
研究揭示增强子精准激活基因转录新机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/41577.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！

基因在何时、何地以及以何种强度表达，是生命活动正常运行的基础。增强子作为调控基因表达的重要DNA元件，通过染色质环化与远端启动子相互作用，从而激活目标基因转录。然而，增强子如何将调控信息精准传递至启动子，并招募RNA聚合酶II启动转录，一直是基因表达调控领域的重要科学问题。

此前，中国科学院生物物理研究所科研团队发现，增强子转录产生的增强子RNA（eRNA）与启动子产生的上游反义RNA（uaRNA）不仅能够直接发生RNA-RNA互作，还参与增强子—启动子之间的配对识别、染色质环化及基因激活过程，但这类非编码RNA如何真正促进转录激活，其分子机制尚不明晰。

近日，科研团队运用RIC-seq、HiChIP、CUTTag、活细胞超分辨成像等技术，揭示了RNA结合蛋白hnRNPK介导增强子—启动子互作并促进RNA聚合酶II定向募集的全新分子机制。

研究发现，hnRNPK广泛结合增强子和启动子区域产生的新生RNA，以RNA依赖的方式，在全基因组范围内促进增强子—启动子远距离染色质环化。hnRNPK缺失会导致大量增强子—启动子互作减弱与转录下调，这表明其是维持增强子—启动子通讯和基因激活的重要结构调控因子。

研究进一步表明，hnRNPK可发生液—液相分离，自组装形成具有“内部空腔”的新型凝聚体结构，并通过直接结合RNA聚合酶II核心亚基RPB3，将RNA聚合酶II包裹在凝聚体内部。同时，配对互作的eRNA与uaRNA可促进RNA聚合酶II在凝聚体中富集，并指导hnRNPK通过二聚化将RNA聚合酶II定向招募至启动子区域，实现高效转录激活。

基于上述发现，团队提出了“RNA指导RNA聚合酶II募集”的新模型。该模型表明，RNA不仅是遗传信息的载体，还可作为空间组织因子，通过驱动相分离凝聚体组装和RNA聚合酶II定向运输，实现增强子调控信息向启动子的精准传递，从而激活基因表达。

研究还揭示了该机制与人类遗传疾病的重要联系。团队通过构建携带Au-Kline综合征致病突变的小鼠模型发现，突变后的hnRNPK由正常液态凝聚体转变为异常凝胶样结构，导致增强子—启动子通讯受损、RNA聚合酶II募集效率下降以及大量发育相关基因表达异常，小鼠出现生长迟缓、颅面发育缺陷等典型疾病表型。实验结果表明，RNA指导的相分离凝聚体功能失调或是Au-Kline综合征等发育异常疾病的重要致病机制。

该研究突破了增强子主要依赖DNA结合转录因子和染色质结构蛋白发挥功能的传统认知，首次将RNA、RNA结合蛋白、三维染色质结构以及RNA聚合酶II募集整合为统一的调控体系，深化

了学界对基因表达调控机制的认识，也为发育异常及相关遗传疾病的机制研究和干预策略提供了新的理论依据。

相关研究成果发表在《自然-遗传学》（*Nature Genetics*）上。研究工作得到国家自然科学基金委员会、科学技术部、中国科学院等的支持。

[论文链接](#)

hnRNPK凝聚体促进增强子—启动子环化及Pol II招募

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