

染色质结构影响肿瘤细胞辐射敏感性的研究进展

王萍 袁德晓 邵春林

200032 上海,复旦大学放射医学研究所

通信作者:邵春林,Email:clshao@shmu.edu.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2016.09.018

【摘要】 染色质结构修饰在 DNA 复制、转录、修复和重组的过程中发挥重要作用。近年来研究表明,染色质结构修饰不仅影响电离辐射后的 DNA 损伤的产生并且还参与多个 DNA 损伤反应(DDR)的信号通路。本文就染色质结构及其在 DNA 损伤修复中的作用,特别是特征性染色质结构、组蛋白修饰对肿瘤细胞辐射敏感性的影响进行了综述。

【关键词】 染色质结构; 辐射敏感性; 组蛋白修饰; 染色质重塑; DNA 损伤修复

基金项目: 国家自然科学基金(31570850,81273001)

Influence of chromatin structure on the radiation sensitivity of tumor cells Wang Ping, Yuan Dexiao, Shao Chunlin

Institute of Radiation Medicine, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Shao Chunlin, Email: clshao@shmu.edu.cn

【Abstract】 Cumulative evidence demonstrated that the chromatin modification plays important roles in the processes of DNA replication, transcription, repair and recombination. Both of the generation of DNA lesions and the activation of DNA damage response (DDR) to ionizing radiation could be affected by the chromatin modifications. This paper reviewed the recent research progresses in the chromatin structure modifications and its role in DDR, especially the influence of characteristic chromatin structure and histone modification on the radiation sensitivity of tumor cells.

【Key words】 Chromatin structure; Radiation sensitivity; Histone modification; Chromatin remodeling; DNA repair.

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (31570850, 81273001)

染色质结构研究对于分子和细胞放射生物学具有重要的意义。许多证据表明,染色质构象可以影响辐射诱导 DNA 损伤的产生、分布和修复。电离辐射可以引起多种类型的 DNA 损伤,其中最具杀伤力的是 DNA 双链断裂(DSBs),DSBs 的修复对于细胞的存活至关重要。对 DSBs 修复在时间和空间上的控制主要依赖于影响电离辐射敏感性的特异性组蛋白编辑与修饰^[1-2]。染色质修饰和重塑通过改变染色质结构不仅可影响原初 DNA 的损伤,而且参与 DNA 损伤修复因子的招募,从而影响 DNA 的损伤效应和细胞的辐射敏感性^[3-4]。本综述重点讨论染色质修饰对多个 DNA 损伤反应(DDR)的影响,以及靶向干预染色质修饰在肿瘤治疗中的应用。

一、染色质结构的生物学特性及功能

染色质作为真核细胞遗传信息的载体,其动态结构状态与真核细胞基因的功能和多个生物学过程密切相关,对基因组遗传信息表达有显著影响。

1. 染色质组蛋白修饰:染色质是由基因组 DNA 通过组蛋白与非组蛋白包装而成,核小体是真核细胞染色质的基本

单位。染色质结构受到各种组蛋白修饰方式的调节,在哺乳动物基因组中,组蛋白则可以有很多修饰形式。一个核小体由 H2A、H2B、H3 和 H4 组成的八聚体和 147 bp 缠绕在外面的 DNA 组成。核小体组蛋白中游离在外的 N-端可以受到各种各样的修饰,包括组蛋白末端的乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化、二磷酸腺苷(ADP)核糖基化等,这些修饰都会影响染色质的构象和基因的转录活性^[5]。目前认为,染色质结构对电离辐射后 DSBs 的产生和修复影响最大^[6]。

2. 染色质构象调节与 DDR:染色质按其形态特征和活性状态分为两种类型,即常染色质和异染色质。常染色质折叠压缩程度低,处于伸展状态,而异染色质折叠压缩程度高,处于聚缩状态,常染色质和异染色质可以通过组蛋白的乙酰化修饰而相互转化。组蛋白乙酰转移酶(HAT)将乙酰辅酶 A 的乙酰基替换组蛋白赖氨酸(Lys)的 NH_3^+ ,中和掉一个正电荷,这样可减弱 DNA(带负电荷)与组蛋白(带正电荷)的相互作用,使染色质松解。而组蛋白去乙酰化酶(HDAC)与 HAT 相反,它可以去除组蛋白赖氨酸残基上的乙酰基,使带正电荷的组蛋白与带负电荷的 DNA 紧密结合,染色质变得

