

科学研究

- 科研进展 — 2023年
- 科研成果
- 科研项目
- 科研季刊

2022年

首页 > 科学研究 > 科研进展 > 2022年

Cell Reports | 陈曦子、徐彦辉、陈飞团队合作发现并揭示新的转录起始检查点——RPAP2负调控转录起始的分子机制

发表时间: 2022-04-27 | 阅读次数: 1130 次 | 字体大小 [小 中 大]

基因转录是中心法则的关键环节，以DNA为模板产生RNA用于蛋白质合成。从简单多细胞生物到人，转录水平的调控是基因差异性表达的关键，决定了个体的生长、发育和衰老等几乎所有生命活动。发生在基因启动子区的转录起始过程是基因表达调控的核心，受到来自染色质结构、染色质重塑、组蛋白和DNA的表观遗传修饰以及增强子区转录因子和转录共激活因子（如Mediator）的招募等多重因素的调控，细胞在这些复杂且精密的调控信号下，将抑制或促进转录起始复合物（PIC）在基因启动子区的装配，调控后续转录的活性。

PIC由RNA聚合酶II（Pol II）和6个通用转录因子（TFIIA,TFIIB,TFIIF,TFIIE和TFIIH）所组成。TFIID首先识别基因启动子，随后依次招募其他通用转录因子和Pol II至启动子装配成完整PIC，最终装配好的PIC磷酸化Pol II CTD并打开启动子双链DNA，起始基因转录。去年徐彦辉团队在Science杂志上连续发表了两篇论文，先后报道了包含TFIID的完整PIC结构和含有转录共激活因子Mediator的转录起始超级复合物（Mediator-PIC）结构，揭示了PIC识别启动子并完成多步骤装配的完整动态过程，以及Mediator促进PIC装配和Pol II CTD磷酸化的分子机制，深入了对基因转录起始激活调控机制的理解。然而包括这两篇研究工作在內，目前关于转录起始调控机制的研究主要都集中在转录起始激活机制，对于转录起始的负调控机制却鲜有报道。

2022年4月26日，我院陈曦子、徐彦辉、陈飞团队合作在Cell Reports杂志在线发表题为“RPAP2 regulates a transcription initiation checkpoint by inhibiting assembly of pre-initiation complex”的研究论文。该研究发现细胞内存在一个与Pol II紧密相互作用的蛋白——RNA聚合酶II相关蛋白（RNA polymerase II-associated protein 2, RPAP2），解析人源RPAP2-Pol II的高分辨结构，结合结构和生化分析，揭示了RPAP2抑制基因转录起始的分子机制。

Cell Reports

CellPress OPEN ACCESS

Article
RPAP2 regulates a transcription initiation checkpoint by inhibiting assembly of pre-initiation complex

Xinxin Wang,^{1,2,3,6} Yilun Qi,^{1,6} Zhenning Wang,^{1,6} Li Wang,^{1,6} Aixia Song,^{1,6} Bolin Tao,¹ Jiabei Li,¹ Dan Zhao,¹ Hongwei Zhang,⁴ Qianwei Jin,¹ Yi-Zhou Jiang,⁵ Fei Xavier Chen,^{1,*} Yanhui Xu,^{1,2,3,*} and Xizi Chen^{1,2,3,7,*}

研究团队在开展人源Pol II复合物的研究工作中，在纯化人源Pol II复合物时，意外发现RPAP2与Pol II复合物具有很强的相互作用，进一步通过生化和结构研究，验证了二者能够形成稳定的Pol II-RPAP2复合物。

RPAP2蛋白自鉴定以来，一直被认为是参与Pol II从细胞质到细胞核内的转运并且具有去除Pol CTD磷酸化功能的磷酸酶。然而研究人员却发现纯化好的RPAP2既能够结合磷酸化态的Pol II也能够结合非磷酸化状态的Pol II，并且体外活性实验显示，RPAP2不具备明显的Pol II CTD去磷酸化活性。

研究团队解析了人源RPAP2-Pol II的结构（整体分辨率为2.8Å），发现RPAP2蛋白结合在Pol II的jaw结构域附近，与PIC的结构存在明显的空间位阻。进一步的体外生化研究发现，RPAP2的结合会阻碍通用转录因子TFIIF与Pol II的结合，并抑制基因转录起始活性。

研究团队利用快速降解系统和高通量测序技术，发现细胞内RPAP2的缺失会导致TFIIF和Pol II在基因启动子区的积累，引起细胞内整体基因表达水平的上调，且该功能不依赖于RPAP2的磷酸酶活性。

由此研究人员提出，RPAP2是一个转录负调控因子，在基因转录起始前，通过阻碍TFIIF与Pol II的相互作用，抑制Pol II组装形成PIC，进而抑制基因转录的起始（图1）。

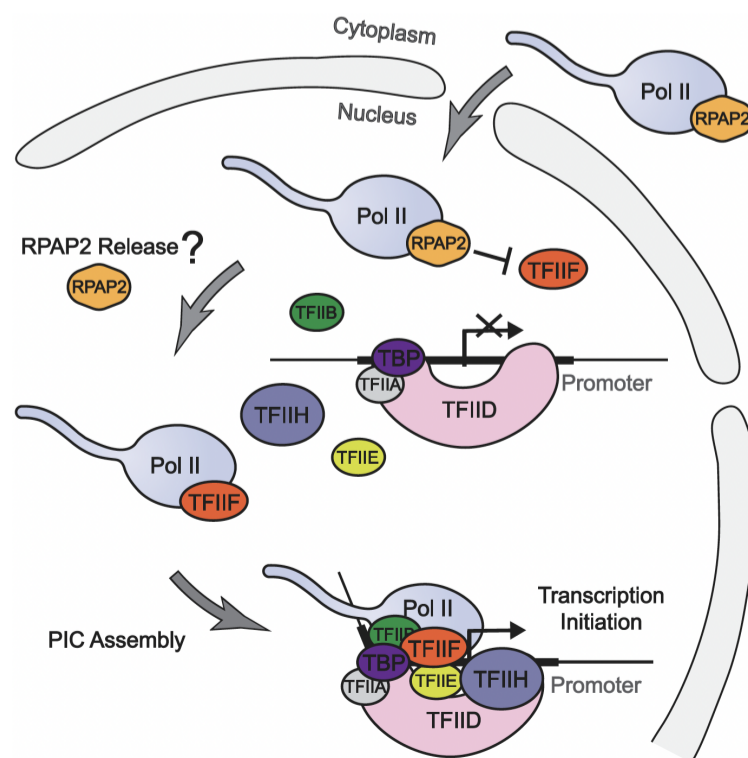


图1. RPAP2作为转录起始检查点负调控转录起始的工作模型

这项工作提出了一个全新的转录起始检查点，揭示RPAP2作为“看门人”调控基因转录的起始，为基因转录负调控机制的研究提供了新思路。

据悉，复旦大学生物医学研究院博士生王鑫鑫、博士生戚轶伦、博士生王振宁、博士生宋爱霞和复旦大学附属肿瘤医院博士后王丽为本文共同第一作者。复旦大学生命科学学院青年研究员陈曦子、复旦大学附属肿瘤医院徐彦辉研究员和复旦大学生物医学研究院青年研究员陈飞为本文的共同通讯作者。

原文链接: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110732>

友情链接

复旦常用站点



复旦院系链接



其他高校链接



Copyright©2022复旦大学生物医学研究院版权所有
地址：上海市徐汇区医学院路138号科研二号楼

邮编：200032
电话：021-54237325

邮箱：biomed-nl@fudan.edu.cn

