

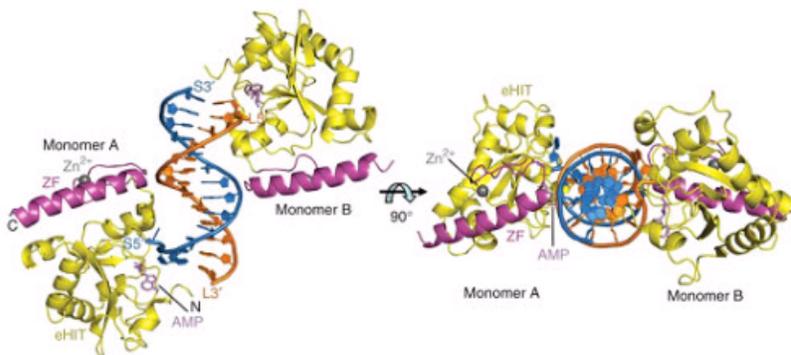


生物物理所与神经退行性疾病相关的重要蛋白Aprataxin同源物 Hnt3与DNA复合物的晶体结构研究获重要成果

文章来源：生物物理研究所

发布时间：2011-11-30

【字号：小 中 大】



Hnt3与双链DNA和AMP复合物的晶体结构

近日，国际著名期刊*Nature Structural & Molecular Biology*发表了中国科学院生物物理所王大成院士研究组和江涛研究组合作完成的研究成果——与神经退行性疾病相关的重要蛋白Aprataxin同源物Hnt3与DNA复合物的晶体结构研究 (*Crystal structures of aprataxin ortholog Hnt3 reveal the mechanism for reversal of 5' -adenylated DNA*, *Nature Structural & Molecular Biology* 18, 1297 - 1299, 2011)。

DNA损伤正常修复的错失会导致多种疾病，其中最具代表性的是神经功能紊乱，遗传不稳定增加及癌症。在各种不同类型的DNA损伤中，单链断裂最常见，每天在细胞中发生的频率成千上万，如果修复错失即导致疾病。近期发现一种遗传性神经变性病I型共济失调伴眼动失能症(AOA1)与一类DNA单链损伤修复蛋白Aprataxin相关，编码该蛋白的基因APT_X的突变直接导致AOA1的发生。AOA1是一种神经系统紊乱疾病，主要病征为小脑萎缩，感觉神经病变，导致运动协调丧失，眼动不能等进行性残疾病损，患者将终结于轮椅生活。已知AOA1广泛分布于英、美、德、法、澳、意、日、葡等国家。显然，揭示这一过程的分子机理具有重要意义。

研究确认，Aprataxin是一种DNA单链损伤修复酶，可直接催化去除单链断口污染加合物上的5' -腺苷酸，使因错失而中断的DNA连接反应得以逆转。Hnt3蛋白是人源Aprataxin在裂殖酵母中的直系同源物，它们间具有基本相同的生化、分子生物学和功能特性。该文报道了Hnt3蛋白及其与缺口DNA、反应产物AMP复合物的三维结构及其功能作用的结构机理。三元复合物结构组建了一个独特的Hnt3与DNA辨识、作用和反应的分子平台，反映了Hnt3在反应前和反应后与产物结合状态的结构基础和分子细节，包括：（1）Hnt3/Aprataxin是广泛存在的组氨酸三联体（HIT）超家族的特殊成员，由二个结构单元组成：活性位点HIT domain，DNA结合位点ZF domain，它们像两只“分子手”各自与DNA单链相互作用，跨越9-bp DNA双螺旋区，覆盖DNA主槽表面；（2）其间复杂的相互作用使靠近断口的DNA弯折，扰动缺口上的“污染物”（5' -腺苷酸）构象外翻并“脆弱化”，形成有利于反应的底物活化结构；（3）在此基础上，通过HIT超家族通用的催化机理切除“污染分子”，完成对切口阻断的校正；（4）Hnt3只与DNA主链作用，无序列依赖性，它只对腺苷酸化的DNA缺口敏感，是一个不受化学专一性制约通用校正器。结构研究揭示，Hnt3/Aprataxin通过这一复合物相互作用平台，以缺口感受器和单链断口校正器发挥功能作用；（5）上述以结构为基础的主要机理性结论与目前已经报道的相关生化和分子生物学研究结果基本一致，因此这一结构反映了生理状态下DNA腺苷酸化的组装模式，揭示了Hnt3/Aprataxin突变导致AOA1神经疾病的主要分子机制和结构基础。

与此同时，该研究通过定点突变及其与DNA相互作用实验，揭示了Hnt3发挥功能的若干关键氨基酸，揭示Aprataxin多种致病突变体是通过不同方式（如损害其与底物DNA的亲和力和去腺苷化酶活性，降低结构稳定性等）

干扰DNA损伤的正常修复，进而导致神经系统疾病的结构基础。

该研究对AOA1神经变性疾病的发生机制提供了精确、定量的新知识、新原理，从而成为针对该类疾病创新生物医药研发的重要基础。

这项工作主要由生物物理所的龚勇副研究员、丁璟琦助理研究员，以及山东大学的朱德裕讲师等共同完成。

该项研究课题得到了科技部，国家自然科学基金委和中国科学院的资助。

[打印本页](#)

[关闭本页](#)