Mrel1的翻译后修饰及其在肿瘤中的研究进展

佘元华 杨含腾* (兰州大学第二医院,兰州 730030)

摘要 Mrel1是DNA损伤反应(DNA damage response, DDR)中的关键核酸酶,通过参与调控 同源重组、DNA双链断裂(DNA double-strand break, DSB)修复和端粒稳定等功能,在维持基因组稳 定性方面发挥重要作用。近年来, Mrel1的翻译后修饰(post-translational modifications, PTMs)在肿 瘤发生和进展中的调控作用引起了广泛关注。该文系统综述了Mrel1的结构与功能,以及其主要翻 译后修饰,包括磷酸化、泛素化及类泛素化、甲基化和乳酸化等。在不同肿瘤中, Mrel1的翻译后 修饰调控Mrel1在DNA损伤修复、细胞周期控制和基因组稳定性中的多重功能,同时与肿瘤化疗 耐药性密切相关。此外,该文探讨了Mrel1作为潜在肿瘤治疗靶点的研究现状,旨在为Mrel1相关 的基础研究和临床转化提供理论依据和新的研究思路。

关键词 Mre11;翻译后修饰; DNA损伤反应; 肿瘤进展; 耐药性

Post-Translational Modifications of Mre11 and Their Research Progress in Cancer

SHE Yuanhua, YANG Hanteng*

(Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China)

Abstract Mre11 is a key nuclease in the DDR (DNA damage response). And it plays a crucial role in maintaining genomic stability by regulating processes such as homologous recombination, DSB (DNA double-strand break) repair, and telomere stability. In recent years, the role of PTMs (post-translational modifications) of Mre11 in tumorigenesis and progression has garnered significant attention. This review provides a comprehensive overview of the structure and function of Mre11, as well as its major PTMs, including phosphorylation, ubiquitination and ubiquitin-like modifications, methylation, and lactylation. In various tumors, these PTMs regulate multifaceted functions of Mre11 in DNA damage response, cell cycle control, and genomic integrity, and are closely associated with chemoresistance. Furthermore, the potential of Mre11 as a therapeutic target in cancer treatment is discussed. This review aims to provide theoretical insights and novel research directions for both basic studies and clinical translation of Mre11related therapies.

Keywords Mre11; post-translational modifications; DNA damage response; tumor progress; drug resistance

DNA损伤反应(DNA damage response, DDR)是 细胞应对内外源性DNA损伤的关键生物学过程,包 括DNA损伤的检测、信号转导和修复^[1-2]。DDR的 失调不仅影响细胞的正常功能,还会导致基因组的 不稳定,进而促进肿瘤的发生和发展。减数分裂重 组蛋白11(meioticrecombination protein 11, Mre11) 作为DDR中的核心因子,参与DNA双链断裂(DNA double-strand break, DSB)的修复过程。Mre11主要 以MRN(Mre11-Rad50-Nbs1)复合物形式在DNA损伤 修复、端粒维护和同源重组(homologous recombina-

收稿日期: 2024-12-20 接受日期: 2025-01-20

*通信作者。Tel: 18393952808, E-mail: yanghanteng@126.com

甘肃省自然科学基金(批准号: 24JRRA331)资助的课题

Received: December 20, 2024 Accepted: January 20, 2025

This work was supported by the Natural Science Foundation of Gansu Province (Grant No.24JRRA331) *Corresponding author. Tel: +86-18393952808, E-mail: yanghanteng@126.com

tion, HR)等关键过程中发挥其功能。近年来, 研究 发现, Mre11的翻译后修饰在调控其功能和活性中起 重要作用, 并且显著影响肿瘤的发生发展和耐药性。 尽管Mre11的翻译后修饰已经成为研究热点, 但是具 体的调控机制及其在不同肿瘤中的功能仍有待深入 探索。因此, 进一步阐明Mre11翻译后修饰的分子机 制及其在肿瘤中的功能, 将为肿瘤的靶向免疫治疗 提供新的思路和策略。

1 Mrel1的结构和功能

mrel1基因于1993年在酿酒酵母(Saccharomyces cerevisiae)中首次被发现,是一个高度保守的减数分裂重组相关基因^[3]。Mre11蛋白是一个由708个氨基酸组成的蛋白质。Mre11蛋白N-端包含一个与磷酸肽结合奈梅亨断裂综合征1(Nijmegen breakage syndrome 1, Nbs1)蛋白结合位点,该结合位点具有单链DNA内切酶和双链DNA外切酶活性,可负责切割DNA末端,其后跟一个限制进入核酸酶位点的帽结构域; Mre11蛋白C-端包含DNA结合结构域和Rad50蛋白结合结构域,是形成MRN复合物并介导复合物与DNA结合的关键结构域^[4-5](图1A)。