致密。在细胞核内,组蛋白乙酰化与组蛋白去乙酰化过程处于动态平衡,并由组蛋白乙酰化转移酶和组蛋白去乙酰化酶共同调控^[7]。研究发现,染色质的构象能够影响细胞的辐射敏感性,当去除组蛋白和一些染色质相关蛋白后,或者当染色质处于疏松状态时(常染色质),细胞的辐射敏感性增高^[8]。另外,DNA 损伤部位的染色质构象还影响多个 DDR 信号通路,例如,电离辐射后异染色质内产生的 γ -H2AX 少,而常染色质内产生大量的 γ -H2AX^[9]。通过 HDAC 抑制剂来降低异染色质的含量,可以发现疏松的染色质内产生大量的 γ -H2AX 和持续激活的 DDR 信号^[10-11]。由于很多种肿瘤细胞内的染色质表现为异染色质化的特点^[12],这暗示肿瘤细胞通过染色质的凝集(异染色质化)来降低 DNA 损伤和 DDR 信号进而产生辐射抵抗。这意味着通过分析肿瘤细胞染色质构象或检测 DDR 信号是一种预测肿瘤辐射敏感性的有效策略。

二、染色质结构在辐射损伤修复中的作用

1. 组蛋白修饰和染色质重塑在辐射损伤修复中的作用:DNA 损伤修复一定发生在染色质环境中,而且染色质修饰和 DNA 修复密切相关。与 DNA 损伤效应相关的第一个组蛋白修饰事件是 H2A 的磷酸化。由于辐射诱导的 γ -H2AX foci 的形成是快速的,先于修复因子装配到修复复合体上,并且对于 p53 结合蛋白 1(53BP1)、Nijmegen 破损综合征(NBS1)、乳腺癌 1 号基因(BRCA1)和 MDC1 foci 的形成是必需的,所以磷酸化 H2AX 对于 DNA 损伤反应信号传导和修复蛋白招募到损伤位点至关重要^[13]。除此之外,H2B 和 H4 的磷酸化也发生在 DNA 损伤反应的一部分。大多数磷酸化发生在 H2AX 和 H2A 上,与损伤感应和打开 DNA 损伤位点有关,而 H4 的修饰与染色质凝聚相关^[4]。

在哺乳动物中,组蛋白被 TIP60 乙酰化,NuA4 染色质重塑复合物包含组蛋白乙酰转移酶(HAT),通过与 MRN 复合物相互作用被招募到 DSBs 位点。其他乙酰转移酶 MOF 和乙酰化组蛋白 H4K16 对 MDC1、53BP1 和 BRCA1 等修复因子招募到 DNA 损伤位点是必需的^[14]。

组蛋白甲基化对于基因组适当的编程至关重要,但组蛋白去甲基化酶,如 LSD1/AOF2、JMJD1、JMJD2 以及 JHDM1 表明甲基化是可逆的,同时也为其在 DNA 损伤修复中的作用提供了论据。在哺乳动物细胞中,H3K79 甲基化和 H4K20 二甲基化,可被 53BP1 识别并使 DSBs 位点染色质松散^[15]。

组蛋白泛素化在 DSBs 修复中起重要作用。电离辐射后,细胞核内组蛋白泛素化主要通过 RNF8 和 RNF168 的作用,催化组蛋白 H2A 和 H2AX 第 63 位点赖氨酸连接的多聚泛素化链的形成^[16]。RNF8 通过 MDC1 功能结构域 FHA 的作用被快速招募到 DNA 损伤位点,而且 RNF8 对于招募修复因子是必不可少的^[17]。研究表明,H3 和 H4 泛素化促进修复因子招募到 DSB 位点,在哺乳动物细胞中 H2B-K120 单泛素化对于同源重组和非同源末端连接中招募修复因子是必需的,并且可能使染色质结构松散以促进修复^[18]。

因此,肿瘤细胞受到辐射损伤后,通过一系列的组蛋白

修饰,一方面通过 DDR 信号通路招募不同的修复因子到 DNA 损伤位点以促进修复,另一方面可能使染色质结构变得疏松,使修复因子更易招募到 DSBs 位点,从而进一步促进辐射损伤的修复作用。

