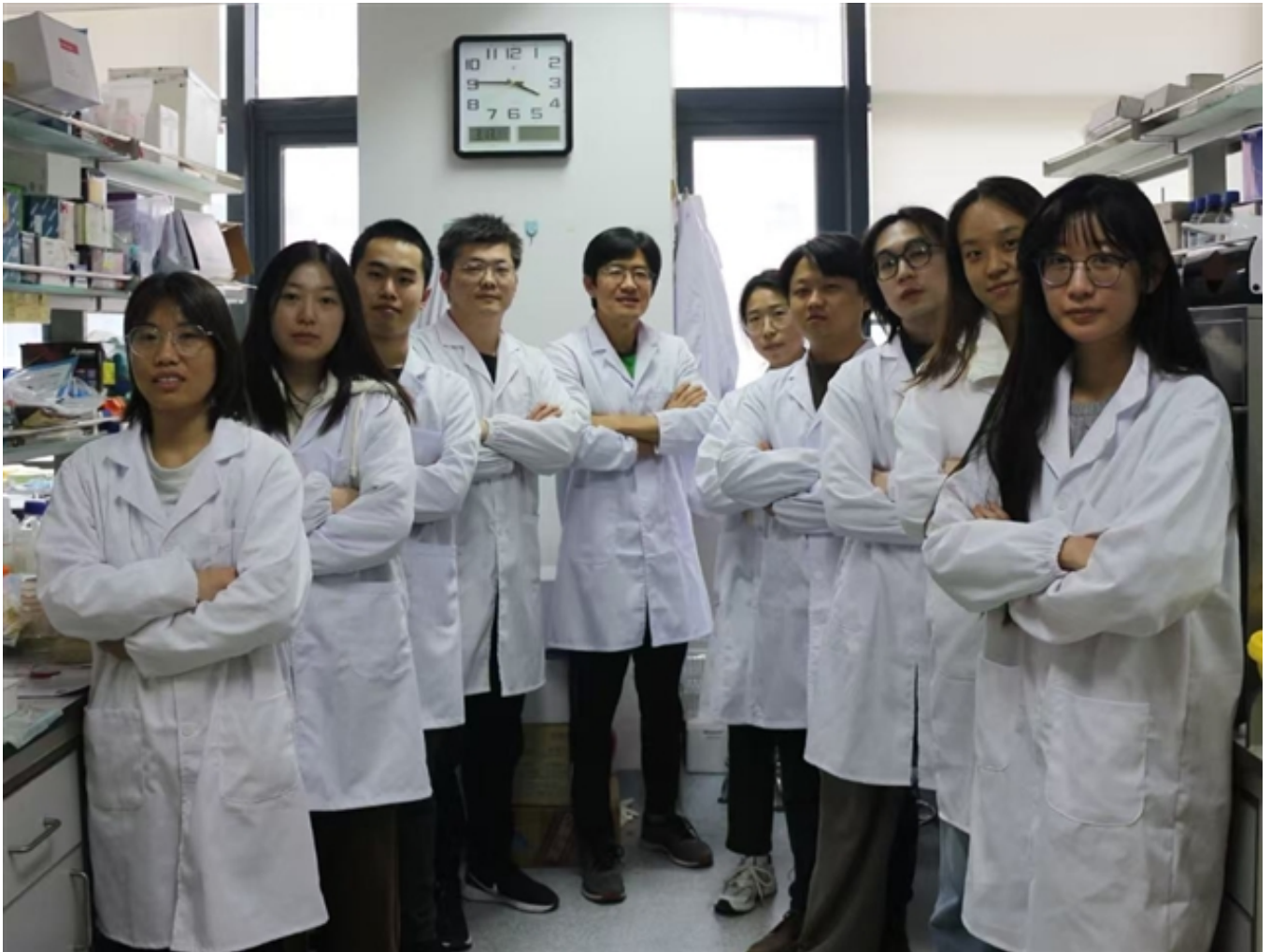

华科大成果，再登Science！

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/39836.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！

