

# 细胞DNA损伤检控系统在维持端粒稳定中的功能

李程 姚路明 欧阳高亮\* 鲍仕登

(厦门大学生命科学学院, 细胞生物学与肿瘤细胞工程教育部重点实验室, 厦门361005)

**摘要** 真核生物的DNA损伤检控系统是维持细胞基因组稳定的一个重要机制, 该系统能检测细胞在生命活动过程中出现的DNA损伤并引发细胞周期阻滞, 对DNA损伤进行修复, 以维持细胞遗传的稳定性。端粒是位于真核细胞染色体末端由重复DNA序列和蛋白质组成的复合物, 具有保护染色体、介导染色体复制、引导减数分裂时的同源染色体配对和调节细胞衰老等作用。虽然端粒与DNA双链断裂都具有作为线性染色体末端的共同特点, 但正常端粒并不像DNA双链断裂那样激活DNA损伤检控系统。另一方面, 端粒又与DNA损伤相似, 因为多种DNA损伤检控蛋白在端粒长度稳定中起重要作用。因此DNA损伤检控系统既参与了维持正常端粒的完整性, 又可对端粒损伤作出应答。现就DNA损伤检控系统在维持端粒稳定中的作用及其对功能缺陷端粒的应答作一简要综述。

**关键词** DNA损伤检控点; 端粒; 端粒酶; 基因组稳定性

## 1 DNA损伤检控系统

细胞周期进程中很重要的一步是将遗传信息正确传递给子代细胞, 遗传信息的精确传递主要依靠DNA的高保真复制、精确分离以及把染色体平均分配给子代细胞。除此之外, 细胞还必须对多种原发性的DNA损伤(如体内未及时清除的超氧自由基造成的DNA损伤)和诱发性的DNA损伤(UV、电离辐射以及化学毒物引起的DNA损伤)作出应答。为了保持遗传信息传递的高稳定性, 细胞进化出一系列复杂的信号转导网络, 如DNA损伤检控点(DNA damage checkpoint)等检控系统。如果DNA受到损伤, DNA损伤检控系统就可以在损伤处激活并将DNA损伤信号通过多种级联反应传递给下游的效应分子, 从而阻滞细胞周期运行并对DNA损伤进行修复; 如DNA损伤过大, 则启动细胞凋亡机制将受损细胞清除, 以维持细胞遗传的稳定性。

DNA损伤检控点通路是一个主要由感受器、转导器和效应器三部分组成的信号转导系统, 这些因子在进化上相对保守, 目前已在多种真核生物中发现这些检控蛋白的类似物(表1)<sup>[1-5]</sup>。目前已经确定了一些激活DNA损伤检控通路必不可少的感受器因子, 这些因子都是可以与DNA相互作用的进化上较为保守的蛋白质。在裂殖酵母中, 检控蛋白Rad9、Hus1和Rad1构成与增殖细胞核抗原(PCNA)类似的滑动夹型蛋白, 即9-1-1复合物。9-1-1复合物可以在DNA上滑动并持续对基因组扫描以检测DNA损

伤(图1)。构成感受器的另一检控蛋白是Rad17, 哺乳动物Rad17能替代RFC1与其他4个RFC亚基(RFC2-5)形成类RFC(复制因子C)复合物的结构。Rad17在9-1-1复合物的上游发挥作用, 正如RFC将PCNA定位于DNA上那样, Rad17可介导9-1-1复合物定位于DNA。作为DNA损伤早期反应的另一部分, 磷脂酰肌醇3-激酶超家族(PI-3K)的两个重要成员Tell/ATM和Rad3/ATR被激活并被征集于DNA损伤位点。这些DNA损伤检控蛋白是DNA损伤信号的感受器和初级传递者, 当DNA损伤发生时, ATM、ATR被激活并使多种DNA损伤检控蛋白磷酸化从而启动一系列信号传递通路。信号转导激酶Cds1/hChk2和Chk1/hChk1可以根据损伤感受器因子的不同状态来调节细胞周期进程。当DNA损伤发生时, Cds1/hChk2和Chk1介导的Cdc25磷酸化使Cdc25失去了对Cdks的去磷酸化作用, 随后与14-3-3复合物的结合则进一步导致Cdc25在细胞质内的滞留<sup>[6,7]</sup>, 从而导致细胞周期阻滞。除了Cdc25依赖的细胞周期停滞, 哺乳动物细胞还可以通过活化p53来诱发G<sub>1</sub>期阻滞<sup>[8]</sup>。p53是一种序列特异性转录调节因子, 可诱导一系列与细胞周期和