2. 异染色质在 DNA 双链断裂修复的作用:除了 DDR 信号,染色质还影响 DNA 修复机制。邻近的或异染色质内发生的 DSBs 都不能有效地修复,并且为了促进这些损伤的修复,补充机制是必要的^[19]。这些补充机制涉及转录阻遏物 KRAB 相关蛋白 1(KAP1;又称 TIF1 β 和 TRIM28)对异染色质的亲和力降低,并伴随共济失调毛细血管扩张性突变蛋白(ATM)的磷酸化,增加了核小体的灵活性,允许 DNA 修复机制接近损伤位点从而进行修复。近年来,这个过程的分子机制被提出^[20]:通过泛素载体蛋白 9(UBC9),KAP1 的 Lys554, Lys779 和 Lys804 位点进行类泛素化修饰,KAP1 结合核小体重塑蛋白染色质解旋酶 DNA 结合蛋白 3(CHD3),这参与了异染色质的形成^[21]。虽然 KAP1 类泛素化修饰水平不受电离辐射的影响,但 ATM 依赖 KAP1 磷酸化-通过干扰 CHD3-KAP1 相互作用-触发异染色质解聚,并促进 DNA 修复。

受到电离辐射时,异染色质保护 DNA,阻止 DSBs 的形成;并且 DSBs 修复在异染色质和常染色质区域可能存在差异。Takata 等^[22]研究发现,紧密染色质保护基因组 DNA 免受辐射损伤,电离辐射后,紧密染色质中 DSBs 产生的频率比松散的染色质低 5~50 倍,表明 DNA 损伤保护机制由高阶染色质结构所介导。人类胚胎干细胞(hESC)与分化细胞相比,有更松散的染色质结构。Venkatesh 等^[23]研究表明,在人类胚胎干细胞中,DNA 修复焦点几乎只定位在异染色质区域之外。而且电离辐射导致异染色质标记蛋白 H3K9me3 在肿瘤 HT1080 细胞中表达增加,在 IMR90 正常成纤维细胞中较小程度的增加,而在人类胚胎干细胞中没有变化。这一结果表明染色质构象对于 DNA 保护和 DNA 损伤修复的重要性。

三、组蛋白修饰和特征性染色质结构对肿瘤细胞辐射敏感性影响的机制

放射疗法通过电离辐射诱导 DNA 双链断裂来杀伤肿瘤细胞,然而肿瘤细胞的 DNA 修复所造成的辐射抵抗会导致放疗失败,靶向抑制 DNA 修复可以增加肿瘤细胞的辐射敏感性,从而改善肿瘤的放疗效果。

1. 组蛋白修饰对肿瘤细胞辐射敏感性影响的机制: H3K4me3 在 DSBs 位点表达减少,而 H3K4me3 去甲基化酶 LSD1 被招募到 DSBs 位点,这一过程通过赖氨酸特异性去甲基化酶 1(LSD1)和 RNF168 之间相互作用而被促进。shRNA 敲除 LSD1 导致 H2A/H2AX 泛素化减少以及 53BP1 和 BRCA1 招募的减少,而且 LSD1 敲除也使细胞对电离辐射轻微敏感^[24]。H3K9me2/3 去甲基化酶 KDM4B 也可被招募到 DSBs 位点,KDM4B 过表达导致 γ -H2AX 的减少并增加受辐射细胞的存活率。Ayrapetov 等^[25]研究表明,当细胞缺乏 1 种组蛋白赖氨酸甲基转移酶(suv39h1)时,其 Tip60 和 ATM 活性缺失,DSBs 修复减少,细胞辐射敏感性增加。

组蛋白去乙酰化酶抑制剂 HDACIs 是抑制 HDAC 活性

并造成组蛋白过度乙酰化的一类化合物, HDACs 在细胞水平上对肺癌、脑胶质瘤、食管癌、前列腺癌、结肠癌和乳腺癌等肿瘤细胞均具有放射增敏作用^[26]。HDACs 对染色质结构的作用是增加组蛋白乙酰化的水平, 导致 1 种更加松散的染色质结构产生^[27]。除此之外, HDACs 可通过下调 DNA 修复蛋白的表达, 如 Ku70、Ku86、Rad51 和 DNA-PKc, 降低 DNA 修复效率^[28]。Koprinarova 等^[29]研究显示, 丁酸盐可通过抑制两种主要的 DSBs 修复通路来增强细胞的辐射敏感性。

