多篇Nature论文解析出结合到DNA上的起点复制复合物的高清晰结构

作者：writer 来源：本站

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/1123.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

2018年7月10日讯，细胞通过基因组复制产生自身的拷贝而进行增殖。按理说，DNA复制是所有生命形式中最基本和最保守的机制。破解这一过程是如何最精确地实现的秘密是理解生命秘密的关键。当沃森和克里克在半个多世纪前基于DNA双螺旋结构首次提出DNA的复制方式时，许多人认为将两条DNA链分开进行复制的分子机器(即DNA复制机器，或者说DNA复制复合物)的结构即将出现。

然而，鉴于这种分子机器具有比较大的尺寸、三重特性(它由三个引擎组成)和灵活性，它远要比之前想象的复杂得多。利用常规方法无法获得这种DNA复制机器在原子分辨率下的结构信息。近年来，随着高分辨率的低温电镜(cryo-
EM)技术的来临，人们才能获得它在原子分辨率下的结构信息。

中国北京大学的高宁(Ning Gao)团队和中国香港科技大学的Bik-Kwoon Tye团队合作发表的一系列论文为以前所未有的分辨率破解DNA复制机器的功能打开了大门。第一篇论文于2015年发表在Nature期刊上，它解析出这种被称作微小染色体维持蛋白复合物(minichromosome maintenance complex, MCM蛋白复合物)的DNA复制机器的核心引擎的结构。第二篇论文报道了Cdt1-Mcm2-7复合物(作为MCM双六聚体复合物的前体)的开环结构。

如今，第三篇论文发表在Nature期刊上，它详细地说明了起始识别复合物(Origin Recognition Complex,
ORC)的原子结构，其中ORC复合物选择全基因组中的复制起始位点以便启动DNA复制。 在单个细胞(受精卵)经过大约1016个细胞分裂后，每个人就产生了。每次细胞分裂都需要基因组的精确复制，这样每个子细胞都以DNA的形式获得完全相同的遗传信息。
导致细胞分裂失调的异常DNA复制是许多癌症和发育障碍的原因。

基因组复制在维持活的有机体方面同样起着重要的作用，这是因为所有细胞都具有有效期限，并且大多数细胞都由保留分裂能力的干细胞进行补充。 衰老也是这种复制机器发生故障(无论是发生在受损DNA的修复合成中，还是发生在全基因组复制的保真度中)的一般现象。

在第三篇论文中，中国北京大学的高宁教授和中国香港科技大学的Bik-Kwoon Tye教授和Yuanliang Zhai博士首次利用低温电镜技术在原子分辨率下解析出启动DNA复制的ORC复合物的结构。这种结构解释了ORC复合物如何能够扫描大量的碱基(DNA由A、T、G和C四种碱基组成)，从中选择出正确的位点开始进行DNA复制。据信，不加区分地选择太多的位点可能

导致基因组的快速复制并因此导致快速的细胞分裂，这是癌细胞的特征。相比之下，低效地选择位点会导致细胞分裂缓慢，特别是在人类发育的关键时刻，这可能导致发育障碍。

一个典型的病例是Meier-Gorlin综合征(MGS)，这是一种罕见的遗传性侏儒症，其特征是产前发育迟缓和产后比例矮小的身材。有趣的是，与Meier-Gorlin综合征相关的突变位于5个基因(ORC1、ORC4、ORC6、CDT1和CDC6)中，所有的这些基因都是这种DNA复制起始机器(即ORC复合物)的组分。

ORC1和ORC4发生突变的患者似乎具有最严重的身材矮小。在第三篇论文中，高宁教授和Bik-Kwoon Tye教授等证实在形成这种DNA复制起始机器的六个亚基中，ORC1和ORC4在复制起始位点的选择机制中起着决定性作用。 从根本上说，ORC复合物的最重要功能是招募MCM双六聚体复合物到DNA复制起点上，其中MCM双六聚体复合物是将双链DNA分离开的DNA解旋酶的催化核心。

在第三篇论文中报道的ORC复合物结合到DNA上时的原子结构揭示出ORC复合物导致的DNA弯曲为DNA插入到MCM解旋酶的开环结构中提供一个停泊表面。再者，它揭示出DNA复制起点是基于它的独特结构而不是基于它的特定碱基序列而被选择出来的。

这些新发现有助于解释ORC复合物如何在基因组中的独特位点上选择复制起点，而且这些位点仅由它们的碱基序列是无法预测到的。 DNA复制是所有有机体的一个决定性特征，而且执行这一功能的DNA复制机器从真菌到植物到人类都是保守的。理解这种DNA复制机器(或任何生物分子机器)的原子结构是至关重要的，这是因为所有的应用技术和工程技术都建立在基础科学/知识的基础之上。

比如， DNA复制机器在3埃分辨率下的三维结构图可能有助我们鉴定出更好的癌症治疗靶标，这样就可定制产生适合这种靶标的合成化学物。更重要的是，这些结构有助于我们充分理解分子机器的作用机制，从而有助我们理解因这些分子机器未发挥最佳功能而导致的疾病的根源。为实现这一目标，中国香港科技大学将建立先进的低温电子显微设备，用于研究生物分子机器的高分辨率结构。

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发