华科大成果，再登Science！。5月22日，《科学》加速发表（First Release）生命学院朱斌教授团队与武汉大学药学院王隆飞教授团队的合作研究成果DNA Polymerization Activates RNA Cleavage of an RT-like Antiviral Enzyme。该研究首次揭示了一种通过DNA合成激活RNA切割的多功能抗病毒核酸酶DRT4。



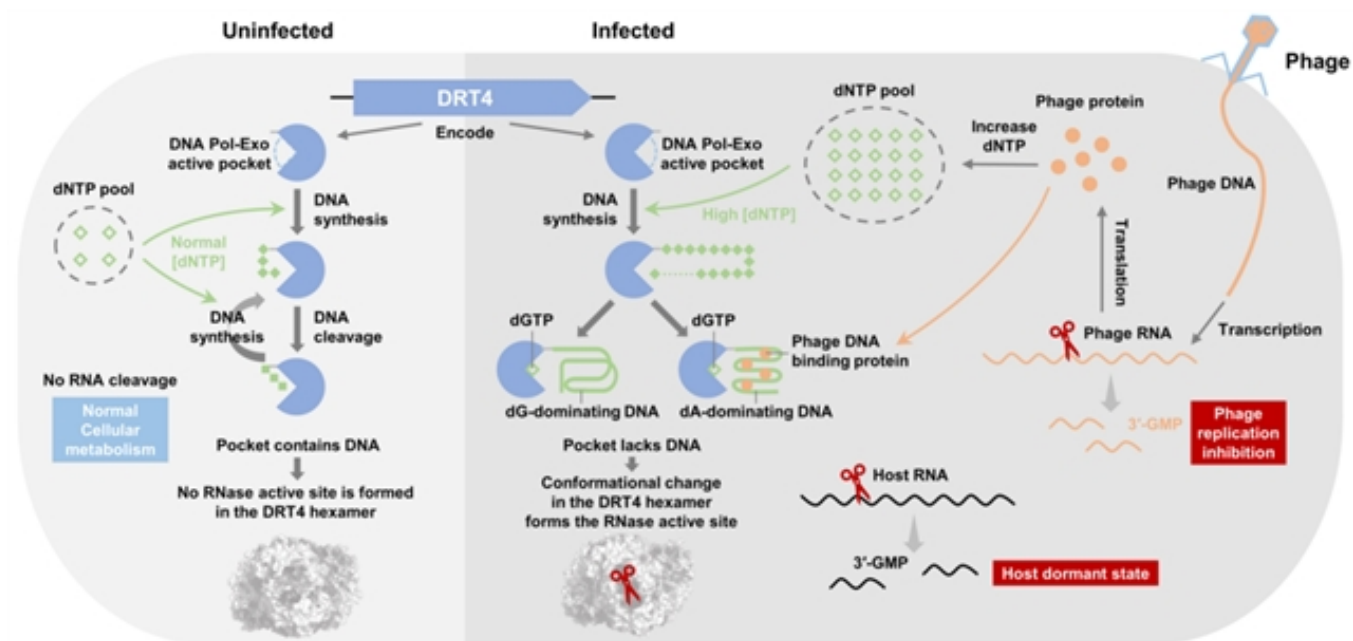
与人类拥有复杂的免疫系统抵御病毒入侵类似，细菌等原核生物在长期进化过程中也演化出多种精巧的抗病毒防御体系。除了已被深入解析的限制修饰系统和CRISPR-

Cas系统外，近年来，一类名为DRT（防御相关逆转录酶，Defense-associated Reverse Transcriptase）的免疫系统因其机制与中心法则的密切关联及潜在的应用价值而受到广泛关注。已知的DRT2、DRT3、DRT9等系统虽展现出非常规的DNA合成能力，但其抗病毒效应始终依赖于逆转录酶的核心功能——DNA合成。因此，一个关键科学问题悬而未决：DRT家族中是否存在成员能够通过DNA合成以外的新功能实现免疫防御？

