

清华团队首次成功解析染色质重塑机理

The Scientists in Tsinghua University Revealed the Mechanism of chromatin remodelling



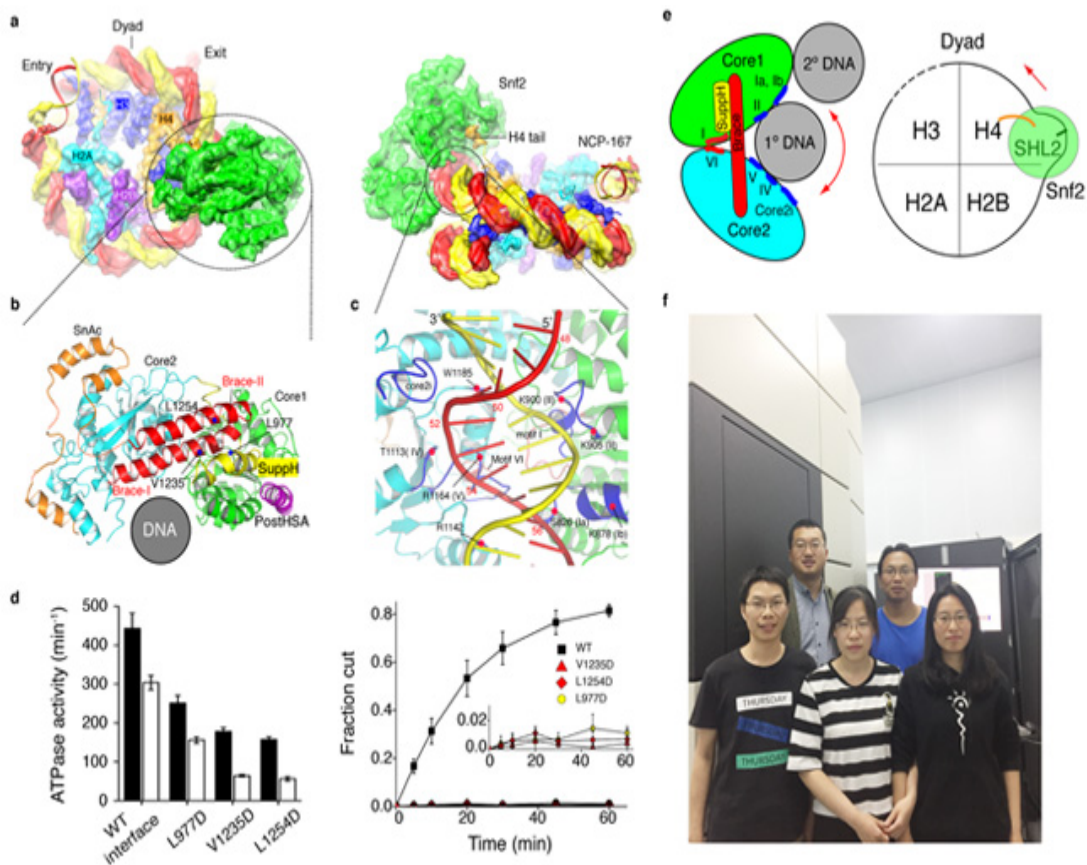
陈柱成教授

4月27日，清华大学生命科学学院陈柱成课题组和李雪明课题组合作在《自然》(Nature)杂志上发表题为《Snf2-核小体复合物结构揭示的染色质重塑机理》(Mechanism of chromatin remodeling revealed by the Snf2-nucleosome structure)的研究论文，阐述了 Snf2 蛋白与底物核小体的结合方式及染色质重塑发生的机理。

在真核生物细胞内，DNA 缠绕着组蛋白八聚体形成染色质的基本组成单位—核小体。染色质在包装、保护遗传物质方面发挥着关键作用。然而染色质形成同时对细胞内的一些生理过程，如 DNA 复制、转录、修复等产生了巨大的障碍。SWI/SNF 家族染色质重塑蛋白复合物通过利用 ATP 水解的能量调控染色质的结构，广泛参与调控干细胞分化、重编程、免疫应答、学习和记忆、癌症等不同的生物学过程。染色质重塑复合物从酵母到人都保守，但其发挥功能的分子机理尚不了解，是长期存在的染色质生物学领域的基本问题。

