



# 酿酒酵母 INO80 染色质重塑复合物调控基因表达的研究进展

袁冰<sup>1</sup>, 汪伟滨<sup>1</sup>, 程诚<sup>2\*</sup>, 赵心清<sup>1\*</sup>

1 上海交通大学生命科学技术学院 微生物代谢国家重点实验室, 上海 200240

2 合肥师范学院生命科学学院, 安徽 合肥 230601

袁冰, 汪伟滨, 程诚, 赵心清. 酿酒酵母 INO80 染色质重塑复合物调控基因表达的研究进展[J]. 微生物学报, 2023, 63(2): 553-566.

YUAN Bing, WANG Weibin, CHENG Cheng, ZHAO Xinqing. Regulation of gene expression by the chromatin remodeling complex INO80 in budding yeast *Saccharomyces cerevisiae*[J]. Acta Microbiologica Sinica, 2023, 63(2): 553-566.

**摘要:** 表观遗传调控是真核生物基因表达精细调控的重要组成部分, 主要包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰和染色质重塑。其中, 染色质重塑因子可影响组蛋白修饰酶和转录因子与特定位点的结合, 在基因表达调控中占有重要地位。INO80 复合物是进化上保守的染色质重塑复合物, 能利用 ATP 水解获得的能量促进核小体的滑动和驱逐。INO80 复合物除了在 DNA 复制、修复中发挥重要功能外, 还通过改变 DNA 可及性调控酿酒酵母的基因表达。本文综述了染色质重塑复合物的分类及组成, 重点介绍了酿酒酵母多亚基复合物 INO80 在基因表达调控中的重要功能, 包括驱逐 RNA 聚合酶 II、响应信号转导途径和改变基因表达水平等, 并着重总结了其在酿酒酵母环境胁迫响应机理中的研究进展。深入研究 INO80 染色质重塑复合物的功能, 可为理解真核生物精细代谢调控的机制, 并进一步开发基于染色质重塑等表观调控水平的微生物代谢工程和合成生物学改造策略, 提高菌株的环境胁迫耐受性和发酵性能提供基础。

**关键词:** 染色质重塑; INO80; 真核生物基因表达调控; 酵母胁迫响应; 表观遗传调控

资助项目: 国家自然科学基金(21978168); 国家重点研发计划(2022YFE0108500)

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (21978168) and the National Key Research and Development Program of China (2022YFE0108500).

\*Corresponding authors. E-mail: CHENG Cheng, chengcheng1990119@hfnu.edu.cn; ZHAO Xinqing, xqzhao@sytu.edu.cn

Received: 2022-06-17; Accepted: 2022-08-28; Published online: 2022-09-07

# Regulation of gene expression by the chromatin remodeling complex INO80 in budding yeast *Saccharomyces cerevisiae*

YUAN Bing<sup>1</sup>, WANG Weibin<sup>1</sup>, CHENG Cheng<sup>2\*</sup>, ZHAO Xinqing<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> State Key Laboratory of Microbial Metabolism, School of Life Sciences and Biotechnology, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China

<sup>2</sup> School of Life Sciences, Hefei Normal University, Hefei 230601, Anhui, China

**Abstract:** Epigenetic control plays important roles in regulation of eukaryotic gene expression, which includes DNA methylation, histone modification, and chromatin remodeling. Among them, chromatin remodelers function by affecting the binding of histone-modifying enzymes and transcription factors. The chromatin remodeling complex INO80 is evolutionarily conserved and it promotes nucleosome sliding and eviction by using the energy obtained from ATP hydrolysis. In addition to the role in DNA replication and repair, INO80 regulates the gene expression in budding yeast *Saccharomyces cerevisiae* by altering DNA accessibility. This review summarized the classification and composition of chromatin remodeling complexes in *S. cerevisiae* and introduced the roles (including expulsion of RNA polymerase II, response to signaling pathways, and alteration of gene expression levels) of the multi-subunit complex INO80 in the dynamic regulation of gene expression. Furthermore, the research progress in the role of INO80 in the response of *S. cerevisiae* to environmental stress was reviewed. Studying the functions of INO80 benefits understanding the delicate metabolic regulation mechanisms in eukaryotes, which provides a basis for developing microbial metabolic engineering and synthetic biology tools employing chromatin remodelers and other epigenetic regulators to improve stress tolerance and fermentation efficiency.

**Keywords:** chromatin remodeling; INO80; regulation of eukaryotic gene expression; yeast stress response; epigenetic regulation

表观遗传是指染色质在 DNA 序列不发生改变的情况下, 基因表达、表型发生可遗传改变的现象<sup>[1]</sup>。在真核生物中, 表观遗传调控主要包括组蛋白修饰、染色质重塑、DNA 甲基化和非编码 RNA 等方面<sup>[2]</sup>。真核生物的染色质结构是复杂且动态变化的, 可以通过染色质的修饰和重塑促进以 DNA 为模板的过程, 如转录、染色体分离、DNA 复制和 DNA 修复等, 也能够参与胞内基因转录的调控以及影响细胞对内部和外部信号作出反应的各种过程<sup>[3]</sup>, 包括细胞分化、

DNA 损伤和生长环境变化等, 在真核生物细胞生长和代谢过程中发挥重要作用。此外, 染色质修饰可以被快速和可逆诱导<sup>[4]</sup>, 使细胞能快速响应胞内外信号, 进而动态地调控基因表达。因此, 对染色质重塑复合物进行研究有助于了解细胞的信号响应机制, 建立动态表达调控系统。染色质重塑复合物在进化上是保守的, 确保了核小体的正确定位<sup>[5]</sup>, 其中 INO80 复合物是普遍存在于酵母、人类和线虫等生物中的关键染色质重塑复合物, INO80 复合物最初被确认的功能与转录

和 DNA 损伤修复有关<sup>[6]</sup>, 随后被阐明具有参与 DNA 复制<sup>[7]</sup>、执行组蛋白二聚体交换<sup>[8]</sup>和端粒调节<sup>[9]</sup>等重要功能。INO80 复合物已被体内和离体实验证明都具有移动核小体的功能<sup>[10-11]</sup>, 可通过改变染色质可及性动态地调控基因转录。

细胞对外界环境的响应影响细胞的代谢、分裂和生物的生存发育等, 因此研究基因表达和环境的互动, 以及在特定环境条件下的代谢重塑, 对深入理解真核生物基因表达调控, 以及构建高效微生物细胞工厂, 提高燃料和化学品的生产效率具有重要的意义。酿酒酵母是模式真核生物, 研究酿酒酵母环境胁迫耐受性的机理, 不仅有利于对其代谢进行精细调控, 也有利于选育抗逆性增强的菌株用于工业生产。以往的研究多关注代谢的关键酶<sup>[12]</sup>、转运蛋白<sup>[13]</sup>、转录因子<sup>[14-15]</sup>, 以及抗氧化酶<sup>[16]</sup>等对酿酒酵母环境胁迫耐受性的影响, 但是, 对染色质重塑水平的研究相对理解还不够深入。

