



## 细胞修复DNA损伤新机制揭示

发布时间: 2022-04-01 10:16:08 分享到:

科技日报北京3月30日电 (实习记者张佳欣) 30日发表在《自然》和《自然·通讯》上的两项新研究, 为细胞如何持续修复其DNA中的受损部分提供了一幅全新的图景, 引发对DNA修复领域的一些基本理论的重新思考。

由美国纽约大学格罗斯曼医学院研究人员领导的这项工作围绕DNA分子展开。DNA分子很容易受到细胞新陈代谢、毒素和紫外线的破坏。由于DNA受损可能导致有害的DNA突变和死亡, 因此细胞进化出了DNA修复机制。然而, 该领域的一个重大的悬而未决的问题是, 这些细胞如何在未损坏的DNA的“广阔领域”中快速搜索并找到罕见的损伤区域。

过去的研究已经发现, 一种重要的搜索机制——转录偶联修复 (TCR) 依赖于RNA聚合酶, 这是一种沿着DNA链向下运动的大型蛋白质机器 (复合体), 它在将指令转录成RNA分子时读取DNA“字母”的密码, 然后RNA分子指导蛋白质的构建。然而, 研究人员表示, 此前被广泛接受的观点, 甚至包括获得2015年诺贝尔化学奖的研究, 都误解了TCR机制。

此前研究认为, TCR在修复中发挥的作用相对较小, 因为它依赖于一个假定的TCR因子, 该因子对DNA修复只有微小的贡献。而全基因组修复 (GGR), 被认为扫描和修复了大部分DNA而不依赖于转录。这两个过程都被认为核苷酸切除修复 (NER) 奠定了基础。

然而, 两项新研究一致认为, 基于对活大肠杆菌细胞DNA修复的首创多阶段分析, 大多数NER是与RNA聚合酶偶联, 后者扫描整个细菌遗传密码以寻找损伤区域。

发表于《自然》杂志上的研究发现, RNA聚合酶是组装整个NER复合体的支架, 也是DNA损伤的主要传感器。结果表明, NER的主要酶UvrA和UvrB不能自行定位大多数病变, 而是通过RNA聚合酶传递给他们。

第二项发表于《自然·通讯》杂志的研究则表明, 蛋白质Rho可发出信号, 告诉RNA聚合酶停止读取全基因信息。实验表明, 细菌的细胞抑制了蛋白质Rho的活动, 这意味着停止信号减弱, 因此RNA聚合酶会继续读取, 并将修复酶传递到整个基因组中遇到的DNA损伤的地方。

《自然》杂志研究报告的第一作者、努德勒实验室博士后学者比诺德·巴拉蒂博士说, 根据新发现推测, 包括人类细胞在内的真核生物也在全基因范围内使用RNA聚合酶进行有效的修复。未来, 研究团队计划确认是否存在适用于全基因的TCR, 如果得到证实, 将探索未来是否可以安全地促进修复DNA损伤, 从而对抗衰老或疾病。

来源: 科技日报