

# DNA 不打结的秘密

## 一个简单过程或能解释基因组形成机制

Leonid Mirny 在办公椅上转了一圈,抓起电脑的电源线,用手指绕出了一个甜甜圈大小的环。“这就是马达蛋白不断挤压成环的动态过程!”这位美国麻省理工学院生物物理学家兴奋地说。

但让 Mirny 兴奋的原因并不是将电脑配件收拾整齐,而是基因组的一个核心组织原则——约 2 米长的 DNA 是如何被压缩到人体的几乎每个细胞中,而没有像圣诞彩灯一样缠成一团乱麻的。

他认为 DNA 不断穿过环状的马达蛋白,从而形成了环。这一过程被称为环挤压,它有助于将 DNA 局部区域维系在一起,与基因组的其他部分分开,甚至还协助染色体形成一定的形状和结构。

过去几十年来,科学家也探讨相似的假说,但在基因组 3D 结构研究大发展的当代, Mirny 的模型,以及美国贝勒医学院遗传学家 Erez Lieberman Aiden 提出的一个类似模型,让这些假说在分子细节层面上升到新的高度。这些模型巧妙地解释了一些知名基因研究项目的数据,并因此备受关注。

然而,这些简单的解释仍然存在争议。尽管人们已明确基因组成环会调控基因表达,并且可能与细胞发育和癌症等疾病相关,但这些模型的预测已经超出了现有实验观测范围。

首先,成环的分子机制仍然是谜。如果主要的候选蛋白如同 Mirny 所预测的那样充当动力“马达”,那它就会以前所未见的速度消耗能量。“我的一个物理学家朋友告诉我,‘这就是你研究领域中的希格斯玻色子’。”Mirny 说,它能解释基因组生物学最深的奥秘之一,但可能需要多年时间才能获得验证。

尽管 Mirny 的模型与 Lieberman Aiden 的模型极为相似,但辨清谁才是正确的并不仅仅是个细节问题。英国牛津大学染色体研究者 Kim Nasmyth 说,如果 Mirny 正确,“那就是 DNA 酶学界一场彻底的革命”,究竟是什么驱动了环的形成“是目前基因组生物学领域最大的难题”。

### 基因成环

30 多年前,遗传学家就知道基因组可以形成环,使调控因子接近它们所控制的基因,但并不清楚这些环是如何形成的。

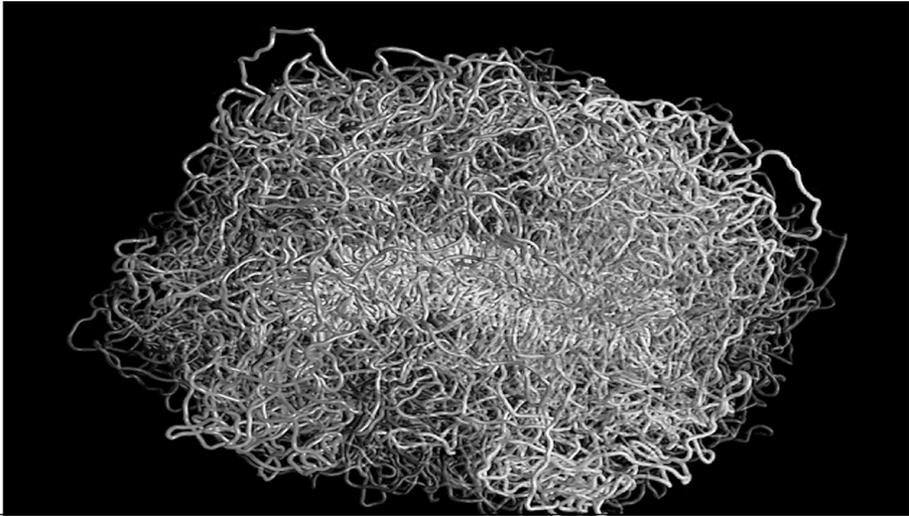
多年来,一些研究者分别提出了环挤压理论的不同版本。第一个是美国希望之城贝克曼研究所遗传学者 Arthur Riggs,在一篇被忽视的 1990 年论文中率先提出一个“DNA 成卷”的想法。但人们普遍认为首先提出该概念的是 Nasmyth。

按照 Nasmyth 的说法,2000 年的某一天,他在意大利阿尔卑斯山区登山后产生了这个想法。那时,他和同事刚刚发现环状的黏连蛋白,这种蛋白复合体的主要作用是在细胞分裂时帮助分离染色体拷贝。在摆弄自己的登山工具时,Nasmyth 突然意识到,染色体可能是主动穿过黏连蛋白或者相关的复杂凝缩蛋白的,就像绳子绕过登山扣一样。“这似乎解释了一切。”他说。

在一篇长达 73 页的综述中,Nasmyth 用几个段落描述了这个想法。“根本没人注意到它。”他说。就连美国西北大学生物物理学家 John Marko 也没有对此注意——正是在他十多年后建立了与 Nasmyth 文字论证相补充的