本文重点总结了酿酒酵母 INO80 复合物调控基因表达、以此为基础的信号转导途径及该复合物调控环境胁迫响应等重要功能, 并展望了未来的研究趋势。

## 1 染色质重塑复合物概述

在真核细胞中, DNA 缠绕组蛋白八聚体(由一个 H3-H4 四聚体和两个 H2A-H2B 二聚体)形成真核生物染色质的基本结构单位核小体, 在转录活跃或待转录的基因处, 组蛋白 H2A 和 H3 会分别被组蛋白变体 H2A.Z 和 H3.3 取代。典型的核小体由 147 bp 的 DNA 缠绕组蛋白 1.65 圈组成, 相邻核小体的中心最常见的距离约为 165 bp, 连接两核小体的 DNA 链上结合了组蛋白 H1。核小体进一步旋转、折叠, 最终形成能够容纳在细胞核内的棒状染色体<sup>[17]</sup>。通过共价或非共价的多种分子机制, 染色质具有多种可逆的形式

变化, 包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑和小的非编码 RNA 的靶向作用等。因此, 染色质不仅作为包装和组织 DNA 的载体, 而且能提供解读 DNA 信息的多个层面和维度, 在一定程度上提高了遗传信息库的容量。然而, 这种致密的染色质结构在一定程度上降低了染色质的“可及性”, 阻碍了转录因子等蛋白对基因转录等过程的调控。因此, 细胞必须打开凝集的染色质, 进而发生转录因子的结合、转录起始复合物的装配等过程, 染色质重塑复合物在该过程中发挥重要功能。根据作用原理, 染色质重塑复合物可以分为两类, 最常见的一类染色质重塑复合物通过结合到核小体上, 利用 ATP 水解释放的能量, 使核小体发生移除、重排或组成改变, 从而改变 DNA 的可及性, 激活或抑制基因转录的过程<sup>[18]</sup>。另一类染色质重塑复合物则通过共价修饰组蛋白尾部特定的氨基酸残基, 使组蛋白与 DNA 结合松动, 从而提高 DNA 的可及性<sup>[19]</sup>。除了改变染色质可及性的功能外, 染色质重塑复合物还具有核小体组装、核小体编辑(组蛋白交换)等功能<sup>[20]</sup>, 在动态调控染色质功能和基因表达中发挥重要作用。

ATP 依赖的染色质重塑复合物一般由多个亚基组成, 根据核心催化亚基 ATPase 的特征, 可以分为 4 大类亚家族 ISWI (imitation switch) 亚家族、CHD (chromodomain helicases DNA-binding) 亚家族、SWI/SNF (switch/sucrose non-fermentable) 亚家族和 INO80 亚家族。其中, ISWI 亚家族包括 ISW1a、ISW1b、ISW2 三种复合物, CHD 亚家族包括 CHD1 复合物, SWI/SNF 亚家族包括 SWI/SNF、RSC 两种复合物, INO80 亚家族包括 INO80、SWR1 两种复合物, 各复合物都由 ATP 酶、肌动蛋白模块和其他辅助蛋白构成<sup>[3]</sup>。

## 2 INO80 复合物的组成和作用机制

### 2.1 INO80 复合物的组成和结构

INO80 复合物的分子量大小为 1.3 mDa, 在酿酒酵母中由 15 个不同的亚基组成, 包括核心亚基 Ino80p、Arp8 模块、Arp5 模块、Nhp10 模块和 Rvb1/Rvb2 模块(图 1)。其中, Arp8 模块由肌动蛋白相关蛋白 Arp8p 及 Arp4p、肌动蛋白 Act1p、TATA 元件结合蛋白(TATA-binding protein, TBP)相关因子 Taf14p 和 Ies4p 共 5 个亚基组成。Arp5 模块由肌动蛋白相关蛋白 Arp5p、Ies6p 和 Ies2p 共 3 个亚基组成。非组蛋白 Nhp10p、Ies3p、Ies5p、Ies1p 共同组成了 Nhp10 模块<sup>[10]</sup>。

INO80 复合物具有类似胚胎形状的“head-neck-body-foot”型结构, 并显示出动态的开放和闭合构象。Ino80 作为复合物的骨架, 含有 N 末端结构域、HAS (helicase SANT-associated) 结构域和 insertion 结构域<sup>[3]</sup>, 具有 ATP 酶活性。Arp8 模块是保守的核小体结合模块, 位于复合物的“foot”处, 与 Ino80 的 HSA 结构域相结

合。Arp8 或 HSA 结构域的敲除会导致 Arp8 模块的丢失, 进而使 INO80 复合物的染色质重塑功能产生缺陷<sup>[21-22]</sup>。Arp5 模块主要发挥核小体重塑的功能, 位于 INO80 复合物的“neck”部, Arp5-Ies6 可独立于复合物与染色质结合<sup>[23]</sup>, 且 Arp8 模块和 Arp5 模块在识别相邻核小体间的 DNA 长度和调控核小体定位等方面共同发挥功能<sup>[24]</sup>。Nhp10 模块位于“body”区域, 与 Ino80 的 N 末端结构域相连, 该模块能够调节 INO80 对核小体间 DNA 的识别和核小体滑动的开关<sup>[25]</sup>, 且缺失该模块的 INO80 复合物核小体亲和力降低<sup>[25]</sup>。位于头部的 Rvb1/Rvb2 模块具有 5'至 3' 端的解旋酶活性, 属于与多种细胞活动相关的 ATP 酶(ATPase associated with diverse cellular activities, AAA+)超家族的成员, 与 RNA 聚合酶 II 组装、染色质重塑等过程相关<sup>[10,26]</sup>。核心亚基 Ino80 的 insertion 结构域能够激活 Rvb1/Rvb2, 使其组装成十二聚体后促进 INO80 复合物的装配<sup>[27]</sup>。Ino80 的结构域分布及 INO80 复合物的亚基模块分布见图 1。

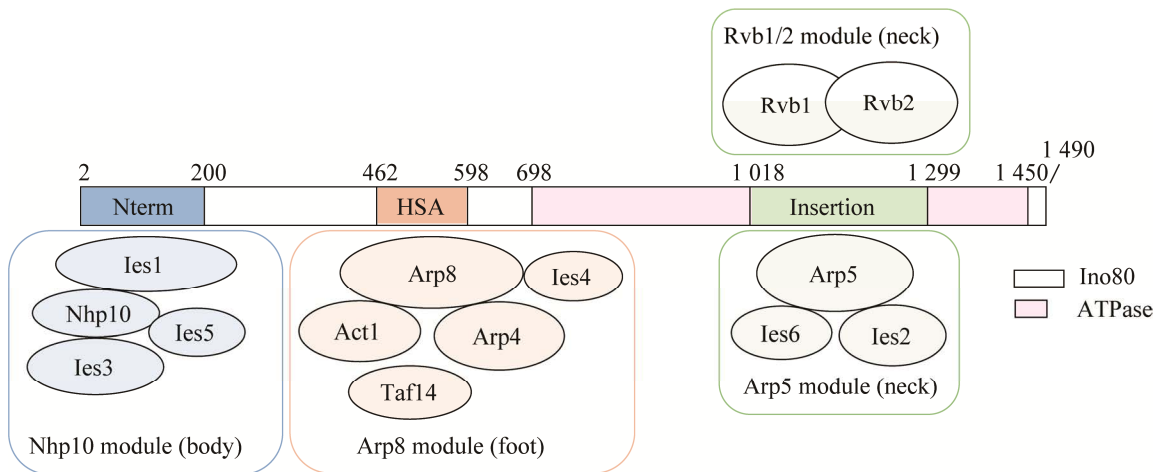


图 1 核心亚基 Ino80 的结构域及与 INO80 复合物各模块的相互作用示意图(根据文献[10,26,28]绘制)

Figure 1 Schematic diagram of the structural domain of the core subunit Ino80 and the interaction with the modules in the INO80 complex (drawn from literature [10,26,28]). The starting and ending amino acid of the N-term domain in the core subunit Ino80 is 2 to 100, for the HSA domain is 462 to 598, and the insertion domain is 1 018 to 1 299.

