

植物DNA错配修复系统响应Cd胁迫的研究进展

王鹤潼, 贾春云, 张延召, 赵强, 李晓军, 巩宗强, 刘宛

引用本文:

王鹤潼, 贾春云, 张延召, 等. 植物DNA错配修复系统响应Cd胁迫的研究进展[J]. 农业环境科学学报, 2021, 40(4): 700–711.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.11654/jaes.2020-1152>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

Cd胁迫诱导拟南芥幼苗DNA损伤分析

宋婕, 王鹤潼, 崔伟娜, 孙梨宗, 曹霞, 何蕾, 姜丽思, 成智博, 惠秀娟, 台培东, 杨悦锁, 刘宛
农业环境科学学报. 2017, 36(4): 635–642 <https://doi.org/10.11654/jaes.2016-1467>

有毒有机物影响DNA酶解和抗生素抗性基因横向迁移

胡小婕, 秦超, 林志鹏, 高彦征
农业环境科学学报. 2020, 39(1): 5–16 <https://doi.org/10.11654/jaes.2019-1386>

重金属铅镉对濒危植物中华水韭(Isoetes sinensis)DNA甲基化的影响

丁国华, 郭丹蒂, 关旻, 刘保东, 池春玉
农业环境科学学报. 2017, 36(2): 246–249 <https://doi.org/10.11654/jaes.2016-1141>

改进MSAP-PCR技术应用于Cd胁迫下拟南芥DNA甲基化分析

王鹤潼, 何蕾, 宋杰, 孙梨宗, 崔伟娜, 台培东, 贾春云, 刘宛
农业环境科学学报. 2015, 34(8): 1618–1624 <https://doi.org/10.11654/jaes.2015.08.027>

镉对蚕豆根尖细胞的遗传毒性效应

付倩, 刘聪, 赖金龙, 吴国, 陶宗娅, 王昆艳
农业环境科学学报. 2015(9): 1646–1652 <https://doi.org/10.11654/jaes.2015.09.003>



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

王鹤潼, 贾春云, 张延召, 等. 植物DNA错配修复系统响应Cd胁迫的研究进展[J]. 农业环境科学学报, 2021, 40(4): 700–711.

WANG He-tong, JIA Chun-yun, ZHANG Yan-zhao, et al. Research progress on the response of DNA MMR system to cadmium stress in higher plants[J]. *Journal of Agro-Environment Science*, 2021, 40(4): 700–711.



开放科学 OSID

植物DNA错配修复系统响应Cd胁迫的研究进展

王鹤潼², 贾春云¹, 张延召³, 赵强⁴, 李晓军¹, 巩宗强¹, 刘宛^{1*}

(1. 中国科学院沈阳应用生态研究所污染生态与环境工程重点实验室, 沈阳 110016; 2. 沈阳大学生命科学与工程学院, 沈阳 110044; 3. 洛阳师范学院, 河南 洛阳 471022; 4. 黑龙江八一农垦大学农学院, 黑龙江 大庆 163319)

摘要: Cd胁迫下植物细胞内会出现不同形式的DNA损伤(如碱基错配、DNA单/双链断裂和甲基化), DNA损伤会迅速诱导DNA损伤响应(DDR)信号, 如ATM、ATR及其下游的信号通路包括细胞周期阻滞、细胞内复制、细胞凋亡以及不同形式的DNA修复途径(如同源重组修复HR、DNA错配修复MMR)。植物细胞DNA MMR系统中的异源二聚体MutS α (MSH2/MSH6)、MutS β (MSH2/MSH3)、MutS γ (MSH2/MSH7)、MutL α (MLH1/PMS1)与有关酶如增殖细胞核抗原(PCNA)、DNA复制因子C(RFC)、DNA核酸外切酶1(EXO1)、单链结合蛋白(RPA)、核酸内切酶FEN1、DNA聚合酶delta(δ)和DNA连接酶相互作用, 启动DNA MMR反应, 从而在感知Cd诱导的DNA损伤、修复DNA损伤、激活细胞周期检验点、确保基因组DNA的稳定性和DNA复制的精确性等方面发挥关键作用。然而, MutS缺失的植物细胞会绕过DNA MMR系统参与的细胞周期阻滞, 从而严重影响植物的耐Cd性能。本文重点介绍了植物DNA MMR系统对Cd胁迫的响应以及表观遗传对DNA MMR系统的调控作用机理。

关键词: Cd胁迫; DNA错配修复系统; 植物; DNA损伤; 细胞周期阻滞

中图分类号: X173; X53 文献标志码: A 文章编号: 1672-2043(2021)04-0700-12 doi:10.11654/jaes.2020-1152

Research progress on the response of DNA MMR system to cadmium stress in higher plants

WANG He-tong², JIA Chun-yun¹, ZHANG Yan-zhao³, ZHAO Qiang⁴, LI Xiao-jun¹, GONG Zong-qiang¹, LIU Wan^{1*}

(1. Key Laboratory of Pollution Ecology and Environmental Engineering, Institute of Applied Ecology, Chinese Academy of Sciences, Shenyang 110016, China; 2. College of Life Science and Bioengineering, Shenyang University, Shenyang 110044, China; 3. Luoyang Normal University, Luoyang 471022, China; 4. Agronomy College, Heilongjia Bayi Agricultural University, Daqing 163319, China)

Abstract: Cadmium (Cd) is one of the heavy metal pollutants with the most severe toxicity to bodies of water and agricultural soil in China. Various DNA lesions occur in plant cells under Cd stress, such as mismatched bases, DNA single/double strand breaks, and methylation. These DNA lesions rapidly induce DNA damage response (DDR) signaling, such as ataxia-telangiectasia mutated (ATM), ATM and RAD3-related (ATR), and their downstream signal pathway, including cell cycle arrest, endoreplication, cell death, and recruitment of DNA repair pathways, such as homologous repair (HR) and DNA mismatch repair (MMR) systems. In the DNA MMR system of plant cells, the heterodimeric complexes, including MutS α (MSH2/MSH6), MutS β (MSH2/MSH3), MutS γ (MSH2/MSH7), and MutL α (MLH1/PMS1), can interact with key enzymes (e.g., proliferating cell nuclear antigen (PCNA), DNA replication factor C (RFC), exonuclease 1 (EXO1), single-strand binding protein (RPA), flap endonuclease 1 (FEN1), DNA polymerase delta (δ), and DNA ligase), participating in the DNA MMR system in order. The above-mentioned processes can initiate the DNA MMR response, which plays important roles in sensing DNA lesions, coping with DNA damage, activating the cell cycle checkpoints, maintaining genomic DNA stability, DNA replication fidelity, etc.

收稿日期: 2020-10-02 录用日期: 2021-01-07

作者简介: 王鹤潼(1985—), 男, 辽宁沈阳人, 博士, 副教授, 从事生态毒理学研究。E-mail: hetong_wang@syu.edu.cn

*通信作者: 刘宛 E-mail: liuwan63@hotmail.com

基金项目: 国家自然科学基金项目(21677151, 41807488, 41673132)

Project supported: The National Natural Science Foundation of China (21677151, 41807488, 41673132)

However, plant cells with a MutS knockout (KO) override the cell cycle arrest regulated by the DNA MMR system, which can severely affect plant tolerance to Cd. In this review, we emphatically illustrate how the plant DNA MMR system works in a Cd-induced DDR and how multiple epigenetic factors regulate the DNA MMR system under Cd stress.

Keywords: Cd stress; DNA mismatch repair (MMR); plants; DNA lesions; cell cycle arrest

Cd是我国水体及农田土壤污染危害最严重的一种重金属元素。土壤Cd污染具有隐蔽性、长期性、不可逆性和高富集性等特点。据2014年《全国土壤污染状况调查公报》显示,土壤重金属Cd污染面积大,Cd污染点位超标率达7%,污染程度严重。有充分的实验证据显示,Cd在生物体内的半衰期长(18~30 a)、化学性质活跃、遗传毒性大^[1-3]。土壤中的Cd极易被植物吸收,富集在农作物的可食部分,并通过食物链危害人体健康。目前,Cd污染已经成为影响我国未来农业可持续发展和人体健康的环境问题之一^[1-3]。

Cd胁迫下,植物细胞内会出现不同形式的DNA损伤,例如碱基错配、碱基改变、DNA氧化、DNA加合物、DNA单链断裂(SSBs)、DNA双链断裂(DSBs)、DNA插入缺失环、DNA链间交联连接(Interstrand cross-links, ICLs)、DNA链内交联和甲基化^[1-4]。DNA损伤迅速诱导:(1)DNA损伤响应(DDR)信号,如毛细血管扩张性共济失调突变蛋白(ATM)、毛细血管扩张性共济失调突变相关蛋白(ATR)及其下游的信号通路SOG1、BRCA1、MAD2、KU70、MRN (MRE11-RAD50-NBS1)复合体、单链结合蛋白(RPA)复合体。(2)细胞周期阻滞(如G1/S或G2/M期阻滞),细胞内复制以及细胞凋亡。(3)不同形式的DNA修复途径。a. DNA错配修复(MMR)系统,如MSH2、MSH3、MSH6、MSH7、MLH1、PMS1;b. 碱基剪切修复(BER),poly(ADP-ribose)polymerase-1 (PARP-1)等;c. 核苷酸剪切修复(NER),XPB、XPD、p53等;d. 同源重组修复(HR),BRCA1、ATM、ATR等;e. 非同源末端连接修复(NHEJ),DNA-PK等;f. ICLs修复。如果DNA损伤严重,则诱导细胞分裂停止、甚至细胞凋亡^[1-8]。本文就Cd胁迫条件下,植物细胞内DNA MMR系统对DNA损伤的感知/修复、细胞周期检验点的响应上的作用机制,以及表观遗传因素如DNA甲基化、染色质重塑、组蛋白修饰和非编码RNA修饰(如miRNAs/lncRNAs)等调控DNA MMR基因的作用机理作简要综述。

