

“生命信息”载体第二级密码揭开

健康报社 王 丹

“生命信息”载体第二级密码揭开

1953年4月25日,英国剑桥大学卡文迪许实验室的沃森和克里克在《自然》杂志上发表划时代的论文,向世界宣告他们发现了DNA双螺旋结构,揭开了遗传信息如何传递这一“生命之谜”,成为20世纪最伟大的科学发现之一。

61年后的2014年4月25日,中国科学院生物物理研究所研究人员在《科学》杂志上发表研究论文,解析了“生命信息”的载体——30纳米染色质的二级高级结构,而这一问题已困扰生命科学界近30年。

■首次发现染色质左手双螺旋高级结构

该论文作者之一、中科院生物物理研究所研究员李国红介绍,人的基因组含有大概30亿对碱基,如果把一个细胞中的碱基对集中到一根DNA“绳子”上,它的长度大概是2米、2米长的DNA要安放在直径只有几微米的细胞核里,必须以某种方式压缩起来。

根据目前科学界关于DNA、染色质和染色质组成的基本认识,上述过程是分4步完成的,每一步对应着一个结构:第一级结构是核小体,它是DNA双螺旋“绳子”缠绕在组蛋白上形成的;第二级结构是核小体进一步螺旋化成30纳米螺旋纤维,这6个核小体组成一圈,形成中空结构的管状螺旋纤维,即

30纳米染色质纤维;第三级结构是由螺旋纤维进一步螺旋化成直径为0.4微米的筒状体,也称为超螺旋体;第四级结构就是可以在光学显微镜下看到的染色体,它由超螺旋体进一步折叠盘绕而成。通过以上4步,DNA的长度被压缩了8400倍左右。

李国红坦言,目前对于30纳米染色质的研究还十分有限,对于它的精细结构组成也有很大争议。正如本研究论文评审人指出的“30纳米染色质结构是最基本的分子生物学问题之一,困扰了研究人员30余年。”

论文的另一作者、中科院生物物理研究所研究员朱平指出,这个问题的困难性主要来自两个方面:第一,细胞核内的染色质结构高度变化,要获得具有高度均一性的染色质样品非常困难;第二,30纳米染色质是一个典型的超大分子复合物,对其进行高分辨率研究缺乏系统性的、合适的研究方法。

长期从事冷冻电镜高分辨率三维结构研究的朱平和长期从事30纳米染色质及表观遗传调控研究的李国红发挥各自所长,进行了长期攻关。李国红研究组建立了一套染色质体外重建平台,获得了高度均一的30纳米染色质样品;朱平研究组利用冷冻电镜单颗粒三维重构方法,获得了由12个和24个核小体组成的30纳米染色质纤维的高分辨率三维重构结果。

两个研究组合作,在世界上首次解析了染色质超螺旋高级结构。他们的研究是首次明确了连接组蛋白H1在30纳米染色质纤维形成过程中的重要作用。

上述研究小组与长期从事X射线晶体学研究的许瑞明研究员研究组合作,发现了各个四聚核小体单元之间通过相互扭曲、折叠成为一个和DNA右手双螺旋类似的左手双螺旋染色质纤维高级结构。

该论文评审人评价该结果时说,该研究“在理解染色质如何装配这个问题上迈出了重要的一步”。

■照进“黑箱”的第一道光

对于此次成果的科学意义,研究人员从微观、宏观两个层面进行了阐述。

在微观层面,染色质精细结构的发现能够回答一个问题,即“基因组是如何准确折叠,又是如何运作的”。

研究人员表示,当前生命科学中一个重要的生物学问题就是,具有相同基因组的一个个体中,不同功能的各种细胞的命运是如何决定的。此前已有研究表明,生命体通过调控细胞核内染色质结构(特别是30纳米染色质高级结构)的动态变化,有选择性地进行基因的激活和沉默,从而控制细胞自我

维持或定向分化,决定细胞的组织特异性和细胞命运,进而形成复杂的组织、器官和个体。人们把这种现象称为表观遗传调控。

然而,由于30纳米染色质纤维本身的结构未被解析,染色质的高级结构变化就成为科学界的一个“黑箱”,以至于在众多文献中,研究者们常常把不能解释的一些事件,归咎为“该因子以某种方式改变了染色质的高级结构”。从这一角度说,此次精确解析出“生命信息载体”——30纳米染色质左手双螺旋高级结构,有望帮助人们成功回答染色质修饰(包括DNA甲基化和组蛋白修饰)、染色质变体组成等一系列表观遗传信息对30纳米染色质纤维结构的影响,从而进一步阐明细胞增殖、发育及分化过程中一些重要基因的表达差异及表观遗传学调控机理。

研究人员表示,从宏观层面而言,这一重大突破对相关学科发展起到引领作用,有望使我国在染色质三维结构领域处于国际领先地位。此外,研究染色质三维结构及其调控机制对于理解干细胞维持和自我更新与分化、个体的衰老和发育异常,如肿瘤、糖尿病、精神疾病及神经系统疾病等复杂疾病的发生发展等方面都起着关键性的作用。因此,这对于提升我国在干细胞和表观遗传学等领域的研究水平也有促进作用。

