

中国科学家解析PBAF复合物结合核小体结构

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/18145.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！

中国科学家解析PBAF复合物结合核小体结构。BAF/PBAF复合物是人类染色质调控因子家族成员，它们的作用就像看门人，影响人类基因的最终表现。近年来，科学家发现该复合物的突变与超过20%的癌症及多种神经系统发育缺陷有关。

清华大学陈柱成教授团队采用冷冻电镜的先进方法，揭示出PBAF复合物的组装方式和其识别核小体的机制，为研究与人类疾病相关突变的致病机理提供了理论框架。

北京时间2022年4月27日晚23时，相关成果发表于《自然》杂志。

结构解析破题

染色质是真核生物遗传物质的载体，是DNA缠绕在组蛋白八聚体上形成核小体，经过高度压缩形成的致密结构。这一形式和结构一方面保证了基因组的稳定性，另一方面却阻碍遗传信息的复制，转录和DNA损伤修复等生命活动。

那么，染色体究竟什么时候保持沉稳、又在什么时候敞开心扉，还得靠真核细胞发展出的一系列调控机制。例如，染色质重塑这一调控机制发生的过程中，一些被称为重塑复合物的蛋白利用ATP的能量滑动、交换或解聚核小体，通过改变核小体和DNA的结合位置，从而实现对染色质的动态调控。

被命名为BAF和PBAF的复合物是属于哺乳动物的两种典型染色质重塑复合物，它们调控染色质结构和基因表达，广泛参与动物细胞的发育分化过程。作为基因的看门人，这两种复合物还被认为是治疗癌症等疾病的潜在药物靶点。

据科研人员介绍，早在1996年，这两种复合物就被鉴定出来。并且，得益于冷冻电镜技术的发展，其中一种BAF复合物的高分辨结构也出炉。然而，对于PBAF复合物的组装方式，识别核小体的机制，其与BAF复合物的差异等问题还是无人抵达的科学前沿。

长期致力于染色体重塑机制研究的科研团队相信，了解PBAF复合物的结构将帮助我们看清它的模样，这样才有助于理解它的工作过程。

三维结构出炉

为破解这些难题，首先要获得完整PBAF复合物进行研究。但该复合物是由12个亚基组成的分子

量超过1兆道尔顿的超大复合物，这给团队带来了第一个亟待解决的技术难点：怎么才能得到高质量的完整PBAF复合物？

陈柱成教授带领团队一起奋战在实验室，为解决问题不断寻找出路。历经了五年研究，他们在对蛋白表达体系、蛋白构件边界条件、纯化方式等方面做了一系列探索后，团队摸索出PBAF复合物的生物化学重组实验新方案，才终于获得了高质量的重组PBAF复合物。

随后，团队利用清华大学的冷冻电子显微镜，对复合物进行成像和三维重构。第二个难点出现了，如何才能搭建复合物的三维模型？

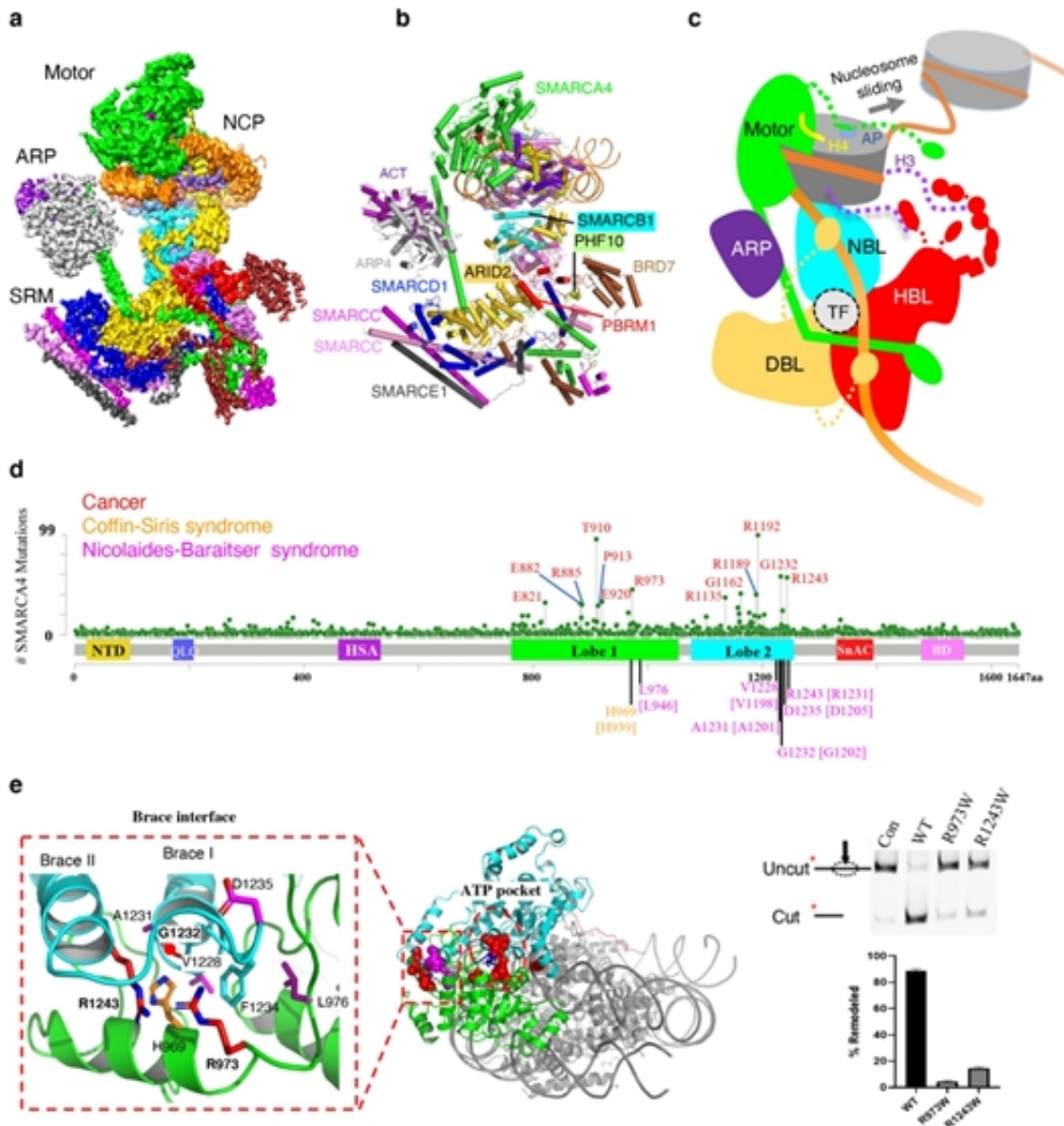
团队首先想到了氨基酸残基特征模糊识别算法。他们依据高分辨的电镜密度图，综合蛋白二级结构预测及氨基酸残基化学性质等信息，最终成功解析出了PBAF结合核小体的结构，揭示了PBAF复合物的组装方式。