收稿日期: 2005-09-19 接受日期: 2005-12-26

国家自然科学基金(No.30370307, No.30400239, No.30570935)和厦门大学新世纪优秀人才支持计划资助

\* 通讯作者。Tel: 0592-2186091, Fax: 0592-2188101, E-mail: oygdz@yahoo.com.cn

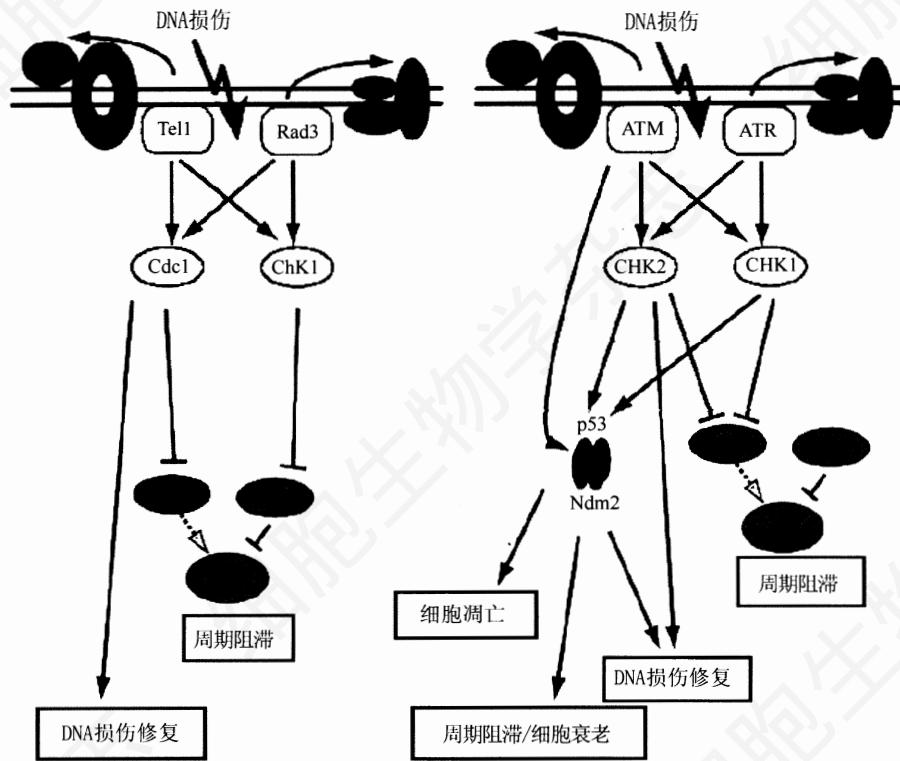


图1 裂殖酵母与哺乳动物细胞DNA损伤应答反应(DNA damage response, DDR)的主要信号通路<sup>[2]</sup>

表1 不同真核生物细胞中DNA损伤检控点蛋白类似物<sup>[1,3]</sup>

蛋白激酶类别	芽殖酵母( <i>S.cerevisiae</i> )	裂殖酵母( <i>S.pombe</i> )	人类(human)
PI-3K类激酶	Mec1、Ddc2	Rad3、Rad26	ATR、ATRIP
	Tel1	Tel1	ATM
9-1-1复合物	Ddc1	Rad9	Rad9
	Rad17	Rad1	Rad1
	Mec3	Hus1	Hus1
信号修饰因子(MRX复合物)	Mre11-Rad50-Xrs2	Rad32-Rad50-NBS1	Mre11-Rad50-NBS1
类RFC复合物	Rad24	Rad17	Rad17
效应激酶	Chk1	Chk1	Chk1
	Cds1	Rad53	Chk2

