
基因组稳定性顶端激酶调控长链脂肪酸合成

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/7136.html>

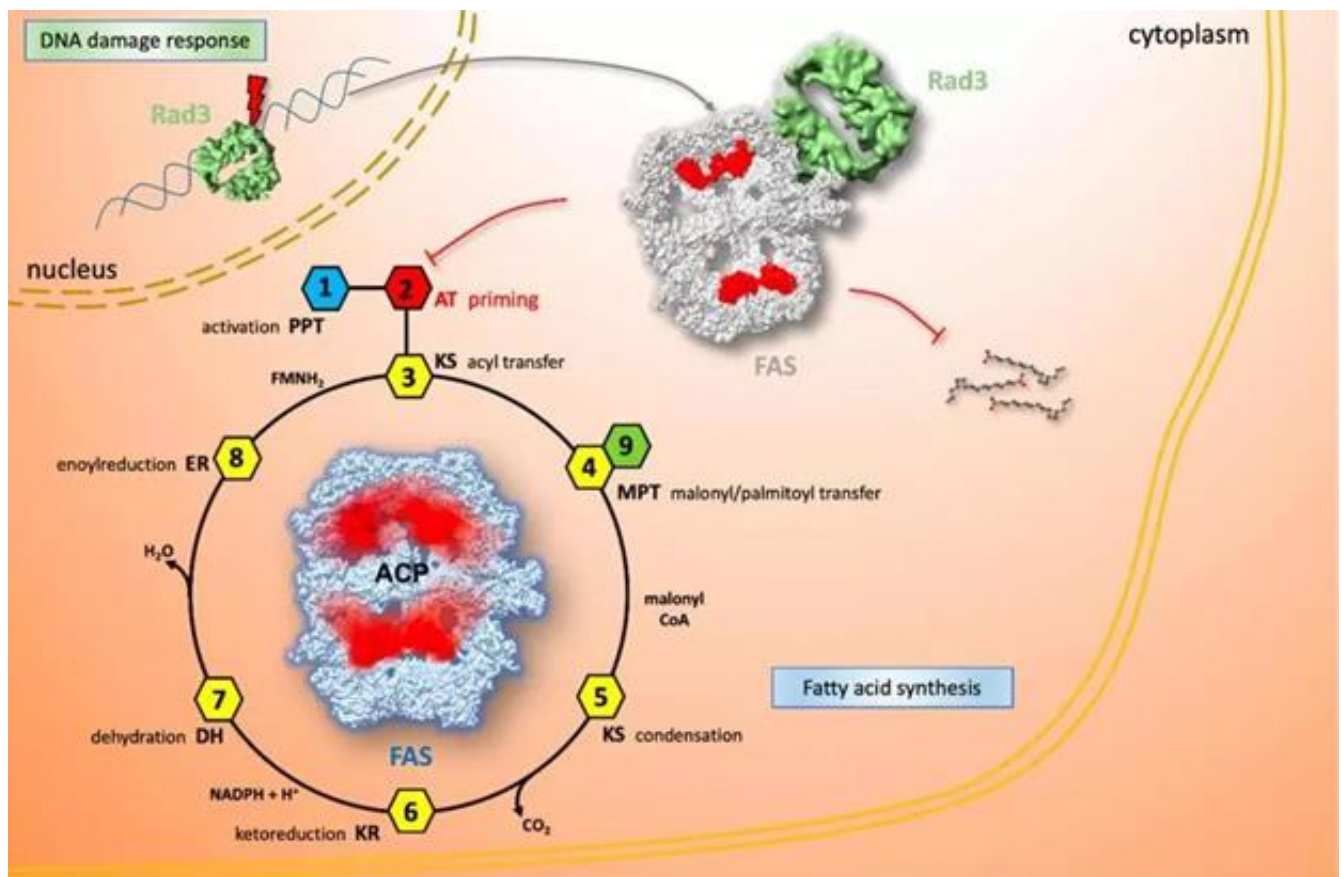
本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

作者：JMCCB科学前沿——蔡刚课题组

基因组稳定性顶端激酶调控长链脂肪酸合成。基因组稳定性的维持是一切生命活动的基础，然而，多种外源和内源因素作用下产生的广泛DNA损伤和复制压力构成了基因组不稳定的主要来源。真核生物的生存严格依赖ATR(ataxia telangiectasia – mutated and Rad3-related)激酶的活性，ATR激酶负责启动细胞对基因组不稳定的响应和修复，全局性地调控基因组的稳定，也是细胞内重要的肿瘤抑制因子。