BRG1 染色质重塑酶通过刺激 γ -H2AX 形成促进 DSBs 修复。研究表明, 辐射后 BRG1-BRD 的异位表达抑制了 γ -H2AX 和 DSBs 修复并在不同人类肿瘤细胞包括 HT29 结肠癌细胞中增加了其辐射敏感性。尽管完全不影响上游的 ATM 激活, BRG1-BRD 在辐照的 HT29 细胞中抑制了损伤染色质的 53BP1 的招募、 γ -H2AX 的下游事件和 G₂/M 期检验点并增加细胞凋亡。因此, 这一研究把 BRG1-BRD 看成 1 种新型的放射增敏剂, 而且它的作用机制为把染色质重塑因子作为改善肿瘤放射治疗的目标提供了一个实例^[30]。

2. 异染色质结构对肿瘤细胞辐射敏感性影响的机制: 研究已经证实, 当染色质高度紧密时, 处于 G₂/M 期的细胞对电离辐射更加敏感。然而, 高度紧密的染色质比松散的染色质更不受 DSBs 的影响。因此, 细胞修复损伤 DNA 并重新折叠染色质使其恢复到起始紧密状态的能力是影响细胞电离辐射敏感性的主要因素^[26]。Chen 等^[31]通过对电离辐射诱导后的结肠直肠癌肿瘤干细胞和非肿瘤干细胞染色质结构进行研究, 发现异染色质结构在结肠直肠癌肿瘤干细胞辐射抵抗中起到一定作用。Sato 等^[32]通过 X 射线重复照射建立 X 射线辐射抵抗的肿瘤细胞系, 评估其对碳离子的辐射敏感性, 发现对 X 射线辐射抵抗的细胞对碳离子照射同样具有辐射抵抗作用, 且这种辐射抗性与异染色质结构域数目相关, 异染色质结构域数目的增加可能会成为 X 射线和碳离子辐射抵抗的一种指示器。

通过染色质结构、组蛋白修饰对肿瘤细胞辐射敏感性影响的机制研究结果提示, 可以利用药物靶向调节组蛋白修饰使染色质结构松解, 增强肿瘤细胞对电离辐射的敏感性, 提高放疗的治疗效果。

四、结语与展望

综上所述, 多种组蛋白转录后修饰、染色质重塑以及特异性染色质结构可以影响 DNA 损伤应答、信号传导和修复, 从而影响肿瘤细胞的辐射敏感性。由此可以推测, 染色质结构靶向松散剂与电离辐射联合作用在肿瘤治疗上可能是有利的。肿瘤细胞和正常细胞染色质重塑因子表达的差异, 可能也会在增加肿瘤细胞辐射敏感性的同时, 不影响正常细胞的辐射敏感性, 从而有助于靶向染色质结构的治疗策略。众多研究指出, HDACs 可通过影响 DNA 损伤反应通路以及 DNA 损伤修复因子表达等方式, 造成 DNA 损伤修复机制障碍, 但它们之间的密切相关性还需要更确凿的直接实验依据。需指出的是, 目前一些 HDACs 已进入临

床试验阶段, 迫切需要阐明在临床安全剂量条件下这类化合物的抗肿瘤作用、其作用的特异性靶器官和靶基因等, 这将不但有助于阐述 HDACs 致肿瘤细胞放射增敏的作用机制, 而且还能更好地指导这类新型抗肿瘤药物在临床上的应用, 为肿瘤患者个体化治疗制定出有效的方案和对策^[26]。

