

新聞稿

即時發放

2024年3月7日

港大生物學家揭開表觀遺傳的「神秘面紗」



圖一、港大生物學家解密表觀遺傳機制。港大研究團隊主要成員包括：(左起) 翟元樑教授及博士生高源。

由香港大學（港大）生物科學學院翟元樑教授率領的研究團隊，近日夥同北京大學高寧教授、李晴教授以及康奈爾大學戴碧瓏教授合作研究染色質複製機制，揭示了複製機器如何同時複製DNA和表觀遺傳信息兩種密碼，從而準確傳遞父代基因特徵到子代細胞。這項研究成果對開發針對癌症和其他表觀遺傳性疾病的治療具有重要的意義，並已於《自然》期刊上發表。

研究背景

我們的人體由數百種不同類型的細胞構成，而遺傳信息則儲存在DNA中，有如一個發展藍圖，為細胞發揮功能和發育成身體各部分發出指令。然而，在基因轉錄的過程中，並非每個DNA的部分都保持活躍。儘管我們體內的每種細胞類型都含有相同的DNA，但每個細胞中只有特定的DNA區域具有轉錄活性，因而造成不同的細胞功能。例如，同卵雙胞胎的基因組幾乎擁有完全相同的遺傳物質；雖然他們擁有相同的DNA序列，但其身體特徵、行為和疾病易感性都有所差異，而表觀遺傳學在解釋這些差異之處發揮着至關重要的作用。表觀遺傳學通過某些機制控制基因的表達或細胞表現型的變化，它就像一組分子開關，可以在不改變DNA序列的情況下打開或關閉基因。

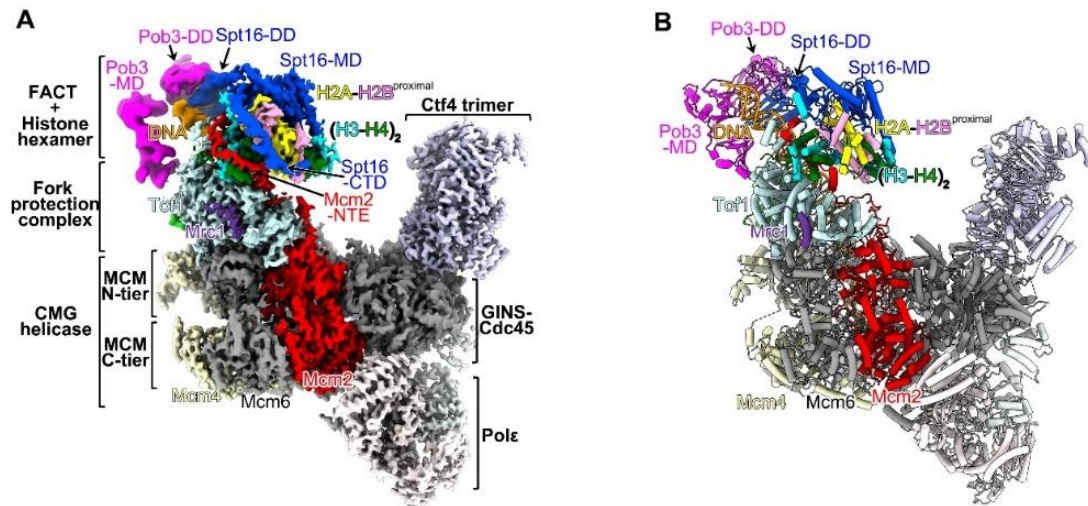
在DNA複製過程中，攜帶表觀遺傳標籤（也稱為組蛋白修飾）的親代核小體都會在每個複製機器的前端被移除，從而允許DNA解旋並進行新鏈合成。為了保持表觀遺傳訊息的準確傳遞，被移除的親代組蛋白必須被回收並重新放回新生成的DNA鏈上相同的位置。隨後，這些表觀遺傳標籤會在細胞分裂的過程中傳遞給子代細胞。在這過程中如出現任何錯誤，都可能導致表觀遺傳圖譜、基因表達和細胞身份的變化，進而造成癌症和衰老等後果。

雖然DNA複製已經被廣泛研究，但我們對於表觀遺傳信息如何透過DNA複製機器（複製體）在分子層面上傳遞的機制仍然不清楚。這主要是因為我們對複製體在轉移攜帶表觀遺傳標籤的親本組蛋白時的詳細結構缺乏了解。

此外，染色體在複製過程中十分快速，涉及核小體的快速解聚和重新組裝，以支持高速率的DNA合成，因而令研究此過程造成挑戰。因此，我們必須更深入地了解這些過程的分子機制，以揭示表觀遺傳訊息如何在細胞分裂和複製過程中準確地傳遞。

