

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ : RSA5580018

ชื่อโครงการ : บทบาทของไซคลิน ดี 1 ในกระบวนการซ่อมแซมดีเอ็นเอแบบโฮโมโลกัสรีคอมบิเนชัน

ชื่อนักวิจัย : ดร.ศิวนนท์ จิรวัดโนทัย คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

E-mail Address : siwanon.jir@mahidol.ac.th

ระยะเวลาโครงการ : 3 ปี ตั้งแต่วันที่ 16 กรกฎาคม พ.ศ. 2555 ถึงวันที่ 15 กรกฎาคม พ.ศ. 2558

ไซคลิน ดี 1 (cyclin D1) เป็นโปรตีนที่ควบคุมวัฏจักรของเซลล์ ซึ่งเป็นหนึ่งในโปรตีนที่เป็นสาเหตุในการเกิดโรคมะเร็งในมนุษย์ และกระบวนการที่โปรตีน ไซคลิน ดี 1 กระตุ้นก่อให้เกิดมะเร็ง ก็ยังไม่ชัดเจนนัก จากการวิจัยที่ผ่านมาพบว่า โปรตีน ไซคลิน ดี 1 มีบทบาทใหม่ ในการซ่อมแซมดีเอ็นเอ ซึ่งบทบาทใหม่นี้ มีผลให้เซลล์มะเร็งสามารถอยู่รอดได้ไม่ถูกกำจัดไป นอกจากนี้ โปรตีน ไซคลิน ดี 1 ยังมีส่วนช่วย ในกระบวนการซ่อมแซมดีเอ็นเอแบบhomologous recombination (โฮโมโลกัสรีคอมบิเนชัน) โดยช่วยทำให้ โปรตีน แรต 51 (RAD51) (ซึ่งเป็นโปรตีนที่มีส่วนช่วยในการซ่อมแซมดีเอ็นเอ) ไปยังตำแหน่งที่ดีเอ็นเอถูกทำลาย ดังนั้น โปรตีน ไซคลิน ดี 1 จึงเป็นหนึ่งในโปรตีนสำคัญ ที่จะเป็เป้าหมายในการรักษาโรคมะเร็ง ในการวิจัยในครั้งนี้ ต้องการศึกษากลไกของโปรตีน ไซคลิน ดี 1 ที่ทำงานในกระบวนการซ่อมแซม ดีเอ็นเอแบบ โฮโมโลกัสรีคอมบิเนชัน โดยเน้นที่ปฏิกิริยาของโปรตีน ไซคลิน ดี 1 และ โปรตีนบีอาซีเอ 2 (BRCA2) ในภาวะการควบคุมวัฏจักรของเซลล์ และการซ่อมแซมดีเอ็นเอแบบโฮโมโลกัสรีคอมบิเนชัน ในโครงการนี้เราได้แสดงให้เห็นว่า ไซคลิน ดี 1 สามารถจับกับ C-terminus ของบีอาซีเอ 2 โดยใช้ส่วนอมิโนแอซิด 20-90 และการจับนั้นเพิ่มขึ้นหลังจากมีการทำลายของ ดีเอ็นเอ ที่น่าสนใจคือไซคลิน ดี 1 กับ ซีดีเค 4 (CDK4) มีได้ฟอสโฟริเลต บีอาซีเอ 2 ที่ Ser3291 โดยตรงแต่ในทางตรงข้ามกลับขวางไม่ให้ไซคลิน เอ (cyclin A) และ พาทเนอร์ซีดีเค 2 (CDK2) เข้ามาจับและฟอสโฟริเลต บีอาซีเอ 2 ที่ตำแหน่งดังกล่าวได้ จึงเป็นการช่วยให้แรต 51 เข้าจับกับ บีอาซีเอ 2 ได้โดยตรง ดังนั้นโครงการนี้แสดงให้เห็นว่าระดับและการแข่งขันของไซคลิน ต่างๆในเซลล์มีผลต่อการซ่อมแซมดีเอ็นเอโดยปฏิกิริยานี้เกิดที่ส่วน C-terminus ของบีอาซีเอ 2

คำหลัก : ไซคลิน ดี 1; ซีดีเค 2; แรต 51; บีอาซีเอ 2; Ser3291; โฮโมโลกัสรีคอมบิเนชัน

Abstract

Project Code : RSA5580018

Project Title : Role of Cyclin D1 in Homologous Recombination (HR) DNA repair

Investigator : Dr. Siwanon jirawatnotai, Faculty of Medicine Siriraj Hospital

E-mail Address : siwanon.jir@mahidol.ac.th

Project Period : 3 years

Cyclin D1 is cell cycle regulatory protein. It is also known as a cancer causing protein in human. A mechanism by which cyclin D1 promotes cancer formation is still unclear. Recently, we have established that cyclin D1 plays novel function in DNA repair and that this new function contributes to cancer cell survival. We have also shown that cyclin D1 promotes the homologous recombination (HR) DNA repair by facilitating a recruitment of RAD51 to DNA damage foci. To underline cyclin D1 as a potential therapeutic target for human cancers, we propose to study a detail mechanism by which cyclin D1 cooperates with the HR DNA repair machineries, emphasizing on an interaction between cyclin D1 and the Breast Cancer susceptibility protein BRCA2. Here, we demonstrate that cyclin D1, via amino acids 20–90, interacts with the C-terminal domain of BRCA2, and that this interaction is increased in response to DNA damage. Interestingly, CDK4–cyclin D1 does not phosphorylate Ser3291. Instead, cyclin D1 bars cyclin A from the C-terminus of BRCA2, prevents cyclin A-CDK2 dependent Ser3291 phosphorylation, and facilitates RAD51 binding to the C-terminal domain of BRCA2. These findings indicate that interplay between cyclin D1 and other cyclins such as cyclin A regulates DNA integrity through RAD51 interaction with the BRCA2 C-terminal domain.

Keywords: cyclin D1; CDK2; RAD51; BRCA2; Ser3291; homologous-mediated recombination