利益冲突 本人与本人家属、其他研究者, 未因进行该研究而接受任何不正当的职务或财务利益, 在此对研究的独立性和科学性予以保证

作者贡献声明 王萍进行文献调研, 整理文献并起草综述; 袁德晓协助对文章进行修改; 邵春林进行文章修改与校对

参 考 文 献

- [1] Pandita TK, Richardson C. Chromatin remodeling finds its place in the DNA double-strand break response [J]. *Nucleic Acids Res*, 2009, 37(5): 1363-1377. DOI: 10.1093/nar/gkn1071.
- [2] Williamson EA, Wray JW, Bansal P, et al. Overview for the histone codes for DNA repair [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2012, 110: 207-227. DOI: 10.1016/B978-0-12-387665-2.00008-0.
- [3] Olcina MM, O' Dell S, Hammond EM. Targeting chromatin to improve radiation response [J]. *Br J Radiol*, 2015, 88(1047): 20140649. DOI: 10.1259/bjr.20140649.
- [4] Hunt CR, Ramnarain D, Horikoshi N, et al. Histone modifications and DNA double-strand break repair after exposure to ionizing radiations [J]. *Radiat Res*, 2013, 179(4): 383-392. DOI: 10.1667/RR3308.2.
- [5] Strahl BD, Allis CD. The language of covalent histone modifications [J]. *Nature*, 2000, 403(6765): 41-45. DOI: 10.1038/47412.
- [6] 纳小凡, 姬明飞, 岳岩磊. DNA 双链断裂处染色质重组机制 [J]. *贵州农业科学*, 2013, 12: 21-23. DOI: 10.3969/j.issn.1001-3601.2013.12.006.
Na XF, Ji MF, Yue YL. Mechanism of chromatin remodeling at DNA double-strand breaks [J]. *Guizhou Agricul Sci*, 2013, 12: 21-23. DOI: 10.3969/j.issn.1001-3601.2013.12.006.
- [7] Jenuwein T, Allis CD. Translating the histone code [J]. *Science*, 2001, 293(5532): 1074-1080. DOI: 10.1126/science.1063127.
- [8] Costes SV, Ponomarev A, Chen JL, et al. Image-based modeling reveals dynamic redistribution of DNA damage into nuclear subdomains [J]. *PLoS Comput Biol*, 2007, 3(8): e155. DOI: 10.1371/journal.pcbi.0030155.
- [9] Di MR, Sulli G, Dobrev M, et al. Interplay between oncogene-induced DNA damage response and heterochromatin in senescence and cancer [J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(3): 292-302. DOI: 10.1038/ncb2170.
- [10] Kumar R, Horikoshi N, Singh M, et al. Chromatin modifications and the DNA damage response to ionizing radiation [J]. *Front Oncol*, 2012, 2: 214. DOI: 10.3389/fonc.2012.00214.
- [11] Sulli G, Di MR, d'Addad FF. Crosstalk between chromatin state and DNA damage response in cellular senescence and cancer [J]. *Nat Rev*