1 Cd胁迫诱导植物细胞中的DNA损伤反应

维持基因组的完整性对植物的生长、代谢和发育

过程极为重要。当植物进行细胞分裂时,通过DNA复制形成的新生细胞从母细胞中获得一套完整的基因组。但是在Cd胁迫下,植物细胞内会出现不同形式的DNA损伤,后者迅速诱导DDR信号通路,如DNA损伤的感知、DNA修复因子的招募、DNA修复途径的启动和协调、细胞周期阻滞(如G1/S、S或G2/M期阻滞)和细胞凋亡^[2,4,7]。

1.1 感知Cd胁迫诱导的DNA损伤

许多研究结果表明,Cd胁迫下,识别植物细胞内不同种类DNA损伤的感受器主要包括3类:MutS、单链结合蛋白RPA (Replication protein A)复合体和MRN复合体^[2,4,7]。MutS α 、MutS β 和MutS γ 是DNA MMR系统中的3种异源二聚体蛋白复合体,分别由MSH2/MSH6、MSH2/MSH3和MSH2/MSH7组成,其在DNA损伤修复过程中的DNA损伤识别、位点结合和细胞周期检验点激活过程中发挥不同作用^[1-2,7]。MutS α 主要识别单个碱基错配,如氧化的碱基错配(Dihydro-8-oxo-guanine)、甲基化的碱基错配(O6meG:T和O6meG:C)和小的插入缺失环(IDL),这些单碱基错配主要来源于绕过DNA损伤合成(TLS)途径和/或易错DNA聚合酶(Error-prone polymerases)。MutS β 主要感知IDL和ICL。MutS γ 识别G/G、G/A、A/A和C/A单碱基错配,但比MutS α 识别C/A的能力更强^[1,2,7,9]。另外,尽管紫外线(UV)诱导的DNA损伤,如环丁酰环,即嘧啶二聚体(CPD)和(6-4)嘧啶-嘧啶酮二聚体(6-4-PP),主要由核酸剪切酶识别,但是由于在DNA复制中CPD和6-4-PP等损伤位点会发生错配,因此也可被MutS α 识别,并诱导DNA损伤反应^[9-10]。另外MutS,特别是MutS α 可以不依赖DNA复制过程而识别基因组DNA损伤,并诱导DNA损伤信号,但是目前有关其详细机理仍然不甚清楚^[1-2]。

Zou等^[11]研究表明,人细胞通过ATR-ATRIP识别RPA-ssDNA(单链DNA)复合体,从而感知DNA复制胁迫和SSB;由于DNA聚合酶解偶联和DNA解螺旋,所以在复制叉上产生长片段的ssDNA。RPA感知/包裹ssDNA,依次招募Rad9-Hus1-Rad1复合体和Rad17-replication factor C(RFC)复合体,并结合于ssDNA。上述过程亦发生于NER和DSB修复过程

中^[4]。当DSB存在于一条姊妹染色单体时,通过MRN复合体进行识别DSBs末端^[4,12]。例如污染胁迫下,拟南芥 *mre11* 和 *rad50* 突变体幼苗表现出高度敏感性^[4],类似现象亦存在于脊椎动物的胚胎细胞中^[13]。而且, *mre11* 或 *rad50* 突变体的有丝分裂细胞中出现高水平的染色体桥,表明基因组DNA不稳定性显著增加^[4]。与RPA感受器相似,ICL修复和DNA MMR系统参与识别和修复DSBs^[14]。尽管植物的三类DNA损伤感受器均可以参与DDR信号通路,但是我们对拟南芥和大豆的实验结果显示,DNA MMR系统在修复Cd诱导DNA损伤方面的作用更为重要^[1-2,7]。

1.2 Cd胁迫下DNA损伤激活ATR和ATM

ATM和ATR是含有丝氨酸/苏氨酸的两种关键蛋白激酶(300~500 kDa),属于进化上高度保守的磷脂酰肌醇蛋白激酶家族(PIKK)。在正常条件下,ATM和ATR以二聚体状态存在,没有活性。但在拟南芥DDR中,Cd胁迫引起的DNA损伤可由MSH2与MSH6识别/感知,从而激活DNA损伤检验点信号转导^[1-2,7,15-16]:(1)MSH2可直接向ATR传递损伤信号,通过PRD与Bridge结构域构象改变,激活ATR;(2)利用MSH2产生 γ -H2AX位点,募集DNA修复蛋白,可将DNA损伤信号传递给ATM,使ATM同源二聚体解离成单体,激活ATM活性。在激活Cd诱导的DDR信号途径和维持基因组DNA稳定性方面,激活态的ATR/ATM具有极大的促进作用^[2,15-16]。例如,ATR通常与组成性相互作用伴侣(IP)结合,形成ATR-ATRIP复合体^[4]。RPA和MutS识别DNA损伤后,与ATR-ATRIP相互作用,从而激活依赖ATR的DDR^[11];RPA-ssDNA复合体于S期复制叉部位形成,而招募MutS与DNA复制无关^[17]。上述复合体形成后,ATR立即发生反式自磷酸化作用,与TopBP1对接后,进一步增强ATR的活性^[18]。Yoo等^[19]报道,磷酸化的ATM与TopBP1对接后,亦可以增加ATR的活性。对DNA DSB而言,通过NBS1的C末端,ATM被招募到DSB位点自磷酸化,从而激活有关DDR信号途径中的大量下游元件磷酸化。例如,具有重要功能的组蛋白变种H2AX被磷酸化后,产生 γ -H2AX^[19-20]。在DNA DSB位点,这些 γ -H2AX招募DNA修复蛋白后,可以进一步增强DDR信号^[21]。植物ATM突变体(Knock out, KO)或ATR-KO幼苗,在没有胁迫的正常情况下可以正常生长、开花、结实种子;拟南芥ATR-KO幼苗对DNA复制胁迫试剂(如阿非迪霉素、羟基脲)高度敏感,不能完成正常的生长发育;而DSB试剂(如离子辐

射、甲基甲烷磺盐)则显著抑制拟南芥ATM-KO幼苗的生长发育^[21-22]。

1.3 Cd胁迫下ATR和ATM的下游信号转导

Cd胁迫下,ATR和ATM被DNA损伤激活后,立即在DNA损伤位点发挥作用,激活信号传导通路下游的1000多种转录因子,同时亦在基因组水平上磷酸化700多种底物。这些底物执行一系列下游的信号传导功能,包括激活DNA复制起点、稳定/重新启动DNA复制叉、修复不同种类的DNA损伤、激活细胞周期检验点、细胞内复制和细胞凋亡^[1-2,4,7,21,23]。

1.3.1 Cd胁迫诱导的G₂/M期阻滞

许多研究^[1-2,7]报道,细胞内主要存在3类细胞周期检验点:G₁/S期检验点、S期检验点和G₂/M期检验点,它们均可以引起细胞周期阻滞。遗传学和生物化学结果表明,细胞周期进程至少被两类蛋白复合体调控:细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶(CDKs)和细胞周期蛋白(Cyclins)。与动物细胞类似,不同的CDKs/Cyclins复合体在细胞周期的不同阶段推动细胞周期的运转,其中Cyclins为调节因子,分子量为45~60 Ku。植物Cyclins具有多样性,目前至少已经发现了4种Cyclins(A、B、D、H)。植物中亦存在广泛的CDKs家族,目前已在苜蓿、水稻、拟南芥、豌豆以及玉米等多种植物中发现了编码CDKs的基因^[24]。通过对苜蓿、烟草及拟南芥等植物的研究表明,植物中至少存在4种不同的CDKs:最典型的一种CDK包含PSTAIRE序列,在G₁/S及G₂/M期转换中具有重要作用;另外一种CDK是植物特有的,具有PPTALRE序列,其活性水平在G₂晚期及M期达到峰值,这种CDKs与植物有丝分裂特性有关^[2,24]。逆境胁迫条件下,细胞中不同种类的DNA损伤激活细胞周期检验点,抑制CDKs/Cyclins复合体的活性,从而引起不同种类的细胞周期阻滞^[1-2,7,24]。

ATR和ATM下游的很多蛋白激酶可以在检验点信号传导过程中调控细胞周期的运转。尽管不同物种间感知DNA损伤的机制是保守的,但是植物缺乏与哺乳动物细胞周期检验点信号途径中某些同源的基因,如p53和Chk1/2激酶^[4]。但是,植物会利用一些特殊的蛋白酶响应DDR信号,从而阻滞细胞周期,如SOG1(γ 射线反应抑制剂1, Suppressor of gamma response1)被作为是植物中p53的对应组分^[25-26]。目前,SOG1调控G₂/M期阻滞的详细机理仍然不清楚,但是SOG1是以依赖ATM的方式,通过靶向CDK的抑制剂,抑制CDKA;1的活性,从而促进细胞周期

从G1/S期到M期的运转^[4,25-26]。另外一种组分是存在于动/植物细胞中的WEE1蛋白激酶,其优先被ATR激活,降低CDK活性(如植物特有的CDKB1;1),从而导致G2/M期的阻滞^[1-2,7,27]。

