# 上海药物所发展出时空可分辨全局性解析蛋白质-DNA相互作用新方法

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/23019.html

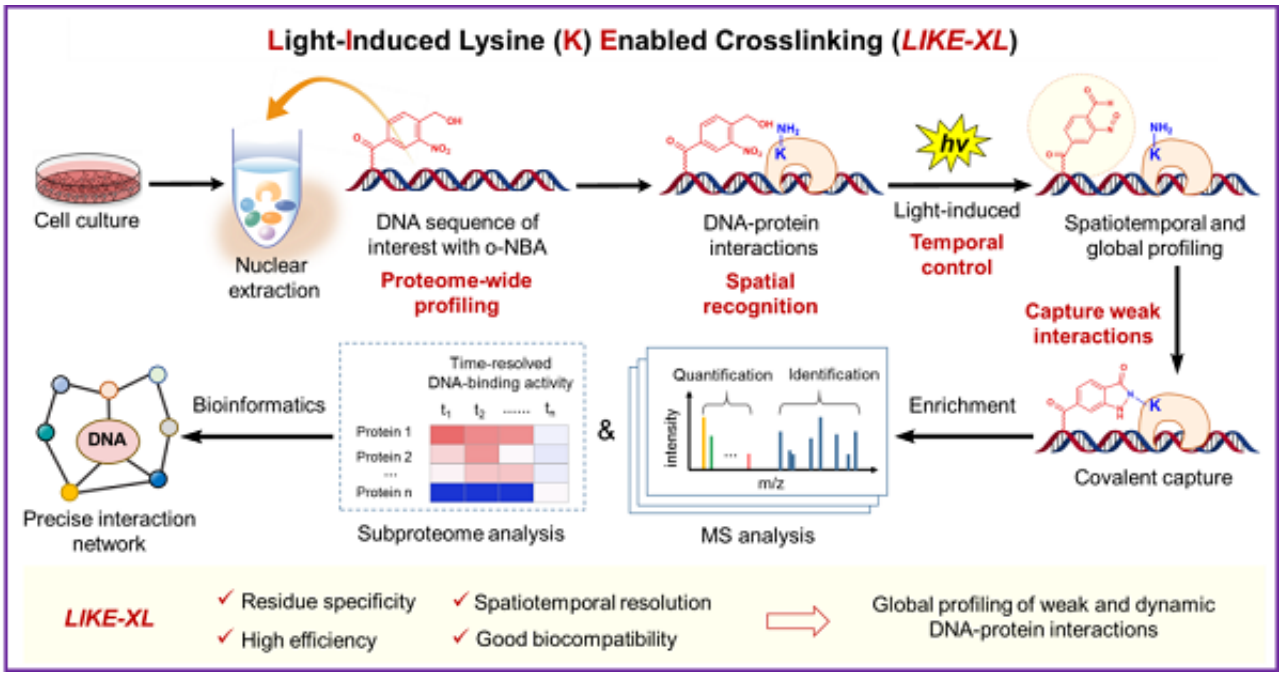
*本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！*

**上海药物所发展出时空**
**可分辨全局性解析蛋白质-**
**DNA相互作用新方法。**
蛋白质与DNA的相互作用在生物学过程中具有关键作用。精确解析蛋白质-DNA相互作用能够揭示二者相互识别机制和动态变化，对于剖析生理和病理条件下基因的调控机制至关重要。虽然已有的研究方法在表征高亲和力的DNA-蛋白质(尤其是转录因子)的识别和作用机制方面取得了进展，但对于生物体系中低丰度的蛋白质以及动态、微弱的蛋白质-
DNA复合物的分析仍颇具挑战性。

为了实现时空动态的蛋白质-DNA相互作用全景解析，中国科学院上海药物研究所陈小华课题组和谭敏佳课题组合作，在前期开发的光诱导PANAC光点击化学的基础上，发展了具有赖氨酸选择性的蛋白质-DNA交联方法【Light-Induced Lysine (K) Enabled Crosslinking，简称LIKE-XL】，并结合该团队在深度定量蛋白质组学分析方面的丰富经验和技术优势，实现了对蛋白质-DNA动态互作包括弱相互作用的转录因子-
DNA的时空动态性深度解析(如图)。4月27日，相关研究成果以Spatiotemporal and global profiling of DNA – protein interactions enables discovery of low-affinity transcription factors为题，发表在《自然-化学》(Nature Chemistry)上。

科研人员设计合成了含光交联基团的DNA探针。该探针能够在低浓度(微摩尔浓度)、短时间(5-10分钟)高效交联相互作用的蛋白质。结合基于质谱的定量蛋白质组学技术，LIKE-XL全局性解析方法在鉴定相互作用蛋白质数目上远超基于非共价作用的技术;比非特异性的交联方法显示更优的效率和更高的灵敏度。LIKE-XL策略鉴定到预期低亲和力的转录因子-DNA相互作用，并发现目标DNA序列上新型转录因子及结合位点。进一步，通过整合交联位点、结构生物学信息和分子对接，研究发现了弱结合能力的转录因子与DNA结合的新作用模式。借助LIKE-XL技术，合作团队全局性揭示了表观遗传药物(如去乙酰化酶抑制剂SAHA)时间分辨的下游转录因子互作网络动态全景。

该研究为全局性深度解析蛋白质-DNA的时空动态互作提供了新方法。以目标DNA序列为探针的互作蛋白质结合活性分析策略，有望用于解析目标DNA序列中不同的碱基修饰与蛋白质相互作用的研究，为DNA及表观遗传相关研究提供化学生物学新工具。
论文链接




研究工作得到国家自然科学基金重大研究计划“生物大分子动态修饰与化学干预”、国家自然科学基金创新研究群体项目“抗肿瘤新药敏感群体和耐药机制研究”、国家重点研发计划、上海市“科技创新行动计划”优秀学术/科技带头人计划项目等的资助，并获得上海交通大学医学院和复旦大学上海医学院等的科研人员的帮助。 LIKE-XL方法全局性解析蛋白质-DNA时空动态相互作用示意图

研究团队单位：上海药物研究所

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