“问题是除此之外,我并不知道任何能解释这些环形成的其他方式。”

DNA 环能让细菌聚集在局部区域。图片来源:L. Mirny



### 数学模型。

大约 5 年后,Mirny 也加入了该行列。他希望能解释其长期合作者、麻省理工大学医学院生物学家 Job Dekker 编制的数据集。Dekker 一直在利用 Hi-C 技术寻找染色体不同位置间的物理相互作用。

Dekker 及合作者生成的 Hi-C 快照揭示出了明显呈不同区隔的环,其相互作用发生在 20 万~100 万碱基长的离散 DNA 片段间。

这些“拓扑关联结构域”(TAD)就像一列拥挤的火车上的车厢。人们能在同一节车厢中走动,接触其他乘客,但只有穿过车厢尽头的门才能与相邻车厢的乘客互动。人类基因组长达 30 亿核苷酸,但大多数相互作用发生在局部 TAD 区域内。

2015 年 8 月,Mirny 及其同事在 bioRxiv 预印本平台上发布了手稿,他们使用了一个宽泛的术语,将该模型描述为“环挤压因子”。但文章并没有回避对其具体身份的猜测:分裂期细胞成环过程的驱动力是黏连蛋白,此时的染色体呈松散状。此后,他们在另一篇文章中提出,在染色体紧密缠绕的细胞分裂期间,凝缩蛋白发挥了同样的作用。

其中,一个关键的线索是 CTCF 蛋白。人们已经知道,它在未凝集染色体的每个环的基部与黏连蛋白相互作用。Mirny 的模型假设 CTCF 是黏连蛋白的一个终止标志。如果黏连蛋白只在正形成环的每一侧都遇到 CTCF 时才停止挤压 DNA,蛋白就会自然结合在一起。

加州大学旧金山分校生物物理学家 Geoff Fudenberg 表示,提出黏连蛋白发挥了驱动力作用是“一个巨大的跨越”。“没有人曾在活细胞中,甚至体外观察到这些马达蛋白发挥这样的作用,但利用这一原理,数据所呈现出的所有不同特征都能得到统一。”他说。

### 多重发现

Lieberman Aiden 提到,他在 2015 年 3 月

的一个电话会议中首次产生了环挤压的想法。那时,他和前导师、博德研究所遗传学家 Eric Lander 已经发表了当时分辨率最高、最为详细的 Hi-C 人类基因组图谱。

在电话会议中,Lieberman Aiden 试图解释数据中一个奇怪现象。几乎所有固定环的 CTCF 结合点都有相同的方向。他意识到,作为挤压的终止标志,CTCF 具有固有的方向性。就像司机不必理会交叉路口与他们前进方向不同的停车标志,环挤压因子也会一直通过 CTCF 位点,除非终止标志朝向自己。

Lieberman Aiden 实验室通过系统敲除 CTCF 结合位点测试了这一模型,并重新绘制了 Hi-C 染色体图谱。得到的数据再一次与模型吻合。2015 年 7 月,团队提出了他们的论文,并在 3 个月后发现。

实际上,Mirny 在 bioRxiv 发布的文章用计算机模拟解释了 CTCF 的方向偏好。而这两种模型做出了同样的预测,这使得一些人猜测 Lieberman Aiden 的想法是不是来自 Mirny 的论文。但 Lieberman Aiden 坚称自己独立提出了他的模型。“我们在看到他们的手稿前就提交了文章。”他说。

不过,这两个模型间存在微小差别。Mirny 用来描述其模型的漫画显示,挤压过程由一个黏连蛋白的环完成,而 Lieberman Aiden 的模型中有两个呈手铐状连接的环。

英国伦敦大学学院细胞生物学家 Suzana Hadjur 称,在确定黏连蛋白在挤压过程中扮演的角色时,这一机制上的细微差别“绝对是基础性的”。

此外,Lieberman Aiden 和 Mirny 在黏连蛋白在环形成过程中的核心贡献上持有不同意见。Mirny 坚持该蛋白是成环的驱动力,而 Lieberman Aiden 反对这种观点,他猜测是其他因子在驱动黏连蛋白移动。

而许多研究者对此表示认同。荷兰伊拉斯姆斯大学医学中心分子生物物理学家 Claire Wyman 指出,目前,人们已知黏连蛋白仅仅在

结合和释放 DNA 的过程中消耗少量能量,因此,认为它能沿着染色体,按 Mirny 的模型所需的速度驱动成环有些牵强。

### 细菌日电

可能最接近于证实黏连蛋白发挥着马达作用的实验结果发表于今年 2 月。哈佛大学医学院细菌细胞生物学家 David Rudner 和同事制作了枯草芽孢杆菌的延时 Hi-C 图谱。该图谱显示,细菌中与黏连蛋白和凝缩蛋白等效的蛋白复合体 SMC 沿着染色体压缩,并以每分钟超过 5 万 DNA 碱基的速度成环。这一速度与研究者所估计的 Mirny 模型在人类细胞中发挥作用所需的速度相当。