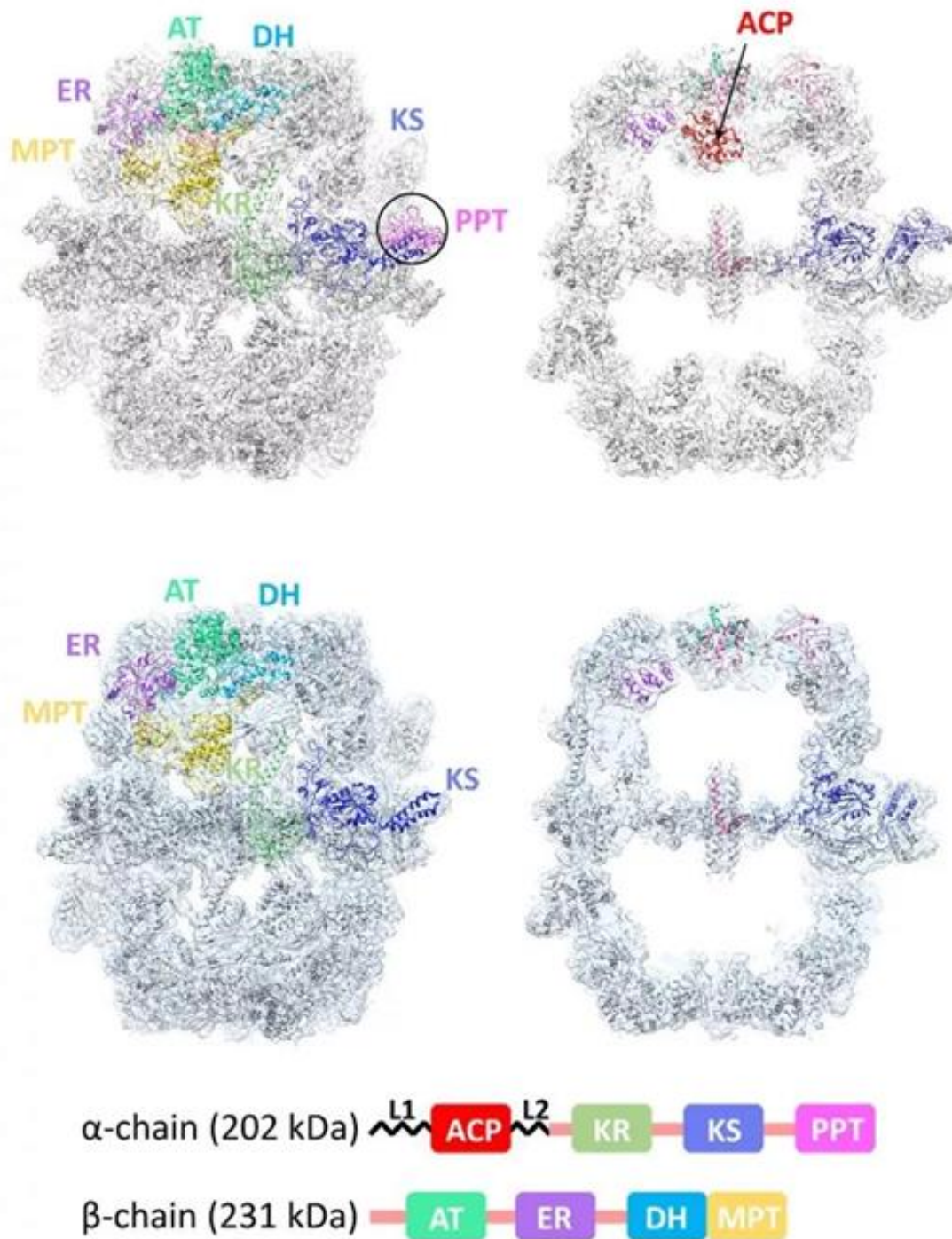
脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FAS)负责催化乙酰CoA和丙二酸单酰CoA合成长链脂肪酸。脂肪酸合成过程中，底物和中间产物分子在FAS各个功能结构域中传递直到完成脂肪酸的整个合成过程。有研究表明，编码FAS的基因可能发挥着癌基因的功能，其表达水平在部分肿瘤细胞中发生上调，利用FAS抑制剂抑制脂肪酸的合成，肿瘤细胞的增殖和扩散也能够明显地受到抑制(Khan et al., 2014; Liu et al., 2010)。

中国科学技术大学蔡刚教授课题组和王雪娟教授课题组在内源性纯化裂殖酵母ATR-ATRIP(Rad3-Rad26)复合体的过程中，很意外地发现Rad3-Rad26可以与FAS一起从体内稳定地共纯化，这个结果暗示着ATR激酶在体内可能通过直接结合FAS调控脂肪酸代谢。阐明ATR与FAS之间的功能性相互作用及其生物学意义，不仅能显著提升对DNA损伤应答通路和脂肪酸合成通路之间联系的认识，也有望为肿瘤治疗提供新的方向。



