
新技术首次实现单碱基对精度的染色质结构解析

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/36555.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！

新技术首次实现单碱基对精度的染色质结构解析。每一个细胞核的方寸之间，长达近两米的DNA被精巧地折叠成复杂而有序的三维结构。这种被称为染色质的空间构象，是决定细胞身份和功能的关键：它精确调控着基因在何时、何地被打开或关闭。

在高等真核生物中，基因的表达常由分布在DNA链上、相距遥远的调控元件（如增强子、启动子）通过空间接触来共同决定。过去二十年来，科学家们借助染色质构象捕获（3C）和超分辨率显微镜等技术，逐步揭示了基因组的三维组织原则：即使线性距离上相隔千里的调控元件，在空间上也可能紧密相邻。

然而，现有技术存在分辨率瓶颈。常用于解析三维结构的方法，如Hi-C、Micro-C等，都无法捕捉200 bp以下的精细结构。这使得我们对基因调控元件的认识始终停留在可见而非看清的阶段——我们无法在如单个转录因子结合的精度上，理解蛋白复合物如何形成、调控元件如何相互作用，以及这些相互作用如何精确调控基因表达。


2025年11月5日，英国牛津大学李杭蓬和James O.J.

Davies团队在《细胞》（Cell）上发表文章Mapping chromatin structure at base-pair resolution unveils a unified model of cis-regulatory element interactions，报道开发的Micro Capture-C ultra (MCCu) 技术突破了这一极限。

该技术首次实现了单碱基对精度的染色质结构解析，并将三维基因组学、分子动力学模拟与超分辨率成像数据深度融合，揭示了染色质三维构象的深层组织逻辑，为研究基因功能与疾病机制提供了全新视角。

ARTICLE · Online now, November 05, 2025 · [Open Access](#)

Mapping chromatin structure at base-pair resolution unveils a unified model of *cis*-regulatory element interactions

[Hangpeng Li](#)¹ · [James L.T. Dalglish](#)^{1,2} · [George Lister](#)^{1,3} · [Maria Julia Maristany](#)^{4,5} · [Jan Huertas](#)^{5,6} · [Ana M. Dopico-Fernandez](#)¹ · [Joseph C. Hamley](#)¹ · [Nicholas Denny](#)¹ · [Gianna Bloye](#)¹ · [Weijiao Zhang](#)¹ · [Lance Hentges](#)^{1,2} · [Roman Doll](#)¹ · [Ye Wei](#)^{1,2} · [Michela Maresca](#)⁷ · [Emilia Dimitrova](#)³ · [Lior Pytowski](#)^{8,9} · [Edward A.J. Tunnacliffe](#)¹⁰ · [Mira Kassouf](#)¹⁰ · [Doug Higgs](#)^{10,11} · [Elzo de Wit](#)⁷ · [Robert J. Klose](#)³ · [Lothar Schermelleh](#)^{3,8} · [Rosana Collepardo-Guevara](#)^{4,5,6} · [Thomas A. Milne](#)¹ · [James O.J. Davies](#)^{1,10,12,13,14}  [Show less](#)

运用MCCu，团队以矩阵热力图的方式直观揭示了启动子和增强子内部，在核小体缺失区域中存在的复杂拓扑结构。研究发现，在这些区域内，不同转录因子结合基序之间存在着高度特异性的空间邻近模式。

例如，在小鼠胚胎干细胞的Sox2基因启动子区，研究人员观察到POU5F1 (OCT4) 结合位点与KLF家族因子结合位点之间存在强烈的相互作用信号，而该位点与下游的GATA基序则关联甚弱。这种复杂且微小 (< 400 bp) 的三维空间结构仅在基因活跃的细胞中出现，表明转录因子不仅负责识别DNA序列，更在塑造局部三维构象中发挥着关键作用。

研究还发现，活跃的启动子和增强子处的核小体缺失区域，如同天然边界，将染色质划分为100-1000 bp范围的纳米结构域。这些结构域在形态上类似于更高维度的拓扑关联结构域 (Topologically Associating Domains, TADs)，但精细程度提升了数百至上千倍。

Mediator complex曾被广泛认为是连接增强子与启动子的结构桥梁。为验证这一假说，团队利用dTAG快速降解系统，分别精确移除了Mediator complex的不同核心组分 (MED14、MED13和MED1)，并通过MCCu等技术观察其影响。结果显示：尽管MED14和MED13的降解显著影响基因转录，并破坏了启动子内部的局部结构，但对增强子-启动子的远程接触影响甚微。这表明Mediator complex的核心功能并非作为远程物理桥梁，而是在启动子局部，通过稳定转录前起始复合物 (PIC) 的组装来调控转录。

那么，是什么驱动了远程互作？通过降解关键转录因子SOX2与NANOG，团队发现了一个决定性规律：只有当转录因子离开导致核小体缺失区域塌陷 (即核小体重新占据该区域) 时，远程相互作用才会显著减弱或消失；若核小体缺失状态得以维持，远程接触则基本保留。这证明，核小体的缺失状态本身是驱动调控元件空间接近的核心因素。

为验证这一机制，团队采用化学特异性粗粒化分子动力学进行模拟。当输入实验测得的DNA序列、核小体位置和组蛋白修饰等参数后，计算模拟成功复现了实验中观察到的纳米结构域。

分析表明，组蛋白尾部赖氨酸的乙酰化通过中和正电荷，降低了染色质压缩度。而核小体的驱逐创造了长段柔性且带高负电荷的游离DNA，其强烈的静电自排斥削弱了侧翼核小体间的吸引力

，从而驱动染色质发生相分离并形成纳米域，进一步促进开放结构的形成。这些发现证实，染色质本身的生物物理属性是其纳米级结构组织的内在驱动力。

基于这些发现，团队提出了一个全新模型：线性基因组的折叠由核小体凝聚驱动，形成一个由内而外的层级结构：内部是高度压缩的核小体核心，外围是相对开放的乙酰化层，而最外层表面则聚集着被分离出来的核小体缺失区域，并由周围的乙酰化层稳定核小体蛋白与DNA的差异生物物理特性，驱动线性基因组通过自组装形成由组蛋白乙酰化调控的纳米结构域。核小体凝聚驱动的线性基因组折叠，使核小体缺失区域从高度压缩的核小体核心和乙酰化层中分离出来，并可能聚集于核小体凝聚体的表面。

这些位于表面区域的活性元件因此更易彼此接触，也更易被核质中的转录机器（如RNA polymerase II、Mediator complex）访问。它们的相互作用受固有物理属性和二维表面扩散的限制，呈现高度局部化和相对非特异性。与此同时，CTCF/Cohesin介导着类似TADs在更高维度上的三维基因组结构。

本研究通过开发MCCu这一革命性工具，不仅将三维基因组学推进至单碱基分辨率时代，更通过跨学科整合，揭示了核小体的生物物理属性在塑造基因组三维结构与功能中的根本性作用。值得一提的是，绝大多数疾病相关的遗传变异位于非编码区，其功能机制长期成谜。这项成果为未来精准解析这些变异位点的功能、确定其靶基因，并阐明相关致病机制，奠定了全新的理论基础与技术范式。（来源：科学网）

相关论文信息：[https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(25\)01178-X](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(25)01178-X)

作者：李杭蓬等 来源：《细胞》

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