Mre11主要以MRN复合物形式参与DDR过程^[6]。 MRN是由两个Mre11亚基、两个ATP结合盒式蛋白 (ATP-binding cassette transporter, ABC)-ATP酶(即代 表Rad50)基团和两个Nbs1亚基组成的六聚体^[4]。当 ABC-ATPase结构域(A/B沃克基序)与ATP结合时, MRN复合物会发生构象变化,形成封闭二聚体构象, 阻止Mre11活性位点与DNA双链的结合。当ATP被 水解后,MRN复合物转换为开放形式,暴露出Mre11 的活性位点以发挥其功能(图1B)。

MYLER等^[7]证明,MRN通过一维扩散来促进 搜索游离的DNA末端,其中Mre11是DNA末端识别 和切除的主要执行者。Mre11在识别DSB后首先对 DNA损伤部位进行短距离切除,暴露出合适的单链 DNA悬垂端为同源重组(HR)修复提供必需的底物^[8]。 当单链DNA(single-stranded DNA, ssDNA)暴露后, 复制蛋白质A(replication protein A, RPA)作为单链结 合蛋白结合到DNA上保护单链免于降解,随后在乳 腺癌易感蛋白1/2(breast cancer type 1/2 susceptibility protein, BRCA1/BRCA2)等DDR蛋白的帮助下,同 源物辐射敏感蛋白51(radiation sensitive protein 51, Rad51)的重组酶取代复制蛋白质A与ssDNA结合形 成Rad51-ssDNA的纤维状结构,为同源重组修复提供结合模板。这一过程可有效地引导细胞选择HR修复路径,并抑制误差较多的非同源末端连接(nonhomologous end joining, NHEJ)途径。Mre11结合损伤DNA末端的同时激活ATM(ataxia-telangiectasia mutated)蛋白以介导下游信号转导,包括细胞周期检查点控制、DNA损伤修复、衰老、细胞死亡和转录激活^[9-10]。ATM在激活后又可以反过来磷酸化MRN复合物,其中磷酸化的Mre11和Rad50参与后续的DDR信号转导,而磷酸化的Nbs1蛋白参与调控S期内部检查点^[11-13]。此外,MRN复合物通过募集端粒酶调节端粒长度,并通过协助端粒保护蛋白维持端粒稳定性^[14-15]。但是MRN复合物在端粒维持中的具体分子作用机制尚不明确,需要进一步实验探索。

2 Mrel1的翻译后修饰及其在肿瘤中的 功能

蛋白质翻译后修饰(post-translational modifications, PTMs)深刻影响蛋白质功能,并在几乎所有细 胞生物过程中起着至关重要的作用,尤其在致癌、 肿瘤转化和转移的许多关键信号转导过程中意义 非凡^[16]。在肿瘤组织中, Mre11蛋白水平的调控作 用远大于转录组水平的调控作用^[17]。Mre11识别 DSB,可通过多种翻译后修饰改变其活性,发挥其不 同功能。Mre11的翻译后修饰通过调控其在DNA修 复、细胞周期、染色体稳定性和信号转导等方面的 功能,确保基因组稳定和细胞正常运作。不同翻译 后修饰的动态调节使得 Mre11能够精确调控非同源 末端连接(NHEJ)与同源重组(HR)修复路径的平衡, 当这种动态平衡被打破后可能会导致基因组不稳定 并增加肿瘤发生发展风险。

2.1 Mrel1的磷酸化修饰

蛋白磷酸化主要是蛋白质中丝氨酸、苏氨酸 和酪氨酸残基由激酶催化发生的普遍且可逆的修 饰,是一种调控细胞内多种信号通路的翻译后修 饰。Mre11的磷酸化常在DDR中发挥关键作用,尤 其在DNA损伤修复中(图2)。Mre11在DSB处募集 并激活ATM,而磷酸化的ATM又可以反过来磷酸化 Mre11。根据不同的DNA损伤类型,Mre11以ATM 依赖性和非ATM依赖性方式被磷酸化^[8]。Mre11的 38个磷酸化位点中的14个位点的生物学功能已经明 确,其中8个高度保守的磷酸化位点(S264、T329、



