组蛋白H3K56上会发生短暂乙酰化, 使S期的DNA损伤后重新装配染色质, 这个过程对于DNA修复和重新获得细胞增殖能力十分重要^[28]。另外, Hat1也可以乙酰化自由的H4K5或H4K12, 并且H4K5/K12ac可能也参与了DNA损伤修复^[29]。H4K16的低乙酰化会造成小鼠对DNA损伤响应速度减慢, 而过表达组蛋白乙酰转移酶或者抑制去乙酰化酶作用的时候, 修复蛋白得以在DNA损伤位点募集, 并且可以改善细胞老化现象^[30]。

另一个染色质重塑复合物RSC在INO80之前出现在断裂处, 主要与MRN相互作用。RSC对于酵母Tel1/Mec1(哺乳动物的ATM/ATR)以及Rad9在断裂处的募集是必需的^[31], 这表明RSC是DSB早期的一个感受器。然而, RSC或者MRN是否第一个出现在断裂处还不清楚, 它们的募集是彼此依赖的^[32]。此外, 有人提出在哺乳动物细胞DSB修复的早期, 染色质重塑复合物介导DSB附近染色质的去凝缩, 依赖于H2AX的磷酸化。事实上, 染色质重塑复合物家族SWI/SNF可以高效地诱导 γ H2AX, 抑制它的催化核心亚基BRG1和Brm, 可以缓解H2AX的磷酸化和 γ H2AX位点形成^[33]。最近, Lee等^[34]发现, SWI/SNF可以通过乙酰化的H3结合到含 γ H2AX核小体。

4 DSB修复末期的组蛋白修饰作用

在DSB修复完成后, 细胞会清除与DNA损伤信号结合的标记物, 如 γ H2AX, 并将染色质结构恢复到初始状态, 解除检测点阻滞, 进入正常细胞周期。这个过程中出现的组蛋白修饰作用主要是去磷酸化, 并伴随有去乙酰化、磷酸化、泛素化等多种修饰。

4.1 DSB修复末期的组蛋白去磷酸化

为了传达修复过程已经完成的信号, 需要将 γ H2AX从修复的DSB周围清除。染色质重塑复合物SWR1可以用其他H2AZ异构体替代 γ H2AX, 使得 γ H2AX从DSB周围的染色质上移除。酵母中负责 γ H2AX去磷酸化的是HTP-C复合物, 需要注意的是, 酵母 γ H2AX覆盖DSB不超过50 Kb的区域, 但在最靠近断裂处1~2 Kb区域内其丰度却有所减少, 而INO80和MRX大多存在于该区域^[35]。因此, γ H2AX

可能被移出DSB邻近的染色质区域,然后在更远的染色质区域被去磷酸化^[7,9]。

除染色质重塑复合物的置换作用,去磷酸化是移除 γ H2AX的简单机制。在人体中,蛋白磷酸酶4C(protein phosphatase 4C, PP4C)可以直接在染色质上催化 γ H2AX的去磷酸化^[36]。而蛋白磷酸酶PP2A是否直接在染色质上催化 γ H2AX的去磷酸化仍不能确定。在丙型肝炎中,过度表达PP2A会造成组蛋白H4甲基化或乙酰化,以及H2AX磷酸化的减少,使DNA修复受到抑制^[37]。磷酸酶Wip1的表达受到DNA损伤的诱导,并结合到 γ H2AX位点附近的染色质上,在修复过程中调节 γ H2AX去磷酸化,恢复染色质结构使细胞从检测点阻滞中恢复^[38]。蛋白磷酸酶PP6催化 γ H2AX去磷酸化后,即可解除检测点阻滞^[39],表明 γ H2AX的去磷酸化影响检测点终止。

