
上海有机所等在单分子水平揭示解旋酶通过相分离与DNA互作的新模式

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/19869.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！

近年来，在许多生命代谢过程中都观察到蛋白质相分离的现象，而核酸分子被发现广泛参与调控蛋白质相分离和动态凝聚过程以及生理功能。其中，涉及RNA解旋酶的相分离现象及其相应的体内功能已被深入报道。例如，DEAD-Box家族中的众多RNA解旋酶通过相分离在mRNA翻译、RNP组成及RNA最终命运等代谢过程中发挥关键作用。然而，与DNA解旋酶相关的相分离研究却有限。此外，由于技术上的限制，直接可视化和表征核酸分子与蛋白质在相分离状态下的相互作用颇具挑战性。目前，关于蛋白质如何调节共凝聚体中的核酸结构与性质知之甚少。近日，中国科学院上海有机化学研究所生物与化学交叉中心刘聪课题组与上海科技大学生命科学与技术学院孙博课题组合作，在《德国应用化学》上，在线发表了题为Bloom syndrome helicase compresses single-stranded DNA into phase-separated condensates（《布鲁姆解旋酶通过相分离压缩单链DNA形成共凝聚体》）的研究论文。该研究利用荧光光镊技术，在单分子水平发现布鲁姆解旋酶（Bloom syndrome helicase，BLM）与单链DNA（single-stranded DNA，ssDNA）通过相分离形成蛋白-核酸共聚体的互作新模式。BLM是RecQ家族中一种重要的DNA解旋酶，广泛参与维持基因组的完整性和稳定性的代谢过程。BLM的功能缺失、突变可导致一种罕见的常染色体隐性遗传病即布鲁姆综合征，具有显著的遗传不稳定性。更重要的是，在多种癌症组织中如乳腺癌和淋巴瘤等，均发现高表达的BLM蛋白。BLM的过表达同样被认为与基因组不稳定性密切相关。然而，与BLM过表达相关的基因组不稳定和癌症发病率增加的分子机制在很大程度上未知。本工作中，科研人员利用荧光光镊技术，在单分子水平上发现了高浓度的BLM蛋白可以在解旋双链DNA（double-stranded DNA，dsDNA）后压缩新生成的ssDNA并形成凝聚体。进一步研究表明，BLM本身具有很强的相分离能力，形成的蛋白凝聚体会经历快速的液-固相转变形成凝胶态，而ssDNA能够与BLM共相并加速共凝聚体向胶态的转变（图1）。研究运用荧光光镊技术发现，BLM能够与ssDNA共凝聚并导致ssDNA的压缩，其在ATP水解的驱动下，可抵抗数十皮牛的阻力（图2）。此外，BLM还能够通过移除与ssDNA结合的RPA或RAD51蛋白来压缩ssDNA，这为BLM作为抗重组酶、参与同源重组修复过程中的抗重组功能提供了新证据。进一步研究表明，单链DNA促进动态阻滞的BLM凝聚体的形成，导致其可逆性明显降低。该研究展示了DNA解旋酶BLM具有很强的相分离能力，且其凝聚过程受ssDNA的动态调控，在单分子水平上展现了BLM与ssDNA共凝聚过程中的抗阻力特性和低可逆性。同时，该成果也为BLM过表达导致基因组不稳定的分子机制及其在同源重组中的抗重组功能提供了新见解。研究工作得到科技部、国家自然科学基金及上海市科学技术委员会等的支持。 [论文链接](#)

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](http://www.iikx.com)转发