细胞凋亡相关的基因的表达。环指泛素连接酶Mdm2介导的p53泛素化作用对于蛋白酶体依赖的p53降解是必不可少的。当DNA损伤存在的情况下，p53的降解通过两种机制进行调节，一种是通过依赖ATM/Chk2的机制调节Mdm2与p53结合，另一种是调节泛素连接酶Mdm2的功能<sup>[9]</sup>。ATM可使p53的Ser15磷酸化从而影响其与Mdm2的结合。除此之外ATM通过磷酸化作用活化Chk2，活化的Chk2进一步又可使p53的Ser20磷酸化，从而影响Mdm2与p53结合。DNA损伤检控系统对DNA损伤的反应除了可引起细胞周期停滞和细胞凋亡以外，还应包括对DNA损伤修复的调控。大多数DNA修复通路是组成性活化的，但研究发现在DNA损伤

检控系统和DNA损伤修复系统之间存在着一定程度的调控联系。例如：参与核酸切除修复的p48转录水平可被p53上调；在研究Nijmegen breakage综合征基因NBS的过程中，人们发现NBS1可以与hMre11和hRad50形成MRX复合物，该复合物在DNA双链断裂修复、非同源末端融合以及同源重组中发挥作用。ATM可以磷酸化NBS1从而使其与hMre11/hRad50形成的复合体具有功能，研究还发现ATM和NBS1/Mre11/Rad50复合物与乳腺癌易感蛋白Brca1中都存在于一个大的蛋白质复合体BASC中。与NBS1类似，Brca1是ATM介导的磷酸化作用底物，在DNA双链断裂修复中发挥重要作用<sup>[10]</sup>。

因此，DNA损伤可激活一系列的信号转导系

统, 从而引发细胞周期停滞、DNA 损伤修复或细胞凋亡。

## 2 端粒和端粒酶

### 2.1 端粒

端粒是真核细胞中一种非常保守的结构, 典型的端粒 DNA 序列位于染色体末端, 由串连重复的 DNA 和端粒结合蛋白组成。不同物种端粒 DNA 的重复序列不同, 但长度一般为 5~8 bp。酵母、四膜虫和人类等生物的端粒 3' 末端都是富含 G 的单链环。每条链的 3' 端突出 12~16 个碱基的单链 DNA (single-strand DNA, ssDNA)。端粒通过自身回折形成独特的 T 环结构, 回折的端粒单链挤进端粒双链之中, 使一条链被替换出来而形成另一个较小的 D 环。端粒能维持稳定的帽子结构很大原因在于其上面有端粒结合蛋白。已经确认的端粒结合蛋白包括哺乳动物细胞中的 TRF1、TRF2、Tankyrase 和 hRap 以及裂殖酵母中的 Rap1、Sir2、Sir3、Sir4、Rif1 和 Yku70/Yku80 等, 另外目前认为 DNA 复制系统如复制蛋白 RPA 也应包括在内。端粒结合蛋白可以识别端粒的特殊结构并发挥保护作用, 对端粒酶与染色体末端结合具有正负调节作用。TRF1 和 TRF2 为人类的端粒重复序列结合因子 (telomeric repeat-binding factor, TRF), 能够专一性地以二聚体的活性形式与双链 TTAGGG 重复序列结合, 参与端粒的组成。这两种蛋白质的基本作用是稳定端粒复合物并参与形成 T 环, 是端粒长度的负调控因子。端粒末端保护蛋白 (protection of telomere, Pot1) 在哺乳动物和裂殖酵母细胞中特异性地结合于端粒的 ssDNA 末端, 芽殖酵母中的 Cdc13 特异性地结合 ssDNA。端粒序列中不含功能基因, 但其高度保守的结构决定了其具有特殊的生物学功能。端粒末端独有的帽状结构可以避免其末端降解或与其他 DNA 分子融合, 并防止染色体重组。

### 2.2 端粒酶

端粒酶是一种核酸蛋白复合体酶, 能以自身 RNA 为模板逆转录合成端粒重复序列从而解决细胞由于复制造成的端粒缩短的问题, 从而使细胞永生成为可能。在多数人体正常体细胞中端粒酶无活性或活性极低, 通常只有在分裂旺盛的细胞如胚胎细胞、生殖细胞和造血细胞中可检测到端粒酶活性, 另外在 85% 以上的恶性肿瘤细胞中也可以检测到高活性的端粒酶。