自2020年起，朱斌便对这一领域产生了浓厚兴趣。为了进一步揭示DRT系统可能存在的新型抗病毒机制，他带领团队开启了对DRT家族生物学叙事的续写与完善。基于课题组在聚合酶与核酸酶领域的长期研究积累，研究团队对DRT4系统开展了系统的生物化学与酶学分析，取得了突破性发现：DRT4不仅具备DNA聚合活性，还具有两种与核酸合成方向相反的切割功能——DNA外切酶活性和RNA内切酶活性。研究首次证实，RNA切割才是DRT系统发挥抗病毒作用的关键效应机制。

通过一系列结构生物学研究，团队成功阐明了DRT4如何将DNA合成信号转化为RNA切割活性的精巧分子机制。生化与结构数据共同揭示了其完整的抗病毒工作模型：在正常生理状态下，DRT4的DNA聚合活性与外切酶活性处于动态平衡，其所合成的短链单链DNA被限制在聚合活性口袋内，系统保持静默；当烈性噬菌体入侵后，细胞内作为病毒基因组复制原料的dNTP浓度迅速升高，导致DNA聚合活性超过外切活性，DNA链得以持续延长并掺入dG或dA。随着DNA长度增加，其末端从聚合口袋中翻出，同时结合其中的dGTP发生构象翻转，触发蛋白整体结构重排，最终在六聚体界面形成一个全新的RNA内切酶活性位点。该酶随即广泛切割宿主与噬菌体的RNA，导致细胞代谢停滞，从而有效阻断病毒复制。

这一发现不仅首次将RNA切割确立为DRT系统的抗病毒执行机制，也大幅拓展了DRT家族的功能版图，提示其他DRT成员也可能通过尚未被发现的非合成功能实现免疫防御。同时，该研究揭示了逆转录酶在核酸代谢演化中的核心地位——它不仅能催化核酸合成，还可演化出核酸切割能力，体现了生命分子机器在进化上的高度可塑性。



DRT4抗病毒机制模型

该发现同时暗示逆转录酶在核酸代谢功能演化中的核心地位，其可以向核酸合成和切割两个相反方向演化。特异性的DNA从头合成与长度监控、特异性的RNA加工性能、以及二者的精密联系赋予DRT4及其同源酶在DNA合成、DNA存储、RNA加工、基因编辑及分子感知等技术中的应用潜力。该工作填补了DRT系统研究中的机制空白，将原本断裂的生物学逻辑链条完整衔接，真正实现了信号感知-安全调控-效应输出的闭环免疫模型。

博士研究生荣雪君、武汉大学肖军博士、博士研究生赵新元、闫艳博士与武汉大学李静博士为论文共同第一作者，朱斌教授、武汉大学王隆飞教授、博士研究生王雄略为共同通讯作者，华中科技大学为论文第一单位。

朱斌课题组专注于核酸酶的博物学研究，利用分子水平的生物多样性及课题组长期坚持的生物化学与酶学方法发现前所未见的核酸酶功能，探索新奇核酸酶涉及的生物学新机制并开发其应用。近年来发现多种新型核酸酶，基于此揭示了Gabija、E2-CBASS、DRT4等新型原核生物免疫系统机制，论文发表于Science、Nature、Nature Microbiology、Cell Host Microbe等期刊，原创成果已由相关企业转化为Ice Lake™ RNA polymerase、Clean T7™ RNA polymerase、T7 RNA polymerase 2.0等商业化RNA合成工具酶。

特别声明：本文转载仅仅是出于传播信息的需要，并不意味着代表本网站观点或证实其内容的真实性；如其他媒体、网站或个人从本网站转载使用，须保留本网站注明的“来源”，并自负版权等法律责任；作者如果不希望被转载或者联系转载稿费事宜，请与我们联系。

来源：华中科技大学

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](https://www.iikx.com)转发