# 生物物理所揭示THF-II核糖开关识别配体和调控基因翻译的结构机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/21645.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！*

**生物物理所揭示THF-II核糖开关识别配体和调控基因翻译的结构机制。**四氢叶酸(Tetrahydrofolate, THF)及其衍生物，统称为叶酸，是体内一碳基团转移酶系的辅酶，可作为一碳基团的载体参与多种生物活性物质的合成，因而在几乎所有生命形式的正常细胞代谢中必不可少。在大多数植物、大部分真菌、细菌和古菌中，叶酸可经由相似的生物合成途径“从头(de novo)合成”。而人体不能合成叶酸，必须完全依赖外源性供给。叶酸摄入缺乏可导致多种疾病，如贫血、胎儿畸形、心血管疾病、神经系统疾病等。因而，叶酸的生物合成与代谢途径已成为开发抗细菌和真菌药物的热门靶点。

在细菌中，与多种关键代谢途径相关基因的表达受到被称为核糖开关(Riboswitch)的结构化RNA元件的调控。核糖开关是主要位于细菌mRNA 5’非翻译区的顺式作用RNA元件，结构通常可分为适配体结构域及下游的表达平台结构域。核糖开关发挥生理功能通常不依赖于蛋白因子，适配体结构域可通过结合配体(如氨基酸/核苷酸及其衍生物、离子、tRNA等)或响应环境变化(温度，pH等)诱导表达平台结构域发生构象变化，进而在转录水平或翻译水平对下游基因的表达进行调控。目前鉴定发现的核糖开关已超过40种。其中，可识别THF及其类似物的核糖开关可分为两类(THF-I和THF-II)。THF-I于2010年被发现，主要存在于革兰氏阳性细菌，晶体结构已于2011年被解析。THF-I含有4个双螺旋结构和2个THF结合位点(位点FA3WJ和FAPK)，其中双螺旋P2, P3, P4形成倒置的“三支路”结构被一个长程假结(Pseudoknot)相互作用所稳定。通过解析晶体结构，人们揭示了THF-1识别配体和调控基因表达的分子机理。2019年，人们又于革兰氏阴性细菌中鉴定了一类全新的可识别THF及其类似物并在翻译水平调控基因表达的核糖开关，被命名为THF-II。与THF-I完全不同，THF-II具更简单的结构，仅包含2个双螺旋结构，且无明显可区分的适配体结构域和表达平台结构域界限，在双螺旋结构P1的右臂则存在一个核糖体结合位点(RBS)。然而，THF-II识别配体和调控基因表达的机制仍不清楚。

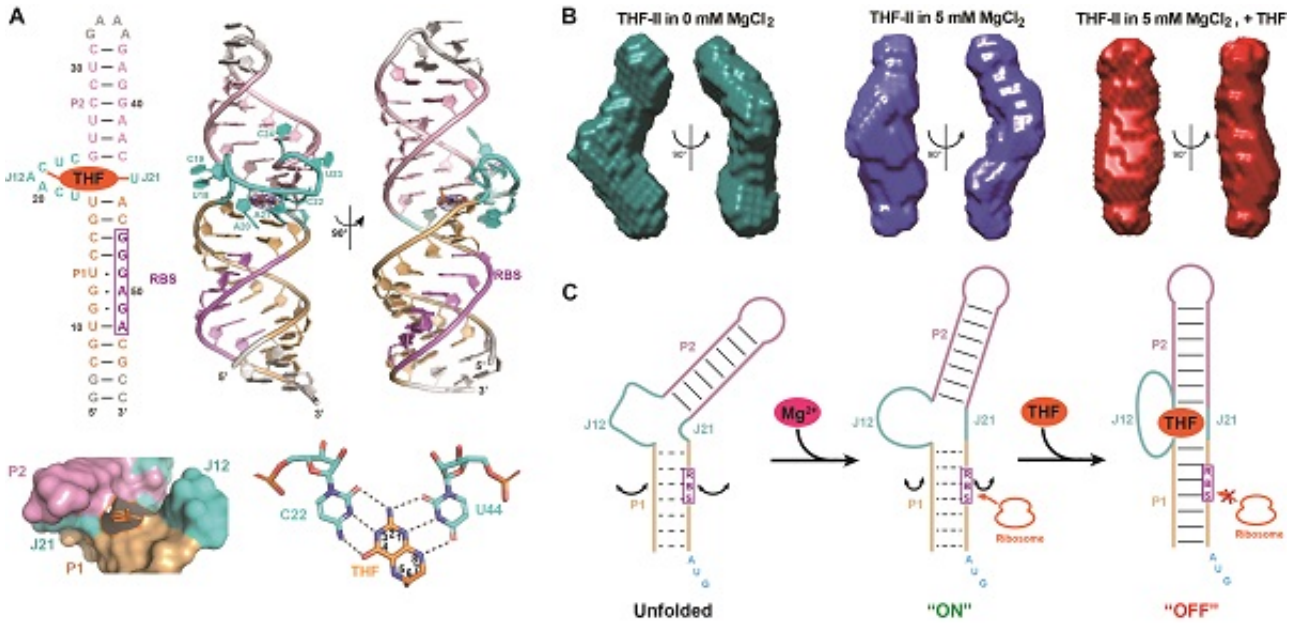
1月9日，中国科学院生物物理研究所研究员方显杨课题组在Nucleic Acids Research上，在线发表了题为《II型四氢叶酸核糖开关调控基因翻译的结构基础》(Structural insights into translation regulation by the THF-II riboswitch)的研究论文，报道了第二类可特异性结合THF及其类似物的天然核糖开关THF-II的三维结构，揭示了THF-II核糖开关识别配体和调控基因翻译的结构机制。