在Cd诱导的DDR中,G2/M期阻滞存在于动/植物细胞中,有利于维持基因组DNA的稳定性和完整性^[1-2]。例如,植物细胞中G1/S或G2/M期细胞阻滞的调控主要依赖于DNA MMR系统中的MutS识别DNA损伤,依次激活ATR,从而抑制B-type CDK(CDKB1;1)^[2]。我们在Cd胁迫下拟南芥/大豆MSH2-KO和MSH6-KO幼苗的实验中,亦得到相似的结果;而且大豆耐Cd品种CN20可以将G2/M阻滞转化为G1/S阻滞^[1,7,27]。

1.3.2 Cd胁迫诱导的植物细胞内复制和细胞死亡

Xu等^[28]报道,严重DNA胁迫条件下,为了减轻DNA损伤累积的风险,哺乳动物细胞会启动程序性细胞死亡(PCD),以清除严重受损伤的细胞,这是生物生存的一种适应反应机制。类似PCD的情况亦存在于植物的分生组织细胞中^[4]。但是,动物和植物所利用的PCD机制不同:动物通过p53磷酸化激活PCD信号;植物是利用SOG1激活PCD信号通路,因为植物中缺乏p53蛋白。例如,离子辐射和/或DSB药物处理后,植物SOG1-KO不能诱导依赖ATM磷酸化SOG1的PCD信号,明显增加了死亡细胞的比例^[29]。Sherrer等^[30]研究证实,Cd在细胞内的主要靶位点为DNA MMR系统。Cd胁迫下,随着动物细胞内DNA损伤的增加,MSH2参与招募DNA双链断裂修复蛋白和HR;严重的DNA损伤则减弱DDR,如降低DNA MMR系统中关键基因(如MSH2、MSH3、MSH6)的修复能力和DNA MMR系统对HR的招募能力等,从而产生PCD^[31]。

如果哺乳动物或人细胞中一旦出现有丝分裂异常和细胞内复制现象,则表明严重的疾病灾难(如癌症)即将发生;而植物细胞出现DNA胁迫时,则诱导细胞周期阻滞、细胞内复制和细胞凋亡^[4]。植物细胞内复制是DNA胁迫的显著标记之一,而且亦偶尔存在于植物正常生长和发育的细胞中。很多研究表明,DNA DSBs是刺激植物细胞内复制的主要影响因素^[7,23]。与诱导细胞死亡不同,ATM和ATR在调控植物细胞内复制方面起到多信号同步作用,即ATM-SOG1和ATR-SOG1信号负责激活植物细胞内复制。例如,在博来霉素胁迫下,ATM/ATR-KO(双突变体)植株幼苗细胞的DNA损伤水平增加,内复制明显受

到抑制;植物SOG1-KO幼苗细胞中DSBs水平明显增加,亦出现类似的细胞内复制现象^[23]。但是,在Cd胁迫下,拟南芥MSH2-KO和MSH6-KO幼苗中,ATM-SOG1信号途径在激活细胞内复制过程中起到明显的关键作用,不存在ATR-SOG1信号途径,因为缺失从MMR到ATR的信号瀑布^[17,32]。另外,在土豆MSH2-KO幼苗中,观察到明显的多倍体或非整倍体细胞,说明DNA MMR系统在阻止细胞内复制方面具有关键的促进作用^[32]。

1.3.3 Cd胁迫下HR和DNA MMR系统的激活

DNA修复系统在感知DNA损伤、激活细胞周期检验点、修复不同种类的DNA损伤、维持基因组DNA的稳定性和保证DNA复制的精确性等方面发挥关键作用。DNA修复系统主要包括6类^[1-8]。通常情况下,上述DNA修复系统借助于组蛋白修饰和依赖于ATR/ATM信号途径,参与DDR信号^[33-34]。尽管不同种类的DNA损伤对应于不同的DNA修复系统,但是DDR信号通路中不同修复系统之间亦存在相互作用。例如,早在1970年即发现,NER和HR参与ICL修复过程;DNA MMR系统招募HR相关蛋白,尽管有关详细机制不甚清楚^[14,35]。

由于激活不同种类的DNA损伤修复蛋白依赖于细胞周期检验点或DDR信号通路,因此不同蛋白激酶会被选择性地招募于DNA损伤位点。例如,正常条件下,NER在整个细胞间期发挥作用,而且在G0~G1期和G2~M期检验点出现两个活性高峰;紫外线诱导的DNA损伤,仅在S期以依赖于ATR的方式激活NER^[36-37]。但是,在 γ 射线胁迫下,NER的活性高峰在G0~G1期检验点显著增加,而在G2~M期检验点则降低^[38]。类似情况亦存在于HR和NHEJ过程中,HR主要在姊妹染色单体完成复制的G2期和S期发挥作用;而在G1期,NHEJ的作用明显大于HR^[39-40]。与HR的作用类似,DNA MMR系统亦在G2期发挥作用,通过MutS识别不同种类的DNA损伤,引起G2/M期阻滞^[1-2,7]。因此,这些实验结果建议,由Cd诱导的DNA损伤主要被DNA MMR系统和HR修复。

2 植物DNA MMR系统在Cd诱导DDR信号通路中的多重功能

2.1 DNA MMR系统的主要作用

DNA MMR系统是一种DNA复制后修复,在感知DNA损伤、激活细胞周期检验点、确保基因组DNA的稳定性和DNA复制的精确性,以及修复Cd诱导的

DNA 损伤等方面发挥关键作用,而且 MSH2 参与招募 DNA 双链断裂修复蛋白^[1-2,7,41]。Culligan 等^[42]首次报道了关于植物 DNA MMR 家族方面的研究工作。植物 DNA MMR 家族为 MutS-MutL 系统,其中与 DNA MMR 反应有关的 MutS 同系物 (MutS homologues, MSH) 为 MSH2、MSH3、MSH6 和 MSH7, MutL 同系物 (MutL homologues, MLH) 为 MLH1、MLH3 和 PMS1。植物 DNA MMR 家族中,3 个异源二聚体 MutS α (MSH2 / MSH6)、MutS β (MSH2 / MSH3) 和 MutS γ (MSH2/MSH7) 具有识别不同种类 DNA 损伤,并结合在 DNA 链接上招募 MutL 和激活检测点的作用; MutL 合体由两个异源二聚体 MutL α (MLH1 / PMS1) 和 MutL β (MLH1/MLH3) 组成,正常情况下 MutL α 的功能明显大于 MutL β ^[2,9,42-43]。异源二聚体 MutL α 和 MutL β 与结合在 DNA 链上的 MutS α 、MutS β 或 MutS γ 形成临时复合体,并与有关酶相互作用,从而启动 DNA MMR 反应; MutS α -MutL α 复合体征募 ATR-ATRIP/ATM 到 DNA 损伤位点,启动 DNA 损伤检验点,并调节细胞分裂进程,最终完成修复含错配碱基的 DNA 序列^[1-2,9,30,42-43]。

DNA 错配被识别后,异源二聚 MutL α 与结合在 DNA 链上的 MutS α 、MutS β 或 MutS γ 形成临时复合体; DNA 夹钳 (Clamp) PCNA 与 RFC 结合后,与 MutL α 相互作用,从而发挥 PMS1 的内切酶活性; 通过切割不连续链, MutL α 为 EXO1 5'-3' 外切酶产生新的进入位点,此过程对 3'-末端参与的错配剪切是必需的,并被 PCNA-RFC 促进^[1-2,9,43]。然而,在 5'-末端, PCNA-RFC 参与剪切的作用非常有限^[2,44-45]。因为 PCNA 仅参与 DNA 复制机制的一部分, DNA MMR 识别与 DNA 复制偶联仅占 DNA MMR 功能的 10%~15%,或者二者之间毫无关系^[46]。切除 DNA 错配碱基可以由依赖 EXO1 的机制完成,亦可能二者之间没有相关性^[47]。FEN1 内切/PMS1 内切/EXO1 外切 DNA 错配碱基后, RPA 结合/保护 ssDNA, 并且促进外切作用的结束; 最后, DNA 聚合酶 δ 合成新的 DNA 片段填补被切除的碱基, DNA 连接酶 I 连接新合成的 DNA 链,从而完成修复含错配碱基的 DNA 序列^[2,7,30]。

2.2 DNA MMR 系统招募和促进 HR 修复

HR 修复在有丝分裂和减数分裂同源染色体的配对和分离过程中具有切除 DSBs 的重要作用。Mimitou 等^[48]报道, HR 依赖同源配对的姊妹染色单体, 可以修复有丝分裂过程中的断裂染色体。HR 在 SSR 修复和恢复停止/损伤 DNA 的复制叉过程中亦具有重要