A: Mre11是一个由708个氨基酸组成的蛋白质,具有多个关键结构域和结合位点。Mre11蛋白主要基序包括: N, Mre11蛋白的氨基端; Nbs1 binding, Nbs1蛋白结合区域; dimerization interface, Mre11蛋白发生二聚化的区域; capping, 帽子结构域; DNA binding, DNA结合结构域; Rad50 binding, Rad50蛋白结合结构域; C, Mre11蛋白的羧基端。B: MRN(Mre11-Rad50-Nbs1)复合物的结构与构象改变。

A: Mre11 is a 708-amino acid protein with several key structural domains and binding sites. The main motifs of MRE11 protein include: N (aminoterminal of Mre11 protein); Nbs1 binding (Nbs1 protein-binding region); dimerization interface (the dimerization domain of the Mre11 protein); capping (cap domain); DNA binding (DNA binding domain); Rad50 binding (Rad50 protein binding domain); C (carboxyl terminus of Mre11 protein). B: structure and conformational changes of the MRN (Mre11-Rad50-Nbs1) complex.

图1 Mre11及MRN复合物的蛋白结构和构象改变 Fig.1 Protein structure and conformational changes of Mre11 and MRN complex

S382、T481、S531、S590、S676、S678)是ATM和 ATR(ataxia-telangiectasia-mutated-and-Rad3-related) 激酶的关键作用位点。

Mrel1的磷酸化可以减小Mrel1与DNA的亲和 力,显著抑制MRN复合物在DNA损伤处的募集^[18]。 这一机制可确保Mrel1在细胞处于合适的修复阶 段时启动DNA末端切除,从而增加HR的精确度,避 免潜在的基因组不稳定性。Mrel1过度磷酸化则会 抑制DNA损伤修复,这是一种病理性的生物学过 程^[19]。肿瘤细胞通常在发展早期通过这一病理过 程避开DDR,导致肿瘤细胞即使在DNA受损的情 况下也可以继续进行分裂。前列腺癌细胞中Mrel1 发生磷酸化破坏了Mrel1与DNA的亲和力,阻断了 ATM的磷酸化以及ATM下游靶标Nbs1和H2AX的 磷酸化过程,导致了DSB的积累并加速了癌症进 展^[20]。同样在结直肠癌中Mrel1被P70S6激酶磷酸 化抑制了DNA损伤修复过程,导致了结直肠癌的 进展。这种现象揭示了 Mre11磷酸化的失调对基因 组稳定性产生影响的分子机制。因此, Mre11可能 成为前列腺癌和结直肠癌治疗的潜在靶点。HR和 NHEJ是 DDR中 DNA损伤修复途径中的两条主要 途径, Mre11的磷酸化能够促进HR并抑制NHEJ修 复^[21]。在修复途径选择中, DNA末端5'→3'溶核降 解的开始是关键决定因素, 这一过程被称为DNA末 端切除^[8]。单链 DNA突出端是启动 HR的特异性底 物,磷酸化的 Mre11通过限制 ATM介导的核酸外切 酶 I(exonuclease I, Exo1)磷酸化抑制了其核酸外切 酶活性, 防止了 Exo1的过度活化和 DNA末端的过 度切割,确保了 HR的准确性^[22]。但是当Mre11未被 磷酸化时, DNA损伤修复优先通过NHEJ途径, 说明 Mre11的磷酸化具有特异性抑制NHEJ的功能^[25]。

Mre11在细胞有丝分裂中S649位点受到Plk1激 酶和CK2激酶的磷酸化。在G2期DNA损伤检查点 中,Plk1通过在S649位点的磷酸化对Mre11进行初步 修饰,随后CK2在S688位点的磷酸化促进了MRN复 合物从DNA的解离,进而抑制了ATM-CHK2和ATR-Chk1信号通路的活性^[18]。此外,Plk1对Mre11在S688 位点的磷酸化诱导了纺锤体转动和染色体分离^[23]。 综上所述,MRN复合物通过整合ATM依赖性和Plk1 依赖性磷酸化信号,协调DNA损伤修复与纺锤体检 查点调控,确保细胞在有丝分裂过程中基因组的完 整性与进展。总之,Mre11的磷酸化在维持基因组稳 定性和完整性中必不可少,为肿瘤潜在治疗靶点的 研究提供了新的见解。

