新研究揭示DNA损伤应答调控新机制

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/4061.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

新研究揭示DNA损伤应答调控新机制。近日，深圳大学医学部许兴智教授团队在国际知名期刊Nucleic Acids Research(影响因子11.561)在线发表了题为MRE11 UFMylation promotes ATM activation(doi: 10.1093/nar/gkz110)的原创性研究成果。

人基因组DNA每天都经历以万万亿(1016-17)次计的损伤事件，其中以DNA双链断裂(DSBs)最为严重。因此，精准高效的DNA损伤应答和修复是维持基因组稳定性和防治基因组不稳定相关疾病(如肿瘤、神经退行性疾病、衰老)的核心生物学基础，也是治疗这些疾病的核心靶点。DSBs应答关键因子ATM是最早被激活的蛋白激酶，从而启动DNA损伤的信号传递和修复。ATM的激活依赖于MRN复合物(MRE11-RAD50-NBS1)被快速募集到DNA损伤位点上并发挥功能。

许教授团队发现最新的一种类泛素化修饰暨UFM1修饰(UFMylation)可以促进MRN复合物的募集和ATM的及时激活。进一步研究揭示MRE11的282位赖氨酸(K282)发生了UFM1修饰，该修饰有利于在生理状态下维持MRN复合物的稳定;DSBs诱导的MRE11的UFM1修饰促进了MRN复合物招募、ATM及时激活和同源重组介导的DSBs修复，最终维持了细胞基因组的稳定性。在子宫内膜癌中发现的MRE11病理性突变(G285C)展现出与UFM1修饰缺陷型突变MRE11(K282R)相似的细胞表型。由此可见， MRE11的UFM1修饰在基因组稳定性维持和肿瘤发生发展中起重要作用。

该研究成果首次在国际上揭示UFM1修饰在DNA损伤应答中起重要的调控作用，为基因组不稳定相关疾病的诊治提供了新的潜在策略。论文主要由许兴智教授课题组的博士后王志峰博士完成，深圳大学为第一作者和通信作者单位。该研究依托深圳大学广东省基因组稳定性与疾病防治重点实验室平台，获得了国家自然科学基金、973计划和国家重点研发计划、深圳科技创新委员会项目和中国博士后科学基金的资助。

深圳大学广东省基因组稳定性与疾病防治重点实验室的朱卫国教授团队2018年在Cell Research (28(7):756-770)发文揭示连接组蛋白H1.2的PARylation修饰调控ATM激活的新机制。刘宝华教授团队2018年在eLife (7. pii: e34836. doi: 10.7554/eLife.34836)发文表明增强ATM的活性可缓解衰老并延长早衰小鼠模型的寿命。朱卫国教授和许兴智教授应邀于2019年5月在第十八届共济失调性毛细血管扩张症研讨会(Ataxia-Telangiectasia Workshop, ATW-2019)(https://atw2019.org/)上做大会报告。这一系列原创性研究成果充分展示了重点实验室在基因组稳定性研究领域的实力和贡献，也获得了国际同行的认可。

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发