作用。HR 启动核苷酸水解产生 DSBs 的 3' ssDNA 片段, 此反应由参与 DNA MMR 系统的 MRE11 或 EXO1 完成^[48]。外切酶切除后, ssDNA 与 RPA 形成复合体, 依赖辅助因子取代 RAD51, 形成的 RAD51 核蛋白细丝有助于 DNA 片段的侵入和交换, 最终形成 Holliday 联接体 (HJ)^[49]。最新研究证实, HR 过程中, BRCA1 与 RAD51 结合 (后者是 BRCA1 发挥作用的早期标志) 后, DNA 双链断裂修复 (DNA double-strand break repair, DSBR) 和依赖于 DNA 合成链退火 (Synthesis-dependent strand annealing, SDSA) 修复途径迅速执行功能, 但是其反应产物不同^[39]。在 SDSA 模型中, 经过 DNA 片段的置换, 单链延伸, 并退火到另一断裂链末端的 ssDNA, 然后进行缺口处的 DNA 合成和连接, 从而产生非交叉链 (Non-crossover) 产物。在 DSBR 模型中, 由供体双螺旋 (D-环) 作为 DNA 置换链, 结合于 DSB 的另一端后, 引发前导链的第二轮 DNA 合成, 并进一步形成一个双链 HJ (dHJ) 中间体, 最后 dHJ 降解产生交叉链产物, 或者非交叉链产物^[48]。

在 Cd 诱导的植物 DDR 信号传导过程中, 识别 DNA 损伤后, MutS 异源二聚体 (MutS α 、MutS β 和 MutS γ) 中的 MSH2 不仅招募 MutL α 、PCNA 和 EXO1, 而且招集 ATR/ATM 和 BRCA1, 共同进行 DNA MMR、DSBs 或者 ICLs 修复^[35]。尽管 HR 过程中 MSH2 招募的详细机制不清楚, 但是却发现: (1) HR 修复的 SDSA 途径与 MMR 同样发生于减数分裂期 G2 期, 在 HR 修复中优先发挥作用, 通过 ATR 促进基因转换, 从而产生非交叉链产物, 即不需要形成 HJ; (2) HR 修复的 DSBR 途径会形成 dHJ, 并可产生交叉链产物, 使与 DNA 复制相关的 DNA 损伤被 HR 修复; (3) 在两条单链 DNA 片段退火中, MSH2 抑制同源二聚体 HJ 的形成, 且招募 SGS1^[50-51]。这些结果说明, 在 HR 过程中, DNA MMR 系统在 G2 期阻滞中以依赖 ATR 的方式优先激活 SDSA 途径, 在此过程中由于 MSH2 抑制同源重组, 所以 MLH1 不会与 MLH3 形成 MutL β 、不参与交叉链的形成, MLH1 主要与 PMS1 结合形成 MutL α , 参与 DNA MMR 过程^[2,52-54]。

2.3 MLH1 以依赖于 ATM 的方式参与 MAPK 信号

Kim 等^[55]报道, 在 DDR 信号通路中, 与 MSH2 迅速被激活不同, MLH1 以依赖于 c-Abl 的方式在 HR、DNA MMR 系统和 ATM 参与的 MAPK 信号瀑布中均发挥重要作用。胁迫诱导细胞内产生 DNA 损伤后, 尽管 ATM 和 ATR 均有活性, 但是 ATM (不是 ATR) 快速激活来源于 c-Abl 活化的 MAPK 信号通路^[56-57]。

MLH1参与上述调控过程,特别是在胁迫激活蛋白激酶/Jun-N末端蛋白激酶(JNKs)依赖的MAPK信号途径中发挥重要作用,此结果在人MLH1-KO细胞系响应N-甲基-N'硝基-N'-亚硝基胍(MNNG)胁迫过程中亦得到了证实^[55]。Mao等^[58]研究证实,在人体外/内细胞系的HR和MAPK信号通路中,MLH1和miR-422a形成反馈循环,表明MutL α 可以刺激miRNAs的生物合成。我们的研究结果表明,拟南芥/大豆MLH1-KO幼苗在响应Cd胁迫诱导的DDR过程中,MLH1参与了依赖于ATM的信号通路^[1-2,7]。Cd胁迫下,DNA MMR系统功能正常的植株细胞将被阻滞在G2/M期,但是植株MSH2-KO细胞则被阻滞在依赖于ATM的G1/S期;在植株MSH2-KO/MLH1-KO细胞中,依赖于ATM的G1/S期阻滞则明显降低,表明在动/植物细胞响应Cd诱导的DDR过程中,MLH1参与了依赖于ATM的MAPK信号通路^[2,7]。因此,MLH1作为多功能蛋白,具有如下重要作用:(1)MLH1与PMS1结合形成MutL α ,修复DNA损伤;(2)当MutS绕过DNA损伤识别时,MLH1参与ATM激活的MAPK信号传导;(3)MutL α 参与miRNAs的生物合成;(4)在DNA损伤不存在的条件下,MLH1与MSH3结合,参与减数/有丝分裂M期的同源重组过程^[2,58]。

3 DDR信号通路中表观遗传对DNA MMR系统的调控作用

表观遗传是指在基因组DNA序列不变的情况下基因表达发生变化的现象。表观遗传参与植物的生长、发育、代谢、衰老、死亡、胁迫响应等重要生命过程,并在其中发挥了重要作用。表观遗传学作为一门新兴学科在近20年间得到了快速发展,成为当前植物、动物和医学领域的研究热点之一^[59]。目前,植物表观遗传学的相关研究主要集中在模式植物拟南芥和主要作物(如水稻、玉米、小麦)的DNA甲基化、组蛋白修饰、RNA甲基化、染色质重塑和非编码RNA修饰等方面,并且取得了许多重要成果。传统遗传学产生的遗传变异是稳定的,很少逆转,而表观遗传现象与环境条件变化之间密切相关,表观遗传变异通常是可逆转的。因此,表观遗传现象具有以下特点:DNA序列未发生改变;具有跨代遗传特性;对表型调控具有可逆性^[59]。

3.1 DNA甲基化

DNA甲基化主要发生于二核苷酸CpG位点,由DNA甲基化转移酶(Dnmts)家族催化S-腺苷蛋氨酸

(SAM)上的一个甲基转移到胞嘧啶(C)的第5位碳原子上形成5mC^[59]。DNA甲基化是在DNA水平上调控基因表达的表观修饰方式之一,主要是通过阻止转录因子结合于DNA链上发挥作用。DNA甲基化水平会改变基因表达,从而影响DNA修复、细胞周期、细胞分裂、细胞分化、细胞凋亡和胁迫响应^[60-65]。Mäki-Nevala等^[66]报道,基因启动子区域中CpG岛(CpG含量大于50%的区域)很容易被甲基化,从而导致基因表达的沉默。研究发现,人结肠直肠癌(CRC)DNA MMR系统中,hMSH2/hMLH1基因启动子区CpG岛超甲基化(Hyper-methylation)可抑制hMSH2h/hMLH1基因的功能,而且hMSH2h/hMLH1基因表达降低与其启动子区高甲基化水平密切相关^[66-67]。Leong等^[67]报道,人散发性肿瘤中DNA MMR功能失活是由hMLH1基因启动子部位的甲基化引起的。Loktionov等^[68]研究证明,人hMLH1启动子区高甲基化是指示CRC形成的表观遗传生物标记物(Epigenetic biomarker)。近年来,很多研究表明,CpG甲基化亦是人CRC和胃癌的分子生物标记物^[69-71]。而且,人结肠癌细胞DNA损伤后,MutS α 可以招募DNMT1,从而在CpG岛高甲基化诱导hMLH1基因功能失活过程中起到促进作用^[72-73]。有关植物基因组CpG位点的甲基化状态以及甲基化多态性研究,主要集中在植物甲基化状态如何调控植物的生长发育或逆境胁迫与基因表达水平之间的相关性^[2,60-65,74-76]。例如,逆境胁迫下,植物体内胁迫反应基因表达上调与基因组甲基化水平密切相关^[76]。Cd胁迫诱导拟南芥幼苗细胞内DNA甲基化水平明显上升^[65]。但是,我们的实验结果表明,Cd胁迫下,拟南芥DNA MMR系统中MSH2和MLH1基因启动子部位的CpG甲基化水平没有显著改变^[2]。正常情况下,植物MSH2和MLH1基因启动子部位的CpG甲基化含量明显高于动物和人体^[2]。因此,Cd胁迫下,DDR信号通路中植物DNA CpG甲基化状态对DNA MMR系统中关键基因表达的调控作用不明显。

3.2 组蛋白修饰

染色质是由DNA、RNA和蛋白质组成的核蛋白复合体,在有丝分裂过程中,染色质有利于DNA执行功能,并调控DNA复制、基因表达和保护DNA避免受到伤害。组蛋白是染色质的基本组分,由两个拷贝H2A、H2B、H3和H4形成的8聚体。每个组蛋白8聚体由147 bp的DNA片段组装为核小体,而且染色质中的组蛋白与DNA含量比为1:1。组蛋白上的氨基酸残基可以发生很多共价修饰,进而改变染色质的构

型,导致基因转录激活或沉默。常见氨基酸残基的修饰种类包括组蛋白乙酰化/去乙酰化、甲基化/去甲基化、泛素化/去泛素化和磷酸化/去磷酸化^[2,59]。正常情况下,组蛋白H3第4位与第36位赖氨酸二或三甲基化(H3K4me2、H3K4me3、H3K36me2、H3K36me3)、H3和H4的乙酰化均是活跃的甲基化转录信号组分,而H3K9me3和H3K27me3则是不活跃的甲基化状态,这些被修饰的H3亦与DNA损伤水平和DNA修复功能密切相关^[77]。例如,DNA DSBs可以诱导染色质组分中的组蛋白H2AX磷酸化(g-H2AX),而组蛋白乙酰化可以调控DSBs修复,因为依赖于乙酰化的组蛋白参与DSBs损伤识别,而组蛋白脱乙酰化酶(HDAC)则参与DSBs损伤信号传导。因此,这些组蛋白修饰在NHEJ和HR修复途径中具有重要作用^[33,78]。

