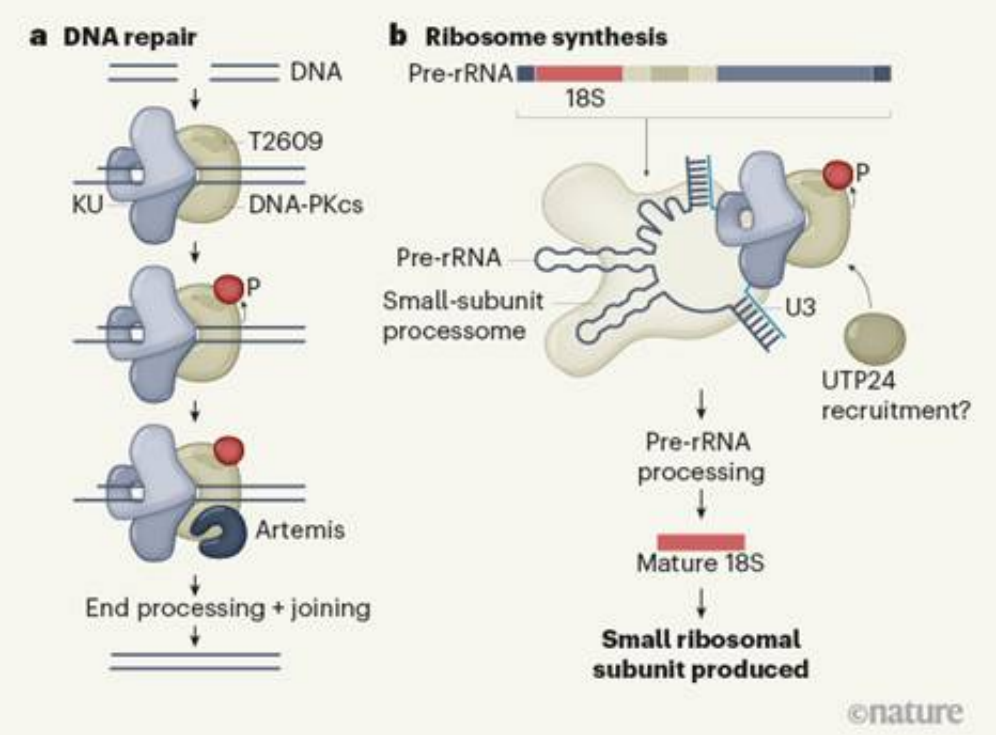
哥伦比亚大学与MIT联合发现造血系统疾病新病理机制

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/8473.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！

哥伦比亚大学与MIT联合发现造血系统疾病新病理机制。
2020年2月26日，美国哥伦比亚大学查珊小组和麻省理工学院Eliezer Calo小组合作在《自然》在线发表了题为DNA-PKcs has KU-dependent function in rRNA processing and haematopoiesis的研究论文，揭示了DNA修复蛋白DNA-PK在核糖体RNA加工及造血中的新功能。



DNA-dependent protein kinase（DNA-PK，依赖DNA激活的蛋白激酶）是真核细胞DNA双链断裂修复过程中非同源末端连接（NHEJ）通路的重要成员。

它由三个蛋白分子组成。其中KU70-KU86 形成二聚体 – KU 结合DNA末端。

激酶活性由450KD的催化亚单位（DNA-PKcs，catalytic subunit)
提供。其中KU识别DNA断端，启动非同源末端连接DNA修复通路的决定因子。

哥伦比亚大学的查珊课题组多年专注于NHEJ机制的研究。NHEJ是哺乳动物修复DNA双链断裂的主要途径，也是淋巴细胞发育必不可少的条件。

在过去的十年中，查珊课题组研发了一系列小鼠模型，揭示了三个新的非同源末端连接因子 – XLF， PAXX和MRI在淋巴细胞发育和成熟过程中的重要作用，为先天性免疫缺陷和DNA修复机制的研究做出了重要贡献。

与DNA末端结合后的KU，发生构象变化吸引并激活DNA-PKcs的激酶活性。为了探讨DNA-PKcs激酶活性在NHEJ过程中的作用，2015年查珊课题组在小鼠中表达了失活的DNA-PKcs（3922A，kinase-dead, KD）。

他们的研究显示，一旦结合到断裂DNA末端，DNA-PKcs的激酶通过调节DNA-PKcs本身的构象，来控制NHEJ的发生。没有活性的DNA-PKcs在DNA末端防止修复。

在这篇最新论文中，查珊课题组发现酶失活的DNA-PKcs和磷酸化稳点突变（T2609A,不能被磷酸化）的DNA-PKcs会结合在双链RNA上，干扰核糖体RNA加工和蛋白质转录，在小鼠中造成严重贫血。

去除p53 之后，带有DNA-PK变异的小鼠发生髓性白血病类似的症状。

在和麻省理工学院的Eliezer Calo的合作中，他们分离出与DNA-PK结合的U3核仁小分子RNA（U3 snoRNA），鉴定了能与KU-DNA-PKcs结合的双链RNA。

综上所述，该文发现DNA修复蛋白DNA-PK在RNA上的重要功能，对于搭建RNA-DNA修复调控、再生障碍性贫血和髓性白血病都有重要意义。

（来源：科学网）

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41586-020-2041-2

作者：查珊等 来源：《自然》

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