## 2.2 INO80 复合物的作用机制

ATP 依赖的染色质重塑复合物均以 ATPase 结构域作为复合物的动力源, 利用 ATP 的能量破坏组蛋白与 DNA 的结合, 并在组蛋白表面推动 DNA 移动。而其他特异性亚基促进复合物与不同的核小体底物结合, 发挥不同的重塑活性。Clapier 等对 ISWI、CHD、SWI/SNF 和 INO80 四类 ATP 依赖的染色质重塑复合物的作用机制进行了深入总结<sup>[20]</sup>, 近年来, 相关研究进一步揭示了这些复合物的作用机制。酿酒酵母中存在这 4 类 ATP 依赖的染色质重塑复合物, 而由于酿酒酵母中核心催化亚基 Ino80、肌动蛋白相关蛋白 Arp5 和 Arp8 失活突变均不致死<sup>[29]</sup>, 因此成为研究 INO80 复合物的主要模式生物。随着利用高分辨率冷冻电子显微镜对 INO80 复合物亚基结构的解析, INO80 复合物的作用机制被进一步揭示<sup>[30]</sup>。INO80 复合物的染色质重塑功能受到非催化亚基的严格调控, 核肌动蛋白 (nuclear actin, N-actin) 和肌动蛋白相关蛋白 (actin-associated proteins, Arps) 参与构成多个染色质重塑复合物, 是各个染色质重塑复合物功能发挥的关键成分<sup>[24]</sup>。通过分子量为 180 kDa 的 Arp8 模块的晶体结构解析, 确定了 Arp8 在识别核小体核心颗粒间长度为 40 bp 的连接 DNA 中发挥主要功能, 其以特异的方式结合 N-actin, 从而将 Arp4-N-actin 招募到 Ino80 的 HSA 结构域上, 这是核小体滑动和全基因组核小体定位所必需的<sup>[22]</sup>。另一项研究发现, Arp8 的 N 端、Arp4 的 C 端和 Ino80 的 HSA 结构域从核小体的边缘与核小体外的 DNA 37–51 个碱基对结合, 并作为 DNA 长度传感器调节 INO80 复合物介导的核小体滑动<sup>[24]</sup>。在酿酒酵母体内, INO80 复合物的 Nhp10 和 Arp8 模块作为标尺元件, 确定核小体之间的间距<sup>[31]</sup>, 并以不依赖 H2A.Z 的方式借助 Arp8 亚基维持合适的核小体间隔, 维持基因

组稳定性<sup>[32]</sup>。此外, INO80 复合物通过核心模块和 Arp8 模块的变构相互作用, 处理加工 DNA 的序列偏好性、形状等信息<sup>[33]</sup>。随着 INO80 复合物作用机制的不断被揭示, 在染色质水平上进行变构调节和理性设计的可能性逐渐提高。

## 3 INO80 在基因表达调控中的功能

### 3.1 INO80 对 RNA 聚合酶 II 的调控

INO80 除了具有驱逐和重定位核小体的功能外, 还能在特定条件下发挥对 RNA 聚合酶 II 的驱逐作用。RNA 聚合酶 II 介导的转录延伸是一个不连续的过程, 延伸过程中的 DNA 损伤、染色质损伤等过程可能会导致 RNA 聚合酶 II 发生不可逆转的停滞<sup>[34]</sup>, 阻碍 DNA 复制和 DNA 损伤修复。泛素蛋白酶体系统 (ubiquitin proteasome system, UPS) 对 RNA 聚合酶 II 的多泛素化和降解是一种已知的调控机制<sup>[35]</sup>, 而 INO80 功能缺失的细胞在 RNA 聚合酶 II 大亚基 Rpb1 降解方面存在缺陷, 同时大量泛素化的 Rpb1 紧密结合在染色质上。进一步研究表明, INO80 与 UPS 中的必须蛋白 Cdc48 相互作用, 并与 RNA 聚合酶 II 形成三元络合物, 促进泛素化的 Rpb1 从染色质中解离, 以保证转录的正常进行, 这一过程与 INO80 的染色质重塑活性密切相关<sup>[36]</sup>。此外, INO80 对 RNA 聚合酶 II 的驱逐作用也发生在 DNA 复制过程中<sup>[37]</sup>, 细胞暴露于羟基脲 (抑制 DNA 合成, 造成复制-转录碰撞) 时, INO80、转录复合物 PAF1 与 DNA 复制检查点相关蛋白 Mec1-Ddc2 协同作用驱逐 RNA 聚合酶 II, 有效地缓解了复制-转录冲突, 维持了基因组的稳定性<sup>[38]</sup>。由此可见, INO80 复合物是细胞正常驱逐 RNA 聚合酶 II 所必须的, 但是其功能的发挥需要蛋白激酶 (如 Mec1)、UPS 蛋

白(如 Cdc48)等蛋白的协助,然而, Mec1 在 INO80 各亚基上的磷酸化位点以及协同作用的具体机制仍有待进一步探究。

### 3.2 INO80 对基因转录的调控

为了阐明 INO80 等多种染色质重塑复合物在全基因组的核小体定位上的作用, Korber 实验室利用开发的一种包括酵母基因组 DNA、重组标准组蛋白和从酵母细胞中提取并纯化的 4 个染色质重塑复合物(RSC、ISW2、INO80 和 ISW1a)的体外核小体重组系统,发现 INO80 是唯一能够在体外独立识别并定位+1 核小体、核小体缺失区域和-1 核小体的染色质重塑复合物,且其对+1 核小体和-1 核小体的定位与在体内对应基因转录的起始位点(transcription start site, TSS)的位置一致<sup>[39]</sup>。即 INO80 复合物具有强大的定位启动子区域核小体、重定位核小体等功能,表明 INO80 复合物具有重要的全局性功能。

在无胁迫条件下, *INO80* 敲除会引发全局性的转录变化, 1 156 个基因的转录水平发生变化, 其中大约 58% 的基因的表达水平呈上调趋势, 42% 的基因呈下调趋势<sup>[29]</sup>。类似地, 在 *INO80* 或 *ARP6-IES6* 缺失的菌株中, 酵母基因组中 15% 的基因呈现了转录水平变化, 大约一半基因表达水平上调, 一半基因表达水平下调<sup>[23]</sup>。INO80 复合物在基因表达调控中的直接作用也被证实, 研究表明, INO80 复合物的亚基能够以亚基特异性的方式结合酵母中 90% 以上的基因+1 核小体处, 其中核心亚基 Ino80 能结合大多数基因的+1 核小体<sup>[40]</sup>。而且, INO80 复合物对转录的调控与 Ino80、Arp5 和 Ies6 在+1 核小体附近的定位密切相关<sup>[23]</sup>。因此, INO80 复合物的染色质重塑作用可能对启动子有广泛的影响, 其通过改变启动子区域核小体的组成、占位, 对大量基因的转录具有激活或抑制功能。此外, INO80 复合物处于动态的变化过程中,