本研究通过冷冻电镜单颗粒技术，成功获得了 Snf2-核小体复合物分辨率为 4.69 埃的电镜结构 (图 a)。通过对比本实验室之前解出的 Snf2 蛋白的晶体结构和复合物的电镜结构发现，Snf2 蛋白结合核小体以后，两个主结构域(core1 and core2)之间发生了约 80° 的旋转。这个巨大的构象变化产生了一个由 SuppH 螺旋和 Brace 螺旋介导的相互作用的新界面，同时把结构要素 I 和 VI 拉到一起，这就揭示了核小体能够激发 Snf2 蛋白 ATP 酶活的机理(图 b)。与人们以前一直认为的 Snf2 是插到 DNA 与组蛋白之间发挥功能的模型不同，结果显示，Snf2 主要通过多个保守的解旋酶结构要素和核小体 DNA 的磷酸骨架结合，这也解释了染色质重塑复合物与 DNA 结合的序列非特异性，同时也揭示了一个普遍的染色质重塑蛋白与底物结合的机制 (图 c)。生物化学实验表明，Snf2 的这个构型是耦合 ATP 水解和染色质重塑的关键 (图 d)。研究同时指出，Snf2 蛋白打破局部的 DNA 与组蛋白的相互作用，使结合位点处的 DNA 发生形变。该研究推断，ATP 结合和水解，使得 Snf2 发生进一步结构改变，从而把这个 DNA 形变推送出去，这与文献中染色质重塑的“DNA 波”模型一致 (图 e)。这个研

究解析了第一个染色质重塑蛋白与底物核小体结合的高分辨率结构，首次揭示了染色质重塑的机理。



Snf2-核小体复合物结构及染色质重塑机理。(a) Snf2-核小体复合物电子显微镜结构的两个不同视角，虚线部分在 (b)、(c)放大再分析；(b) 激活状态的 Snf2 结构；(c) Snf2-DNA 相互作用；(d)基于结构的 Snf2 活性分析（左图，ATP 水解活性；右图，染色质重塑活性）；(e) Snf2 染色质重塑机理模型，双箭头（左图）表示 Snf2 的两个主结构域的相对运动方向，单箭头（右图）表示“DNA 波”传递方向；(f) 染色质重塑研究团队（前排左起：夏显，刘晓玉，李美静；后排：李雪明，陈柱成）。



Mechanism of chromatin remodelling revealed by the Snf2-nucleosome structure

Snf2-核小体复合物结构揭示的染色质重塑机理

清华大学 陈柱成

2017年4月27日

DOI: 10.1038/nature22036

Chromatin remodellers are helicase-like, ATP-dependent enzymes that alter chromatin structure and nucleosome positions to allow regulatory proteins access to DNA. Here we report the cryo-electron microscopy structure of chromatin remodeller Switch/sucrose non-fermentable (SWI2/SNF2) from *Saccharomyces cerevisiae* bound to the nucleosome. The structure shows that the two core domains of Snf2 are realigned upon nucleosome binding, suggesting activation of

the enzyme. The core domains contact each other through two induced Brace helices, which are crucial for coupling ATP hydrolysis to chromatin remodelling. Snf2 binds to the phosphate backbones of one DNA gyre of the nucleosome mainly through its helicase motifs within the major domain cleft, suggesting a conserved mechanism of substrate engagement across different remodellers. Snf2 contacts the second DNA gyre via a positively charged surface, providing a mechanism to anchor the remodeller at a fixed position of the nucleosome. Snf2 locally deforms nucleosomal DNA at the site of binding, priming the substrate for the remodelling reaction. Together, these findings provide mechanistic insights into chromatin remodelling.