H3K36甲基化可以改变染色质构象和一系列生理生化过程,特别在DNA MMR系统中亦发挥重要作用。例如,小鼠胚胎Dnmt1-KO干细胞中,微卫星不稳定性(MSI)显著增加,表明DNA甲基化参与了小鼠DNA MMR过程^[79]。人Dnmt1-KO细胞中组蛋白H3甲基化后,改变了染色质的构象,导致MutL的多种功能显著减弱,尽管DNA MMR关键基因启动子部位CpG位点的甲基化状态没有变化^[78,80]。近年来,Li等^[81-82]研究表明,人细胞DNA损伤后,H3K36me3招募MutS α ,与MSH6蛋白的PWWP域相互作用,改变了MutS α 的构象,从而影响DNA损伤反应的识别信号,诱导MSI增加,但是其DNA MMR系统中关键基因的表达没有明显变化。人组蛋白H3K36附近的H3第34位甘氨酸(H3G34)突变同样可以抑制DNA MMR功能,增加MSI,从而诱发癌症的形成^[83]。因此,人H3K36me3在维持正常DNA MMR系统功能方面是一种重要的组蛋白修饰。但是,有关植物组蛋白甲基化修饰在调控DNA MMR系统中的作用,目前尚未见报道。

3.3 miRNA对植物DNA MMR系统的调控作用

后基因组时代的开启,为研究者们打开了探索新知识的大门。尽管非编码RNAs(ncRNAs),如miRNAs、长链非编码RNA(Long non-coding RNAs, lncRNAs)和环状RNA等不编码蛋白,但可以直接在RNA水平发挥功能^[59]。其中miRNAs是一类约有22个核苷酸(nt)的内源性、非编码单链小RNA,通过和靶基因mRNA上的一些特定序列结合,诱导靶基因mRNA被剪切或抑制其翻译,从而在转录后水平对细胞内的DDR、DNA修复途径、细胞的分化/增殖和凋亡等多种

代谢过程发挥关键调控作用^[84]。DNA损伤诱导小RNA的大量产生,并积累于DSB位点附近。这些小RNA参与DNA修复途径的选择和DNA修复信号传导通路,但是不参与DNA损伤的识别^[85-86]。最新研究证实,人癌症细胞中,靶向DNA MMR基因的miRNAs调控DNA MMR关键基因的表达,亦影响MSI^[87-90]。例如,Bobowicz等^[87]报道,与人DNA MMR功能缺失的结肠癌T2-T3N0细胞系相比,DNA MMR功能正常细胞系中miR592的表达增加了11.9倍。人CRC细胞系中,miR21过表达会明显降低MSH2和MSH6蛋白的表达;然而,miR21表达降低则明显增加此二种蛋白的表达^[88]。双荧光素酶检测结果表明,miR155可以靶向人CRC细胞系中MLH1、hMSH2和hMSH6基因mRNAs的3'UTR区域,从而降低其相应编码蛋白的表达^[89]。同样,人CRC肿瘤活组织检查结果表明,miR-155过表达与MSH2和MLH1蛋白表达降低之间呈现出显著的负相关关系^[89]。上述结果表明,DNA MMR功能缺失的人CRC肿瘤细胞中,DNA MMR基因与miRNAs之间的反馈调节机制被严重干扰,从而导致DNA MMR系统中关键基因的异常表达^[17,90]。Mao等^[58]研究证实,在人体外/内细胞系中,miR-422a结合于MLH1 3'端非编码区,从而抑制MLH1的表达;而且,MLH1和miR-422a形成反馈循环(Feedback loop),可以刺激某些miRNAs的生物合成。近年来有多位学者认为,miRNAs可以作为反式激活元件(Trans-activating elements),从而调控等位基因和基因的表达^[91]。这些结果进一步表明,miRNAs在非孟德尔(Non-Mendelian)调控DNA MMR基因表达过程中具有重要作用。

近年来,全基因组表达结果表明,植物miRNAs通过和靶基因mRNA上的一些特定序列结合,诱导靶基因mRNA降解或抑制其翻译,从而在转录后水平调控植物的生长、发育和逆境响应信号系统^[92]。例如,miRNAs不仅在植物的时序转换、花器官发育、土豆块茎形成和豆科结瘤中具有关键调控作用,而且也参与多种植物(如拟南芥、小麦、大麦、水稻等)对生物胁迫和非生物胁迫(如微生物浸染,重金属Cd、铬、砷,缺硫、氮、磷,干旱和盐碱等)的响应过程^[93-99]。不同植物中,参与生物/非生物胁迫的保守和非保守miRNAs包括:miR156a-f/h、miR166、miR167c-d、miR170、miR171b-c、miR172a/b-5p/c、miR395、miR397、miR472-5p、miR846-3p/5p、miR5651、miR5995b和miR8182^[76,100]。更为重要的是,逆境胁迫发生时,一

些 miRNAs 会表达上调,而另一些 miRNAs 则表达下调。miRNAs 正是通过下调胁迫应答过程中的负调节子靶基因或者上调胁迫应答过程中的正调节子靶基因,以减弱胁迫引起的毒性效应,从而发挥 miRNAs 重要的生理调控作用^[2,51,76,92,100]。另外,Fu 等^[92]从油菜中分离到一系列 miRNAs,并且验证了根系中有 22 个 miRNAs、地上部有 29 个 miRNAs 响应 Cd 胁迫。miRNAs 调控水稻耐 Cd 研究亦有其他报道^[100-103]。探讨 miRNAs 及其靶向基因可以深入了解植物响应重金属胁迫的调控机理^[103]。在生态毒理学研究领域中,拟南芥细胞中靶向 DNA MMR 系统关键基因(如 MLH1、MSH2、MSH3、MSH6、MSH7 和 PMS1)的 miRNAs 鉴定及其在 Cd 胁迫下调控 DNA MMR 系统、胁迫响应系统、DNA 损伤和细胞周期 G1/S 或 G2/M 期阻滞的机制研究,目前国内外报道尚少。然而,本科课题组利用 miRNAs 测序和生物信息分析,筛选出了靶向拟南芥 DNA MMR 系统中关键基因(如 MSH2、MSH3、MSH6、MSH7、MLH1 和 PMS1)的 miRNAs;利用烟草双萤火素酶报告系统,验证了 3 个 miRNAs(miRNA172b-5p, miRNA172e-5p 和 miRNA472-3p)靶向 MSH6,并且响应 Cd 胁迫^[3]。这些结果表明,miRNAs 对 Cd 胁迫下植物 DNA MMR 基因具有关键调控作用。

3.4 lncRNAs 对植物 DNA MMR 系统的调控作用

lncRNAs 是一类长度超过 200 nt 的非蛋白编码 RNA,大多数由 RNA 聚合酶 II 转录产生。lncRNAs 可分为正义 lncRNAs、反义 lncRNAs、双向 lncRNAs、基因内 lncRNAs 和基因间 lncRNAs 5 种主要类型^[104]。lncRNAs 能利用其一级核苷酸序列或高级结构来结合 DNA、RNA 以及蛋白质,并参与细胞内转录前、转录及转录后调控,其具体机制包括基因印记、顺式(Cis)调节、染色质重塑及剪切调控等^[105-106]。例如,lncRNAs 可以通过 Cis 调节方式参与基因转录水平调控。Cis 调控作用是指 lncRNAs 对调节序列与被调节的编码序列位于同一条 DNA 链上的编码蛋白基因进行转录水平的调控。而反义 lncRNAs 与邻近蛋白基因在基因组上以头对头的方式反向排列和转录,由于其具有独立的转录单元或转录区与蛋白编码基因存在重叠,在转录后甚至是转录过程中并不需要转运或再处理,可以通过 Cis 调节邻近基因的表达^[105]。因此,反义 lncRNAs 可以通过对序列位于同一条 DNA 链上的邻近编码基因进行转录水平上的调控,即 Cis 调控方式,参与一系列细胞核内基因水平的生物学过程^[106]。

目前,在拟南芥、小麦、玉米、高粱和杨树等植物中,很多 lncRNAs 已经被筛选出来,它们的表达具有组织和胁迫特异性^[107-114]。植物 lncRNAs 亦可以与 DNA、RNA 以及蛋白质相互作用,并且在细胞核或细胞质中具有调控功能。在细胞核中,lncRNAs 可以通过顺/反式转录调控作用改变基因的表达,或者类似于组蛋白或者可变剪切作用,调控蛋白质代谢^[104,115-116];在细胞质中,lncRNAs 参与形成蛋白复合体、抑制 miRNAs 参与的转录调控过程,从而影响靶向 mRNA 的稳定性以及降解和翻译过程^[117-118]。目前,尽管调控植物 DNA MMR 系统的 lncRNAs 尚没有报道,但是参与 DNA 修复(如 HR 和 NHEJ)、细胞周期和细胞凋亡的某些 lncRNAs 已经被筛选出来^[119-120]。lncRNAs 具有调控植物 DNA MMR 系统的潜在可能性,可能不久的将来会有科学报道^[2]。

