

泛素化修饰分化FACT调控染色质的分子机制

在真核生命中，遗传信息载体DNA分子被一类特殊的蛋白-组蛋白（histone）有序地组织起来，逐级形成核小体（nucleosome）、染色质纤维（chromatin fiber）、染色质环（chromatin loop）、染色质TAD等关键中间结构，最终组装成具有复杂拓扑结构的染色质，将DNA层层包裹。所有与DNA有关的生命活动（比如DNA复制、修复、重组、基因转录等）都需要将这层层被包裹的DNA暴露出来，因此动态调整染色质结构是染色质活动的主旋律。生命在进化过程中发展出了丰富的染色质结构调控方式（比如DNA甲基化修饰、组蛋白泛素化修饰、磷酸化修饰、乙酰化修饰、染色质重构复合体等），在分子水平上揭示这些调控过程是揭示基因调控机制、理解中心法则的关键所在。单分子技术是精确跟踪生物大分子动态结构的关键手段，从全新的视角在分子水平上定量解析生命活动过程，在分子生物学领域中发挥着越来越重要的作用。

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实验室SM1组李伟副研究员长期从事单分子操控技术的发展和應用，与生物学家交叉合作在染色质动态结构和功能调控方面取得了一系列重要的进展：首次确定染色质纤维“四核小体单元”的组装模式（Molecular Cell 2016）；确定转录辅助因子FACT对核小体特殊的双重调控机制（Molecular Cell 2018）；揭示组蛋白H2A泛素化修饰稳定核小体实现基因沉默的分子机制（JACS 2020）；发现复合体SWR1特异性识别H2A核小体的分子机制（Cell Reports 2021）；解析新型抗癌药物Curaxin束缚FACT从而促使细胞凋亡的分子机制（Biochemistry 2021）。最近，再度与生物学家合作，针对组蛋白泛素化修饰及复合体FACT这两个关键的调控因子，进一步确定组蛋白H2A泛素化修饰保留了FACT组装核小体的功能，而抑制FACT调控核小体功能的分子机制。在该研究中，研究人员利用高精度单分子磁镊操控技术，结合生物信息分析结果，对核小体的动态组装进行实时跟踪，确定FACT能够将泛素化修饰的H2-H2B二聚体组装到组蛋白H3-H4四聚体上，形成完整核小体。但组装完成后，FACT无法再发挥对常规核小体的既破坏又保护的双重调控功能。这个工作定量揭示了染色质不同调控因子之间存在互动，也正是这种复杂的相互作用演生出丰富的染色质调控结果。

该工作发表在著名生物学期刊Nucleic Acids Research (IF=16.9)，中科院物理研究所软物质物理实验室李伟副研究员、首都医科大学陈萍教授、中国农业科学院深圳农业基因组所的闫建斌研究员为本文的共同通讯作者，生物物理所博士后王一舟、生物物理所刘翠芳特别助理研究员、生物物理所赵吉成副研究员为共同第一作者。工作得到了国家自然科学基金、国家重点研发计划、中科院前沿重点项目和中国科学院战略性先导科技专项（B类）等资助。

文章链接：

<https://academic.oup.com/nar/advance-article/doi/10.1093/nar/gkab1271/6482586>

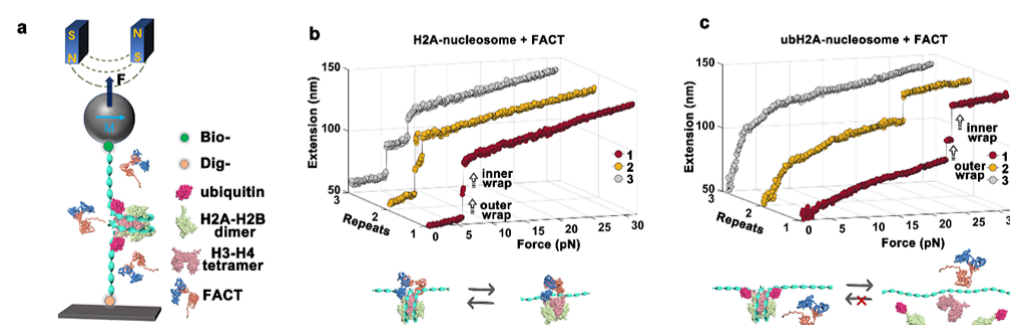


图1. FACT对常规核小体及泛素化核小体的不同作用。(a) 单分子系统设计图。(b) 对常规核小体，FACT发挥双重调控功能。(c) 对泛素化核小体，FACT无作用。

