

复旦上医徐彦辉团队揭示完整转录起始超级复合物结构与功能

2021年05月08日

作者：吴苡婷

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，决定着细胞的命运，影响众多生理病理过程。以RNA聚合酶II（Pol II）为核心的转录前起始复合物识别几乎所有编码基因和大部分非编码基因的启动子区，响应各种转录调控信号，起始基因转录。在今年4月初，复旦大学生物医学研究院/附属肿瘤医院徐彦辉团队在Science杂志报道了包含TFIID的转录前起始复合物结构揭示了启动子识别及PIC装配的动态过程，该工作一经发表就得到了国内外广大同行的高度认可。

在上世纪90年代，科学家们发现一个功能非常重要的转录共激活因子，命名为中介体（Mediator）。Mediator由26个蛋白所组成，分子量1.5兆道尔顿（MDa）。由于人体中绝大多数活跃基因都需要Mediator才能够实现高表达。因此，对Mediator及PIC-Mediator复合物的研究是转录领域的核心。

5月6日，《科学》杂志在线发表了徐彦辉课题组题为“人源中介体复合物及其结合转录前起始复合物的结构研究”的研究长文，报道了首个结构与功能完整的PIC-Mediator复合物。结构分析揭示了PIC-Mediator的动态组装过程以及Mediator调控Pol II CTD磷酸化的分子机制。该项工作与徐彦辉团队近期关于PIC的研究相呼应，较为全面地回答了转录起始过程的若干重要科学问题，是国内分子生物学领域的又一重大突破性成果。

该项工作首先报道了人源Mediator复合物近原子分辨率的冷冻电镜结构，首次把26个Mediator亚基进行完全定位和建模，为后续结构功能研究奠定了坚实基础。研究发现Mediator的Tail模块可呈现延展构象（Extended）和弯折构象（Bent），两个构象的Mediator被分别命名为MED-E和MED-B。其中，MED-E与以往报道的结构相似，而MED-B构象是首次发现，表明Mediator本身的动态性。

TFIID赋予了PIC-Mediator结构和功能的完整性。在PIC-Mediator整体结构中，Mediator和TFIID分别位于TFIIH的上下两面，两者共同结合并稳定TFIIH，使TFIIH中CDK7激酶和XPB移位酶在PIC-Mediator中正确定位并发挥活性。其中XPB推动启动子DNA进入Pol II催化中心开始转录，而CDK7磷酸化Pol II的CTD允许Pol II聚合酶离开启动子区进入转录延伸，二者的活性是转录起始所必须的。TFIID还赋予了PIC-Mediator组装的高度动态性。通过两种代表结构进行比对，可看出


PIC-Mediator各个部分都不同程度的发生了模块重排，使其更好地适应高度动态的转录起始过程。上述发现在基于TBP的PIC-Mediator系统中并未被报道，说明TFIID在转录起始超级复合物PIC-Mediator的组装和发挥功能中的关键作用。

该项工作提供了具有生理相关性和功能完整性的PIC-Mediator复合物结构，揭示了完整PIC-Mediator复合物的动态组装过程，提出了Mediator调控Pol II CTD磷酸化可能的分子机制。结构及其所提示的功能关联性对后续转录机制研究具有重要的指导意义，将分子生物学领域相关研究推到了一个新的高度。

复旦大学附属肿瘤医院助理研究员陈曦子（复旦大学生物医学研究院2019届博士毕业生）、阴晓彤（复旦大学生命科学院2018届博士毕业生），复旦大学生物医学研究院2016级博士生李佳蓓、2016级博士生武子涵、2017级博士生戚轶伦、2017级博士生王鑫鑫为本文共同第一作者，徐彦辉为通讯作者。

编辑：liuchun 审核：liuchun

证件信息：沪ICP备10219502号 (<https://beian.miit.gov.cn>)

 沪公网安备 31010102006630号 (<http://www.beian.gov.cn/portal/registerSystemInfo?recordcode=31010102006630>)

中国互联网举报中心 (<https://www.12377.cn/>)

Copyright © 2009-2022

上海科技报社版权所有

上海科荧多媒体发展有限公司技术支持



([//bszs.conac.cn/sitename?method=show&id=5480BDAB3ADF3E3BE053012819ACCD59](http://bszs.conac.cn/sitename?method=show&id=5480BDAB3ADF3E3BE053012819ACCD59))