2.2 Mrel1的泛素化及类泛素化修饰

泛素(Ubiquitin, Ub)是一种由76个氨基酸组成的小分子蛋白质,分子量约为8.5 kDa。泛素通过 泛素激活酶(ubiquitin-activating enzyme,即E1)、泛 素结合酶(ubiquitin-conjugating enzyme,即E2)和泛 素连接酶(ubiquitin ligase,即E3)参与的一系列酶促 反应共价结合到蛋白质上的过程被称为泛素化修 饰,它是一种常见的蛋白翻译后修饰。Mre11蛋白 的泛素化修饰是除了磷酸化修饰以外的最常见的翻

译后修饰。无名指蛋白126(ring finger protein 126, RNF126)、细胞凋亡抑制剂2(cellular inhibitor of apoptosis 2, cIAP2)是Mre11的泛素化修饰中最常见 的E3泛素连接酶。它们通过介导Mrel1的泛素化,影 响Mrel1的功能和稳定性。此外, Mrel1的类泛素化 (ubiquitin-like modifiers, UBLs)主要包括SUMO化修 饰(SUMOylation)、UFM化修饰(UFMylation)、拟素 化修饰(neddylation)^[24-25]。SUMO化修饰与泛素化修 饰具有相似的偶联途径,但该过程由SUMO特异性 酶执行。在酵母细胞中E2泛素结合酶Ubc9和E3泛 素连接酶Siz2通过Mre11蛋白最表面的两个高度保 守的SUMO作用基序(SIM1和SIM2)调控Mrel1蛋白 的SUMO化过程^[26]。而哺乳动物细胞被腺病毒Ad5 感染后, Mre11的SUMO化修饰水平在Ad5感染后早 期达到峰值,随后开始降低^[27]。事实上,SUMO化修 饰往往是一种蛋白整体水平的调控, 与泛素化修饰 相反, SUMO化修饰后的蛋白更加稳定。这与Ad5感 染哺乳动物细胞后Mrel1蛋白的变化趋势是一致的, SUMO化的Mrel1在稳定发挥其功能活性后, Mrel1



Mre11的磷酸化可以促进HR、纺锤体形成及其与DNA的结合,同时抑制NHEJ。磷酸化的Mre11还可以调控细胞周期检查点。 Phosphorylation of Mre11 promotes HR, spindle formation and the binding between Mre11 and DNA, while inhibits NHEJ. Phosphorylated Mre11 also regulates cell cycle checkpoints.

图2 Mre11的磷酸化及其功能 Fig.2 Phosphorylation of Mre11 and its functions

的SUMO化水平逐渐降低, Mrel1被逐渐降解以维持 基因组稳定。Mrel1的UFM化修饰在K282位点上发 生, UFM化的Mre11可以高效活化ATM, 使其在DDR 中快速激活下游蛋白,促进同源重组修复^[28]。但是 为了防止Mrel1在DDR中过度切除DNA末端导致基 因组的不稳定, Mrel1在DSB募集后发生泛素化修 饰, 泛素化后的Mrel1通过蛋白酶体途径降解, 防止 其在DNA损伤位点的过度积累,同时抑制HR并偏向 NHEJ修复^[29]。这些泛素化和类泛素化修饰在DDR 和肿瘤进展中也发挥重要作用[30-31]。蛋白酶体穿梭 因子泛喹蛋白4(ubiquinone protein 4, UBQLN4)是 一种蛋白酶体穿梭因子,可以被ATM磷酸化,后者 可与泛素化的Mre11相互作用,从而参与调控DDR 早期过程。UBQLN4的缺失会导致HR的体内外活 性增加,相反,UBQLN4的过表达会抑制HR,促进 NHEJ^[29]。此外, UBQLN4会在侵袭性肿瘤中过表达, HR活性在肿瘤细胞中有缺陷。有研究表明在食管 鳞状细胞癌患者中, 泛素化的 Mre11与 UBQLN4的 结合促进了Mre11的降解,导致了食管鳞状细胞对