4.2 DSB修复末期的其他组蛋白修饰

修复完成后,很多组蛋白去乙酰化酶(Sin3/Rpd3、Sir2、Hst1、HDAC、Dac3)发挥作用,促进染色质重新凝缩,完成修复^[40]。酵母组蛋白乙酰转移酶Rtt109(人类的CBP/p300)可以催化H3K56乙酰化,促进DDR进行。而NAD依赖去乙酰化酶2/3(NAD-dependent protein deacetylase, Hst2/Hst3)催化H3K56ac去乙酰化,可以作为染色质重建完成的信号^[41]。事实上,组蛋白乙酰转移酶1(histone acetyltransferase 1, Hat1)通过与组蛋白分子伴侣反沉默功能1(anti-silencing function 1, Asf1)相互作用,影响DSB修复染色质的重装^[42]。除此之外,H3K14/K23ac也与染色质恢复有关^[43]。在这个过程中,这些去乙酰化酶的SUMO化修饰也影响染色体重塑^[44]。

酵母中组蛋白去乙酰化酶复合物Sin3/Rpd3-HDAC与CK2相互作用,增加H4S1磷酸化,而H4S1磷酸化抑制乙酰转移酶NuA4催化的邻近的赖氨酸残基乙酰化,即阻止新的H4乙酰化,并保持核小体的稳定性^[45]。在哺乳动物细胞中,组蛋白H2B的S14位在DNA损伤后可以发生磷酸化。但H2BS14磷酸化出现稍晚,并在修复位点以 γ H2AX依赖的方式富集,这对维持染色质在恢复过程中的稳定性十分重要^[46]。组蛋白分子伴侣,如染色质装配因子1(chromatin assembly factor 1, CAF1)、Asf1和去乙酰化酶复合物FACT,对于染色质重建是必需的。它们会募集到DNA损伤位点,并介导核小体的分解和重建,参与检测点恢复以及修复后的染色质恢复^[47-48]。

H2A单泛素化也参与染色质重塑,并可以作为损伤修复中染色质重建的标记物^[49]。此外,H4泛素化会破坏组蛋白八聚体结构影响染色质稳定性^[50]。

5 总结与展望

蛋白质翻译后修饰大多可以影响蛋白的稳定性和相应功能^[51-52],除前文提到的几种组蛋白修饰作用,组蛋白SUMO化修饰也调节DSB损伤修复过程^[53]。尽管DNA损伤修复动力学已经被广泛研究,但是不同修饰发生的准确顺序仍不明确,并且不同修饰间的相互影响、相互补充,它们之间的交叉效应也需要进行更为详细系统的研究,例如组蛋白泛素化、甲基化和SUMO化之间的互相调节,同时,它们在修复过程中发生的顺序,以及在修复的不同阶段的具体调节方式仍亟待研究。组蛋白修饰对于DNA损伤的识别、传导、修复和解除细胞周期停滞十分重要。这意味着这些修饰可能直接与肿瘤和免疫缺陷等疾病的发生密切相关。因此,研究DSB损伤过程中的组蛋白修饰发生的顺序,以及不同修饰间的交互作用,对我们理解多种恶性疾病发生的分子机理、寻找新的治疗靶点以及促进新的预防诊断治疗策略的发展具有重要意义。

参考文献 (References)

- 1 邢欣荣,刘宇博,程智远,伍会健.组蛋白修饰酶对基因转录的调控.生理科学进展(Xing Xinrong, Liu Yubo, Cheng Zhikui, Wu Huijian. Transcription regulation by histone-modifying enzymes. Progress in Physiology Science) 2008; 39(4): 314-8.
- 2 程智远,过倩萍,伍会健.组蛋白精氨酸甲基化修饰对基因转录的调控.生物化学与生物物理进展(Cheng Zhikui, Guo Qianping, Wu Huijian. Gene regulation by histone arginine modifications. Progress in Biochemistry and Biophysics) 2008; 35(11): 1225-30.
- 3 李淑晶,程智远,伍会健.SUMO在转录中的抑制作用.中国生物化学与分子生物学报(Li Shujing, Cheng Zhikui, Wuhuijian. Role of SUMO in transcriptional repression. Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology) 2007; 23(7): 525-30.
- 4 Redon CE, Nakamura AJ, Zhang YW, Ji JJ, Bonner WM, Kinders RJ, et al. Histone γ H2AX and poly (ADP-ribose) as clinical pharmacodynamic biomarkers. Clin Cancer Res 2010; 16(18): 4532-42.
- 5 Khanna KK, Jackson SP. DNA double-strand breaks: Signaling, repair and the cancer connection. Nat Genet 2001; 27(3): 247-54.
- 6 Cook PJ, Ju BG, Telese F, Wang X, Glass CK, Rosenfeld MG. Tyrosine dephosphorylation of H2AX modulates apoptosis and survival decisions. Nature 2009; 458(7238): 591-6.
- 7 Savic V, Yin B, Maas NL, Bredemeyer AL, Carpenter AC, Helmink BA, et al. Formation of dynamic γ -H2AX domains along broken DNA strands is distinctly regulated by ATM and MDC1