## 3 DNA 损伤检控系统与端粒的功能性联系

### 3.1 DNA 损伤检控蛋白参与维持端粒结构的稳

定

正常端粒容易引发 DNA 损伤应答反应 (DNA damage response, DDR) 是在其复制阶段, 当复制叉达到染色体末端时就如同复制叉达到一个 DNA 断裂处<sup>[11]</sup>。目前已经发现多种 DNA 损伤检控蛋白参与维持端粒结构稳定, 其中 PI-3K 类检控蛋白起着关键性的作用。Tel1/ATM 和 Rad3/ATR 的失活可导致端粒结构稳定性降低, 使端粒缩短<sup>[12,13]</sup>。酵母 PI-3K 类检控蛋白单基因突变可导致端粒迅速缩短然后稳定在一个新的长度, 而 PI-3K 类检控蛋白全部失活则将使依赖端粒酶的稳定机制彻底崩溃, 端粒会持续地剧烈缩短并失去延长的能力<sup>[14]</sup>。最近发现在芽殖酵母中 Tel1 和 Mec1 选择性地与端粒结合 (Mec1 在 S 期与端粒结合, Tel1 则在 S 期以外的细胞周期时相与端粒结合), 其中 Mec1 的激酶活性介导该结合过程<sup>[15]</sup>; 如果 Tel1 缺失, Mec1 则在细胞周期的全部过程都与端粒结合。这些研究表明 PI-3K 类检控蛋白在维持端粒稳定中发挥重要作用, 其激活对于端粒正常的动态平衡是必需的, 并且其激活的机制很可能与其在 DDR 中的类似; 同时这两种激酶分别在两条不同的信号通路中发挥作用以维持端粒稳定, 二者在一定程度上可以互补。

DNA 损伤检控系统中其他的上游组分对端粒的长度也有调节作用。在芽殖酵母中, MRX 复合物中任何一种蛋白质的缺失都可以使端粒缩短至某一长度, 并且 Rad50-Mec1<sup>-</sup> 会造成与 Tel1<sup>-</sup> 类似的端粒剧烈缩短。依照 Tel1 和 MRX 复合物在 DNA 损伤检控中相互作用的方式, 二者可能也是以类似的方式来维持端粒稳定。在裂殖酵母中, Rad3 或 Rad26 的失活也可造成类似的端粒缩短<sup>[14]</sup>, Tel1 和 MRX 复合物的突变对端粒长度的影响不大<sup>[16]</sup>, 但任何一种突变再偶联 Rad3 失活都会导致依赖端粒酶的端粒维持机制的彻底崩溃<sup>[17]</sup>, Tel1-Rad26<sup>-</sup> 裂殖酵母中也可观察到这种表型<sup>[14]</sup>。在人类淋巴母细胞中应用 siRNA 技术干涉 NBS1 的表达可造成大量的端粒末端融合<sup>[18]</sup>。线虫中 Mrt2<sup>-</sup> 个体 (Mrt2 类似于 hRad1, 参与形成 9-1-1 复合物) 表现出端粒的进行性缩短并丧失对细菌的免疫力。已有研究显示 9-1-1 复合物和 Rad17 均参与调控端粒长度并且在体内与端粒相结合<sup>[14]</sup>。我们的初步研究也发现, 应用 RNAi 技术将 Rad17 基因沉默可导致端粒迅速变短。但这些检控蛋白是如何影响端粒长度目前还不清楚, 一种可能是通过 PI-3K 类检控蛋白特定位点的磷酸化来参与维持端粒稳定, 另一种可能是这些因子可以改变端粒处的染色质结构或促进端粒滞后链复制中间体 (lagging-strand DNA replication intermediate) 的成熟。

