



RNA酶新功能——去除DNA-RNA杂环结构

发布时间: 2019-12-03 10:34:02 分享到:

由分子生物学研究所的Brian Luke和Helle Ulrich教授领导的两个研究小组已经破译了如何协调两种酶RNase H2和RNase H1从染色体上去除RNA-DNA杂合结构。

RNA-DNA杂合体对于促进正常的细胞活动（如基因调控和DNA修复）很重要，但过多也有DNA受损的风险，并可能导致神经退行性疾病和癌症。Brian和Helle在今天发表在《Cell Reports》上的文章中表明，RNase H2酶主要是在DNA复制后去除RNA-DNA杂合体。然后，任何剩余的RNA-DNA结构都会被RNase H1去除，而RNase H1的作用与细胞周期无关。



(图片来源: Www.pixabay.com)

通常发现DNA是稳定的双链结构。但是，DNA有时也会与RNA相互作用形成调节基因表达和DNA修复的RNA-DNA杂化结构。R-环是一种特殊类型的RNA-DNA杂合体，其中RNA链与DNA分子的一条链结合，并推出另一条DNA链，从而使其暴露为单链环。R环可调节基因活性，但由于不正确的去除会损坏DNA，从而可能引起突变，因此也会迅速变得危险。因此，过量的R环形成可能对细胞有毒-实际上，已知R环去除蛋白中的突变会导致神经炎性疾病和癌症。

RNase H1和RNase H2酶催化R环的去除，降解RNA链。另外，RNase H2还具有切除单个核糖核苷酸的辅助能力，有时会被聚合酶错误地掺入DNA中，称为核糖核苷酸切除修复（RER）。先前的研究表明，RNase H2的突变比RNase H1突变对基因组稳定性的破坏更大，这表明RNase H2在维持基因组稳定性方面具有更重要的作用。但是，从来没有完全了解这些重要的酶是如何协调的。

为了剖析RNase H1和H2在R环去除中的独特作用，作者改造了酵母，使其仅在细胞周期的特定阶段表达RNase H1和H2，然后将其暴露于甲磺酸甲酯（MMS）中，这种物质会增加R环形成。在此条件下，只有能够有效去除R环的酵母才能生存，而那些具有受损R环去除能力的酵母将无法生存。

在Ulrich实验室的支持下，他们发现仅在G2期间（DNA复制后细胞周期的“生长阶段”）表达RNase H2的酵母对MMS具有抗性，而仅在S阶段（DNA复制阶段）表达RNase H2的酵母对MMS更敏感。这表明RNase H2主要作用是在G2期间处理R环。相反，在G2或S期表达RNase H1的酵母都能在MMS中存活。出乎意料的是，RNase H2在S期的表达实际上引起了更多的DNA损伤，这需要一种特殊的DNA修复方法，即同源重组来修复。先前不知道该途径在S期起作用。因此，这项研究可能已经揭示了一种未探索的修复途径，该途径可抵抗DNA复制过程中RNase H2活性引起的损伤。

这些结果可以解释为什么细胞进化出两种不同的RNase H酶。Brian Luke说：“我们认为RNase H2是修复大多数RNA-DNA杂种的‘管家’酶，但它受到细胞周期的严格调节，仅在G2期或DNA复制后起作用。” Brian和Helle推测这可能是因为RNase H2的额外RER活性在DNA中产生了缺口，这在S期DNA复制过程中有双链断裂的风险。因此，细胞可能还进化出了一种不具有RER活性的二级酶RNase H1，它可以在细胞周期的所有阶段（包括S期）发挥作用。

这些发现有助于我们进一步了解细胞如何修复与RNA-DNA杂种有关的DNA损伤以及该过程的损伤如何导致疾病。

来源: 生物谷