- and dependent upon H2AX densities in chromatin. *Mol Cell* 2009; 34(3): 298-310.
- 8 van Attikum H, Gasser SM. Crosstalk between histone modifications during the DNA damage response. *Trends Cell Biol* 2009; 19(5): 207-17.
 - 9 Celeste A, Petersen S, Romanienko PJ, Fernandez-Capetillo O, Chen HT, Sedelnikova OA, *et al.* Genomic instability in mice lacking histone H2AX. *Science* 2002; 296(5569): 922-7.
 - 10 Rossetto D, Truman AW, Kron SJ, Côté J. Epigenetic modifications in double-strand break DNA damage signaling and repair. *Clin Cancer Res* 2010; 16(18): 4543-52.
 - 11 Nnakwe CC, Altaf M, Côté J, Kron SJ. Dissection of Rad9 BRCT domain function in the mitotic checkpoint response to telomere uncapping. *DNA Repair* 2009; 8(12): 1452-61.
 - 12 Toh G, O'Shaughnessy AM, Jimeno S, Dobbie IM, Grenon M, Maffini S, *et al.* Histone H2A phosphorylation and H3 methylation are required for a novel Rad9 DSB repair function following checkpoint activation. *DNA Repair* 2006; 5(6): 693-703.
 - 13 Botuyan MV, Lee J, Ward IM, Kim JE, Thompson JR, Chen J, *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): 1361-73.
 - 14 Sanders SL, Portoso M, Mata J, Bähler J, Allshire RC, Kouzarides T. Methylation of histone H4 lysine 20 controls recruitment of Crb2 to sites of DNA damage. *Cell* 2004; 119(5): 603-14.
 - 15 Fnu S, Williamson EA, de Haro LP, Brenneman M, Wray J, Shaheen M, *et al.* Methylation of histone H3 lysine 36 enhances DNA repair by nonhomologous end-joining. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(2): 540-5.
 - 16 Faucher D, Wellinger RJ. Methylated H3K4, a transcription-associated histone modification, is involved in the DNA damage response pathway. *PLoS Genet* 2010; 6(8): e1001082.
 - 17 Marteiijn JA, Bekker-Jensen S, Mailand N, Lans H, Schwertman P, Gourdin AM, *et al.* Nucleotide excision repair-induced H2A ubiquitination is dependent on MDC1 and RNF8 and reveals a universal DNA damage response. *J Cell Biol* 2009; 186(6): 835-47.
 - 18 Poulsen M, Lukas C, Lukas J, Bekker-Jensen S, Mailand N. Human RNF169 is a negative regulator of the ubiquitin-dependent response to DNA double-strand breaks. *J Cell Biol* 2012; 197(2): 189-99.
 - 19 Mallette FA, Richard S. K48-linked ubiquitination and protein degradation regulate 53BP1 recruitment at DNA damage sites. *Cell Res* 2012; 22(8): 1221-3.
 - 20 Galanty Y, Belotserkovskaya R, Coates J, Jackson SP. RNF4, a SUMO-targeted ubiquitin E3 ligase, promotes DNA double-strand break repair. *Genes Dev* 2012; 26(11): 1179-95.
 - 21 Ginjala V, Nacerddine K, Kulkarni A, Oza J, Hill SJ, Yao M, *et al.* BMI1 is recruited to DNA breaks and contributes to DNA damage-induced H2A ubiquitination and repair. *Mol Cell Biol* 2011; 31(10): 1972-82.
 - 22 Yan Q, Dutt S, Xu R, Graves K, Juszczynski P, Manis JP, *et al.* BBAP monoubiquitylates histone H4 at lysine 91 and selectively modulates the DNA damage response. *Mol Cell* 2009; 36(1): 110-20.
 - 23 Ikura T, Tashiro S, Kakino A, Shima H, Jacob N, Amunugama R, *et al.* DNA damage-dependent acetylation and ubiquitination of H2AX enhances chromatin dynamics. *Mol Cell Biol* 2007; 27(20): 7028-40.