Ino80 可能在 H2A.Z 含量较低的区域富集, 并在活跃的区域不断循环利用<sup>[41]</sup>。而在发挥转录调控作用时, INO80 复合物以不依赖 H2A.Z 的方式, 协同 RSC 和 SWI/SNF 在酵母基因组的较大范围内驱逐核小体, 激活酵母中高表达基因的转录<sup>[42]</sup>。因此, INO80 复合物对不同基因转录的调控机理不是一成不变的, 而是与环境条件以及菌株背景相关的, 且不同亚基破坏后对转录的影响也不完全相同。

### 3.3 INO80 与代谢信号转导途径及代谢稳定性

外界环境的变化往往通过信号转导途径进行传递, 协调下游基因的转录和相应的生物学响应。TORC1 和 TORC2 是 TOR 信号途径中的 2 个多亚基复合物, 其基本组成在进化过程中高度保守, 其中 TORC1 对雷帕霉素高度敏感, 在氨基酸饥饿等条件下被激活, 促进生长和合成代谢<sup>[43]</sup>。TOR 信号途径是细胞内的关键营养信号通路, 控制着细胞的新陈代谢、增殖和生存<sup>[44]</sup>, 能在不同营养条件下调节基因的适应性转录, 例如在营养缺乏的条件下通过调动关键转录因子调节碳代谢、氮代谢和核糖体基因的表达<sup>[4]</sup>。

在 INO80 复合物调控酵母代谢周期(yeast metabolic cycle, YMC)中细胞呼吸与细胞分裂的研究中, 染色质转座酶可及性测序(assay for transposase-accessible chromatin with high throughput sequencing, ATAC-seq)数据显示, 几个在 INO80 复合体的调控下染色质可及性变化的转录因子基序是代谢信号 TORC1 途径的下游效应元件<sup>[45]</sup>, 这表明 INO80 复合物可能与 TOR 信号转导途径存在一定的联系。类似地, 通过分析 INO80 复合物亚基的遗传相互作用网络发现, INO80 的部分遗传模块与 TORC1 复合物的亚基或下游效应蛋白编码基因 *SCH9*、*TCO89*、*TOR1* 存在遗传相互作用, 进一步揭示了 INO80 与 TORC1 途径的相互作用。研究者进一步探究发

现, INO80 复合物的亚基基因 *ino80* 及 *arp5* 敲除后, 细胞呈现了与雷帕霉素处理后类似的全局基因转录谱, 核糖体基因、氮代谢基因等 TORC1 下游基因的转录水平变化呈现一致的状态。且基因 *ino80* 敲除后细胞对雷帕霉素的敏感性降低, 因此, INO80 复合物可能作为 TOR 信号转导途径下游的效应物, 介导 TORC1 传递的代谢信号和基因表达信号向染色质的转移<sup>[46]</sup>。

INO80 复合物在 TORC1 信号途径中的作用可能与其对组蛋白乙酰化状态的调控有一定的联系, 组蛋白乙酰转移酶 Rpd3L 和 Rtt109 以及 H3K56 乙酰化均可响应 TORC1 信号<sup>[44,47]</sup>, 而研究表明 INO80 复合物亚基编码基因除了可以与 *RTT109*、*ASF1*、*RPD3* 产生遗传相互作用外, 在全基因组层面上, Arp5 的占位还分别与组蛋白乙酰化位点、甲基化位点存在正相关性和负相关性<sup>[46]</sup>, 但 INO80 复合物对组蛋白修饰的调控和下游生物学过程仍需进一步探究。由于 INO80 复合物调控的基因不止涉及 TOR 信号途径, 因此 INO80 在基因转录调控中的功能不止是作为 TORC1 途径的下游效应物响应营养信号, 还可能在全局转录水平上发挥更重要的作用。另外, INO80 复合物被直接招募到 PKA 催化亚基之一的编码基因 *TPK1* 启动子区域, 直接调控 *TPK1* 启动子核小体的占位和 *TPK1* 的转录<sup>[48]</sup>, 可能参与到 cAMP-PKA 信号转导途径中, 但是具体的参与形式目前仍未被揭示。

由于 INO80 的功能涉及到 ATP 的消耗, 因此不难理解其功能和能量代谢有密切关系。研究发现, INO80 复合体是动态组装的, 而且能调控糖酵解和氧化磷酸化, 对不同环境条件下碳代谢的稳定性起到重要调节作用<sup>[48]</sup>。在一篇近期发表的综述中, 美国学者总结了酵母和哺乳动物 INO80 和 SWI/SNF 染色质重塑复合物在传递代谢信号到染色质, 进而调控基因转录中的重要作

用。其中, INO80 参与在合适的营养条件下调控细胞分裂的过程, 由于癌细胞的特征是在代谢和基因组稳定性之上优先细胞增殖, 因此, 深入研究酵母 INO80 复合物如何调控代谢对于癌症治疗具有借鉴意义<sup>[48]</sup>。

### 3.4 INO80 和环境胁迫响应

当酵母细胞感受到外界胁迫刺激时, 转录因子、转运蛋白和抗氧化酶都是酵母细胞中参与胁迫响应的重要元件, 而在真核生物中, 染色质水平上的调控对真核生物的基因表达也至关重要。然而, 染色质重塑复合物参与抗逆性调控机制的理解还不够深入。

目前 INO80 复合物与胁迫响应的研究涉及高渗胁迫、高温胁迫和氧化胁迫等条件, 多通过亚基敲除的方式探究 INO80 复合物对环境胁迫响应的调控, 不同亚基的作用见表 1。

研究表明, 在无胁迫条件下, *arp4*<sup>G161D</sup> 突变体胞内胁迫相关基因的转录水平显著上调, 包括 *CTT1*、*HSP12*、*DDR2* 和 *HSP26* 等, 说明 Arp4 在非胁迫条件下抑制胁迫诱导基因的表达发挥重要作用, 故 *arp4*<sup>G161D</sup> 菌株在 0.4 mmol/L 过氧化氢冲击和 50 °C 热击下的存活率提高<sup>[49]</sup>。在 *arp8Δ* 菌株即 INO80 复合物染色质重塑功能缺失的情况下, 胁迫基因的转录通常在高渗胁迫下被过度诱导, 组蛋白在胁迫响应基因(如 *HSP12*、*CTT1*)开放阅读框的重定位延迟。且 Ino80 在 *CTT1* 的开放阅读框(open reading frames, ORFs)区域募集, 表明其可能在剧烈胁迫诱导的转录过程中发挥重要作用<sup>[50]</sup>。此外, 活跃的转录与启动子近端的核小体重塑之间存在联系, 高转录速率能够促进 INO80 被募集到启动子区域。INO80 复合物(INO80 complex, INO80C)调控高渗冲击响应基因的核小体占位和基因转录机理见图 2。在 0.4 mol/L 氯化钠冲

表 1 INO80 亚基突变体参与环境胁迫响应

Table 1 Involvement of INO80 subunit mutants in environmental stress response

Mutants	Strain background	Stress	Duration	Phenotype	References
<i>arp4<sup>G161D</sup></i>	W303	50 °C heat shock	30 min	Increased survival rate	[49]
<i>arp4<sup>G161D</sup></i>	W303	0.4 mol/L hydrogen peroxide	180 min	Increased survival rate	[49]
<i>arp8Δ</i>	BY4741	0.4 mol/L NaCl	30 min	Delayed histone reassembly and elevated mRNA level of <i>CTT1</i> and <i>HSP12</i>	[50]
<i>arp8Δ</i>	BY4741	37 °C	1 h	Decreased nucleosome occupancy of <i>TPK1</i>	[48]
<i>ino80Δ</i>	BY4741	1.5 mmol/L Cu <sup>2+</sup>	24 h	Decreased fitness	[51]
<i>arp8Δ</i>	BY4741	37 °C	–	Decreased fitness	[23]
<i>arp5Δ</i>	BY4741	37 °C	–	Decreased fitness	[23]
<i>ies6Δ</i>	BY4741	37 °C	–	Decreased fitness	[23]
<i>ino80Δ</i>	BY4741	37 °C	–	Decreased fitness	[23]
<i>arp8Δ</i>	BY4741	0.4 mol/L NaCl	45 min	Prolonged transcription and nucleosome eviction of stress induced genes	[52]
<i>ino80Δ</i>	BY4741	5 nmol/L rapamycin	–	Increased fitness	[46]
<i>ies6Δ</i>	BY4741	5 nmol/L rapamycin	–	Increased fitness	[18]

–: No exact duration in the literature.