4 结论

植物 DNA MMR 系统在修复 Cd 诱导的 DNA 损伤方面发挥重要作用。Cd 胁迫下,植物基因组 DNA 不稳定性明显增加,导致 DNA 复制过程中复制滑移和碱基错配频次增加;另外,DNA 损伤通过跨 DNA 损伤(Translesion)复制途径导致 DNA 错配损伤明显增多。DNA 错配损伤主要在 G2 期被 MutS(如 MSH2、MSH3、MSH6、MSH7)识别,从而激活 DNA MMR 系统;然后 MSH2 继续激活 ATR/ATM,从而诱导 DDR 信号系统,包括招募其他 DNA 修复系统(如 HR、NHEJ)等有关酶,参与依赖于 ATM 的 MAPK 信号传递,识别/修复 DNA 损伤,调控细胞周期检验点、内复制和程序性细胞死亡。在植物 MutS 功能正常情况下,Cd 诱导的 DNA 损伤激活 ATR 后,MutS 引起 G2/M 期阻滞,降低细胞内复制,增加 DNA MMR 和 HR 无差错修复活性,以及显著降低程序性细胞死亡的可能性,从而增强植物对 Cd 胁迫的耐性。然而,MSH2、MSH3、MSH6、MSH7 缺失的植株将会绕过(Override)DNA MMR 系统参与的 DDR 响应,释放出 MLH1,从而导致植株对 Cd 胁迫的微弱耐性。因此,在不改变植物细胞内 DNA MMR 基因 DNA 序列的前提下,通过调控转录后水平,即调控 ncRNAs(miRNAs、lncRNAs 等),分别构建植物 DNA MMR 系统中关键基因(如 MSH2、MSH3、MSH6、MSH7、MLH1 和 PMS1)的 ncRNAs 敲减/过表达转基因品系,一方面可以进一步明确 Cd 的毒理机制;另一方面可以改造 DNA MMR 系统中不同基因的转基因品系功能,分别筛选改良性状良好、对 Cd 耐性强

的品系,从而获得具有较高 DNA MMR 系统活性、功能以及强耐 Cd 性能的转基因品系,从而为早期生物诊断、风险评价、培育新型、高效的抗逆境植物品种和生物修复 Cd 污染土壤提供科学依据。

参考文献:

- [1] Zhao Q, Wang H T, Du Y, et al. *MSH2* and *MSH6* in mismatch repair system account for soybean (*Glycine max* (L.) Merr.) tolerance to cadmium toxicity by determining DNA damage response[J]. *Journal Agricultural Food and Chemistry*, 2020, 68(7):1974–1985.
- [2] Wang H T, Cao Q, Zhao Q, et al. Mechanisms used by DNA MMR system to cope with cadmium-induced DNA damage in plants[J]. *Chemosphere*, 2020, 246:125614.
- [3] 成智博, 王鹤潼, 赵强, 等. 拟南芥 miRNA172b-5p, miRNA172e-5p 和 miRNA472-3p 靶向 *MSH6* 基因参与 Cd 应激响应[J]. 生态学杂志, 2019, 38(12):3738–3746. CHENG Zhi-bo, WANG He-tong, ZHAO Qiang, et al. MiRNA172b-5p, miRNA172e-5p and miRNA472-3p responded to Cd stress by targeting *MSH6* gene in *Arabidopsis thaliana* [J]. *Chinese Journal of Ecology*, 2019, 38(12):3738–3746.
- [4] Hu Z, Cools T, De Veylder L. Mechanisms used by plants to cope with DNA damage[J]. *Annual Review of Plant Biology*, 2016, 67:439–462.
- [5] Bernstein C, Bernstein H, Payne C M, et al. DNA repair/pro-apoptotic dual-role proteins in five major DNA repair pathways: Fail-safe protection against carcinogenesis[J]. *Mutation Research*, 2002, 511(2):145–178.
- [6] Cadet J, Davies K J A. Oxidative DNA damage and repair: An introduction[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2017, 107:2–12.
- [7] Cao X, Wang H T, Zhuang D, et al. Roles of *MSH2* and *MSH6* in cadmium-induced G2/M checkpoint arrest in *Arabidopsis* roots[J]. *Chemosphere*, 2018, 201:586–594.
- [8] Higo T, Naito A T, Sumida T, et al. DNA single-strand break-induced DNA damage response causes heart failure[J]. *Nature Communications*, 2017, 8:15104–15117.
- [9] Hays J B. *Arabidopsis thaliana*, a versatile model system for study of eukaryotic genome-maintenance functions[J]. *DNA Repair*, 2002, 1(8):579–600.
- [10] Martijn J A, Lans H, Vermeulen W, et al. Understanding nucleotide excision repair and its roles in cancer and ageing[J]. *Nature reviews Molecular Cell Biology*, 2014, 15(7):465–481.
- [11] Zou L, Elledge S J. Sensing DNA damage through ATRIP recognition of RPA-ssDNA complexes[J]. *Science*, 2003, 300(5625):1542–1548.
- [12] Situ Y, Chung L, Lee C S, et al. MRN (MRE11–RAD50–NBS1) complex in human cancer and prognostic implications in colorectal cancer [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(4):816–828.
- [13] Yamaguchi-Iwai Y, Sonoda E, Sasaki M S, et al. Mre11 is essential for the maintenance of chromosomal DNA in vertebrate cells[J]. *EMBO Journal*, 1999, 18(23):6619–6629.
- [14] Datta A, Brosh R. Holding all the cards: How fanconi anemia proteins deal with replication stress and preserve genomic stability[J]. *Genes*, 2019, 10(2):170–183.
- [15] Wang X, Chu H, Lv M, et al. Structure of the intact ATM/Tel1 kinase [J]. *Nature Communications*, 2016, 7:11655–11662.
- [16] Wang X, Ran T, Zhang X, et al. 3.9 Å structure of the yeast Mec1–Ddc2 complex, a homolog of human ATR–ATRIP[J]. *Science*, 2017, 358(6367):1206–1209.
- [17] Li Z, Pearlman A H, Hsieh P. DNA mismatch repair and the DNA damage response[J]. *DNA Repair*, 2016, 38:94–101.
- [18] Liu S, Shiotani B, Lahiri M, et al. ATR autophosphorylation as a molecular switch for checkpoint activation[J]. *Molecular Cell*, 2011, 43(2):192–202.
- [19] Yoo H Y, Kumagai A, Shevchenko A, et al. The Mre11–Rad50–Nbs1 complex mediates activation of TopBP1 by ATM[J]. *Molecular Biology of the Cell*, 2009, 20(9):2351–2360.
- [20] Lamarche B J, Orazio N I, Weitzman M D. The MRN complex in double-strand break repair and telomere maintenance[J]. *FEBS Letters*, 2010(17), 584:3682–3695.
- [21] Culligan K M, Robertson C E, Foreman J, et al. ATR and ATM play both distinct and additive roles in response to ionizing radiation[J]. *Plant Journal*, 2006, 48(6):947–961.
- [22] Cools T, De Veylder L. DNA stress checkpoint control and plant development[J]. *Current Opinion in Plant Biology*, 2009, 12(1):23–28.
- [23] Adachi S, Minamisawa K, Okushima Y, et al. Programmed induction of endoreduplication by DNA double-strand breaks in *Arabidopsis*[J]. *Proceedings of the National Academy Sciences of the United States of America*, 2011, 108(24):10004–10009.
- [24] 余龙江, 蔡永君, 兰文智. 高等植物细胞周期调控研究进展[J]. 生命科学, 2001, 13(4):154–158. YU Long-jiang, CAI Yong-jun, LAN Wen-zhi. The research progress of cell cycle in higher plant[J]. *Chinese Bulletin of Life Sciences*, 2001, 13(4):154–158.
- [25] Bourbousse C, Vegesna N, Law J A. SOG1 activator and MYB3R repressors regulate a complex DNA damage network in *Arabidopsis*[J]. *Proceedings of the National Academy Sciences of the United States of America*, 2018, 115(52):E12453–E12462.
- [26] Nikitaki Z, Holá M, Donà M, et al. Integrating plant and animal biology for the search of novel DNA damage biomarkers[J]. *Mutation Research*, 2018, 775:21–38.
- [27] Cui W N, Wang H T, Song J, et al. Cell cycle arrest mediated by Cd-induced DNA damage in *Arabidopsis* root tips[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2017, 145:569–574.
- [28] Xu R J, Garcia-Barros M, Wen S, et al. Tumor suppressor p53 links ceramide metabolism to DNA damage response through alkaline ceramidase 2[J]. *Cell Death and Differentiation*, 2018, 25(5):841–856.
- [29] Johnson R A, Conklin P A, Tjahjedi M, et al. Suppressor of gamma response1 links DNA damage response to organ regeneration[J]. *Plant Physiology*, 2018, 176(2):1665–1675.
- [30] Sherrer S M, Penland E, Modricha P. The mutagen and carcinogen cadmium is a high-affinity inhibitor of the zinc-dependent MutLα endonuclease[J]. *Proceedings of the National Academy Sciences of the United States of America*, 2018, 115(28):7314–7319.
- [31] Jin Y H, Clark A B, Slebos R J, et al. Cadmium is a mutagen that acts