 - 24 Kusch T, Florens L, MacDonald WH, Swanson SK, Glaser RL, Yates JR 3rd, *et al.* Acetylation by Tip60 is required for selective histone variant exchange at DNA lesions. *Science* 2004; 306(5704): 2084-7.
 - 25 van Attikum H, Fritsch O, Hohn B, Gasser SM. Recruitment of the INO80 complex by H2A phosphorylation links ATP-dependent chromatin remodeling with DNA double-strand break repair. *Cell* 2004; 119(6): 777-88.
 - 26 Altaf M, Auger A, Monnet-Saksouk J, Brodeur J, Piquet S, Cramet M, *et al.* NuA4-dependent acetylation of nucleosomal histones H4 and H2A directly stimulates incorporation of H2A. Z by the SWR1 complex. *J Biol Chem* 2010; 285(21): 15966-77.
 - 27 Kalocsay M, Hiller NJ, Jentsch S. Chromosome-wide Rad51 spreading and SUMO-H2A. Z-dependent chromosome fixation in response to a persistent DNA double-strand break. *Mol Cell* 2009; 33(3): 335-43.
 - 28 Costelloe T, Lowndes NF. Chromatin assembly and signalling the end of DNA repair requires acetylation of histone H3 on lysine 56. *Genome Stability and Human Diseases. Subcell Biochem.* Berlin: Springer Netherlands 2010, 43-54.
 - 29 Verreault A, Kaufman PD, Kobayashi R, Stillman B. Nucleosomal DNA regulates the core-histone-binding subunit of the human Hat1 acetyltransferase. *Curr Biol* 1998; 8(2): 96-108.
 - 30 Krishnan V, Chow MZY, Wang Z, Zhang L, Liu B, Liu X, *et al.* Histone H4 lysine 16 hypoacetylation is associated with defective DNA repair and premature senescence in Zmpste24-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(30): 12325-30.
 - 31 Liang B, Qiu J, Ratnakumar K, Laurent BC. RSC functions as an early double-strand break sensor in the cell's response to DNA damage. *Curr Biol* 2007; 17(16): 1432-7.
 - 32 Shim EY, Hong SJ, Oum JH, Yanez Y, Zhang Y, Lee SE. RSC mobilizes nucleosomes to improve accessibility of repair machinery to the damaged chromatin. *Mol Cell Biol* 2007; 27(5): 1602-13.
 - 33 Park JH, Park EJ, Lee HS, Kim SJ, Hur SK, Imbalzano AN, *et al.* Mammalian SWI/SNF complexes facilitate DNA double-strand break repair by promoting γ -H2AX induction. *EMBO J* 2006; 25(17): 3986-97.
 - 34 Lee HS, Park JH, Kim SJ, Kwon SJ, Kwon J. A cooperative activation loop among SWI/SNF, γ -H2AX and H3 acetylation for DNA double-strand break repair. *EMBO J* 2010; 29(8): 1434-45.
 - 35 Shroff R, Arbel-Eden A, Pilch D, Ira G, Bonner WM, Petrini JH, *et al.* Distribution and dynamics of chromatin modification induced by a defined DNA double-strand break. *Curr Biol* 2004; 14(19): 1703-11.
 - 36 Nakada S, Chen GI, Gingras AC, Durocher D. PP4 is a γ H2AX phosphatase required for recovery from the DNA damage checkpoint. *EMBO Rep* 2008; 9(10): 1019-26.
 - 37 Duong FH, Christen V, Lin S, Heim MH. Hepatitis C virus-induced up-regulation of protein phosphatase 2A inhibits histone modification and DNA damage repair. *Hepatology* 2010; 51(3): 741-51.
 - 38 Macûrek L, Lindqvist A, Voets O, Kool J, Vos HR, Medema RH. Wip1 phosphatase is associated with chromatin and dephosphorylates γ H2AX to promote checkpoint inhibition. *Oncogene* 2010; 29(15): 2281-91.
 - 39 Jazayeri A, McAnish AD, Jackson SP. *Saccharomyces cerevisiae*