研究過程

經過前期的深入研究，研究團隊在DNA複製機制方面取得了多項突破性發現，成功揭示多個複製複合物的結構和功能。而團隊在是次的研究中，成功抓拍到複製叉處親本組蛋白轉移的過程。他們從DNA複製早期的酵母細胞中大量純化了複製體複合物，然後使用冷凍電子顯微鏡進行了相關結構分析。初步分析揭示了複製體前端的分子伴侶FACT複合物與親本組蛋白互動的區域非常活躍。透過深入分析複製體前端的三維結構，研究團隊成功解析了一個穩定結合FACT-組蛋白超大複合物的冷凍電鏡結構（圖二）。值得注意的是，這個穩定結構只佔複製蛋白顆粒總數的一小部分（7%），這表明複製體轉移親本組蛋白的過程非常快速。

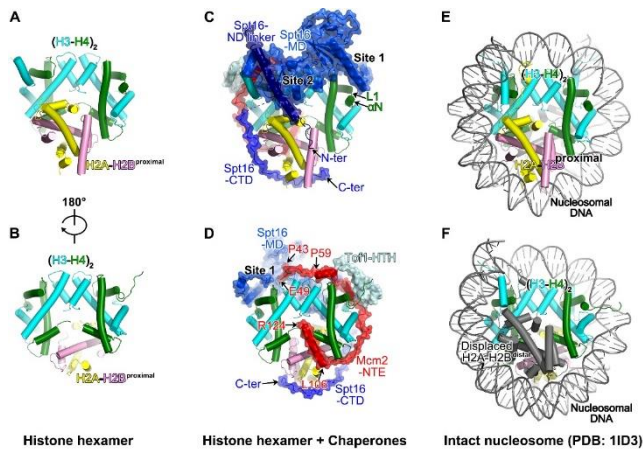


圖二、大型複製體複合物的冷凍電子顯微鏡結構 (A) 和原子模型 (B)。圖片修改自《自然》(2024) 相關文章。

在複製體-FACT-組蛋白的結構中，研究團隊觀察到FACT組分Spt16捕獲了已從親本核小體DNA上完全剝離的組蛋白。被解離的組蛋白形成一個六聚體，而同時參與DNA複製的另一個蛋白Mcm2則佔據了組蛋白上結合DNA的空位，並與參與複製的另一個蛋白Tof1進行交互作用，將組蛋白六聚體固定複製體前端。進一步的研究發現，干擾Mcm2和Tof1之間的相互結合，會顯著地抑制親代組蛋白被轉移到新生成的滯後鏈DNA上。這表明Mcm2先將組蛋白六聚體暫時定位在Tof1上，以便隨後準確地將親代組蛋白轉移到滯後鏈上。這些發現為通過複製體調節親代組蛋白回收的機制提供了重要的見解，從而確保表觀遺傳信息在細胞分裂週期中從父代到子代的傳遞。

「這個研究項目極具挑戰性。」港大生物科學學院翟元樑教授興奮地說。「它是在香港科技大學擔任研究助理教授期間就已經開始開展了的，我們團隊花了近八年的時間才圓滿完成。在一眾出色的研究員共同努力下，我們取得了矚目的成果。值得一提的是，從投稿到《自然》期刊以至研究論文被採納，我們僅用了不到四個月的時間。」

「我們運用冷凍電鏡首次清晰地展現DNA複製機器如何與FACT分子伴侶協同合作，在DNA複製過程中在複製叉處轉移親代組蛋白的過程。這些發現對於闡明表觀遺傳信息密碼如何完整無遺地保存並傳遞給後代至關重要。」翟元樑教授續道：「然而，這一過程仍充滿未知之處，因此我們必須繼續研究和探索。目前，我們正邁進一個全新的未知領域，而每一次的進展都會將表觀遺傳研究推進一大步。」



圖三、複製體結構中的組蛋白六聚體及其分子伴侶。(A-B) 親代組蛋白六聚體；(C-D) 親代組蛋白六聚體-份子伴侶複合物；(E-F) 完整和小體結構。圖片修改自《自然》(2024) 相關文章

有關本研究論文 <https://www.nature.com/articles/s41586-024-07152-2>

有關翟元樑博士的工作和研究團隊

<https://www.scifac.hku.hk/people/zhai-yuanliang> 或者 <https://zhai95.wixsite.com/mysite-1>

研究團隊由港大生物科學學院的翟元樑教授領導，成員包括北京大學高寧教授和李晴教授；康奈爾大學戴碧瑾教授；港大李祥教授、劉揚教授、周鈞達教授；香港科技大學黨尚宇教授。

論文其他作者包括：香港大學高源先生、餘大啟博士（之前在香港科技大學）、林劍威博士、李健先生、許志純博士；北京大學李寧寧博士、張煜婕女士、馮建勳博士；香港科技大學張盈怡博士。

傳媒如有查詢，請聯絡港大理學院外務主任杜之樺女士（電話：3917 4948；電郵：caseyto@hku.hk）/助理傳訊總監陳詩迪女士（電話：3917 5286；電子郵件：cindycst@hku.hk）。

圖片下載及說明文字：<https://www.scifac.hku.hk/press>

（本新聞稿的內容以英文版本為準。）