三维结构显示，PBAF的12个亚基根据功能不同，可以分为3个模块，包括负责发挥催化活性的motor模块、具有调控功能的ARP模块以及发挥染色质靶向功能的SRM模块。

有趣的是，SRM模块由9个辅助亚基穿梭交织在一起形成三叶片状。研究团队还根据其主要生物学功能为这些叶片命名，包括核小体结合叶片（NBL）、组蛋白尾巴结合叶片（HBL）和DNA结合叶片（DBL）。

论文共同第一作者、清华大学博士生陈康净向《中国科学报》介绍，与BAF相比，PBAF拥有特殊的HBL，包含一些特异亚基。这相当于一个超级组蛋白识别亚模块。

研究人员认为，正是这个特别的结构域，使PBAF复合物在机体中能够更高效地感知染色质信号。



PBAF染色质重塑复合物结合核小体的结构和疾病相关突变。(a)PBAF-核小体复合物的冷冻电镜密度图。(b)PBAF-核小体复合物的结构模型。(c)PBAF复合物识别核小体，调控染色质结构的模型。(d)3703个癌症相关的 SMARCA4错义突变位点，以及多个神经系统发育缺陷相关的SMARCA2的错义突变位点分布（数据来自COSMIC，cBioPortal和已发表文献）。以SMARCA4序列为参考，标记高频突变位点；SMARCA2突变的对应氨基酸残基在[]里。(e)疾病相关的突变位点主要位于ATP pocket周围和Brace interface，局部放大图显示了高频突变位点在Brace-helix界面的分布，右图生化实验显示R973和R1243的突变大大降低了染色质重塑活性。（研究团队供图）

助力精准医疗

阐明PBAF复合物组装和染色质重塑机制后，团队开始思考下一步计划：怎样能让该项研究为人类疾病研究服务呢？

此前的研究中，由于BAF复合物的核心马达亚基处于非活性状态，难以为疾病的相关突变提供致病机理。

在围绕PBAF的研究中，研究人员发现PBAF复合物中的马达亚基处于活性状态。我们清晰地看到了大量与疾病相关的突变分布在两个关键的活性界面，并且这些位点的突变也会显著降低染色质重塑活性，表明了疾病发生可能和BAF/PBAF复合物功能的丧失有关。研究人员介绍。

此外，他们还首次揭示了马达亚基识别核小体的机制。

我们的发现为将来开展精准医疗提供了基础。论文共同第一作者、清华大学博士生袁俊杰告诉《中国科学报》，通过对PBAF复合物以及其活性亚基的研究，为开发靶向BAF/PBAF复合物的新型药物提供了结构基础。

业内专家认为，这项工作不仅阐明了PBAF复合物组装、核小体识别和染色质重塑机制，而且为理解BAF/PBAF相关突变的致病机理提供了理论基础。这一发现有利于在染色质水平理解染色质重塑机制，也会推动相关疾病靶向药物的研发。（来源：中国科学报 孙丹宁 甘晓）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41586-022-04658-5>

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：陈柱成等 来源：《自然》

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