

原癌基因BCL2蛋白和DNA修复蛋白Ku的结合会阻碍Ku与DNA的结合及蛋白激酶的募集，从而抑制DNA损伤后修复。

Ku蛋白，DNA修复的主角？

BCL2自发现以来一直被认为是作用和缓的原癌基因，与MYC和KRAS等“职业杀手”相比，BCL2完成致癌任务所需的时间跨度较长。但近年来新的研究表明BCL2身藏更阴险的损招，它可能犯下了抑制DNA修复的“罪行”。

研究人员Xingming Deng等人掌握了BCL2的“罪证”。他们发现BCL2能够阻碍DNA修复复合物Ku发挥其作用。Ku以KU70（又名XRCC6）-KU80（又名XRCC5）异二聚体的形式存在，它能结合到DNA的双链断裂（double-strand breaks, DSBs）末端，进而募集DNA蛋白激酶（DNA-protein kinase, DNA-PKcs, 又名PRKDC）的催化亚基及其它蛋白，并最终通过非同源末端连接途径完成DSBs的修复。

最初，研究人员在内源BCL2表达量上调的肺癌细胞中观察到Ku与DNA断裂末端的结合能力下降。随后，研究人员在一种不表达内源BCL2的肺癌细胞系中过表达外源BCL2蛋白，发现电离辐射（ionizing radiation, IR）后这种细胞与对照组相比，其DNA DSB修复率降低，表现为DNA DSBs（脉冲场凝胶电泳可显示）和 γ H2AX焦点（foci）在细胞中持续存在，且细胞畸变的水平也有所升高。进一步实验证明，电离辐射后内源BCL2会在核内累积，随后与KU70免疫共沉淀。一系列缺失BCL2的突变体表达实验表明，BCL2同源（BCL2 homology, BH）结构域1和4是与



图片来源：MACMILLAN/Paul Bricknell

Ku相互作用的必需结构域，且BCL2阻碍DNA修复的这一作用似乎和它抑制凋亡的功能彼此独立。BCL2与Ku的结合很可能干扰了Ku与DNA末端以及DNA-PKcs的相互作用，从而减弱了DNA-PK复合物的活性。

考虑到BCL2会促进肿瘤生成，这些新发现从表面上看来是十分合理的。但BCL2同时也可以DNA损伤剂处理后提高细胞的存活率，若其确实阻碍DNA双链断裂的修复，这样矛盾的双重功能不大符合常规推理。因此，我们需要回归到小鼠BCL2过表达实验模型，更深入地探讨BCL2在生物体内如何促进肿瘤的形成。

原文检索：<http://www.signaling-gateway.org>



Sirius/编译

参考文献

1. Wang, Q. et al. Bcl2 negatively regulates DNA double strand break repair through non-homologous end-joining pathway. *Mol. Cell* 29, 488–498 (2008)
2. Letai, A. Diagnosing and exploiting cancer's addiction to blocks in apoptosis. *Nature Rev. Cancer* 8, 121–132 (2008)