由上可以推测, Tel1/ATM 和 Rad3/ATR 等检控蛋白能对端粒处出现的某种特定 DNA 结构作出应答。Tel1 和 MRX 复合物共同对 DNA 双链断裂(DNA double-strand breaks, DSB)发挥作用是在 S 期, 而在 S 期端粒正进行复制, 其特殊的空间构型必定会发生暂时性的改变, 这也就为被 PI-3K 类检控蛋白识别提供了机会。端粒复制的前导链和滞后链可以分别产生一个平端的和带 3' 突出的双链 DNA<sup>[19]</sup>。带有 3' 突出的复制产物可以直接作为端粒酶作用的底物, 而钝性末端复制产物可能需要通过一系列的复杂过程来产生 3' 突出, 3' 突出对于 Cdc13 等端粒末端单链 DNA 结合蛋白的结合是必需的。Diede 等<sup>[20]</sup>的研究表明 MRX 复合物可以辅助端粒 DNA 形成 3' 突出的特定结构来与 Cdc13 结合, 结合有 Cdc13 的端粒单链 DNA 就能募集端粒酶和其他 DNA 复制组分来合成端粒 DNA。已有研究发现 Cdc13 具有多个 PI-3K 类检控蛋白的磷酸化位点, 这种磷酸化作用可能增强 Cdc13 复合物募集端粒酶的能力或促进端粒末端形成帽状结构。最近还有研究发现介导哺乳动物细胞的 ATR/ATRIP 和芽殖酵母的 Mec1/Ddc2 聚集到单链 DNA 处的 RPA 在端粒长度控制和引导 Est1 到端粒的过程中发挥作用<sup>[21-23]</sup>。由端粒引发的 DDR 除了需要与 DDR 因子接触以外, 还要求端粒末端的 3' 突出结合有足够的 RPA<sup>[24,25]</sup>。缩短的端粒单链 DNA 通常并不能激活 DDR 反应, 原因是端粒单链 DNA 上还结合有 Cdc13(裂殖酵母中为 Pot1), 从而不被 RPA 所识别<sup>[26]</sup>。

以上研究表明, DNA 损伤检控系统里的 Tel1/ATM 和 Mec1/ATR 等检控蛋白可以通过多种方式来影响端粒的稳定, 但这些方式似乎都可归结为对端粒酶活性的影响或是对端粒酶与端粒结合过程的影响。研究发现电离辐射可以影响 hTERT 在核内的定位<sup>[27]</sup>, 并且经电离辐射或紫外照射后的动物细胞内端粒酶活性增加。但也有报道认为 DNA 损伤可引发参与 DNA-PK 和 ATM 依赖的 DDR 反应的 cAbl 蛋白介导的 hTERT 磷酸化, 从而使端粒酶失活。不过 PI-3K 类检控蛋白对端粒长度的调节似乎不是通过影响端粒酶活性来进行的, 因为端粒酶活性在体外不因 PI-3K 类检控蛋白的缺失而受到大的影响, 并且在 Mec1 Tel1 芽殖酵母中通过融合蛋白的方式把端粒酶定位于端粒可以拯救细胞的衰老表型。因此, Tel1 和 Mec1 等 PI-3K 类检控蛋白更可能是通过与端粒结合蛋白作用来影响端粒酶与端粒的结合过程从而调节端粒的长度。

### 3.2 DNA 损伤检控系统对功能缺陷的端粒的应答

大多数的人类体细胞并不表达端粒酶, 因此端

粒会随着细胞分裂次数的增多而不断缩短, 直至缩短到无法执行正常的功能从而引发 DDR, 但目前还不清楚端粒短到什么程度会引发 DDR。在一些人类细胞中端粒的缩短可导致细胞凋亡, 而在其他的人类细胞中(如成纤维细胞)可能引发永久性的生长停滞, 即细胞衰老。端粒引发的细胞衰老和由 DNA 断裂损伤引发的细胞周期阻滞有许多共同之处<sup>[28]</sup>, 包括上游 PI-3K 类检控蛋白、传递因子和下游激酶的激活以及衰老相关的 DNA 损伤焦点(DNA damage foci)的出现<sup>[29,30]</sup>。对衰老细胞中端粒处  $\gamma$ -H2AX 和其他 DDR 标记物的含量进行检测, 发现这些 DDR 标记物在衰老细胞中的出现是直接由缺损的端粒引发的。通过 siRNA 等技术干涉检控点激酶的活性发现很大一部分衰老细胞恢复细胞分裂进程进入 S 期, 这种变化也再次印证了 DNA 损伤检控系统与细胞衰老状态的出现密切相关<sup>[28,31]</sup>。在酵母细胞中端粒的剧烈缩短都会导致 DDR 的活化以及随之而来的细胞周期阻滞<sup>[32]</sup>。这种结论也得到了生化实验和 DNA 芯片分析的印证, 即端粒剧烈缩短会引发酵母细胞中一系列基因表达, 其基因表达谱与细胞暴露于 DNA 损伤诱导剂下的表达谱有很大重叠<sup>[33]</sup>。此外, 端粒缩短的小鼠对电离辐射更加敏感的实验结果也表明, 功能缺陷的端粒会被识别为 DSB, 那么带有缩短端粒的细胞才会对其他可诱导 DSB 的因素更加敏感。因此, 这些都表明端粒结构的异常变化和 DNA 损伤都可引发类似的反应, 最后产生类似的效应。