- by inhibiting mismatch repair[J]. *Nature Genetics*, 2003, 34(3):326–329.
- [32] Rakosy-Tican E, Lőrincz-Besenyi E, Molnár I, et al. New phenotypes in potato co-induced by mismatch repair deficiency and somatic hybridization[J]. *Frontiers in Plant Science*, 2019, 10:1–18.
- [33] Roos W P, Krumm A. The multifaceted influence of histone deacetylases on DNA damage signalling and DNA repair[J]. *Nucleic Acids Research*, 2016, 44(21):10017–10030.
- [34] Gong F, Miller K M. Histone methylation and the DNA damage response[J]. *Mutation Research*, 2019, 780:37–47.
- [35] Wang Y, Cortez D, Yazdi P, et al. BASC, a super complex of BRCA1-associated proteins involved in the recognition and repair of aberrant DNA structures[J]. *Genes Dev*, 2000, 14(8):927–939.
- [36] Auclair Y, Rouget R, Affar E B, et al. ATR kinase is required for global genomic nucleotide excision repair exclusively during S phase in human cells[J]. *Proceedings of the National Academy Sciences of the United States of America*, 2008, 105(46):17896–17901.
- [37] Auclair Y, Rouget R, Drobetsky E A. ATR kinase as master regulator of nucleotide excision repair during S phase of the cell cycle[J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(12):1865–1871.
- [38] Offer H, Zurer I, Banfalvi G, et al. p53 modulates base excision repair activity in a cell cycle-specific manner after genotoxic stress[J]. *Cancer Research*, 2001, 61(1):88–96.
- [39] Weimer A K, Biedermann S, Harashima H, et al. The plant-specific CDKB1-CYCB1 complex mediates homologous recombination repair in *Arabidopsis*[J]. *EMBO Journal*, 2016, 35(19):2068–2086.
- [40] Hawley B R, Lu W T, Wilczynska A, et al. The emerging role of RNAs in DNA damage repair[J]. *Cell Death and Differentiation*, 2017, 24(4):1989.
- [41] Liu Q, Wang K, Huang R, et al. A novel DNA damage response signature of IDH-mutant grade II and grade III astrocytoma at transcriptional level[J]. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2020, 146(3):579–591.
- [42] Culligan K M, Hays J B. DNA mismatch repair in plants. An *Arabidopsis thaliana* gene that predicts a protein belonging to the MSH2 subfamily of eukaryotic MutS homologs[J]. *Plant Physiology*, 1997, 115(2):833–839.
- [43] Culligan K M, Hays J B. *Arabidopsis* MutS homologs-AtMSH2, AtMSH3, AtMSH6, and a novel AtMSH7-form three distinct protein heterodimers with different specificities for mismatched DNA[J]. *Plant Cell*, 2000, 12(6):991–1002.
- [44] Kadyrov F A, Dzantiev L, Constantin N, et al. Endonucleolytic function of MutL α in human mismatch repair[J]. *Cell*, 2006, 126(2):297–308.
- [45] Pluciennik A, Dzantiev L, Iyer R R, et al. PCNA function in the activation and strand direction of MutL α endonuclease in mismatch repair[J]. *Proceedings of the National Academy Sciences of the United States of America*, 2010, 107(37):16066–16071.
- [46] Hombauer H, Campbell C S, Smith C E, et al. Visualization of eukaryotic DNA mismatch repair reveals distinct recognition and repair intermediates[J]. *Cell*, 2011, 147(5):1040–1053.
- [47] Goellner E M, Putnam C D, Kolodner R D. Exonuclease 1-dependent and independent mismatch repair[J]. *DNA Repair*, 2015, 32:24–32.
- [48] Mimitou E P, Symington L S. Nucleases and helicases take center stage in homologous recombination[J]. *Trends in Biochemical Sciences*, 2009, 34(5):264–272.
- [49] San Filippo J, Sung P, Klein H. Mechanism of eukaryotic homologous recombination[J]. *Annual Review of Biochemistry*, 2008, 77:229–257.
- [50] Zhang J. The role of BRCA1 in homologous recombination repair in response to replication stress: Significance in tumorigenesis and cancer therapy[J]. *Cell & Bioscience*, 2013, 3(1):11–24.
- [51] Feng Z, Zhang J. A dual role of BRCA1 in two distinct homologous recombination mediated repair in response to replication arrest[J]. *Nucleic Acids Research*, 2012, 40(2):726–738.
- [52] Emmanuel E, Yehuda E, Melamed-Bessudo C, et al. The role of AtMSH2 in homologous recombination in *Arabidopsis thaliana*[J]. *EMBO Reports*, 2006, 7(1):100–105.
- [53] Dion É, Li L, Jean M, et al. An *Arabidopsis* MLH1 mutant exhibits reproductive defects and reveals a dual role for this gene in mitotic recombination[J]. *Plant Journal*, 2007, 51(3):431–440.
- [54] Jackson S P, Bartek J. The DNA-damage response in human biology and disease[J]. *Nature*, 2009, 461(7267):1071–1078.
- [55] Kim W J, Rajasekaran B, Brown K D. MLH1- and ATM-dependent MAPK signaling is activated through c-Abl in response to the alkylator N-methyl-N'-nitro-N'-nitrosoguanidine[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2007, 282(44):32021–32031.
- [56] Shafman T, Khanna K K, Kedar P, et al. Interaction between ATM protein and c-Abl in response to DNA damage[J]. *Nature*, 1997, 387(6632):520–523.
- [57] Baskaran R, Wood L, Whitaker L, et al. Ataxia telangiectasia mutant protein activates c-Abl tyrosine kinase in response to ionizing radiation[J]. *Nature*, 1997, 387(6632):516–519.
- [58] Mao G, Lee S, Ortega J, et al. Modulation of microRNA processing by mismatch repair protein MutL α [J]. *Cell Res*, 2012, 22(6):973–985.
- [59] 赵媛媛, 刘自扬, 边佳辉, 等. 牧草表观遗传学研究进展[J]. 草业学报, 2020, 29(4):168–183. ZHAO Yuan-yuan, LIU Zi-yang, BIAN Jia-hui, et al. Research advances in epigenetics of forage grasses[J]. *Acta Prataculturae Sinica*, 2020, 29(4):168–183.
- [60] 何蕾, 王鹤潼, 宋婕, 等. 拟南芥 *MLH1* 基因启动子甲基化作为镉胁迫生物标记物潜力评估[J]. 生态学杂志, 2016, 35(5):1386–1393. HE Lei, WANG He-tong, SONG Jie, et al. Methylation of *MLH1* promoter in *Arabidopsis thaliana* as a biomarker of cadmium stress[J]. *Chinese Journal of Ecology*, 2016, 35(5):1386–1393.
- [61] 李照令, 王鹤潼, 陈瑞娟, 等. 运用 MSAP 研究镉胁迫对拟南芥幼苗基因甲基化的影响[J]. 农业环境科学学报, 2014, 33(1):28–36. LI Zhao-ling, WANG He-tong, CHEN Rui-juan, et al. Effect of cadmium stress on genomic methylation of *Arabidopsis thaliana* seedlings by MSAP[J]. *Journal of Agro-Environment Science*, 2014, 33(1):28–36.
- [62] 王鹤潼, 何蕾, 宋婕, 等. 改进 MSAP-PCR 技术应用于 Cd 胁迫下拟南芥 DNA 甲基化分析[J]. 农业环境科学学报, 2015, 34(8):1618–

