

专访

专访DNA损伤修复领域青年学者——吴薇研究员

基因组DNA是生物遗传信息的重要载体, 维持其稳定性和准确性是一切生命活动的基础。除UV射线等外源性刺激之外, 基因组DNA同时也持续受到多种内源性毒素攻击, 导致大量DNA损伤的产生。根据DNA损伤是否为正常生命代谢活动所需的, 内源性DNA损伤可分为: (1)程序性损伤, 例如起始减数分裂同源重组所需的DNA双链断裂, 适应性免疫中起始基因重排、高频突变、DNA重组等过程以产生抗体多样性的DNA损伤, 拓扑异构酶(TOP1/TOP2)在缓解RNA转录和DNA复制引起的扭转应力时产生的损伤等; (2)非程序性损伤, 例如DNA复制过程中产生的碱基错配, 核苷酸的氧化、烷化、脱氨基化这些异常修饰等。若这些损伤没有被及时、准确地修复, 则可能造成致病突变的累积乃至癌症等疾病的发生。本期我们有幸采访到DNA损伤修复领域青年专家吴薇研究员, 为我们分享她的科研经历以及对DNA损伤修复研究领域的分析。

问题: 请您简单介绍一下您的科研经历。

回答: 2012年, 我毕业于华中科技大学生命科学与技术学院生物信息技术基地班, 随后保送至中国科学院生物物理研究所陈润生院士(中国科学院院士)实验室攻读生物信息学博士学位。博士期间的课题主要是围绕非编码RNA, 构建相关数据资源数据库以及研究长非编码RNA在肿瘤、胚胎发育等过程的功能机制。取得博士学位以后, 我加入了美国国立卫生研究院国家癌症研究中心André Nussenzweig(美国医学院院士)的实验室进行博士后进修, 研究方向主要是通过开发检测DNA损伤修复的测序技术, 研究不同体系内源性损伤的发生机制和修复通路。

问题: 请介绍一下您现阶段的研究重点和取得的主要学术成果。

回答: 博士后期间, 我的研究方向主要是围绕减数分裂和有丝分裂后细胞这两个体系的内源性DNA损伤的检测及机制研究。减数分裂同源重组是真核生物保证后代染色体数目稳定和遗传多样性的重要过程。哺乳动物的减数分裂同源重组起始于拓扑异构酶样蛋白SPO11在特定位置切割引起的程序性DNA双链断裂。利用所在课题组前期工作中开发的检测DNA双链断裂的测序技术END-seq, 我们首次实现对哺乳动物减数分裂过程中产生的DNA双链断裂和末端加工的直接检测, 阐释PRDM9、ATM等多个重要调控蛋白的功能机制, 并发现一个加工过程中产生的全新同源重组中间体结构。

此外, 神经元作为体内存活时间最长的一类

体细胞, 含有高水平的DNA损伤信号和突变累积。此前, 由于进行神经元DNA损伤修复研究的实验材料不易获得, 并且缺乏行之有效的检测手段, 所以我们通过开发两项新型测序技术, 突破领域内技术壁垒, 实现对神经元内的自发性损伤和修复合成过程的高分辨率检测, 发现活跃的增强子区是DNA单链断裂的热点, 鉴定了其修复通路。在近期刚发表的一项后续工作中, 我们验证了TET蛋白介导的胞嘧啶主动去甲基化过程是其主要损伤来源, 且可能是化疗引起的神经损伤副作用“化疗脑”的一个潜在机制。

我们课题组目前的研究重点还是聚焦在内源性的DNA损伤修复过程, 但会将范围扩大到更多的体系和损伤类型上, 关注基因组上大量存在的短重复序列引起的基因组不稳定及其在肿瘤发生、发展和治疗中的影响。

问题: 在您的科研道路上有哪些人或事对您产生过较大影响?

回答: 对我产生过比较大影响的主要是我的博士生导师陈润生老师和博士后导师André。陈老师是一位非常勤恳的科学家, 基本除了出去开会, 随时都能在实验室找到他, 包括大年初一。在课题上, 陈老师会给予我们最大的支持, 着重培养我们思考上的独立性和创新性。陈老师曾经说过的一句话一直影响着我对研究方向的选择, 那就是“不要冲着热点去做当下最热的东西, 而要去关注别人还没做的东西, 开拓创新。”我的博士后导师André也是个对科研充满热忱的科学家, 和

他一起工作特别能够激发我对课题的激情。他非常享受文献阅读和通过实验解答疑问的过程,善于抓住重点,经常会冒出很多新颖的点子,具有特别强的多线程工作能力,经常可以无缝切换不同课题的讨论,并且工作效率极高。我加入André研究组以来,组内的课题基本都能在一年到一年半左右结束并发表研究成果。同时,他会积极与组内成员进行交流,对于我的课题和职业发展都给予了最大的支持。在André实验室的这几年工作经历对我的工作方式和课题思考模式都产生了极大影响,希望我在自己的课题组里也能形成同样良好的学习和工作氛围。

问题: 怎么调整在疫情期间的心态?