端粒缩短并不是造成端粒保护性功能丧失的唯一途径。在哺乳动物细胞中, TRF2 在端粒处的去除也可引发 DDR, 导致细胞周期停滞或细胞凋亡, 而且由衰老和 TRF2 引发的 DDR 十分相似<sup>[28,34]</sup>。结果提示端粒 DNA 的缩短本质上可能并不是有害的, 使端粒失去保护功能并引发 DDR 的真正原因可能是端粒结合因子的缺失。其他的研究结果也与该结论相符, 在端粒长度低于平均值的细胞中过表达 TRF2 可抑制细胞衰老, 其原因可能是过表达的 TRF2 可以帮助稳定缩短的端粒<sup>[35]</sup>; 在芽殖酵母中 Cdc13、STN1 或 TEN1(三者形成的复合物可以保护端粒 3' 突出端)的失活都可导致 DDR 的强烈活化; 另外在 Pot1<sup>-</sup> 裂殖酵母中也可观察到一种 DDR 导致的端粒迅速降解, 但在人类中 Pot1 是否执行类似的保护功能仍不清楚<sup>[36]</sup>。

有趣的是, 端粒的无限制延长也会引发 DDR<sup>[37]</sup>、基因组稳定失衡以及端粒融合。此外在人类细胞中, 酵母 Est1 类似物(端粒酶介导端粒延长的必需因子<sup>[38]</sup>)的过表达会导致端粒脱帽<sup>[39]</sup>。在这些情况下引发 DDR 的机制还不清楚, 但一种可能就是过度

活跃的端粒酶在合成双链过程中造成双链解偶联, 这个过程会产生过多的单链 DNA, 从而引发 DDR。

### 3.3 DNA 损伤检控系统应对端粒结构变化的机制

如上所述, DNA 损伤检控系统对于维持正常端粒的动态平衡和对功能缺陷的端粒进行应答都是必需的。其中 PI-3K 类检控蛋白不仅参与维持端粒的动态平衡, 而且还能针对缩短的或结构紊乱的端粒启动 DDR。那么 DNA 损伤检控系统又是如何对结构不同的端粒进行识别? 正常端粒和功能缺陷端粒的最主要区别就是端粒结合蛋白数量和结构的差异。在端粒上的序列特异性结合蛋白具有限制 DDR 的能力, 端粒上结合蛋白太少或没有, DDR 则变得不受限制, 从而导致染色体末端融合、细胞周期阻滞或细胞凋亡。目前已有数种机制来解释端粒结合蛋白如何避免有功能的端粒引发完整的 DDR, 如空间上的直接阻碍、促进端粒 DNA 高级结构的形成或是将端粒 DNA 限制于特定的核内区域(如定位于核基质边缘), 这都使 DDR 因子难以接近端粒 DNA。

目前一般认为 DDR 反应系统并不能区分有功能的和功能缺陷的端粒, 但均能识别这两种结构并在这两种情况下都能活化。如图 2 所示<sup>[40]</sup>, 在结构稳定的端粒处, 端粒结合因子抑制 DNA 损伤检控系统上游激酶(如 ATM、ATR)的活化, 防止 PI-3K 类检控蛋白激活那些可以引发端粒延长反应的蛋白质(如 Cdc13), 并且 PI-3K 类检控蛋白的活化也受 Cdc13 等蛋白质的抑制, 这些蛋白质可以抑制端粒的切除, 从而避免复制蛋白 RPA 在端粒 DNA 上的大量聚集; 缩短的端粒或正在进行复制的端粒可以造成端粒结合因子的丢失, 这就减弱了对 PI-3K 类检控蛋白的抑制作用最终启动端粒延长机制; 当端粒稳

