



首页 所况简介 机构设置 研究成果 人才队伍 研究生教育 党群园地 科学传播 学术期刊 信息公开

新闻动态

当前位置：首页 > 新闻动态 > 科研动态

所内新闻

科研动态

综合新闻

通知公告

媒体扫描

物理所公开课

中国科学院物理研究所
北京凝聚态物理国家研究中心 SM1组供稿

第49期

2018年08月13日

单分子力谱指纹揭示转录辅助因子FACT的双面性

两句耳熟能详的俗语“龙生龙，凤生凤”和“龙生九子各不相同”道出了生物遗传现象中两个关键的特点：相似性和特异性。人类基因组精确测序显示人类基因的差异很小（ $<0.3\%$ ），这解释了遗传相似性的来源；另一方面，基因被一类称为组蛋白的生物大分子通过层层组装形成高度有序的染色质结构，受重塑因子、组装因子、组蛋白和DNA的化学修饰以及组蛋白变体等多种因素影响，导致了遗传的特异性。单分子操纵技术是研究染色质动态调控的强有力手段。

中国科学院物理研究所/北京凝聚态物理国家研究中心软物质物理重点实验室从2002年开始逐步建立起以磁镊力谱和荧光光谱为主的单分子研究体系，在DNA凝聚（JACS 2006, PRL 2012）、DNA与抗癌药物作用（NAR 2009, PRE 2015）、端粒四联体DNA折叠（JACS 2013）以及DNA解旋酶分子机理（EMBOJ 2008, NAR 2015, PRL 2016）等多个课题取得了系列进展。最近，他们与中国科学院生物物理研究所/生物大分子国家重点实验室李国红课题组合作，瞄准染色质纤维动态结构这一难题开展研究，取得系列重要进展。首次在体外实验体系中揭示了染色质纤维这个具有复杂高级结构的生物大分子体系的动态折叠过程，并且展示了FACT(Facilitates Chromatin Transcription)这个重要的转录辅助因子分别对染色质纤维和核小体两个结构水平上的调控功能。

物理所的研究人员成功的建立了高时间分辨（2 毫秒）、高空间分辨（1 纳米）、高通量并行测量（100个样品）的单分子磁镊测量平台，实时跟踪和解析了染色质纤维组装的动态过程和力学基础，发现染色质纤维在折叠/去折叠的动态平衡中会形成一个稳定的四聚核小体结构单元，并揭示了四聚核小体的两种折叠路径（图1）；进一步的实验表明这个结构单元受到组蛋白伴侣FACT的调控（图2）。该研究首次实时跟踪和解析了染色质纤维结构动态调控的力学基础和动力学过程，在原有的“beads-on-a-string”初级折叠模型的基础上提出了“tetranucleosomes-on-a-string”的中间态结构模型。这个工作发表在2016年Molecular Cell 期刊（Mol. Cell 64, 120, 2016, IF=14.2），被Nature Reviews引述为封面进行引用和评述（图3, Nat. Rev. Genet. 18, 8, 2017）。

前面的工作揭示了FACT能够帮助转录机器克服染色质纤维这个结构势垒为转录做好前期准备。那么FACT如何协助转录机器克服核小体这个结构障碍顺利完成转录是下一个需要解决的重要问题。为此，研究人员用磁镊系统跟踪了FACT结合核小体后对核小体动态结构的影响，清晰地揭示了FACT具备降低核小体结构力学稳定性和维持核小体结构完整性的独特双重功能（图4）。该研究实时解析了FACT对核小体动态结构的调控，回答了生命体是如何高效完成转录而又不破坏染色质结构完整性的重要问题。这个工作刚刚发表在2018年Molecular Cell期刊（Mol. Cell 71,1, 2018, IF=14.2）。

该系列研究由物理所李伟副研究员和李明研究员、王鹏业研究员，以及生物物理所李国红研究员和陈萍研究员等合作完成。相关工作得到了国家自然科学基金、科技部和中科院的资助。

文章链接：

- 1、[https://www.cell.com/molecular-cell/fulltext/S1097-2765\(16\)30466-X](https://www.cell.com/molecular-cell/fulltext/S1097-2765(16)30466-X)；
- 2、[https://www.cell.com/molecular-cell/fulltext/S1097-2765\(18\)30465-9](https://www.cell.com/molecular-cell/fulltext/S1097-2765(18)30465-9)