- Cancer, 2012, 12(10): 709-720. DOI: 10.1038/nrc3344.
- [12] Di MR, Sulli G, Dobrev M, et al. Interplay between oncogene-induced DNA damage response and heterochromatin in senescence and cancer[J]. Nat Cell Biol, 2011, 13(3): 292-302. DOI: 10.1038/ncb2170.
- [13] Yuan J, Adamski R, Chen J. Focus on histone variant H2AX; to be or not to be[J]. FEBS Lett, 2010, 584(17): 3717-3724. DOI: 10.1016/j.febslet.2010.05.021.
- [14] Krishnan V, Chow MZ, Wang Z, et al. Histone H4 lysine 16 hypoacetylation is associated with defective DNA repair and premature senescence in Zmpste24-deficient mice[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(30): 12325-12330. DOI: 10.1073/pnas.1102789108.
- [15] Hsiao KY, Mizzen CA. Histone H4 deacetylation facilitates 53BP1 DNA damage signaling and double-strand break repair[J]. J Mol Cell Biol, 2013, 5(3): 157-165. DOI: 10.1093/jmcb/mjs066.
- [16] Campbell SJ, Edwards RA, Leung CC, et al. Molecular insights into the function of RING finger (RNF)-containing proteins hRNF8 and hRNF168 in Ubc13/Mms2-dependent ubiquitylation[J]. J Biol Chem, 2012, 287(28): 23900-23910. DOI: 10.1074/jbc.M112.359653.
- [17] Mok MT, Henderson BR. Three-dimensional imaging reveals the spatial separation of γ H2AX-MDC1-53BP1 and RNF8-RNF168-BRCA1-A complexes at ionizing radiation-induced foci[J]. Radiother Oncol, 2012, 103(3): 415-420. DOI: 10.1016/j.radonc.2012.04.009.
- [18] Moyal L, Lerenthal Y, Gana-Weisz M, et al. Requirement of ATM-dependent monoubiquitylation of histone H2B for timely repair of DNA double-strand breaks[J]. Mol Cell, 2011, 41(5): 529-542. DOI: 10.1016/j.molcel.2011.02.015.
- [19] Goodarzi AA, Noon AT, Deckbar D, et al. ATM signaling facilitates repair of DNA double-strand breaks associated with heterochromatin[J]. Mol Cell, 2008, 31(2): 167-177. DOI: 10.1016/j.molcel.2008.05.017.
- [20] Goodarzi AA, Kurka T, Jeggo PA. KAP-1 phosphorylation regulates CHD3 nucleosome remodeling during the DNA double-strand break response[J]. Nat Struct Mol Biol, 2011, 18(7): 831-839. DOI: 10.1038/nsmb.2077.
- [21] Denslow SA, Wade PA. The human Mi-2/NuRD complex and gene regulation[J]. Oncogene, 2007, 26(37): 5433-5438. DOI: 10.1038/sj.onc.1210611.
- [22] Takata H, Hanafusa T, Mori T, et al. Chromatin compaction protects genomic DNA from radiation damage[J]. PLoS One, 2013, 8(10): e75622. DOI: 10.1371/journal.pone.0075622.
- [23] Venkatesh P, Panyutin IV, Remeeva E, et al. Effect of chromatin structure on the extent and distribution of DNA double strand breaks produced by ionizing radiation; comparative study of hESC and differentiated cells lines[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(1): 58. DOI: 10.3390/ijms17010058.
- [24] Mosammamaparast N, Kim H, Laurent B, et al. The histone demethylase LSD1/KDM1A promotes the DNA damage response[J]. J Cell Biol, 2013, 203(3): 457-470. DOI: 10.1083/jcb.201302092.
- [25] Ayrapetov MK, Gursoy-Yuzugullu O, Xu C, et al. DNA double-strand breaks promote methylation of histone H3 on lysine 9 and transient formation of repressive chromatin[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(25): 9169-9174. DOI: 10.1073/pnas.1403565111.
- [26] 韩永涛, 罗月, 风志慧. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂放射增敏作用与 DNA 损伤修复机制关系的研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2015, 29(4): 633-637. DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2015.04.016.
- Han YT, Luo Y, Feng ZH. Progress in relationship between histone deacetylase inhibitors-induced radiosensitization and the mechanism of DNA damage repair[J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2015, 29(4): 633-637. DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2015.04.016.
- [27] Falk M, Lukasova E, Gabrielova B, et al. Chromatin dynamics during DSB repair[J]. Biochim Biophys Acta, 2007, 1773(10): 1534-1545. DOI: 10.1016/j.bbamer.2007.07.002.
- [28] Carrier F. Chromatin modulation by histone deacetylase inhibitors: impact on cellular sensitivity to ionizing radiation[J]. Mol Cell Pharmacol, 2013, 5(1): 51-59.
- [29] Koprinarova M, Botev P, Russev G. Histone deacetylase inhibitor sodium butyrate enhances cellular radiosensitivity by inhibiting both DNA nonhomologous end joining and homologous recombination[J]. DNA Repair (Amst), 2011, 10(9): 970-977. DOI: 10.1016/j.dnarep.2011.07.003.
- [30] Kwon SJ, Lee SK, Na J, et al. Targeting BRG1 chromatin remodeler *via* its bromodomain for enhanced tumor cell radiosensitivity *in vitro* and *in vivo*[J]. Mol Cancer Ther, 2015, 14(2): 597-607. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0372.
- [31] Chen T, Zhang Y, Guo WH, et al. Effects of heterochromatin in colorectal cancer stem cells on radiosensitivity[J]. Chin J Cancer, 2010, 29(3): 270-276.
- [32] Sato K, Imai T, Okayasu R, et al. Heterochromatin domain number correlates with X-ray and carbon-ion radiation resistance in cancer cells[J]. Radiat Res, 2014, 182(4): 408-419. DOI: 10.1667/RR13492.1.

(收稿日期:2016-04-21)