组蛋白变体的染色质组装研究取得进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/14024.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！

5月26日，*Cell Reports*在线发表了中国科学院生物物理研究所研究员周政课题组与中科院物理研究所副研究员李伟课题组合作完成的研究论文*Recognition of the inherently unstable H2A nucleosome by Swc2 is a major determinant for unidirectional H2A.Z exchange*。研究发现，SWR1的重要亚基Swc2具备特异识别并感知底物H2A核小体的能力，进而揭示了SWR1催化H2A.Z替换H2A的过程中维持反应单向性的分子机理。

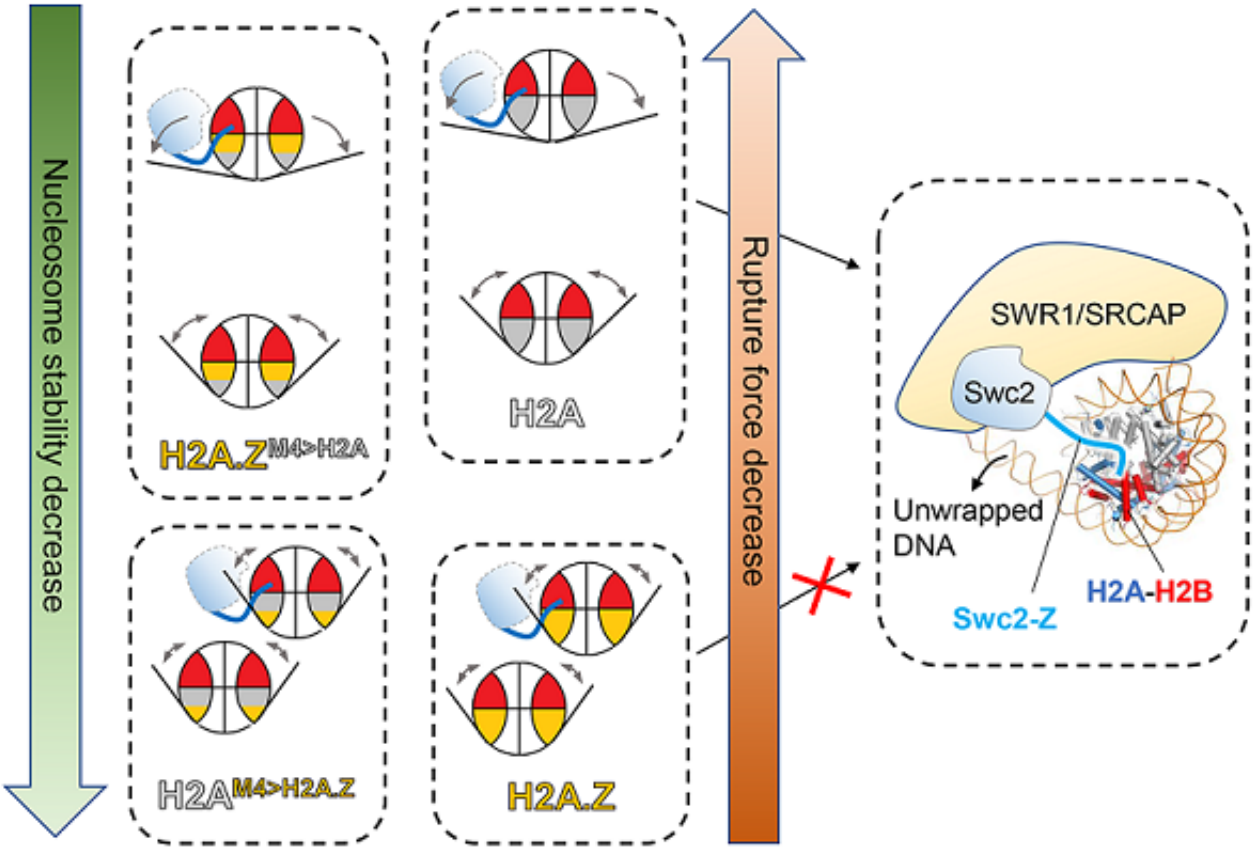
H2A.Z是组蛋白H2A的一类变体。酵母及哺乳动物细胞中的H2A.Z具有高度保守的序列，在基因转录、DNA复制、基因组稳定性维持等过程中发挥重要作用。H2A.Z通过精确定位于基因组的特定位点来改变染色质结构并实现其功能。SWR1/SRCAP催化的H2A.Z替换反应可以将H2A.Z核小体精准地定位到正确的染色质区域，又称“核小体编辑”。近年来，周政课题组围绕该课题开展了系统研究，先后探明SWR1/SRCAP介导H2A.Z进入核小体（*Nature Structural Molecular Biology*，2016），以及将H2A移出核小体（*PNAS*，2020）的过程；发现组蛋白伴侣介导H2A.Z进行染色质递送（*PLOS Biology*，2019）以及染色质移除（*Cell Research*，2014）的方式，从而初步阐明了SWR1/SRCAP与组蛋白形式的H2A.Z进行作用的分子机制。然而，仅有组蛋白形式的H2A.Z并不能激活SWR酶体进行H2A.Z替换，H2A.Z替换还需要H2A核小体这个关键的激活因子。SWR1/SRCAP如何区分底物与产物，以确保H2A.Z交换反应单向性的内在机制尚不清楚。

研究中，科研人员利用溶液核磁共振技术鉴定出酵母SWR1重要亚基Swc2的N端结构域（Swc2-Z）可特异识别底物H2A核小体，并发现Swc2-Z通过其高度保守的RXXR基序与核小体酸性口袋相互作用。研究人员利用单分子磁镊技术系统，探究了H2A核小体与H2A.Z核小体的去组装/组装动力学过程，以及Swc2对该过程的影响。研究发现，底物H2A核小体的结构稳定性显著低于H2A.Z核小体，同时Swc2-Z可以特异感知处于低稳定性的H2A核小体，并具备促进其去组装的能力。在此基础上，通过单分子磁镊、X射线晶体学、凝胶迁移及热稳定性测定等实验，研究证实位于H2A M4区域的三个H2A特有残基（G47、P49和I63）调控H2A核小体处于低稳定性水平，并在Swc2介导的H2A核小体去组装中发挥关键作用，将其替换为H2A.Z的对应残基后会破坏Swc2介导的H2A核小体去组装。体内与体外实验表明，Swc2-Z对于SWR1的催化活性，以及H2A.Z在转录起始位点的定位都具有重要作用。研究提示，在SWR1复合物催化H2A.Z交换反应起始状态，Swc2-Z识别并感知具有内在低稳定性的H2A核小体，从而确保H2A.Z交换反应单向进行（如图）。此

外，Swc2在高等真核细胞中的同源蛋白YL1能够发挥同样的功能，说明该机制在不同物种中具有保守性。该研究为阐明SWR酶体的功能及“核小体编辑”的机制奠定了基础。

周政与李伟为论文的共同通讯作者。周政课题组博士戴霖昌与李伟课题组博士肖雪为论文的共同第一作者。周政课题组助理研究员潘露和冯晓利参与研究。生物物理所研究员朱冰和张珠强为研究提供帮助。研究工作得到国家重点研发计划、国家自然科学基金、中科院战略性先导科技专项（B类）等的资助。

论文链接



Swc2识别稳定性低的H2A核小体，促进其开放并实现H2A.Z交换。箭头方向和大小分别表示核小体DNA的开放/关闭及其程度

研究团队单位：生物物理研究所

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