
科学家揭示细胞更新转录调控新机制

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/29438.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！

科学家揭示细胞更新转录调控新机制。中国科学技术大学教授刘行、姚雪彪，研究员王志凯合作，发现了书签标识因子FOXA1在细胞有丝分裂期过程中DNA结合模式转变的磷酸化调控机制，以及FOXA1转录凝聚体的形成与功能发挥的分子基础。9月13日，相关研究成果在线发表于《细胞报告》。

细胞更新是生命的源泉，其质量控制是个体发育与生命健康的基础。细胞更新通过有丝分裂把父代的遗传信息精准传递给两个子细胞来完成。在此期间，细胞通过染色质高度凝集与动态区室化调控转录活性。但是，人们对转录因子如何在有丝分裂结束后迅速恢复转录和表达知之甚少。

FOXA1蛋白是一个重要的先锋转录因子，同时它也是一个在有丝分裂期结合在染色体上的书签标识因子。作为先锋转录因子，FOXA1在胚胎发育过程中率先激活转录沉默的异染色质，启动靶基因的表达，从而促进组织和器官的发育和分化。作为书签标识因子，尽管在细胞有丝分裂期过程中FOXA1失去了大量DNA序列依赖的特异性结合，它仍然能够以非特异性结合模式驻留在染色体上，并动态扫描染色体DNA，以确保有丝分裂完成后相关基因的转录得以迅速重启。然而，FOXA1从DNA序列依赖的特异性结合转变为非特异性结合的调控机制及其书签标识功能的分子机理是领域内尚未解决的重要科学问题。

研究人员首先通过时间分辨邻近交联质谱，发现FOXA1的第221位丝氨酸（S221）在细胞有丝分裂期的动态磷酸化特征，第221位丝氨酸磷酸化在有丝分裂退出时消失，提示FOXA1的第221位丝氨酸受有丝分裂激酶活性调控。生化实验与质谱分析揭示，FOXA1的第221位丝氨酸是Aurora B激酶底物。生物大分子凝聚态实验提示，第221位丝氨酸磷酸化精准调控DNA依赖性FOXA1相分离能力。超高分辨率显微成像分析揭示了FOXA1蛋白磷酸化、DNA特异性结合、生物大分子凝聚体形成精准调控FOXA1转录的协同机制，为系统解析细胞更新质量控制提供了契机。

事实上，FOXA1转录活性异常会导致肿瘤（如前列腺癌）的发生与发展。中国人群的前列腺癌含有大量的FOXA1突变体。研究人员介绍，FOXA1转录活性的时空调节为FOXA1突变体介导的前列腺癌演进的有效干预提供靶向策略。（来源：中国科学报 王敏）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.114739>

作者：刘行等 来源：《细胞报告》

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