



首页 >> 科学研究 >> IF5.0以上的论文

刘强团队首次发现NRF2促进辐射诱导DNA损伤修复的新机制

2020-09-21

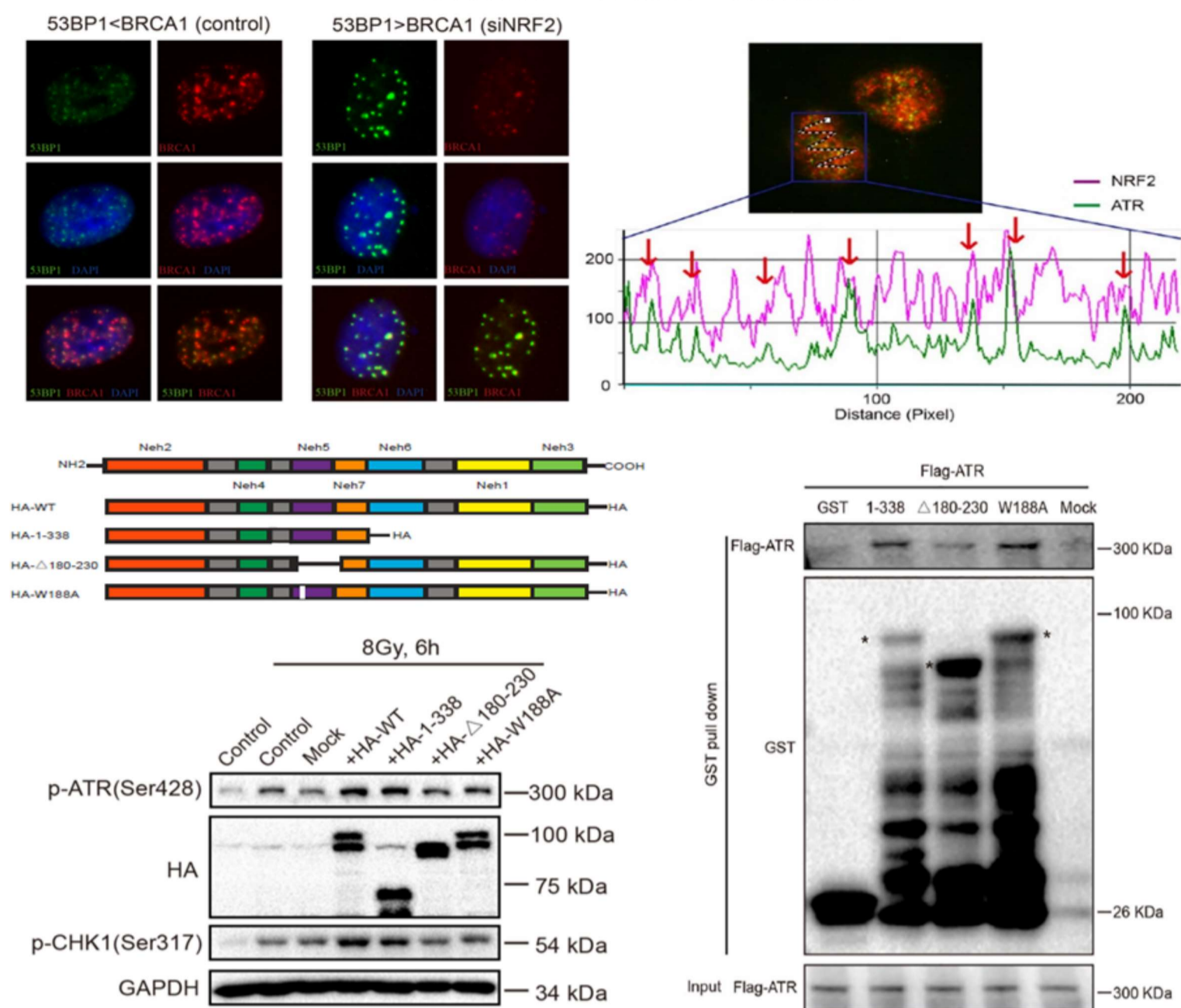
2020年9月18日，中国医学科学院放射医学研究所为第一单位在Nucleic Acids Research上发表题为“NRF2 preserves genomic integrity by facilitating ATR activation and G2 cell cycle arrest”的最新研究成果。该研究首次发现电离辐射损伤后，NRF2蛋白被招募到DNA损伤位点，并与ATR相互作用，从而激活ATR-CHK1-CDC2信号通路，促进DNA通过同源重组修复方式进行修复，从而保持基因组的稳定性。该研究结果首次揭示了NRF2作为ATR激活因子促进DNA损伤修复的新功能。

电离辐射诱导DNA损伤并导致细胞死亡是辐射造成机体损伤的重要基础。探索电离辐射诱导DNA损伤及其修复的深入机制，并寻找促进DNA损伤修复的新靶点是近年来放射医学研究的前沿热点问题。NRF2（Nuclear factor erythroid 2-related factor 2）是一种核转录因子，可以调控细胞内多种抗氧化基因表达。由于NRF2具有较强的抗氧化调控能力，所以NRF2表达升高被普遍认为是细胞发生辐射抵抗的重要原因。然而，NRF2在DNA损伤修复过程中的具体角色及其作用仍不明确。

该团队发现NRF2可以通过非依赖于调控ROS（Reactive oxygen species）的途径直接参与DNA损伤修复过程。降低NRF2表达水平会导致细胞基因组不稳定性升高，DNA损伤修复能力减弱，同源重组修复（HR，Homologous recombination repair）效率降低，DNA损伤修复过程中的G2期细胞周期阻滞减弱。

作者进一步探究其作用机制时发现，NRF2可以与DNA损伤应答中的重要激酶ATR在DNA损伤位点结合并调控其磷酸化过程，并且ATR下游CHK1，CDC2，CyclinA等蛋白的活化同样受到NRF2的调控。另外，氨基酸序列分析显示NRF2具有“AAD”（ATR activation domain）结构域，通过进一步的实验研究发现，NRF2可通过AAD结构域与ATR直接结合并发挥对ATR-CHK1-CDC2信号通路的调控作用。同时，作者通过体内移植瘤实验发现，NRF2抑制剂Brusatol可以明显抑制DNA辐射损伤的修复，起到辐射增敏作用。

该工作发现了NRF2在电离辐射诱导DNA损伤修复中的新机制，同时为研究肺癌细胞放疗抵抗机制提供了新思路，也为放疗增敏药物的研发提供了新靶点。



该研究得到中国医学科学院医学与健康科技创新工程（2017-I2M-1-016，2019-I2M-2-006）和国家自然科学基金（31670859和81772243）等资助。中国医学科学院放射医学研究所刘强研究员、徐畅副研究员和杜利清研究员为论文的共同通讯作者，中国医学科学院放射医学研究所孙晓辉博士为论文的第一作者。

原文链接：<https://academic.oup.com/nar/article-pdf/48/16/9109/33746584/gkaa631.pdf>

友情链接： 国家卫生健康委员会 | 中国卫生人才网 | 廉韵津洁 | 中国医学科学院 | 国家自然科学基金委 | 生物学研究所 | 血液学研究所 | 信访举报专区

联系我们 津ICP备15006720号-1