顺铂类药物产生了耐药性^[32]。同样,也有研究报道 发现在三阴性乳腺癌患者中,E3泛素连接酶无名指 蛋白126(RNF126)介导的Mre11泛素化可以通过激 活DNA损伤反应赋予三阴性乳腺癌细胞对放疗的 耐药性^[33]。但是,在膀胱癌中,E3泛素连接酶活性 增强可导致泛素化的Mre11蛋白快速发生降解,致 使Mre11修复DSB的能力降低,最终导致DSB的积 累并推动肿瘤进展^[34]。事实上,泛素化Mre11的过 度降解会导致DDR失调,引起DSB的累积,从而促 进肿瘤的进展。但是相反,异常的Mre11泛素化可 以导致DDR响应过度激活,促进DNA损伤修复的进 展,维持肿瘤细胞的基因组稳定,从而导致肿瘤耐 药性的产生。而Mre11的SUMO化修饰却可以通过 维持MRN复合物的稳定性以促进DDR的及时响应

2.3 Mrel1的甲基化修饰

(图3)。

蛋白质甲基化(methylation)是一种重要的表观 遗传修饰方式,通过将甲基酶促转移到蛋白质分子 中的氨基酸残基,通常指赖氨酸或精氨酸,也包括组



Mre11泛素化可以促进Mre11的降解,而Mre11的SUMO化修饰可以拮抗Mre11的降解过程。Mre11的UFM化修饰可增强Mre11与DNA的结合能力,通过ATM信号通路激活HR。

Ubiquitination of Mre11 promotes Mre11 degradation, whereas SUMOylation of Mre11 antagonizes Mre11 degradation process. UFMylation of Mre11 enhances its DNA-binding ability and activates the HR pathway via the ATM signaling pathway.

图3 Mrel1的泛素化和类泛素化及其功能

Fig.3 Ubiquitination and UBLs of Mre11 and its functions

氨酸、半胱氨酸和天冬酰胺等上,改变蛋白质的结构和功能。蛋白质甲基化被认为是一种普遍且可逆的蛋白质修饰方式。在真核生物中,大多数蛋白质甲基化由两个酶家族即赖氨酸甲基转移酶(lysine methyltransferase, KMT)和蛋白质精氨酸甲基转移酶(protein arginine methyltransferases, PRMT)参与^[35]。Mre11的甲基化主要由PRMT1在其C-端保守的甘氨酸-精氨酸(glycine-arginine rich, GAR)基序上催化完成^[36]。Mre11的GAR甲基化对DSB修复和定位早幼粒细胞白血病核体(promyelocytic leukemia-nuclear bodies, PML-NBs)很重要^[37]。早幼粒细胞白血病(PML)蛋白为PML-NBs的核聚集体, PML可以通过调控染色质的表观遗传组成调节三阴性乳腺癌促转移基因的表达^[38]。PRMT1对Mre11的精氨酸甲基化作用是Mre11在细胞周期调控中发挥功能

活性的一种重要翻译后修饰^[39]。低甲基化Mrel1的 细胞在S期内DNA损伤检查点缺陷,而在回补野生 型Mrel1蛋白后这种缺陷被显著回复。同时,研究 发现PRMT1介导的Mrel1甲基化能够显著增强其 3'→5'的外切酶活性,从而帮助其快速响应DNA损 伤信号并启动DDR,未被甲基化的Mrel1则在DSB 修复中显示出明显的活性缺陷。YU等^[40]研究发现 了在小鼠中突变Mrel1蛋白GAR基序,形成的不含 甲基化精氨酸的Mrel1蛋白后的突变小鼠对DNA损 伤更为敏感,同时他们发现了这些突变小鼠的细胞 周期检查点缺陷并导致了染色体的不稳定。此外, Mrel1甲基化通过促进其在DSB损伤位点的定位, 增强了DDR的敏感性和准确性^[37]。Mrel1的甲基化 在DNA损伤修复通路的选择中也促进了alt-NHEJ 的启动,这一非经典修复路径对精确控制DSB修复



Mrel1在发生甲基化后: (1) 促进Mrel1的核酸酶活性; (2) 促进γ-H2AX和Mrel1的募集; (3) 激活ATR信号通路; (4) 促进选择性非同源重组修复; (5) 维持染色体稳定性; (6) 激活细胞周期检查点检查。

Methylation of Mre11: (1) enhances Mre11's nuclease activity; (2) facilitates recruitment of γ -H2AX and Mre11; (3) activates the ATR signaling pathway; (4) promotes alt-NHEJ repair mechanisms; (5) maintains chromosomal stability; and (6) triggers cell cycle checkpoint activation.