《健康报》第2版
2014年5月4日

1953年4月25日,英国剑桥大学卡文迪许实验室的沃森和克里克在《自然》杂志上发表划时代的论文,向世界宣告他们发现了DNA双螺旋结构,揭开了遗传信息如何传递这一“生命之谜”,成为20世纪最伟大的科学发现之一。

61年后的2014年4月25日,中国科学院生物物理研究所研究人员在《科学》杂志上发表研究论文,解析了“生命信息”的载体——30纳米染色质的二级高级结构,而这一问题已困扰生命科学界近30年。

首次发现染色质左手双螺旋高级结构

该论文作者之一、中科院生物物理研究所研究员李国红介绍,人的

基因组含有大概 30 亿对碱基，如果把一个细胞中的碱基对集中到一根 DNA “绳子”上，它的长度大概是 2 米。2 米长的 DNA 要安放在直径只有几微米的细胞核里，必须以某种方式凝缩起来。

根据目前科学界关于 DNA、染色质和染色体组成的基本认识，上述过程是分 4 步完成的，每一步对应着 1 个结构：第一级结构是核小体，它是 DNA 双螺旋“绳子”缠绕在组蛋白上形成的；第二级结构是核小体进一步螺旋化形成 30 纳米螺线管，这里 6 个核小体组成一圈，形成中空结构的管状螺旋体，即 30 纳米染色质纤维；第三级结构是由螺线管再进一步螺旋化成为直径为 0.4 微米的筒状体，也称为超螺旋体；第四级结构就是可以在光学显微镜下看到的染色体，它由超螺旋体进一步折叠盘绕而成。通过以上 4 步，DNA 的长度被凝缩了 8400 倍左右。

李国红坦言，目前对于 30 纳米染色质的研究还十分有限，对于它的精细结构组成也有很大争议。正如本研究论文评审人指出的“30 纳米染色质结构是最基本的分子生物学问题之一，困扰了研究人员 30 余年。”

论文的另一作者，中科院生物物理研究所研究员朱平指出，这个问题的困难性主要来自两个方面：第一，细胞核内的染色质结构高度变化，要获得具有高度均一性的染色质样品非常困难；第二，30 纳米染色质是一个典型的超大分子复合体，对其进行高分辨率研究，缺乏系统性的、合适的研究手段。

长期从事冷冻电镜高分辨率三维结构研究的朱平和长期从事 30 纳米染色质及表观遗传调控研究的李国红发挥各自特长，进行了长期攻关。李国红研究组建立了一套染色质体外重建平台，获得了高度均一的 30 纳米染色质样品；朱平研究组利用冷冻电镜单颗粒三维重构方法，获得了由 12 个和 24 个核小体组成的 30 纳米染色质纤维的高分辨率三维重构结果。

两个研究组合作，在世界上首次解析了染色质清晰高级结构图。他们的研究还首次明确了连接组蛋白 H1 在 30 纳米染色质纤维形成过程中的重要作用。

上述研究小组与长期从事 X 射线晶体学研究的许瑞明研究员研究组合作，发现了各个四聚核小体单元之间通过相互扭曲，折叠成为一个和 DNA 右手双螺旋类似的左手双螺旋染色质纤维高级结构。

该论文评审人评价该结果时说，该研究“在理解染色质如何装配这个问题上迈出了重要的一步”。

照进“黑箱”的第一道光

对于此次成果的科学意义,研究人员从微观、宏观两个层面进行了阐述。

在微观层面,染色质精细结构的发现能够回答一个问题,即“基因组是如何准确折叠,又是如何运作的”。

研究人员表示,当前生命科学研究中一个重要的生物学问题就是,具有相同基因组的同一个体中,不同功能的各种细胞的命运是如何决定的。此前已有研究表明,生命体通过调控细胞核内染色质结构(特别是30纳米染色质高级结构)的动态变化,有选择性地对基因进行激活和沉默,从而控制细胞自我维持或定向分化,决定细胞的组织特异性和细胞命运,进而形成复杂的组织、器官和个体。人们把这种现象称为表观遗传调控。

然而,由于30纳米染色质纤维本身的结构未被解析,染色质的高级结构变化就成为科学界的一个“黑箱”,以至于在众多文献中,研究者们常常把不能解释的一些事件,归咎为“该因子以某种方式改变了染色质的高级结构”。从这一角度说,此次精确解析出“生命信息载体”——30纳米染色质左手双螺旋高级结构,有望帮助人类成功回答染色质修饰(包括DNA甲基化和组蛋白修饰)、染色质变体组成等一系列表观遗传信息对30纳米染色质纤维的结构影响,从而进一步阐明细胞增殖、发育及分化过程中一些重要基因的表达差异及表观遗传学调控机理。

研究人员表示,从宏观层面而言,这一重大突破对相关学科发展起到引领作用,有望使我国在染色质三维结构领域处于国际领先地位。此外,研究染色质三维结构及其调控机制对于理解干细胞维持和自我更新与分化,个体的衰老和发育异常,如肿瘤、糖尿病、精神疾病及神经系统疾病等复杂疾病的发生发展等方面都起着关键性的作用,因此,这对于提升我国在干细胞和表观遗传学等领域的研究水平也有促进作用。