击下, *APR8* 缺失延缓了高渗胁迫诱导下被驱逐的核小体的重定位, 渗透胁迫诱导基因的持续表达时间延长。即 INO80 复合物的特定亚基通过结合核小体、识别某些组蛋白共价修饰, 有助于重置启动子近端的核小体, 防止高渗胁迫诱导基因的长时间表达, 并阻止非编码 RNA 的转录<sup>[52]</sup>。类似地, 在 37 °C 热击下, *arp8Δ* 中 *TPK1* 启动子区域的核小体占位明显降低, 防止 *TPK1* 的过度转录, INO80 复合物在正常情况下发挥抑制 *TPK1* 启动子的作用<sup>[48]</sup>。在甲噻磺隆 (sulfometuron methyl, SM) 诱导产生的氨基酸饥饿条件下, INO80 复合物被招募到 SM 诱导基因中高表达基因的启动子区域, 促进转录激活<sup>[42]</sup>, 而这些变化都不依赖于 INO80 复合物对组蛋白 H2A.Z 掺入的调控<sup>[42,52]</sup>, 说明 INO80 复合物对环境胁迫响应的调控可能与 H2A.Z 无关, 而是直接通过其染色质重塑功能或其他方式实现的。

由此可见, INO80 复合物在高渗、高温等胁迫相关基因的转录调控上可能发挥着抑制作用, 而对氨基酸饥饿诱导的高表达基因的转录起到促进的作用, 即 INO80 复合体可能在不同的环境条件下发挥不同的调控转录和胁迫响应的功能。需要明确的是, 目前 INO80 复合物调控胁迫响应相关研究的胁迫条件均为短期的冲击, 而 INO80 对长期的温和胁迫的直接调控目前未见研究。而酿酒酵母对长期的温和环境胁迫的耐受性是影响酵母活性的关键因素, 对酿酒酵母的工业应用具有重要的意义。根据已有研究, INO80 复合物对长期胁迫的调控还可能通过其亚基编码基因可与胁迫相关基因的遗传相互作用实现, 如 *RTT109* (敲除后提高酿酒酵母的乙酸胁迫耐受性<sup>[53]</sup>); 或者通过调控 *Msn2/4*<sup>[53]</sup> 等转录因子间接地调控胁迫基因表达以及直接靶向胁迫相关基因等机制实现。



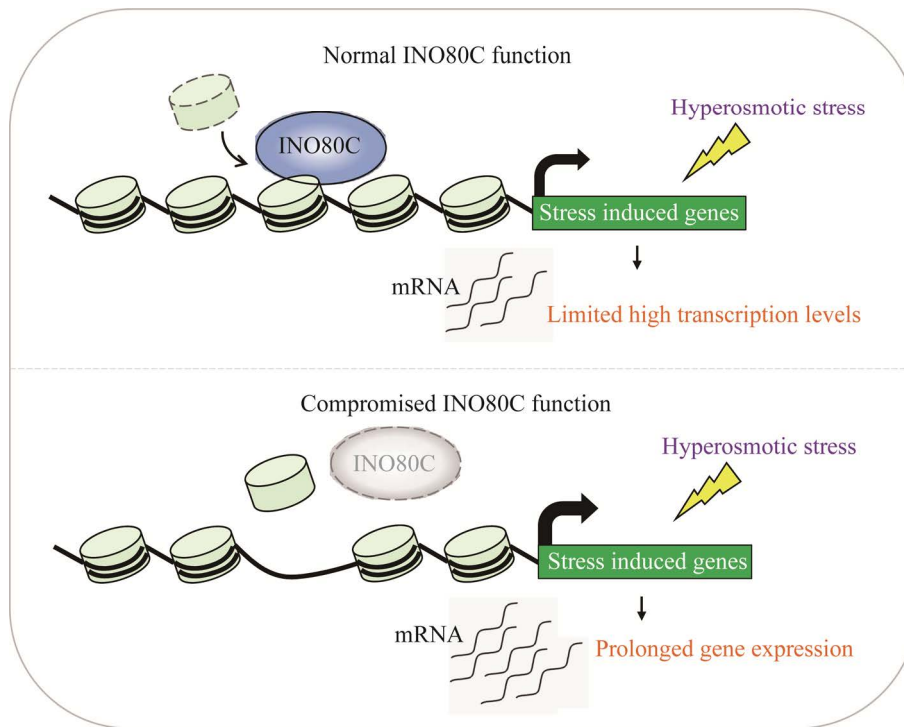


图 2 INO80 复合物(INO80C)调控高渗冲击响应基因的核小体占位和基因转录机理(根据文献[50,52]研究结果绘制)

Figure 2 Mechanisms of the INO80 complex (INO80C) in regulating nucleosome occupancy and gene transcription of hyperosmotic shock responsive genes (drawing based on the results from the literature [50,52]).

#### 4 INO80 复合物与其他染色质重塑复合物的关系

在驱逐启动子区域核小体上, INO80 复合物发挥的功能可能与 SWI/SNF 家族的染色质重塑复合物 SWI/SNF 和 RSC 类似。研究表明, 在 SM 诱导下, 染色质重塑复合物 RSC 和 SWI/SNF 被响应氨基酸饥饿的转录因子 Gcn4 招募到 Gcn4 靶基因的启动子区域, 同时, INO80 在诱导下也能够被招募到 SM 诱导基因中的高表达基因的启动子区域, 与其他染色质重塑复合物一同作用, 通过驱逐核小体提高 DNA 可及性, 并实现转录水平的提高<sup>[42]</sup>。PHO5 和 TPK1 启动子的核小体驱逐和激活也证明了 INO80 复合物与其他染色质重塑复合物在核小体驱逐和

调控基因表达中的协同作用, RSC 和 INO80 复合物是 TPK1 启动子核小体定位所必需的, 而 SWI/SNF 主要在细胞受到热击时发挥核小体驱逐的功能<sup>[48]</sup>。PHO5 启动子的完全激活需要染色质重塑复合物 SWI/SNF、INO80、RSC 以及 SAGA 复合物的组蛋白乙酰转移酶亚基 Gcn5<sup>[54]</sup>。在 INO80 缺失突变体和 SNF2 (SWI/SNF 核心 ATPase 亚基编码基因)缺失突变体中, PHO5 仍能被诱导表达, 但基因诱导表达呈延迟状态, 而在双重突变体中, PHO5 的诱导表达呈现更明显的延迟和表达水平的降低<sup>[55]</sup>。此外, 作为同一亚家族的成员, INO80 复合物和 SWR1 复合物都由核心 ATPase、Ruvb 样蛋白、核肌动蛋白、肌动蛋白相关蛋白以及复合物特异蛋白等亚基组成, 具有相似的基本结构和+1 核