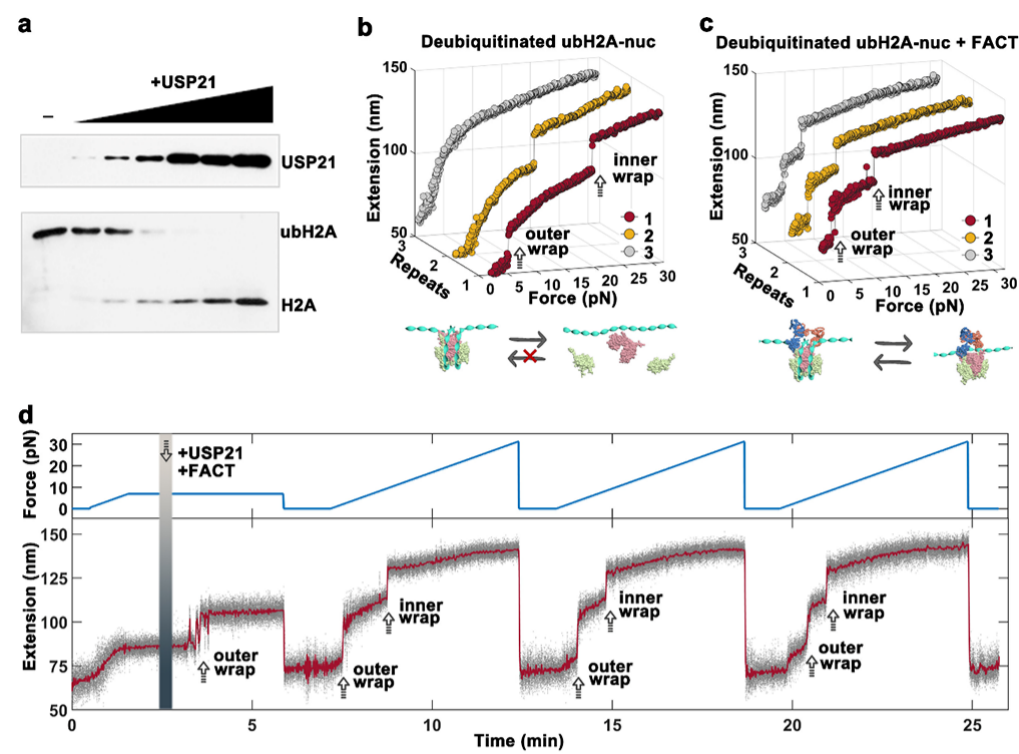


图2. 去泛素化修饰酶USP21能够恢复FACT对核小体的调控功能。(a) USP21能够完成组蛋白去泛素功能。(b) 去泛素核小体恢复正常核小体动力学。(c) FACT恢复对去泛素核小体的调控功能。(d) 实时跟踪USP21去泛素动力学过程。

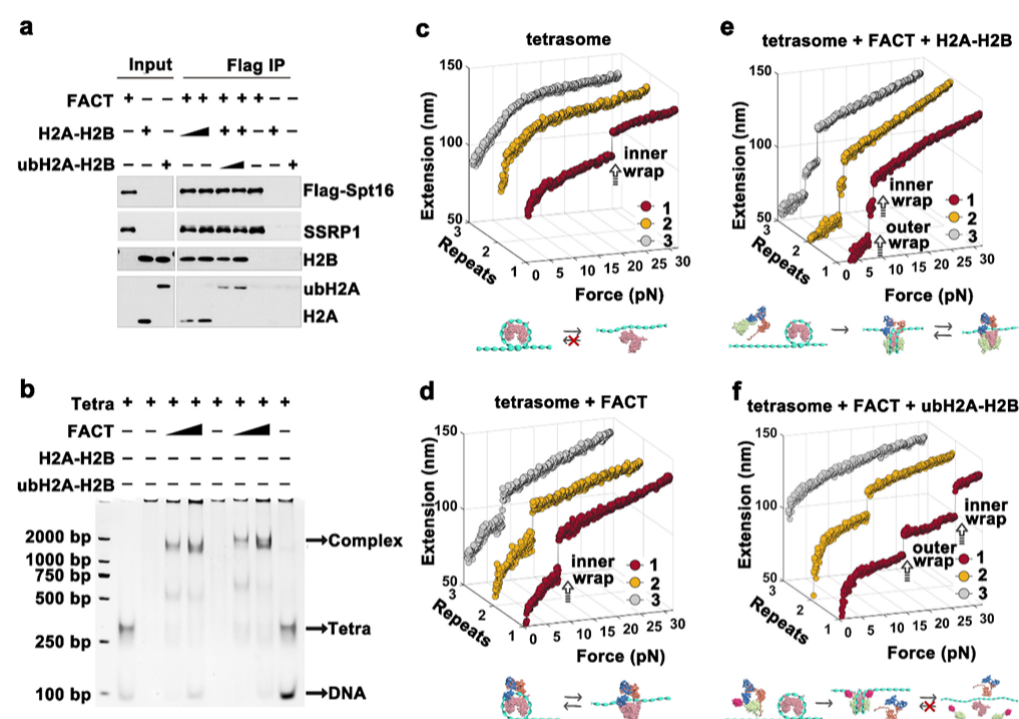


图3. 泛素化修饰不影响FACT组装核小体的功能。(a)、(b) 生化结果显示FACT能够将泛素化修饰的H2A-H2B二聚体组装到H3-H4四聚体上形成完整核小体。(c) 四聚体的动力学行为。(d) FACT能够维持四聚体结构。(e) FACT将常规H2A-H2B二聚体组装到四聚体形成核小体。(f) FACT将泛素化修饰H2A-H2B二聚体组装到四聚体形成核小体。

[Nucleic Acids Research, gkab1271 \(2021\), pdf](#)