

大会报告

组蛋白修饰与细胞DNA损伤修复

陈雯

中山大学公共卫生学院, 广东 广州 510080

收稿日期 修回日期 网络版发布日期 2013-11-15 接受日期

摘要 组蛋白是一类重要的核蛋白,与DNA共同构成核小体,是染色质的基本构成单位。组蛋白N末端突出于核小体之外,可以形成多种类型的修饰。这些修饰通过改变染色质的构象,对细胞的生理功能产生影响。组蛋白修饰参与细胞DNA复制, DNA损伤修复, 基因表达调控, 并在生长发育, 肿瘤形成等过程中起到重要作用。DNA损伤修复过程是机体维护基因组完整性和稳定性的重要措施,其功能缺陷是环境化学致癌的关键机制。近年来的研究发现,组蛋白修饰对于化学致癌物或促癌物诱导细胞DNA损伤修复过程中起重要作用,因此,研究组蛋白修饰在化学物诱导DNA损伤修复中的作用在明确化学物毒性效应,化学致癌机制,寻找化学物暴露早期效应生物标志等方面具有重要意义。目前研究表明,组蛋白的磷酸化、甲基化、乙酰化和泛素化修饰类型与DNA的损伤修复关系最为密切。本课题组主要研究组蛋白的磷酸化修饰过程对于DNA损伤修复的影响。组蛋白H2AX的磷酸化形成 γ H2AX是DNA双链断裂修复中非常关键的步骤,可以起到激活相关反应蛋白,募集DNA修复因子的作用,但其去磷酸化过程也同样重要。 γ H2AX的去磷酸化过程异常会导致其持续磷酸化,影响DNA损伤修复的完成。我们的研究发现蛋白磷酸酶2A (PP2A)参与了 γ H2AX的去磷酸化过程,并且发现该过程由带有B56亚基的PP2A全酶介导。另外,我们发现PP2A催化亚基(PP2Ac)会与Rad51等蛋白结合,由 γ H2AX募集于DSB位点,然后由PP2A的结构亚基A与B56亚基形成PP2A全酶,执行 γ H2AX去磷酸化功能,系统地阐明了PP2A介导的去磷酸化作用在DNA损伤修复中的作用机制。除了组蛋白H2AX的磷酸化,H3的磷酸化也在DNA损伤修复中发挥重要作用。我们用化学致癌物BaP和AFB1对细胞染毒发现,H3的磷酸化出现升高,并且与毒物有剂量反应关系和时间效应关系。用喜树碱CPT处理组蛋白H3的敲除细胞株和H3上11位苏氨酸的突变细胞株后在恢复不同时间,检测 γ H2AX都显示H3的磷酸化失活会导致 γ H2AX出现时间延后,表明影响了DNA双链断裂的修复过程,具体机制还需进一步的研究来阐述。我们研究还发现组蛋白H3的甲基化和乙酰化对于一系列化学致癌物的作用均有不同程度的反应,并且许多位点修饰的改变可能影响化学致癌物诱导DNA损伤修复的过程。利用已构建组蛋白H3不同位点修饰缺陷的细胞株,我们发现H3的甲基化和乙酰化修饰改变影响化学致癌物诱导的DNA损伤修复及细胞恶性转化过程。上述研究证明特定的组蛋白修饰控制化学物诱导的细胞生物学效应,进一步的环境或职业暴露人群生物样本的组蛋白修饰检测有助于明确这些特定的修饰否作为化学致癌物暴露早期效应的生物标志。

关键词 [组蛋白](#) [DNA损伤](#)

分类号

扩展功能

本文信息

- ▶ [Supporting info](#)
- ▶ [PDF\(1030KB\)](#)
- ▶ [\[HTML全文\]\(0KB\)](#)
- ▶ [参考文献](#)

服务与反馈

- ▶ [把本文推荐给朋友](#)
- ▶ [加入我的书架](#)
- ▶ [加入引用管理器](#)
- ▶ [复制索引](#)
- ▶ [Email Alert](#)
- ▶ [文章反馈](#)
- ▶ [浏览反馈信息](#)

相关信息

- ▶ [本刊中 包含“组蛋白”的相关文章](#)
- ▶ 本文作者相关文章
 - [陈雯](#)

Abstract