图4 Mrel1的甲基化及其功能

Fig.4 Methylation of Mre11 and its function

具有重要意义[41](图4)。

2.4 Mre11的乳酸化修饰

大多数肿瘤细胞依赖有氧糖酵解供能,这种现象被称为Warburg效应。这个过程会产生大量由乳酸脱氢酶催化生成的乳酸。最近有研究发现乳酸除了代谢功能外,还能诱导一种前所未见的翻译后修饰。组蛋白乳酸化是乳酸水平和糖酵解的指标,与细胞代谢具有内在联系,是一种细胞走向恶性状态的标志^[42]。Mre11乳酸化是目前新发现的一种乳酸诱导的翻译后修饰,尤其在DDR中Mre11的乳酸化尤为重要(图5)。CHEN等^[43]证明,乳酸主要通过乙酰转移酶(CREB-binding protein, CBP)催化Mre11蛋白在赖氨酸K673位点发生乳酸化。当DNA受损时,ATM介导CBP在S124位点发生磷酸化,磷酸化的CBP催化Mre11蛋白在赖氨酸K673位点发生乳酸化。而CBP S124位点发生突变后,CBP与Mre11的相互作用显著减弱。乳酸化的Mre11与DNA结合能

力增强并促进DNA末端的切除,激活HR途径,增加 肿瘤化疗药物的耐药性。而使用特异性细胞穿透肽 阻断Mre11的K673位点,抑制Mre11的乳酸化,可以 减弱HR修复活性,使肿瘤细胞对顺铂和PARP抑制 剂等化疗药物更加敏感。CHEN等^[44]发现, MRN复 合物中乳酸可以通过TIP60催化Nbs1蛋白在K388位 点发生乳酸化修饰,从而促进HR。Nbs1的K388乳 酸化增强了它与Mrel1和Rad50的结合能力,稳定了 MRN复合体,使MRE11更有效地感知和修复DSB。 乳酸化的Nbs1还促进了HR关键修复蛋白BRCA1 和Rad51的聚集,加速了HR修复过程,提高了肿瘤 细胞对DNA损伤的耐受性,进而导致了细胞对化疗 药物产生耐药。TIP60作为Nbs1的乳酸转移酶,而 HDAC3则作为Nbs1的去乳酸化酶,共同参与调控这 Nbs1乳酸化修饰过程。Mre11及MRN复合物的乳酸 化修饰已经被证明是一种DDR中关键的翻译后修 饰,这种修饰参与了DDR响应并维持了基因组稳定



Mrel1在乳酸脱氢酶辅酶A的催化作用下发生乳酸化,通过与CBP相互作用可以增强Mrel1的核酸酶活性。Nbs1的乳酸化增强了MRN复合物与DNA的结合能力。

Mre11 undergoes lactonization catalyzed by lactate dehydrogenase coenzyme A, which can enhance the nuclease activity of Mre11 after interaction with CBP. Lactylation of Nbs1 strengthens the DNA-binding capacity of the MRN complex.

图5 Mrel1的乳酸化及其功能

Fig.5 Lactation of Mre11 and its function

性,为肿瘤耐药性产生机制提供了新的视角,为靶向 药物的开发奠定了理论基础。

3 展望

未来, Mrel1翻译后修饰在 DNA损伤反应中的 动态调控机制及其翻译后修饰在不同肿瘤类型中的 特异性作用将为肿瘤靶向治疗提供更为有效的策 略。尽管 Mrel1的磷酸化、泛素化、甲基化及乳酸 化等修饰机制及其功能已经开始成为探索的热点, 但是 Mrel1不同翻译后修饰的具体分子调控机制及 其之间的相互作用和动态调控仍需通过多组学和高 分辨技术进一步阐明,特别是在肿瘤代谢异常和兔 疫微环境调控中的作用值得深入探索。同时还需 结合高通量药物筛选开发靶向 Mrel1翻译后修饰的 创新疗法,降低肿瘤对化疗药物的耐药性,提升联合 治疗疗效。此外,将新兴技术应用于Mrel1动态结构 与功能的研究,以及促进基础研究向临床转化,将为 Mrel1的个性化诊疗开发提供理论基础和技术支撑, 推动Mrel1成为精准医学领域的潜在靶点。

参考文献 (References)