小体定位<sup>[40]</sup>, 在转录调节和基因组稳定性维持上发挥相似的功能<sup>[10]</sup>, 但是 2 个复合物的生化活性和移动 DNA 作用机制差别较大<sup>[56]</sup>。通过遗传相互作用网络分析发现, INO80 复合物亚基组成的多个遗传模块使其具有更为丰富的生物学功能, 而 INO80 复合物和 SWR1 复合物各自的亚基 Ies6 和 Swc7 可能都具有复合物之外的独立功能<sup>[46]</sup>, 有待进一步挖掘与探究。

## 5 结语与展望

染色质重塑复合物 INO80 存在于酵母、人、拟南芥和果蝇等多种真核生物中, 在进化过程中保守, 参与调控基因转录、调节正常细胞功能和生物体发育等各个过程。基于移动核小体和定位于基因启动子区域和 ORF 区的基本功能, INO80 复合物能全局调控基因转录, 并参与到酿酒酵母的信号转导途径和环境胁迫响应过程中。在表观调控机制中, INO80 复合物和组蛋白乙酰化的关系已经被揭示<sup>[57]</sup>, 因此 INO80 复合物对真核生物基因表达调控具有关键的作用, 对其调控机理进行深入研究, 有利于进一步理解其对细胞代谢的精细调控, 而且对选育高鲁棒性菌株和抗逆的植物品系<sup>[58-59]</sup>, 以及疾病治疗都有重要的意义<sup>[57]</sup>。近期在裂殖酵母的研究中发现, INO80 复合物可以通过调控 DNA 复制过程中亲本组蛋白的传递而影响异染色质表观记忆的遗传<sup>[60]</sup>, 该功能主要通过裂殖酵母中的 Iec5 亚基影响组蛋白转换(histone turn-over)的速率实现, 但该亚基在酿酒酵母中尚未发现相应的同源蛋白, 推测可能由于不同酵母进化过程中 INO80 复合物不同亚基的进化适应于独特的染色质环境。另外, 酿酒酵母中是否有其他亚基存在类似的功能值得进一步探讨。染色质重塑不仅在基因表达调控, 而且在 DNA 复制和 DNA 损伤修复过程中也有重要的功能<sup>[19]</sup>, 因此, 研究 INO80 复合物

对理解多层次生命基本调控过程和机理都具有重要的意义。

尽管 INO80 复合物调控基因表达的相关研究取得了一定的进展, 但是仍然有很多需要进一步研究的内容, 未来可以在以下几方面进行深入研究:

(1) INO80 复合物与酿酒酵母的信号转导途径存在相互作用, 但是其在 TOR 途径、PKA 途径中的具体作用机制目前仍不清楚, 如 INO80 复合物是否通过 TOR 途径中的关键蛋白激酶调控下游基因表达, 以及对 *TPK1* 启动子的染色质重塑调控是否影响 cAMP-PKA 向染色质的信号传递等。进一步阐明染色质重塑复合物在信号转导路径的作用机制, 有助于了解酿酒酵母染色质水平调控、转录调控和代谢网络间的相互作用, 揭示酿酒酵母信号转导途径中新的调控层面。

(2) 酿酒酵母复杂的信号网络和转录调控机制赋予了其一定的抵抗外界环境变化的能力, 目前关于 INO80 复合物调控短期胁迫下核小体占位的机制已有多篇文献报道, 其主要发挥抑制胁迫诱导的基因过度转录的功能, 这种变化是在几小时内完成的。然而, 在酿酒酵母生长、发酵过程中会遭受长期温和的胁迫, 时间长达几天, INO80 复合物调控此类胁迫响应的机制有待进一步探究。此外, 酿酒酵母如何通过 INO80 等染色质重塑复合物的协同作用响应多种外界环境胁迫, 并整合多个信号途径, 进而调节抗逆性, 也值得进一步探究。

(3) 在真核生物中, 涉及基因转录调控都需要考虑染色质水平动态调控的协同。但是, 目前相关的研究集中在分子机理探讨, 在真核微生物合成生物学和代谢工程改造中的相关研究较少。已有研究表明, 核小体占位对基因表达调控和基因编辑效率具有重要影响<sup>[61]</sup>, 核小体亲和力的下降可以提高启动子的强度<sup>[62]</sup>和终止子的终止效

率<sup>[63]</sup>, 调控基因的表达。染色质重塑复合物如何调控全局核小体占位, 并调控代谢物生产的研究目前还比较有限, 未来可以通过 3D 基因组成像技术<sup>[64]</sup>, 进一步探究染色质重塑复合物的作用和核小体的动态变化, 有利于深入理解染色质重塑复合物对基因表达的调控机制, 并开发基于染色质重塑等表观遗传水平的代谢工程和合成生物学策略, 提高真核微生物细胞工厂的生产效率。

## 参考文献

- [1] ESCOBAR TM, LOYOLA A, REINBERG D. Parental nucleosome segregation and the inheritance of cellular identity[J]. *Nature Reviews Genetics*, 2021, 22(6): 379-392.
- [2] CAVALLI G, HEARD E. Advances in epigenetics link genetics to the environment and disease[J]. *Nature*, 2019, 571(7766): 489-499.
- [3] LIN AY, DU Y, XIAO W. Yeast chromatin remodeling complexes and their roles in transcription[J]. *Current Genetics*, 2020, 66(4): 657-670.
- [4] MORRISON AJ. Chromatin-remodeling links metabolic signaling to gene expression[J]. *Molecular Metabolism*, 2020, 38: 100973.
- [5] REYES AA, MARCUM RD, HE Y. Structure and function of chromatin remodelers[J]. *Journal of Molecular Biology*, 2021, 433(14): 166929.
- [6] SHEN XT, MIZUGUCHI G, HAMICHE A, WU C. A chromatin remodelling complex involved in transcription and DNA processing[J]. *Nature*, 2000, 406(6795): 541-544.
- [7] MORRISON AJ. Genome maintenance functions of the INO80 chromatin remodeller[J]. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2017, 372(1731): 20160289.
- [8] BRAHMA S, UDUGAMA MI, KIM J, HADA A, BHARDWAJ SK, HAILU SG, LEE TH, BARTHOLOMEW B. INO80 exchanges H2A.Z for H2A by translocating on DNA proximal to histone dimers[J]. *Nature Communications*, 2017, 8: 15616.
- [9] YU EY, STEINBERG-NEIFACH O, DANDJINO AT, KANG F, MORRISON AJ, SHEN XT, LUE NF. Regulation of telomere structure and functions by subunits of the INO80 chromatin remodeling complex[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2007, 27(16): 5639-5649.
- [10] GERHOLD CB, GASSER SM. INO80 and SWR complexes: relating structure to function in chromatin remodeling[J]. *Trends in Cell Biology*, 2014, 24(11): 619-631.
- [11] MORRISON AJ, SHEN XT. Chromatin remodelling beyond transcription: the INO80 and SWR1 complexes[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2009, 10(6): 373-384.
- [12] ZHANG MM, XIONG L, TANG YJ, MEHMOOD MA, ZHAO ZK, BAI FW, ZHAO XQ. Enhanced acetic acid stress tolerance and ethanol production in *Saccharomyces cerevisiae* by modulating expression of the *de novo* purine biosynthesis genes[J]. *Biotechnology for Biofuels*, 2019, 12: 116.
- [13] ZHANG MM, ZHANG KY, MEHMOOD MA, ZHAO ZK, BAI FW, ZHAO XQ. Deletion of acetate transporter gene *ADY2* improved tolerance of *Saccharomyces cerevisiae* against multiple stresses and enhanced ethanol production in the presence of acetic acid[J]. *Bioresource Technology*, 2017, 245: 1461-1468.
- [14] LI B, WANG L, WU YJ, XIA ZY, YANG BX, TANG YQ. Improving acetic acid and furfural resistance of xylose-fermenting *Saccharomyces cerevisiae* strains by regulating novel transcription factors revealed via comparative transcriptomic analysis[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2021, 87(10): e00158-e00121.
- [15] ZHANG MM, ZHAO XQ, CHENG C, BAI FW. Improved growth and ethanol fermentation of *Saccharomyces cerevisiae* in the presence of acetic acid by overexpression of SET5 and PPR1[J]. *Biotechnology Journal*, 2015, 10(12): 1903-1911.
- [16] QIN L, DONG SX, YU J, NING XY, XU K, ZHANG SJ, XU L, LI BZ, LI J, YUAN YJ, LI C. Stress-driven dynamic regulation of multiple tolerance genes improves robustness and productive capacity of *Saccharomyces cerevisiae* in industrial lignocellulose fermentation[J]. *Metabolic Engineering*, 2020, 61: 160-170.
- [17] JIANG CZ, PUGH BF. Nucleosome positioning and gene regulation: advances through genomics[J]. *Nature Reviews Genetics*, 2009, 10(3): 161-172.
- [18] CLAPIER CR, CAIRNS BR. The biology of chromatin remodeling complexes[J]. *Annual Review of Biochemistry*, 2009, 78: 273-304.