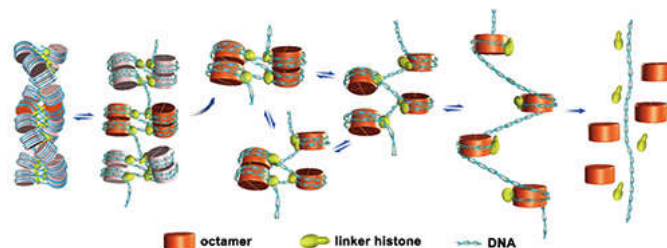


图1、染色质纤维动态折叠路径，四聚核小体单元是折叠路径中稳定的中间态。

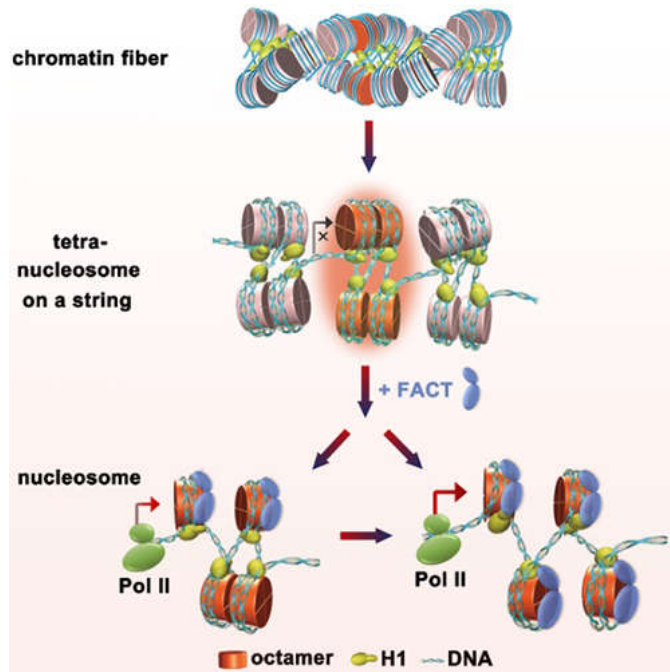


图2、FACT对染色质纤维的负调控。FACT的结合让染色质纤维非常容易打开到核小体链的状态，便于转录机器PolII的结合，为基因转录做好准备。



图3、Nature Reviews封面引述该工作并评价。

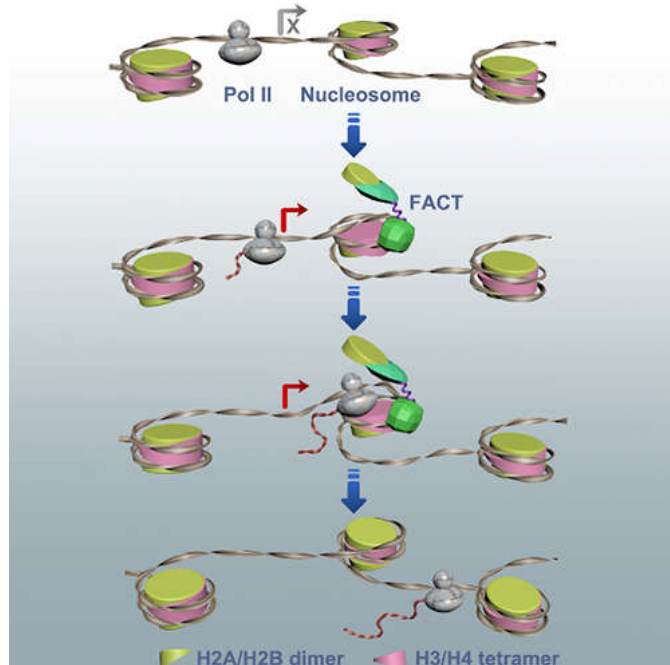


图4、FACT对核小体降低稳定性和保持其完整性的双重调控，这种复合的功能解释了FACT能够协调转录机器PolII顺利的通过核小体结构完成转录，而且能够帮助转录后的核小体恢复其结构。

» 附件列表 :

- » [下载附件>> MolecularCell64,120\(2016\).pdf](#)
- » [下载附件>> MolecularCell71,284\(2018\).pdf](#)

