
生物物理所等揭示DSB修复过程中SHLD3招募REV7的分子机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/7911.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！

2019年12月3日，Journal of Biological

Chemistry 杂志在线发表了中国科学院生物物理研究所周政课题组与美国克利夫兰Lerner Research Institute的Zihua Gong课题组合作完成的研究论文“Structural basis for shieldin complex subunit 3 – mediated recruitment of the checkpoint protein REV7 during DNA double-strand break repair

”。该项研究首次详尽揭露SHLD3蛋白招募REV7的结构基础，对进一步了解细胞的DSB修复通路调控过程具有重要意义。

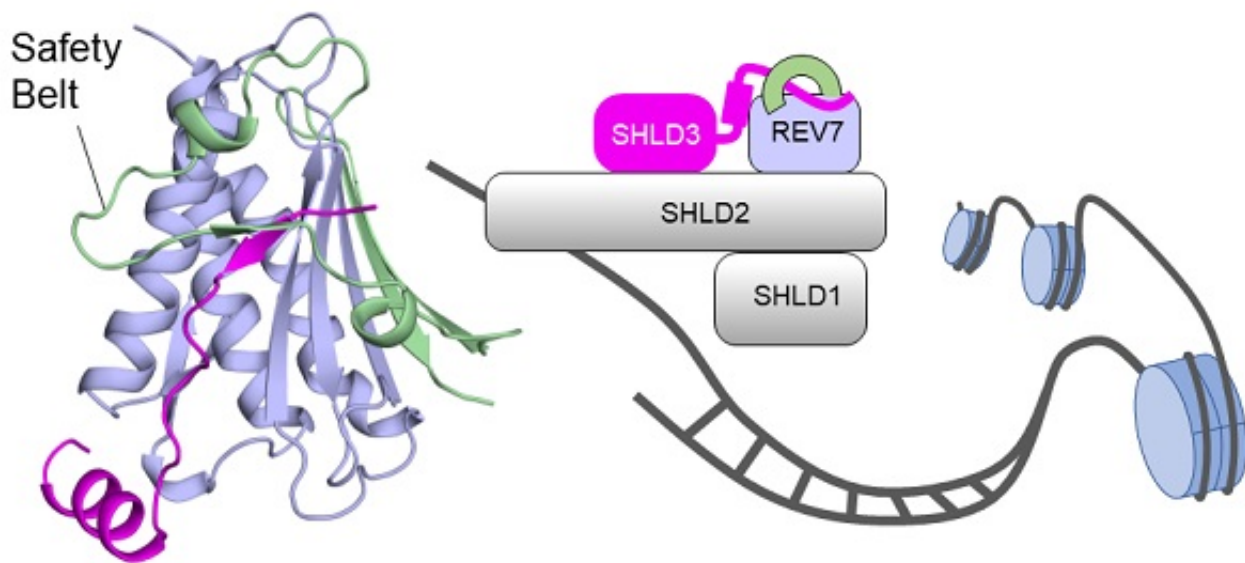
DNA双链断裂（DNA Double Strand Break，DSB）是极为严重的DNA损伤形式，如未被及时修复它将导致细胞癌变或死亡等严重后果。在脊椎动物中，有两种保守的修复途径被用来处理这些具有毒性的DNA断裂末端，从而确保基因组遗传信息的稳定：非同源末端连接（NHEJ，non-homologous end-joining），以及同源重组（HR，homologous recombination）。选择何种途径来实现对DSB的修复在细胞中是受到严密调控的，此过程涉及多种因素的影响，诸如细胞周期、表观遗传调控与DNA末端切除机制等。Shieldin是近期新鉴定出来的具有四个亚基的复合物。它是53BP1的下游效应因子，可直接结合ssDNA末端、抑制DNA末端酶切，进而促进NHEJ修复途径。SHLD3是复合物中最上游的因子，其与REV7组成了Shieldin中的“DSB定位模块”，对于损伤发生后复合物的定位非常关键。但人们对SHLD3如何招募REV7并发挥功能这一过程并不清楚。

在这项研究中，研究人员解析了SHLD3-REV7复合物的高分辨率晶体结构。结构显示SHLD3的REV7结合结构域（RBD）采用一种“长柄勺”状结构来识别REV7蛋白，并且依据二级结构特性，RBD又可以分为N端和C端两个部分。其中，N端的无规卷曲充当“勺”的柄而C端的螺旋结构则充当了“勺”的底座。通过生物化学和生物物理学等多种方法，研究人员证明了SHLD3-RBD的N端和C端两部分对于其与REV7的紧密结合是必不可少的。另外，通过表面等离子共振实验，该研究首次从动力学角度揭示了REV7独特的“安全带”结构对于SHLD3的相互作用十分重要，因为这种独特的结构能够延缓SHLD3-RBD从REV7上解离的过程，使二者形成的复合物能够更加稳定的存在。总的来说，该项研究工作揭示了SHLD3-REV7异源二聚体间相互作用的分子机制，为深入了解整个Shieldin复合物的结构与功能联系奠定了基础。

周政和Zihua Gong为论文的共同通讯作者。周政课题组博士研究生戴亚鑫为论文的第一作者。周政课题组博士研究生王龙歌、副研究员单珊和Zihua Gong课题组的Fan Zhang也参与了该项研究。该研究获得国家自然科学基金、科技部“973”计划、中科院战略性先导科技专项（B类）等资助

。

[文章链接](#)



复合物整体结构及功能示意图

研究团队单位：生物物理研究所

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