
三篇Science揭示相分离与基因转录存在密切关联

作者：writer 来源：本站

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/1291.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！

2018年7月31日讯，DNA结合转录因子(TF)是真核基因表达的典型调节因子。针对转录因子的早期研究揭示出它们的结构良好的DNA结合结构域(DNA binding domain, DBD)并鉴定出转录所需的功能上至关重要的激活结构域(activation domain, AD)。后来很明显的是，许多激活结构域包含着固有无序化的低复杂度序列结构域(low-complexity sequence domain, LCD)，但LCD如何激活转录仍然是不清楚的。尽管已知LCD的转录激活需要与结合伴侣(binding partner)选择性地相互作用，但直接测量体内的选择性LCD-LCD识别并揭示其作用机制一直充满着挑战。

传统的生物化学重建和遗传学研究已鉴定出很多在转录调控中起着至关重要的分子参与者。然而，弱的动态的蛋白-蛋白相互作用促进活细胞中的基因激活的机制一直是未知的。活细胞单分子成像取得的进展为研究体内转录开辟了新的前沿。在一项新的研究中，Shasha Chong等人使用合成Lac操纵子(Lac operator, LacO)阵列和内源性GGAA微卫星位点来研究活细胞内的诸如EWS/FLI1、TAF15和Sp1之类的转录因子中的LCD-LCD相互作用。

为了探测转录因子中的LCD在靶基因组位点上的动态行为，这些研究人员将CRISPR-Cas9基因组编辑、诱导突变、基因激活、细胞转化分析和包括荧光相关光谱、光漂白后荧光恢复技术、晶格光片照明显微镜、三维DNA荧光原位杂交和活细胞单粒子追踪在内的各种高分辨率成像方法组合在一起。活细胞单分子成像结果显示转录因子中的多个LCD之间存在的相互作用，从而在合成DNA阵列和内源性基因组位点上形成局部的高聚集中心(high-concentration hub)。

转录因子LCD高聚集中心让DNA结合保持稳定、招募RNA聚合酶II(RNA Pol II)并激活转录。高聚集中心中的LCD-LCD相互作用是高度动态的(几秒到几分钟)，对结合伴侣具有选择性，对己二醇破坏的敏感性具有较大的差别。这些发现表明在生理条件下，在转录因子和RNA Pol II复合物之间发生快速的、可逆的和选择性的多价LCD-LCD相互作用，从而激活转录。这些研究人员观察到在广泛的核内转录因子浓度下形成功能性的转录因子LCD高聚集中心。虽然他们检测到明显的液-液相分离和过度的LCD表达，但在没有可检测到的相分离的情况下，在内源性染色体位点上，在转录因子的生理水平下，就可观察到具有转录能力的转录因子LCD高聚集中心。此外，尤文氏肉瘤细胞中的诱导突变、基因表达和细胞转化测定揭示了LCD-LCD相互作用、反式激活能力和致癌潜力之间的功能关联性。

在活细胞中使用各种成像方法为体外研究提供了强有力的补充，并对LCD相互作用的性质及其在基因调控中的作用提供新的认识。这些研究人员提出反式激活结构域通过动态变化的多价的特异性的LCD-LCD相互作用形成局部的高聚集中心而发挥作用。转录因子之间发生的较弱的动态的瞬时接触似乎也可能在基因表达的致病性调节异常(即尤文氏肉瘤中的EWS/FLI1)中起作用，这提

示着LCD-LCD相互作用可能代表一类新的可行性药物靶标。虽然他们研究了转录因子中的一小部分LCD，但是发现的关于导致LCD-LCD相互作用的动态变化和机制的原理可能适用于其他种类的蛋白和在许多细胞类型中发生的生物分子相互作用。

超级增强子(super-enhancer, SE)是一类协同性地组装高度密集的转录装置(transcriptional apparatus, 也译作转录复合物)从而促进在细胞身份中起着突出作用的基因稳健表达的增强子。在另一项新的研究中，Benjamin R. Sabari等人证实超级增强子富集的转录辅激活因子BRD4和MED1在表现出液体状凝集物性质而且会被干扰凝集物的化学物破坏的超级增强子上形成核斑点(nuclear puncta)。

BRD4和MED1的固有无序区域(intrinsically disordered region, IDR)能够形成相分离的液滴，并且MED1-IDR液滴能够让转录装置区室化并且在核提取物中让转录装置聚集。这些结果支持这样的观点，即转录辅激活因子在超级增强子上形成相分离的凝集物，从而让转录装置区室化和聚集，这提示着转录辅激活因子IDR在这个过程中发挥作用，并提供对涉及控制关键的细胞身份基因的机制提供新的认识。在第三项新的研究中，Won-Ki Cho等人利用活细胞超分辨率和光片显微镜，研究了转录中介辅激活因子(Mediator coactivator)和RNA聚合酶II的结构和动态变化。转录中介辅激活因子和RNA聚合酶II各自在活的胚胎干细胞中形成小的瞬时的聚集物和较大的稳定的聚集物，这些聚集物可与染色质结合，具有相分离的聚集物的性质，并且对转录抑制剂是敏感的。他们提出在大的或聚集的增强子元件上由转录因子招募的较大的转录中介辅激活因子聚合物在体内的转录凝集物中与较大的RNA聚合酶II聚集物相互作用。

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](https://www.iikx.com)转发