何源等解析人源中介体复合物结合转录前起始复合物电镜结构

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/13534.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！

何源等解析人源中介体复合物结合转录前起始复合物电镜结构。
真核细胞转录的起始步骤是形成转录前起始复合物 （Pre-initiation complex, PIC），而转录前起始复合物主要由核糖核酸聚合酶II(Pol II)以及其他转录因子组成。然而，合成转录前起始复合物需要中介体复合物（Mediator）的介导。同时，中介体复合物可以激活转录因子IIH（TFIIH）中周期蛋白依赖性激酶7（CDK7）的磷酸化活性，磷酸化核糖核酸聚合酶II的末端羧基端结构域（CTD），以此来辅助聚合酶II在转录起始位点的定位。中介体复合物对几乎所有真核生物基因的转录都是必需的，但中介体复合物与转录前起始复合物结构复杂（共2.7MDa，包含56个亚基），柔性很强，对其进行结构解析一直是领域内的难题。

2021年3月11日，美国西北大学何源课题组在Science杂志上在线发表题为Structure of the human Mediator-bound transcription pre-initiation complex（人源中介体复合物结合转录前起始复合物的电镜结构）的研究论文。这项最新工作利用单颗粒冷冻电镜技术，解析了人源中介体复合物结合转录前起始复合物的近原子分辨率结构，不仅揭示了两个复合物之间复杂灵活的结合关系，而且清楚地解析了周期蛋白依赖性激酶7与聚合酶II羧基端结构域的结合，从而揭示了中介体复合物介导聚合酶II羧基端结构域磷酸化，以此辅助转录前起始复合物形成的机制。真核细胞转录起始是何源实验室的主要研究方向之一。

为提高复合体结构的分辨率，这项工作根据复合体内部的柔性和亚复合体组成，将整个复合体拆分成了七个模块（cPIC, cTFIIH, MedHead, MedTail, MedMiddleCAK,Med1与Med14C），并且单独对每个模块的数据进行了局部优化，从而显著提高了整体分辨率，同时成功地解析了许多以前难以被观察到的柔性区域。其中，中介体复合物由头部、中部与尾部三个部分组成。

由于分辨率的提高，这项工作还首次确定了转录前起始复合物中CDK激活激酶（CAK module, CDK7所在的亚复合体）中各个亚基的准确位置与朝向，并且在周期蛋白依赖性激酶7的活性中心观察到了核糖核酸聚合酶II末端羧基端结构域的存在。复合体的结构清晰地展示了几个重要模块间的相互结合区域，其中，中介体复合物稳定了CDK激活激酶与聚合酶II羧基端肽链的构象，从而促进了两者的结合与磷酸化的反应活性，对转录起始起到了重要的调控作用。可以看出，单颗粒冷冻电子显微镜技术的进步为高分辨率结构解析提供了可能，而这使得我们在分子层面上对大分子复合物的生物学功能有了更深刻的了解。（来源：科学网）

相关论文信息：DOI: 10.1126/science.abg3074

作者：何源等 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