- HUANG R, ZHOU P K. DNA damage repair: historical perspectives, mechanistic pathways and clinical translation for targeted cancer therapy [J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6: 254.
- [2] FEDERICA G, MICHELA C, GIOVANNA D. Targeting the DNA damage response in cancer [J]. Med Comm, 2024, 5(11): e788.
- [3] AJIMURA M, LEEM S H, OGAWA H. Identification of new genes required for meiotic recombination in *Saccharomyces cere*visiae [J]. Genetics, 1993, 133(1): 51.
- [4] BIAN L, MENG Y, ZHANG M, et al. MRE11-RAD50-NBS1 complex alterations and DNA damage response: implications for cancer treatment [J]. Mol Cancer, 2019, 18: 169.
- [5] ROTHENEDER M, STAKYTE K, VAN DE LOGT E, et al. Cryo-EM structure of the Mre11-Rad50-Nbs1 complex reveals the molecular mechanism of scaffolding functions [J]. Mol Cell, 2023, 83(2): 167-85,e9.
- [6] WANG Y Y, HUNG A C, LO S, et al. MRE11 as a molecular signature and therapeutic target for cancer treatment with radiotherapy [J]. Cancer Lett, 2021, 514: 1-11.
- [7] MYLER L R, GALLARDO I F, SONIAT M M, et al. Singlemolecule imaging reveals how Mre11-Rad50-Nbs1 initiates DNA break repair [J]. Mol Cell, 2017, 67(5): 891.
- [8] CEJKA P, SYMINGTON L S. DNA end resection: mechanism and control [J]. Annu Rev Genet, 2021, 55: 285-307.
- [9] LAVIN M F, KOZLOV S, GATEI M, et al. ATM-dependent phosphorylation of all three members of the MRN complex: from sensor to adaptor [J]. Biomolecules, 2015, 5(4): 2877.
- [10] SHIBATA A, JEGGO P A. ATM's role in the repair of DNA

double-strand breaks [J]. Genes, 2021, 12(9): 1370.

- [11] ZHAO S, WENG Y C, YUAN S S, et al. Functional link between ataxia-telangiectasia and Nijmegen breakage syndrome gene products [J]. Nature, 2000, 405(6785): 473-7.
- [12] BENSIMON A, AEBERSOLD R, SHILOH Y. Beyond ATM: the protein kinase landscape of the DNA damage response [J]. FEBS Lett, 2011, 585(11): 1625-39.
- [13] MATSUOKA S, BALLIF B A, SMOGORZEWSKA A, et al. ATM and ATR substrate analysis reveals extensive protein networks responsive to DNA damage [J]. Science, 2007, 316(5828): 1160-6.
- [14] LEE L, PEREZ OLIVA A B, MARTINEZ-BALSALOBRE E, et al. UFMylation of MRE11 is essential for telomere length maintenance and hematopoietic stem cell survival [J]. Sci Adv, 2021, 7(39): eabc7371.
- [15] SWIFT M L, ZHOU R, SYED A, et al. Dynamics of the DYNLL1/MRE11 complex regulate DNA end resection and recruitment of Shieldin to DSBs [J]. Nat Struct Mol Biol, 2023, 30(10): 1456.
- [16] PAN S, CHEN R. Pathological implication of protein post-translational modifications in cancer [J]. Mol Aspects Med, 2022, 86: 101097.
- [17] MARTIN R M, KERR M, TEO M T W, et al. Post-transcriptional regulation of MRE11 expression in muscle-invasive bladder tumours [J]. Oncotarget, 2014, 5(4): 993-1003.
- [18] LI Z, LI J, KONG Y, et al. Plk1 phosphorylation of Mre11 antagonizes the DNA damage response [J]. Cancer Res, 2017, 77(12): 3169-80.
- [19] PARK C, SUH Y, CUERVO A M. Regulated degradation of Chk1 by chaperone-mediated autophagy in response to DNA damage [J]. Nat Commun, 2015, 6: 6823.
- [20] CHEN C, ZHANG L, HUANG N J, et al. Suppression of DNAdamage checkpoint signaling by Rsk-mediated phosphorylation of Mre11 [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(51): 20605-10.
- [21] SIMONEAU A, ROBELLET X, LADOUCEUR A M, et al. Cdk1-dependent regulation of the Mre11 complex couples DNA repair pathways to cell cycle progression [J]. Cell Cycle, 2014, 13(7): 1078-90.
- [22] KIJAS A W, LIM Y C, BOLDERSON E, et al. ATM-dependent phosphorylation of MRE11 controls extent of resection during homology directed repair by signalling through exonuclease 1 [J]. Nucleic Acids Res, 2015, 43(17): 8352-67.
- [23] XU R, XU Y, HUO W, et al. Mitosis-specific MRN complex promotes a mitotic signaling cascade to regulate spindle dynamics and chromosome segregation [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2018, 115(43): E10079.
- [24] BHACHOO J S, GARVIN A J. SUMO and the DNA damage response [J]. Biochem Soc Trans, 2024, 52(2): 773-92.
- [25] XIE P, PENG Z, CHEN Y, et al. Neddylation of PTEN regulates its nuclear import and promotes tumor development [J]. Cell Res, 2021, 31(3): 291-311.
- [26] CHEN Y J, CHUANG Y C, CHUANG C N, et al. S. cerevisiae Mrel1 recruits conjugated SUMO moieties to facilitate the assembly and function of the Mrel1-Rad50-Xrs2 complex [J]. Nucleic Acids Res, 2016, 44(5): 2199-213.
- [27] SOHN S Y, HEARING P. Adenovirus regulates sumoylation of Mre11-Rad50-Nbs1 components through a paralog-specific