- [19] POLI J, GASSER SM, PAPAMICHOS-CHRONAKIS M. The INO80 remodeler in transcription, replication and repair[J]. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B, Biological Sciences*, 2017, 372(1731): 20160290.
- [20] CLAPIER CR, IWASA J, CAIRNS BR, PETERSON CL. Mechanisms of action and regulation of ATP-dependent chromatin-remodelling complexes[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2017, 18(7): 407-422.
- [21] SHEN XT, RANALLO R, CHOI E, WU C. Involvement of actin-related proteins in ATP-dependent chromatin remodeling[J]. *Molecular Cell*, 2003, 12(1): 147-155.
- [22] KNOLL KR, EUSTERMANN S, NIEBAUER V, OBERBECKMANN E, STOEHR G, SCHALL K, TOSI A, SCHWARZ M, BUCHFELLNER A, KORBER P, HOPFNER KP. The nuclear actin-containing Arp8 module is a linker DNA sensor driving INO80 chromatin remodeling[J]. *Nature Structural & Molecular Biology*, 2018, 25(9): 823-832.
- [23] YAO W, KING DA, BECKWITH SL, GOWANS GJ, YEN K, ZHOU C, MORRISON AJ. The INO80 complex requires the Arp5-Ies6 sub complex for chromatin remodeling and metabolic regulation[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2016, 36(6): 979-991.
- [24] BRAHMA S, NGUBO M, PAUL S, UDUGAMA M, BARTHOLOMEW B. The Arp8 and Arp4 module acts as a DNA sensor controlling INO80 chromatin remodeling[J]. *Nature Communications*, 2018, 9: 3309.
- [25] ZHOU CY, JOHNSON SL, LEE LJ, LONGHURST AD, BECKWITH SL, JOHNSON MJ, MORRISON AJ, NARLIKAR GJ. The yeast INO80 complex operates as a tunable DNA length-sensitive switch to regulate nucleosome sliding[J]. *Molecular Cell*, 2018, 69(4): 677-688.e9.
- [26] TOSI A, HAAS C, HERZOG F, GILMOZZI A, BERNINGHAUSEN O, UNGEWICKELL C, GERHOLD CB, LAKOMEK K, AEBERSOLD R, BECKMANN R, HOPFNER KP. Structure and subunit topology of the INO80 chromatin remodeler and its nucleosome complex[J]. *Cell*, 2013, 154(6): 1207-1219.
- [27] ZHOU CY, STODDARD CI, JOHNSTON JB, TRNKA MJ, ECHEVERRIA I, PALOVCAK E, SALI A, BURLINGAME AL, CHENG YF, NARLIKAR GJ. Regulation of Rvb1/Rvb2 by a domain within the INO80 chromatin remodeling complex implicates the yeast rvbs as protein assembly chaperones[J]. *Cell Reports*, 2017, 19(10): 2033-2044.
- [28] SZERLONG H, HINATA K, VISWANATHAN R, ERDJUMENT-BROMAGE H, TEMPST P, CAIRNS BR. The HSA domain binds nuclear actin-related proteins to regulate chromatin-remodeling ATPases[J]. *Nature Structural & Molecular Biology*, 2008, 15(5): 469-476.
- [29] 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[J]. *Cell*, 2004, 119(6): 777-788.
- [30] EUSTERMANN S, SCHALL K, KOSTREWA D, LAKOMEK K, STRAUSS M, MOLDT M, HOPFNER KP. Structural basis for ATP-dependent chromatin remodelling by the INO80 complex[J]. *Nature*, 2018, 556(7701): 386-390.
- [31] OBERBECKMANN E, NIEBAUER V, WATANABE S, FARNUNG L, MOLDT M, SCHMID A, CRAMER P, PETERSON CL, EUSTERMANN S, HOPFNER KP, KORBER P. Ruler elements in chromatin remodelers set nucleosome array spacing and phasing[J]. *Nature Communications*, 2021, 12: 3232.
- [32] SINGH AK, SCHAUER T, PFALLER L, STRAUB T, MUELLER-PLANITZ F. The biogenesis and function of nucleosome arrays[J]. *Nature Communications*, 2021, 12: 7011.
- [33] OBERBECKMANN E, KRIETENSTEIN N, NIEBAUER V, WANG YF, SCHALL K, MOLDT M, STRAUB T, ROHS R, HOPFNER KP, KORBER P, EUSTERMANN S. Genome information processing by the INO80 chromatin remodeler positions nucleosomes[J]. *Nature Communications*, 2021, 12: 3231.
- [34] SVEJSTRUP JQ. Contending with transcriptional arrest during RNAPII transcript elongation[J]. *Trends in Biochemical Sciences*, 2007, 32(4): 165-171.
- [35] LANS H, HOEIJMAKERS JHJ, VERMEULEN W, MARTEIJN JA. The DNA damage response to transcription stress[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2019, 20(12): 766-784.
- [36] LAFON A, TARANUM S, PIETROCOLA F, DINGLI F, LOEW D, BRAHMA S, BARTHOLOMEW B, PAPAMICHOS-CHRONAKIS M. INO80 chromatin remodeler facilitates release of RNA polymerase II from chromatin for ubiquitin-mediated proteasomal degradation[J]. *Molecular Cell*, 2015, 60(5): 784-796.