1624. WANG He-tong, HE Lei, SONG Jie, et al. Improved MSAP-PCR technique applying for *Arabidopsis* DNA methylation variation induced by cadmium[J]. *Journal of Agro-Environment Science*, 2015, 34(8):1618-1624.
- [63] 王鹤潼, 宋婕, 崔伟娜, 等. 植物位点特异性甲基化研究的引物设计及 PCR 体系优化[J]. *农业环境科学学报*, 2016, 35(9): 1686-1693. WANG He-tong, SONG Jie, CUI Wei-na, et al. Primer design and optimizing of PCR condition in plant specific-site methylation research[J]. *Journal of Agro-Environment Science*, 2016, 35(9): 1686-1693.
- [64] Li Z L, Liu Z H, Li X J, et al. DNA damage and genetic methylation changes caused by Cd in *Arabidopsis thaliana* seedlings[J]. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2015, 34:2095-2103.
- [65] Wang H T, He L, Song J, et al. Cadmium-induced genomic instability in *Arabidopsis*: Molecular toxicological biomarkers for early diagnosis of cadmium stress[J]. *Chemosphere*, 2016, 150:258-265.
- [66] Mäki-Nevala S, Valo S, Ristimäki A, et al. DNA methylation changes and somatic mutations as tumorigenic events in Lynch syndrome-associated adenomas retaining mismatch repair protein expression[J]. *EBio Medicine*, 2019, 39:280-291.
- [67] Leong M M L, Cheung A K L, Dai W, et al. EBV infection is associated with histone bivalent switch modifications in squamous epithelial cells[J]. *Proceedings of the National Academy Sciences of the United States of America*, 2019, 116(28): 14144-14153.
- [68] Loktionov A. Biomarkers for detecting colorectal cancer non-invasively: DNA, RNA or proteins?[J]. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 2020, 12(2):124-148.
- [69] Lam K, Pan K, Linnekamp J F, et al. DNA methylation based biomarkers in colorectal cancer: A systematic review[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2016, 1866(1):106-120.
- [70] Draht M X G, Goudkade D, Koch A, et al. Prognostic DNA methylation markers for sporadic colorectal cancer: A systematic review[J]. *Clin Epigenetics*, 2018, 10:35-56.
- [71] Tahara T, Arisawa T. DNA methylation as a molecular biomarker in gastric cancer[J]. *Epigenomics*, 2015, 7(3):475-486.
- [72] Li S K H, Martin A. Mismatch repair and colon cancer: Mechanisms and therapies explored[J]. *Trends in Molecular Medicine*, 2016, 22(4):274-289.
- [73] Ding N, Bonham E M, Hannon B E, et al. Mismatch repair proteins recruit DNA methyltransferase 1 to sites of oxidative DNA damage[J]. *Journal of molecular Cell Biology*, 2016, 8(3):244-254.
- [74] Deleris A, Halter T, Navarro L. DNA methylation and demethylation in plant immunity[J]. *Annual Review of Phytopathology*, 2016, 54: 579-603.
- [75] Gallego-Bartolomé J, Liu W, Kuo P H, et al. Co-targeting RNA polymerases IV and V promotes efficient De Novo DNA methylation in *Arabidopsis*[J]. *Cell*, 2019, 176(5):1068-1082.
- [76] Zhang H M, Lang Z B, Zhu J K. Dynamics and function of DNA methylation in plants[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2018, 19(8):489-506.
- [77] Baylin S B, Jones P A. A decade of exploring the cancer epigenome—biological and translational implications[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2011, 11(10):726-734.
- [78] Escargueil A E, Soares D G, Salvador M, et al. What histone code for DNA repair?[J]. *Mutation Research*, 2008, 658(3):259-270.
- [79] Kim M, Trinh B N, Long T I. Dnmt1 deficiency leads to enhanced microsatellite instability in mouse embryonic stem cells[J]. *Nucleic Acids Research*, 2004, 32(19):5742-5749.
- [80] Espada J, Ballestar E, Fraga M F, et al. Human DNA methyltransferase 1 is required for maintenance of the histone H3 modification pattern[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2004, 279(35):37175-37184.
- [81] Li F, Mao G, Tong D, et al. The histone mark *H3K36me3* regulates human DNA mismatch repair through its interaction with *MutS* alpha[J]. *Cell*, 2013, 153(3):590-600.
- [82] Li G M. New insights and challenges in mismatch repair: Getting over the chromatin hurdle[J]. *DNA Repair*, 2014, 19:48-54.
- [83] Li J, Ahn J H, Wang G G. Understanding histone H3 lysine 36 methylation and its deregulation in disease[J]. *Cell Mol Life Science*, 2019, 76(15):2899-2916.
- [84] Seitz H. On the number of functional microRNA targets[J]. *Molecular Biology and Evolution*, 2019, 36(7):1596-1597.
- [85] Wang Q, Goldstein M. Small RNAs recruit chromatin-modifying enzymes MMSET and Tip60 to reconfigure damaged DNA upon double-strand break and facilitate repair[J]. *Cancer Research*, 2016, 76(7):1904-1915.
- [86] Castel S E, Ren J, Bhattacharjee S, et al. Dicer promotes transcription termination at sites of replication stress to maintain genome stability[J]. *Cell*, 2014, 159(3):572-583.
- [87] Bobowicz M, Skrzypski M, Czapiewski P, et al. Prognostic value of 5-microRNA based signature in T2-T3N0 colon cancer[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2016, 33(8):765-773.
- [88] Bhandari A, Gordon W, Andersen B. The Grainyhead transcription factor Grhl3/Get1, suppresses miR-21 expression and tumorigenesis in skin: Modulation of the miR-21 target MSH2 by RNA-binding protein DND1[J]. *Oncogene*, 2013, 32(12):1497-1507.
- [89] Valeri N P, Fabbri M, Braconi C, et al. Modulation of mismatch repair and genomic stability by miR-155[J]. *Proceedings of the National Academy Sciences of the United States of America*, 2010, 107(15): 6982-6987.
- [90] Santos J C, Brianti M T, Almeida V R, et al. *Helicobacter pylori* infection modulates the expression of miRNAs associated with DNA mismatch repair pathway[J]. *Molecular Carcinogenesis*, 2017, 56(4): 1372-1379.
- [91] Yamamoto H, Adachi Y, Taniguchi H, et al. Interrelationship between microsatellite instability and microRNA in gastrointestinal cancer[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2012, 18(22):2745-2755.
- [92] Fu Y, Mason A S. MicroRNA-mRNA expression profiles and their potential role in cadmium stress response in *Brassica napus*[J]. *BMC Plant Biology*, 2019, 19(1):570-589.
- [93] Zhao Y, Cong L, Lukiw W J. Plant and animal microRNAs(miRNAs) and their potential for Inter-kingdom communication[J]. *Cellular*

- and *Molecular Neurobiology*, 2018, 38(1):133–140.
- [94] Song X, Li Y, Cao X, et al. MicroRNAs and their regulatory roles in plant–environment interactions[J]. *Annual Review of Plant Biology*, 2019, 70:489–525.
- [95] Yu Y, Jia T, Chen X. The ‘how’ and ‘where’ of plant microRNAs[J]. *New Phytology*, 2017, 216(4):1002–1017.
- [96] Wu G. Plant microRNAs and development[J]. *Journal Genet Genomics*, 2013, 40(5):217–230.
- [97] 王幼宁, 苏超, 邹艳敏, 等. microRNA172 参与植物生长发育及逆境响应的研究进展[J]. *生命科学*, 2016, 28(6):645–654. WANG You-ning, SU Chao, ZOU Yan-min, et al. Research progress of microRNA172 in plant development and stress responses[J]. *Chinese Bulletin of Life Sciences*, 2016, 28(6):645–654.
- [98] 熊伟姣, 王亚伦, 姚绍娣, 等. MicroRNA 在高等植物逆境响应中的作用机制研究进展[J]. *作物杂志*, 2018(1):1–8. XIONG Wei-jiao, WANG Ya-lun, YAO Shao-chang, et al. Progress in studying mechanism of microRNA in stress response in higher plants[J]. *Crops*, 2018(1):1–8.
- [99] 安凤霞, 曲彦婷, 李富恒. MicroRNA 在调节植物生长发育和逆境胁迫中的作用[J]. *植物生理学报*, 2013, 49(4):317–323. AN Feng-xia, QU Yan-ting, LI FU-heng, et al. Roles of microRNA in regulation of plants growth and development and stress responses[J]. *Plant Physiology Journal*, 2013, 49(4):317–323.
- [100] Ding Y, Gong S, Wang Y, et al. MicroRNA166 modulates cadmium tolerance and accumulation in rice[J]. *Plant Physiology*, 2018, 177(4):1691–1703.
- [101] Nadarajah K, Kumar I S. Drought response in rice: The miRNA story [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(15):3766–3779.
- [102] Baev V, Milev I, Naydenov M, et al. Insight into small RNA abundance and expression in high- and low-temperature stress response using deep sequencing in *Arabidopsis*[J]. *Plant Physiology and Biochemistry*, 2014, 84:105–114.
- [103] Sunkar R, Li Y F, Jagadeeswaran G. Functions of microRNAs in plant stress responses[J]. *Trends in Plant Science*, 2012, 17(4):196–203.
- [104] Ransohoff J D, Wei Y, Khavari P A. The functions and unique features of long intergenic non-coding RNA[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2018, 19(3):143–157.
- [105] Luo S, Lu J Y, Liu L, et al. Divergent lncRNAs regulate gene expression and lineage differentiation in pluripotent cells[J]. *Cell Stem Cell*, 2016, 18(5):637–652.
- [106] Chen J, Zhang F, Wang J, et al. LncRNA LINC01512 promotes the progression and enhances oncogenic ability of lung adenocarcinoma[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2017, 118(10):3102–3110.
- [107] Rai M I, Alam M, Lightfoot D A, et al. Classification and experimental identification of plant long non-coding RNAs[J]. *Genomics*, 2019, 111(5):997–1005.
- [108] Zhang X, Wang W, Zhu W, et al. Mechanisms and functions of long non-coding RNAs at multiple regulatory levels[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(22):5573–5595.
- [109] Zhou B, Zhao H, Yu J, et al. Experimentally validated plant lncRNAs in EVLncRNAs database[J]. *Methods in Molecular Biology*, 2019, 1933:431–437.
- [110] Sun X, Zheng H, Sui N. Regulation mechanism of long non-coding RNA in plant response to stress[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2018, 503(2):402–407.
- [111] Litholdo C G Jr, da Fonseca G C. Circular RNAs and plant stress responses[J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2018, 1087:345–353.
- [112] Wang H V, Chekanova J A. Long non-coding RNAs in plants[D]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2017, 1008:133–154.
- [113] Golicz A A, Bhalla P L, Singh M B. LncRNAs in plant and animal sexual reproduction: A review[J]. *Trends in Plant Science*, 2018, 23(3):195–205.
- [114] Qin T, Xiong L. Subcellular localization and functions of plant lncRNAs in drought and salt stress tolerance[J]. *Methods in Molecular Biology*, 2019, 1933:173–186.
- [115] Yamada M. Functions of long intergenic non-coding(linc) RNAs in plants[J]. *Journal of Plant Research*, 2017, 130(1):67–73.
- [116] Bardou F, Ariel F, Simpson C G, et al. Long noncoding RNA modulates alternative splicing regulators in *Arabidopsis*[J]. *Developmental Cell*, 2014, 30(2):166–176.
- [117] Kretz M, Siprashvili Z, Chu C, et al. Control of somatic tissue differentiation by the long non-coding RNA TINCR[J]. *Nature*, 2013, 493(7431):231–235.
- [118] Yoon J H, Abdelmohsen K, Srikantan S, et al. LincRNA-p21 suppresses target mRNA translation[J]. *Molecular Cell*, 2012, 47(4):648–655.
- [119] Kim J H. Chromatin remodeling and epigenetic regulation in plant DNA damage repair[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(17):4093–4113.
- [120] Thapar R. Regulation of DNA double-strand break repair by non-coding RNAs[J]. *Molecules*, 2018, 23(11):2789–2812.