mechanism [J]. J Virol, 2012, 86(18): 9656-65.

- [28] WANG Z, GONG Y, PENG B, et al. MRE11 UFMylation promotes ATM activation [J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(8): 4124-35.
- [29] JACHIMOWICZ R D, BELEGGIA F, ISENSEE J, et al. UBQLN4 represses homologous recombination and is overexpressed in aggressive tumors [J]. Cell, 2019, 176(3): 505-19,e22.
- [30] COCKRAM P E, KIST M, PRAKASH S, et al. Ubiquitination in the regulation of inflammatory cell death and cancer [J]. Cell Death Differ, 2021, 28(2): 591-605.
- [31] ZHANG H, CHEN B, WALIULLAH A S M, et al. A new potential therapeutic target for cancer in ubiquitin-like proteins-UBL3[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(2): 1231.
- [32] MURAKAMI T, SHOJI Y, NISHI T, et al. Regulation of MRE11A by UBQLN4 leads to cisplatin resistance in patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. Mol Oncol, 2021, 15(4): 1069-87.
- [33] LIU W, ZHENG M, ZHANG R, et al. RNF126-mediated MRE11 ubiquitination activates the DNA damage response and confers resistance of triple-negative breast cancer to radiotherapy [J]. Adv Sci, 2023, 10(5): e2203884.
- [34] NICHOLSON J, JEVONS S J, GROSELJ B, et al. E3 ligase cIAP2 mediates downregulation of MRE11 and radiosensitization in response to HDAC inhibition in bladder cancer [J]. Cancer Res, 2017, 77(11): 3027-39.
- [35] DILWORTH D, BARSYTE-LOVEJOY D. Targeting protein methylation: from chemical tools to precision medicines [J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76(15): 2967-85.

- [36] BOISVERT F M, HENDZEL M J, MASSON J Y, et al. Methylation of MRE11 regulates its nuclear compartmentalization [J]. Cell Cycle, 2005, 4(7): 981-9.
- [37] USLUER S, GALHUBER M, KHANNA Y, et al. Disordered regions mediate the interaction of p53 and MRE11 [J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2024, 1871(2): 119654.
- [38] FRACASSI C, UGGE M, ABDELHALIM M, et al. PML modulates epigenetic composition of chromatin to regulate expression of pro-metastatic genes in triple-negative breast cancer [J]. Nucleic Acids Res, 2023, 51(20): 11024-39.
- [39] BOISVERT F M, DÉRY U, MASSON J Y, et al. Arginine methylation of MRE11 by PRMT1 is required for DNA damage checkpoint control [J]. Gene Dev, 2005, 19(6): 671-6.
- [40] YU Z, VOGEL G, COULOMBE Y, et al. The MRE11 GAR motif regulates DNA double-strand break processing and ATR activation [J]. Cell Res, 2012, 22(2): 305-20.
- [41] ZHUANG J, JIANG G, WILLERS H, et al. Exonuclease function of human Mre11 promotes deletional nonhomologous end joining [J]. Biol Chem, 2009, 284(44): 30565.
- [42] LÜ X, LÜ Y, DAI X. Lactate, histone lactylation and cancer hallmarks [J]. Expert Rev Mol Med, 2023, 25: e7.
- [43] CHEN Y, WU J, ZHAI L, et al. Metabolic regulation of homologous recombination repair by MRE11 lactylation [J]. Cell, 2024, 187(2): 294-311,e21.
- [44] CHEN H, LI Y, LI H, et al. NBS1 lactylation is required for efficient DNA repair and chemotherapy resistance [J]. Nature, 2024, 631(8021): 663-9.