回答: 我博后阶段的后两个主要工作其实都是在疫情期间起始和完成的。在疫情初期,刚开始居家办公的时候确实比较容易焦虑,特别是当课题进度明显受到影响的时候。那个时候首先是要进行心理上的自我调节,明白焦虑也并不能解决问题。在家里也安排好一天的作息日程,做好规划才不容易懒惰。实验进展受限的时候,就多进行文献阅读和思考,重心放在偏生信分析相关的工作,积极与导师、同事进行沟通和交流。疫情也带来了许多线上的报告和会议,有时间也会尽可能去参加,是了解领域内最新进展的好机会。另外,我也购置了一些室内运动的辅助器械,适当进行一定的锻炼,保证身体状态良好,对于缓解我当时的焦虑都有很大的帮助。

问题: 您是如何选择将DNA损伤修复作为您的研究方向的? 这方面研究成果对人类健康有哪些重要意义?

回答: 在攻读博士期间,除了偏“干实验”的课题,我的大部分工作都是与做“湿实验”的合作者紧密配合完成的,在这个过程中加深了我对课题和实验技术的理解,所以在寻找博士后训

练的实验室时,我也倾向于申请干湿结合的实验室。机缘巧合下,和我后来博士后的导师André建立了联系,他的实验室就是一个“干湿”配合特别默契的实验室,也是从那个时候起我开始进入DNA损伤修复这个领域。这个领域研究的重要性不言而喻,细胞在接受外源的刺激后及一些正常生命过程中都会产生大量的DNA损伤,处理不及时或超出了细胞的修复能力,就可能导致基因组变异引起各类疾病。对损伤发生及修复过程的机制研究可以有效帮助理解这些疾病的发生、发展机制以及药物靶点的设计。

问题: 在您的科研道路上中是否遇到过困难或挫折,您是如何克服的?

回答: 我在科研道路上遇到的最大一次困难也是幸福的挑战,就是在研究生三年级的时候有了自己的小家庭和宝宝。那个时候,怎么平衡学习工作和家庭生活就成了一个很大的考验。在那个期间,很感恩我的父母和爱人帮我分担了很多照顾孩子的工作,让我可以安心学习,同时也有幸得到了导师陈润生老师和实验室其他成员对我的大力帮助和支持,最后大部分的课题都顺利结束,在第五年按时毕业。

问题: 您认为科研工作者需要有什么样的特质? 您对研究生或年轻科研工作者有什么建议?

回答: 从我个人的经历来说,身边优秀的科研工作者都非常热爱自己所从事的研究内容,工作非常高效,具有很强的多线程工作和极佳的团队协作能力。对研究生或者年轻科研人员,我想最重要的是要找到自己真正感兴趣的研究方向,这样才会对所做的课题有热情,能钻研并坚持下去。另外,时刻抱有一颗好奇心,养成良好的阅读文献习惯,不断积累知识,勤思考,遇到问题敢说敢问,和合作者、同事、同学之间不吝啬分享,乐于帮助他人。



吴薇, 中国科学院分子细胞科学卓越创新中心, 研究员, 博士生导师。2012年毕业于华中科技大学生命科学与技术学院, 2017年博士毕业于中国科学院生物物理研究所。自2018年至2022年在美国国立卫生研究院国家癌症研究所从事博士后研究工作, 期间获得曾获NCI Director's Innovation Award、NIH Fellows Award for Research Excellence Award。课题组主要研究内容是通过开发用于检测DNA断裂和修复的高通量测序技术, 设计生物信息学分析方法, 整合多组学数据, 对多个不同体系下的内源性DNA损伤的发生和修复机制进行了深入阐述, 在*Science*、*Nature*、*Nature Communications*、*Nucleic Acids Research*等期刊以第一/通讯作者(含共同)发表论文7篇, 其他共同作者论文20篇。2022年入选国家级高层次人才(青年)和上海市海外高层次人才引进计划。