定机制发生障碍时, 端粒的进一步缩短可导致 Cdc13 等保护端粒单链 DNA 不被侵蚀的因子脱离, 从而使端粒的缩短变得更加不受限制, 最后单链 DNA/RPA 复合物可以聚集到一定程度引发完整的 DDR 反应。也就是说, 在有功能的端粒处, DNA 损伤检控系统的损伤应答反应被端粒结合因子所限制, 其主要功能是维持端粒的动态平衡; 而在功能缺陷的端粒处, DDR 反应则不受限制, 可以引发许多 DDR 因子参与的 DNA 损伤检控应答反应。该模型不仅阐明了正常端粒不被识别为 DNA 损伤的原因, 而且有助于解释为什么在端粒处产生的 DNA 损伤比在染色体上的其他位置的 DNA 损伤更加不易被修复<sup>[41]</sup>。

## 4 展望

近些年来, 有关端粒的正常结构与功能、端粒如何维持动态平衡以及端粒如何不被识别为 DNA 损伤等方面的研究已取得了很大的进展。目前研究表明, 端粒的结构稳定需要多种与 DNA 损伤应答反应有关的蛋白质的参与, 其中某些蛋白质的功能已经有所了解, 但仍有待深入研究。其中最基本的就是阐明端粒不被识别为 DNA 损伤的精确机制, 该领域的进展将更多地来自对端粒结合蛋白结构与功能的进一步研究, 以确定那些既结合端粒又参与 DDR 反应的检控蛋白; 同时, 阐明端粒酶-端粒通路是如何进行严密调控以及阐明其他的 DDR 反应蛋白是否对正常的或功能缺陷的端粒也发挥作用, 将有助于进一步揭示端粒的生物学特性, 并有助于进一步了解 DNA 损伤检控系统的作用机制; 另一个尚需阐明的是端粒稳定失调与细胞癌变、细胞衰老的关系及其分子机制, 该领域的研究不仅对于揭示细胞

