全新转录调控复合物可抑制转录

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/11920.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

全新转录调控复合物可抑制转录。

基因表达的精密调控，对生命体的形成、发育及各种生物学功能的维持至关重要；基因表达的紊乱与各种疾病的发生息息相关。尽管过去研究人员围绕基因的转录调控机制已有相对清晰的认识，但是对RNA聚合酶II（Pol II）
的C端结构域（CTD）的动态调控，特别是转录抑制机制仍然知之甚少。

11月27日，《科学》杂志以长文形式发表了复旦大学附属肿瘤医院/生物医学研究院徐彦辉团队与陈飞团队的研究成果。该研究发现了一个全新的转录调控复合物 INTAC，并解析了INTAC的高分辨冷冻电镜结构，揭示了INTAC作为一个双功能酶同时具备RNA剪切和去磷酸化活性，可去除Pol II的多个CTD磷酸化位点发挥转录抑制功能。该项研究首次发现PP2A这一重要的磷酸酶可直接调控转录，突破了以往的相关认知，拓展了磷酸酶与转录调控这两个重要研究领域的研究范畴。上述工作也是徐彦辉课题组继2020年初在《科学》上发表研究长文揭示人源BAF复合物的染色质重塑机制之后，在转录调控相关结构功能研究中取得的又一项重大成果。

作为非经典的调控亚基，Integrator复合物能够通过结合Pol II剪切多种RNA并调控转录。研究团队在开展Integrator结构研究过程中，发现Integrator和PP2A核心酶（PP2A-AC）有较强的相互作用。通过系统生化和结构研究，验证了二者形成稳定的功能复合物，并将其命名为INTAC。

PP2A是人体中最重要的蛋白质磷酸酶之一，在某些组织中其含量甚至达到总蛋白量的1%。在细胞内调控多种生命过程并参与多种疾病的发生，但以往没有PP2A直接参与转录调控的报道。研究团队解析了INTAC的高分辨结构，发现核酸酶和磷酸酶这两个催化模块分布在核心的骨架模块两侧。进一步的生化研究发现，INTAC中的PP2A-AC去除Pol II
CTD磷酸化并抑制转录活性。其中Integrator招募Pol II，使PP2A-AC发挥去磷酸化活性。INTAC的磷酸酶与核酸酶的活性分别调控转录的不同过程，即核酸酶活性主要调控基因的启动子近端终止，而去磷酸化酶活性则能够同时抑制暂停Pol II的释放和转录延伸。

研究团队表示，该研究作明确了PP2A直接调控基因转录，不仅拓展了转录调控和PP2A相关领域的研究边界，还对靶向PP2A的药物开发提出了重要的指导。此外，以往基于PP2A的靶向药物开发都只关注其参与信号转导调控的作用，后续的靶向药物开发就需要从该研究中获得启示考虑到其直接调控转录的功能。（来源：中国科学报黄辛 卜叶）

相关论文信息：https://doi.org/10.1126/science.abb5872

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。
作者：徐彦辉等 来源：《科学》

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发