科研人员利用等温滴定量热法研究了镁离子对THF-II与配体(如THF)结合的重要影响，通过优化RNA序列进行结晶筛选，应用X射线晶体学方法解析了THF-II与不同配体形成复合物及C22G突变体的无配体结合状态下的高分辨率结构。晶体结构表明，THF-II的两个双螺旋P1，P2及THF-II连

接区通过共轴堆积形成长棒状结构，位于连接区的保守嘧啶(J12的C22，J21的U44)通过与四氢叶酸及四氢叶酸类似物的蝶呤环部分形成6对氢键相互作用进行识别，识别模式与THF-I的FAPK类似(图A)。科研人员结合小角X射线散射(Small angle X-ray scattering)，定点突变和寡核苷酸介导的核糖核酸酶H酶切实验(Oligonucleotide-directed RNase H cleavage assay)，研究了镁离子和配体结合对THF-II的折叠，构象动态以及位于P1的RBS的可及性的影响(图B)。基于相关实验结果，科研人员提出了THF-II核糖开关调控基因翻译的模型(图C)：在没有镁离子时，RNA处于去折叠的状态，此时无法结合配体;镁离子的结合可极大促进RNA的折叠使RNA获得配体结合能力，但此时共轴堆积的结构尚未形成，RBS暴露程度较高，核糖体可与之结合，介导下游基因翻译起始;当配体结合后，类似于晶体结构中THF-II的共轴堆积结构形成， RBS的暴露程度极大降低，核糖体无法与之结合，下游基因翻译停止。

研究通过整合多种研究方法(X射线晶体学、小角X射线散射、等温滴定量热以及RNase H切割实验等，深入研究了一类具简单结构的THF核糖开关的高级结构、构象动态与相互作用，揭示了THF核糖开关特异性识别配体及在翻译水平调控基因表达的分子基础。该研究成果也可为功能RNA的从头设计、开发基于核糖开关的RNA传感器、靶向RNA的小分子药物设计等研究提供重要参考。

研究工作得到国家自然科学基金委、北京市生物结构前沿中心、清华大学X射线晶体学平台、清华大学药学中心活性筛选平台、上海同步辐射光源BL18U1和BL19U1线站、美国阿贡国家实验室12-ID-B线站的支持。
论文链接




THF-II核糖开关识别配体和调控基因翻译的机制。(A)THF-II识别THF的分子机理及其复合物的高级结构，(B)SAXS分析揭示镁离子和配体结合调控THF-II的构象动态变化，(C)THF-II在翻译水平调控基因表达的模型。

研究团队单位：生物物理研究所

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