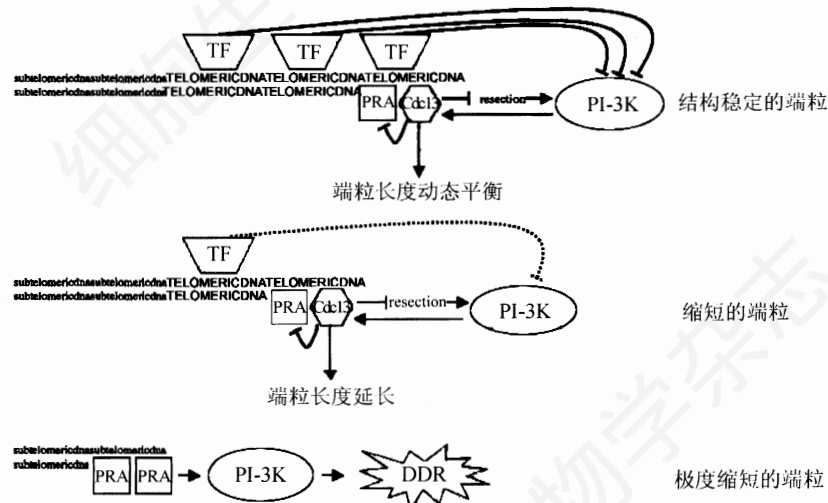


图 2 端粒长度调控的分子机制模式图<sup>[40]</sup>



DNA 损伤检控蛋白对端粒长度稳定性的调节机制及其失调与细胞癌变、细胞衰老的关系具有重要的理论意义,而且可为发展新颖有效的癌症治疗方法开辟新的途径。

### 参考文献 (References)

- [1] Melo J *et al. Curr Opin Cell Biol*, 2002, **14**: 237
- [2] Abraham RT. *Genes Dev*, 2001, **15**: 2177
- [3] 江瑞胜等. *细胞生物学杂志*, 2004, **26**: 209
- [4] 欧阳高亮等. *细胞生物学杂志*, 2005, **27**: 441
- [5] 蔡秋凤等. *细胞生物学杂志*, 2005, **27**: 479
- [6] Dalal SN *et al. Mol Cell Biol*, 1999, **19**: 4465
- [7] Yang J *et al. EMBO J*, 1999, **18**: 2174
- [8] Levine AJ. *Cell*, 1997, **88**: 323
- [9] Maya R *et al. Genes Dev*, 2001, **15**: 1067
- [10] Moynahan ME *et al. Mol Cell*, 1999, **4**: 511
- [11] Viscardi V *et al. Biochimie*, 2005, **87**: 613
- [12] Silva E *et al. Curr Biol*, 2004, **14**: 1341
- [13] Bi X *et al. Curr Biol*, 2004, **14**: 1348
- [14] Nakamura TM *et al. Genetics*, 2002, **161**: 1437
- [15] Takata H *et al. Mol Cell*, 2004, **14**: 515
- [16] Ueno M *et al. Mol Cell Biol*, 2003, **23**: 6553
- [17] Chahwan C *et al. Mol Cell Biol*, 2003, **23**: 6564
- [18] Zhang Y *et al. Cancer Res*, 2005, **65**: 5544
- [19] Chakhparonian M *et al. Trends Genet*, 2003, **19**: 439
- [20] Diede SJ *et al. Curr Biol*, 2001, **11**: 1336
- [21] Zou L *et al. Science*, 2003, **300**: 1542
- [22] Mallory JC *et al. DNA Repair (Amst)*, 2003, **2**: 1041
- [23] Schramke V *et al. Nat Genet*, 2004, **36**: 46
- [24] Rouse J *et al. Science*, 2002, **297**: 547
- [25] Uziel T *et al. EMBO J*, 2003, **22**: 5612
- [26] Mitton-Fry RM *et al. J Mol Biol*, 2004, **338**: 241
- [27] Wong JM *et al. Nat Cell Biol*, 2002, **4**: 731
- [28] d'Adda di Fagagna F *et al. Nature*, 2003, **426**: 194
- [29] Bakkenist CJ *et al. Cancer Res*, 2004, **64**: 3748
- [30] Hezel AF *et al. Curr Mol Med*, 2005, **5**: 145
- [31] Herbig U *et al. Mol Cell*, 2004, **14**: 501
- [32] Ijma AS *et al. Mol Biol Cell*, 2003, **14**: 987
- [33] Nautiyal S *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99**: 9316
- [34] Takai H *et al. Curr Biol*, 2003, **13**: 1549
- [35] Karlseder J *et al. Science*, 2002, **295**: 2446
- [36] Colgin LM *et al. Curr Biol*, 2003, **13**: 942
- [37] Viscardi V *et al. Mol Biol Cell*, 2003, **14**: 3126
- [38] Snow BE *et al. Curr Biol*, 2003, **13**: 698
- [39] Reichenbach P *et al. Curr Biol*, 2003, **13**: 568
- [40] d'Adda di Fagagna F *et al. Genes Dev*, 2004, **18**: 178
- [41] von Zglinicki T. *Trends Biochem Sci*, 2002, **27**: 339

## Roles of DNA Damage Checkpoint in Maintaining Telomere Stability

Cheng Li, Lu-Ming Yao, Gao-Liang Ouyang\*, Shi-Deng Bao

(The Key Laboratory of the Ministry of Education for Cell Biology and Tumor Cell Engineering,  
School of Life Sciences, Xiamen University, Xiamen 361005, China)

**Abstract** The DNA damage checkpoint of eukaryote is a vital mechanism to maintain genomic stability of the cell. This checkpoint can detect the DNA damages in the cell and cause cell cycle arrest, which will guarantee proper damage repair and ensure genomic stability. Telomeres are repetitive DNA-protein complex at the end of eucaryotic linear chromosomes and play a key role in protecting the chromosomes, mediating the replication of the chromosome, initiating the homolog alignment during meiosis and regulating the senescence of the cells. Telomeres and DNA double-strand breaks share the common feature of being physical ends of chromosomes. However, unlike double-strand breaks, telomeres do not activate the DNA damage checkpoint. On the other hand, telomeres resemble damaged DNA, as several DNA damage checkpoint proteins play important roles in telomere length maintenance. Therefore, DNA damage checkpoint signaling pathways not only are necessary for telomere integrity maintenance, but also play a vital role in facilitating repair of damaged telomeres. Here, we review recent studies defining the roles of DNA damage checkpoint in telomere maintenance and in response to telomere dysfunction.

**Key words** DNA damage checkpoint; telomere; telomerase; genomic stability

Received: September 19, 2005 Accepted: December 26, 2005

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30370307, No.30400239, No. 30570935) and the Program for New Century Excellent Talents in Xiamen University

\* Corresponding author. Tel: 86-592-2186091, Fax: 86-592-2188101, E-mail: oygzdz@yahoo.com.cn