针对上述科学问题，蔡刚教授和王雪娟教授两个课题组合作在Journal of Molecular Cell Biology(JMCB)发表了题为Modulation of Fatty Acid Synthase by ATR checkpoint kinase Rad3的研究成果，揭示裂殖酵母ATR-ATRIP复合体(Rad3-Rad26)稳定地与FAS结合，通过调控FAS的结构柔性，将脂肪酸合成停滞在启动阶段(见上图中步骤2)。

在发现Rad3-Rad26在体内结合FAS的基础上，进一步的工作揭示Rad3-Rad26与FAS的相互作用在体内、外分别受到DNA损伤和饱和脂肪酸的调控。当细胞受到DNA损伤时，Rad3-Rad26与FAS的体内相互作用明显增强;在体外，Rad3-Rad26与FAS的直接结合能力较弱，加入饱和脂肪酸能显著促进其二者的相互作用。随后利用冷冻电镜技术，作者分别解析了单独状态以及Rad3-Rad26共纯化状态下FAS的三维结构。单独的FAS具有高度的结构柔性，底物运输核心ACP(acyl carrier protein)结构域处于连续的构象变化，在各个催化结构域间来回穿梭，具备高速合成脂肪酸的能力;而共纯化FAS的ACP结构域则被铆钉在AT (acetyl transferase)和SD1(structural domain 1)结构域之间，脂肪酸合成被停滞在起始阶段，FAS的合成活性也显著降低。



FAS在结合Rad3-Rad26前后的冷冻电镜结构比较

癌细胞在转移过程中，细胞内营养物质及能量的流通速率往往高于正常细胞。如糖代谢异常活跃、脂肪酸过度累积;而这些代谢的变化能满足癌细胞的粘附、转移和生存的需要。本研究首次发现了ATR激酶与FAS具有直接的相互作用并且能够抑制脂肪酸合成，揭示了ATR激酶除了调控基因组稳定性外，其肿瘤抑制因子的作用还可能通过直接抑制脂肪酸合成来发挥。此外，本文还发现了DNA损伤响应与脂肪酸合成代谢之间存在直接的联系，提供了认识ATR激酶和FAS这两种重要抗癌靶点的全新视角。

作者简介

中国科学技术大学蔡刚教授(右)与王雪娟教授(左)为该论文共同通讯作者。

蔡刚教授，中国生物物理学会冷冻电镜分会理事，中国科学院分子细胞科学卓越创新中心特聘研究员。先后荣获中组部万人计划领军人才(2019)，第十二届药明康德生命化学研究奖(2018)，中国科大杰出研究校长奖(2017)，基金委优秀青年科学基金(2012)，教育部新世纪优秀人才支持计划(2011)。研究工作聚焦于利用冷冻电镜解析基因组稳定性调控和减数分裂重组调控的分子机制，为疾病、药物等研究提供理论依据和结构基础，并在此基础上开发肿瘤治疗新型药物。

王雪娟教授，在冷冻电镜和复杂生物大分子复合体研究领域具备深厚基础。近5年来，在Science (2017)，Nature Communications (2016, 2018)，Cell Research (2014, 2019) 等国际高水平杂志上发表第一/通讯作者论文 10篇。作为负责人主持两项国家基金委面上项目、作为课题骨干参与了两项科技部重大研究计划。2019 年荣获安徽省杰出青年项目和基金委优秀青年科学基金的资助。主要研究兴趣在于利用冷冻电镜解析DNA双链断裂(DSB)早期信号传导和减数分裂联会复合体动态组装的分子机制。



中国科学技术大学博士生邱淑婉(左)和博士生刘升(右)为该论文的共同第一作者。

参考文献：

Khan, A., Aljarbou, A. N., Aldebasi, Y. H., Faisal, S. M., and Khan, M. A. (2014). Resveratrol suppresses the proliferation of breast cancer cells by inhibiting fatty acid synthase signaling pathway. *Cancer Epidemiol*, 38, 765-772.

Liu, H., Liu, J. Y., Wu, X., and Zhang, J. T. (2010). Biochemistry, molecular biology, and pharmacology of fatty acid synthase, an emerging therapeutic target and diagnosis/prognosis marker. *Int J Biochem Mol Biol*, 1, 69-89.



关注OxfordAcademic获取 最新学术资讯

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](http://www.iikx.com)转发