- [37] NOE GONZALEZ M, BLEARS D, SVEJSTRUP JQ. Causes and consequences of RNA polymerase II stalling during transcript elongation[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2021, 22(1): 3-21.
- [38] POLI J, GERHOLD CB, TOSI A, HUSTEDT N, SEEBER A, SACK R, HERZOG F, PASERO P, SHIMADA K, HOPFNER KP, GASSER SM. Mec1, INO80, and the PAF<sub>I</sub> complex cooperate to limit transcription replication conflicts through RNAPII removal during replication stress[J]. *Genes & Development*, 2016, 30(3): 337-354.
- [39] KRIETENSTEIN N, WAL M, WATANABE S, PARK B, PETERSON CL, PUGH BF, KORBER P. Genomic nucleosome organization reconstituted with pure proteins[J]. *Cell*, 2016, 167(3): 709-721.e12.
- [40] YEN K, VINAYACHANDRAN V, PUGH BF. SWR-C and INO80 chromatin remodelers recognize nucleosome-free regions near +1 nucleosomes[J]. *Cell*, 2013, 154(6): 1246-1256.
- [41] BAGCHI DN, BATTENHOUSE AM, PARK D, IYER VR. The histone variant H2A.Z in yeast is almost exclusively incorporated into the +1 nucleosome in the direction of transcription[J]. *Nucleic Acids Research*, 2020, 48(1): 157-170.
- [42] QIU HF, BIERNAT E, GOVIND CK, RAWAL Y, CHEREJI RV, CLARK DJ, HINNEBUSCH AG. Chromatin remodeler Ino80C acts independently of H2A.Z to evict promoter nucleosomes and stimulate transcription of highly expressed genes in yeast[J]. *Nucleic Acids Research*, 2021, 49(1): 599.
- [43] GONZÁLEZ A, HALL MN. Nutrient sensing and TOR signaling in yeast and mammals[J]. *The EMBO Journal*, 2017, 36(4): 397-408.
- [44] LARIBEE RN, WEISMAN R. Nuclear functions of TOR: impact on transcription and the epigenome[J]. *Genes*, 2020, 11(6): 641.
- [45] GOWANS GJ, SCHEP AN, WONG KM, KING DA, GREENLEAF WJ, MORRISON AJ. INO80 chromatin remodeling coordinates metabolic homeostasis with cell division[J]. *Cell Reports*, 2018, 22(3): 611-623.
- [46] BECKWITH SL, SCHWARTZ EK, GARCÍA-NIETO PE, KING DA, GOWANS GJ, WONG KM, ECKLEY TL, PARASCHUK AP, PELTAN EL, LEE LR, YAO W, MORRISON AJ. The INO80 chromatin remodeler sustains metabolic stability by promoting TOR signaling and regulating histone acetylation[J]. *PLoS Genetics*, 2018, 14(2): e1007216.
- [47] CHEN HF, FAN MY, PFEFFER LM, LARIBEE RN. The histone H3 lysine 56 acetylation pathway is regulated by target of rapamycin (TOR) signaling and functions directly in ribosomal RNA biogenesis[J]. *Nucleic Acids Research*, 2012, 40(14): 6534-6546.
- [48] RECA S, GALELLO F, OJEDA L, PAUTASSO C, CAÑONERO L, MORENO S, PORTELA P, ROSSI S. Chromatin remodeling and transcription of the *TPK1* subunit of PKA during stress in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *Biochimica et Biophysica Acta: BBA-Gene Regulatory Mechanisms*, 2020, 1863(9): 194599.
- [49] GÖRZER I, SCHÜLLER C, HEIDENREICH E, KRUPANSKA L, KUCHLER K, WINTERSBERGER U. The nuclear actin-related protein Act3p/Arp4p of *Saccharomyces cerevisiae* is involved in transcription regulation of stress genes[J]. *Molecular Microbiology*, 2003, 50(4): 1155-1171.
- [50] KLOPF E, PASKOVA L, SOLÉ C, MAS G, PETRYSHYN A, POSAS F, WINTERSBERGER U, AMMERER G, SCHÜLLER C. Cooperation between the INO80 complex and histone chaperones determines adaptation of stress gene transcription in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2009, 29(18): 4994-5007.
- [51] WIMALARATHNA RN, PAN PY, SHEN CH. Co-dependent recruitment of Ino80p and Snf2p is required for yeast CUP<sub>1</sub> activation[J]. *Biochemistry and Cell Biology=Biochimie et Biologie Cellulaire*, 2014, 92(1): 69-75.
- [52] KLOPF E, SCHMIDT HA, CLAUDER-MÜNSTER S, STEINMETZ LM, SCHÜLLER C. INO80 represses osmotic stress induced gene expression by resetting promoter proximal nucleosomes[J]. *Nucleic Acids Research*, 2017, 45(7): 3752-3766.
- [53] CHENG C, ZHAO XQ, ZHANG MM, BAI FW. Absence of Rtt109p, a fungal-specific histone acetyltransferase, results in improved acetic acid tolerance of *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *FEMS Yeast Research*, 2016, 16(2): fow010.
- [54] KORBER P, BARBARIC S. The yeast PHO<sub>5</sub> promoter: from single locus to systems biology of a paradigm for gene regulation through chromatin[J]. *Nucleic Acids Research*, 2014, 42(17): 10888-10902.
- [55] BARBARIC S, LUCKENBACH T, SCHMID A, BLASCHKE D, HÖRZ W, KORBER P. Redundancy of chromatin remodeling pathways for the induction of the yeast PHO<sub>5</sub> promoter *in vivo*[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2007, 282(38): 27610-27621.

- [56] WILLHOFT O, WIGLEY DB. INO80 and SWR1 complexes: the non-identical twins of chromatin remodelling[J]. *Current Opinion in Structural Biology*, 2020, 61: 50-58.
- [57] SAHU RK, SINGH S, TOMAR RS. The mechanisms of action of chromatin remodelers and implications in development and disease[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2020, 180: 114200.
- [58] BHADOURIYA SL, MEHROTRA S, BASANTANI MK, LOAKE GJ, MEHROTRA R. Role of chromatin architecture in plant stress responses: an update[J]. *Frontiers in Plant Science*, 2021, 11: 603380.
- [59] SHARMA M, KUMAR P, VERMA V, SHARMA R, BHARGAVA B, IRFAN M. Understanding plant stress memory response for abiotic stress resilience: molecular insights and prospects[J]. *Plant Physiology and Biochemistry*, 2022, 179: 10-24.
- [60] SHAN CM, BAO KH, DIEDRICH J, CHEN X, LU C, YATES JR III, JIA ST. The INO80 complex regulates epigenetic inheritance of heterochromatin[J]. *Cell Reports*, 2020, 33(13): 108561.
- [61] YARRINGTON RM, VERMA S, SCHWARTZ S, TRAUTMAN JK, CARROLL D. Nucleosomes inhibit target cleavage by CRISPR-Cas9 *in vivo*[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2018, 115(38): 9351-9358.
- [62] CURRAN KA, CROOK NC, KARIM AS, GUPTA A, WAGMAN AM, ALPER HS. Design of synthetic yeast promoters via tuning of nucleosome architecture[J]. *Nature Communications*, 2014, 5: 4002.
- [63] MORSE NJ, GOPAL MR, WAGNER JM, ALPER HS. Yeast terminator function can be modulated and designed on the basis of predictions of nucleosome occupancy[J]. *ACS Synthetic Biology*, 2017, 6(11): 2086-2095.
- [64] HU MW, WANG SY. Chromatin tracing: imaging 3D genome and nucleome[J]. *Trends in Cell Biology*, 2021, 31(1): 5-8.