- Sin3p facilitates DNA double-strand break repair. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(6): 1644-9.
- 40 Bhaskara S, Chyla BJ, Amann JM, Knutson SK, Cortez D, Sun ZW, *et al.* Deletion of histone deacetylase 3 reveals critical roles in S phase progression and DNA damage control. *Mol Cell* 2008; 30(1): 61-72.
- 41 Maas NL, Miller KM, DeFazio LG, Toczyski DP. Cell cycle and checkpoint regulation of histone H3 K56 acetylation by Hst3 and Hst4. *Mol Cell* 2006; 23(1): 109-19.
- 42 Qin S, Parthun MR. Histone H3 and the histone acetyltransferase Hat1p contribute to DNA double-strand break repair. *Mol Cell Biol* 2002; 22(23): 8353-65.
- 43 Barman HK, Takami Y, Ono T, Nishijima H, Sanematsu F, Shibahara K, *et al.* Histone acetyltransferase 1 is dispensable for replication-coupled chromatin assembly but contributes to recover DNA damages created following replication blockage in vertebrate cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 345(4): 1547-57.
- 44 洪永德, 罗福文, 伍会健. SUMO与乳腺癌. *现代生物医学进展* (Hong Yongde, Luo Fuwen, Wu Huijian. SUMO and breast cancer. *Progress in Modern Biomedicine*) 2009; 9(20): 3976-9.
- 45 Cheung WL, Turner FB, Krishnamoorthy T, Wolner B, Ahn SH, Foley M, *et al.* Phosphorylation of histone H4 serine 1 during DNA damage requires casein kinase II in *S. cerevisiae*. *Curr Biol* 2005; 15(7): 656-60.
- 46 Fernandez-Capetillo O, Allis CD, Nussenzweig A. Phosphorylation of histone H2B at DNA double-strand breaks. *J Exp Med* 2004; 199(12): 1671-7.
- 47 Kim JA, Haber JE. Chromatin assembly factors Asf1 and CAF-1 have overlapping roles in deactivating the DNA damage checkpoint when DNA repair is complete. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(4): 1151-6.
- 48 Ransom M, Dennehey BK, Tyler JK. Chaperoning histones during DNA replication and repair. *Cell* 2010; 140(2): 183-95.
- 49 Zhu Q, Wani G, Arab HH, El-Mahdy MA, Ray A, Wani AA. Chromatin restoration following nucleotide excision repair involves the incorporation of ubiquitinated H2A at damaged genomic sites. *DNA Rep* 2009; 8(2): 262-73.
- 50 Ye J, Ai X, Eugeni EE, Zhang L, Carpenter LR, Jelinek MA, *et al.* Histone H4 lysine 91 acetylation: A core domain modification associated with chromatin assembly. *Mol Cell* 2005; 18(1): 123-30.
- 51 杨春华, 刘英, 伍会健. β -Trecp与肿瘤关系的研究. *中国细胞生物学学报* (Yang Chunhua, Liu Ying, Wu Huijian. Relationships between β -Trecp and tumors. *Chinese Journal of Cell Biology*) 2011; 33(7): 796-801.
- 52 潘洪明, 赵峰, 伍会健. 泛素化和SUMO化对DEC1的拮抗调控作用. *中国细胞生物学学报* (Pan Hongming, Zhao Feng, Wu Huijian. The antagonism regulation of ubiquitination and SUMOylation for DEC1. *Chinese Journal of Cell Biology*) 2012; 34(5): 506-10.
- 53 毕海连, 洪永德, 伍会健. SUMO化修饰与DNA损伤修复. *生理科学进展* (Bi Hailian, Hong Yongde, Wu Huijian. SUMOylation and DNA damage repair. *Progress in Physiological Sciences*) 2011; 42(2): 141-4.