虽然 Rudner 尚未证明 SMC 在这一过程中利用了能提供能量的三磷酸腺苷(ATP),但他表示自己已经很接近了;如果黏连蛋白在人类细胞中的工作方式与之不同,他会“大吃一惊”。

到目前为止,关于黏连蛋白究竟在细胞内做了什么(或者没做什么)的争论仍甚嚣尘上。许多研究者,包括加州大学伯克利分校细胞生物学家 Doug Koshland 坚持认为,需要对 Mirny 的看法抱有合理的怀疑。“我担心环挤压模型已经被写进了教科书,尽管现在还不是时候。”他说。

此外,Mirny 指出,尽管这似乎只是专家间的学术争论,但如果他的模型是正确的,将会对人们的生活产生影响。例如,在癌症中,黏连蛋白常常发生突变,CTCF 位点也会改变。人们也在一些人类发育障碍中发现了黏连蛋白缺陷。Mirny 表示,如果环挤压过程是这些疾病背后的原因,或许更深入地理解马达蛋白将有助于解决这些问题。

但他的主要兴趣仍在基础问题上。他只想了解为什么 DNA 是以现在的方式装配的。与此同时,尽管他的模型对黏连蛋白做了大量假设,但“问题是除此之外,我不知道任何能解释这些环的形成的其他方式。”Mirny 说。(张章编译)

### 科学线人

全球科技政策新闻与解析

## 法议会选举结果 让科学家备受鼓舞



法国总统马克龙

图片来源:Martin Bureau

近日,一大波新鲜面孔将“横扫”法国议会——其中包括著名法国数学家、2010 年菲尔茨奖获得者 Cédric Villani。据悉,法国国民议会选举第二轮投票最终统计结果近日揭晓,由总统马克龙领导的联合阵营在国民议会总计 577 个席位中获得 351 席。

在 5 月 7 日当选法国总统时,马克龙就宣布了利好科学和创新的政策方针,这一议会选举结果无疑让该国科研界欢欣鼓舞。

拥有 43% 的投票率,马克龙新成立的政党“共和国前进党”获得了议会选举“大满贯”。相比之下,法国传统右翼大党共和党仅获得 131 个议席,而此前执政的左翼传统大党社会党只获得 29 个议席。法国舆论认为,马克龙阵营掌握国民议会有利于新一届法国政府迅速推进改革,并推进其亲经济、亲创新、亲欧盟的政策。

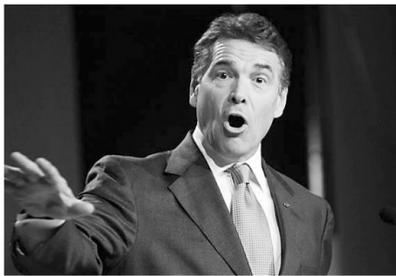
研究人员对这位 39 岁的总统和议会选举结果持积极态度。政府间气候变化专门委员会前副主席、法国气候学家 Jean Jouzel 表示,这些结果“有望让我们国家充满活力”。

马克龙还希望通过降低公司费用、简化官僚机构和让劳动法更灵活,从而创造更友好的创业环境。他表示,希望鼓励该国企业重视机器人、智能制造和绿色技术等,并宣布将投入 100 亿欧元国家资金支持相关初创企业。

马克龙在一次演讲中表示,他计划将科研、教育和企业创新置于这些计划的核心位置。他还宣布了一个斥资 500 亿欧元的刺激计划,以培训年轻人,以及促进农业、医疗卫生、交通运输和基础设施现代化。

不过,马克龙的改革也充满隐忧。据悉,此次选民放弃投票率也创造了 1958 年以来历次议会选举之最,弃投票超过一半。法国国家科学研究中心高级研究员马克·鲁邦在研究中指出,马克龙阵营的议员候选人群体结构高度集中于社会精英和商界人士,这在中长期范围内不利于社会阶层争议通过政治渠道发泄出来,因此主动建立社会各阶层共识的重要性不容忽视。(唐一尘)

## 美能源部长表示 二氧化碳并非气候变暖主因



Rick Perry

图片来源:Gage Skidmore

美国能源部(DOE)部长 Rick Perry 近日在出席国会山会议时表示,二氧化碳并非全球气候变化的主要驱动因素。这激起了有关气候变暖新一轮讨论。

在美国全国广播公司财经频道(CNBC)的“财经论坛”节目中,Perry 被问及他是否认为二氧化碳是地球和气温波动的主要原因。他说:“不是。”而且,他补充道“最可能的是”海水及环境为主要驱动因子。

“这不是针对气候是否变化的争论,而是人类是否影响了这一进程。是的,我们产生了影响。”Perry 说,“但问题是,我们要改变这一现状,政策需要何种变化。”

自从出任 DOE 部长以来,Perry 此次的言论是对该问题描述最为详尽的一次。而且,不久前 DOE 宣布正着手关停其国际气候办公室。此外,DOE 的科技办公室预算也被削减了 17%。该机构还计划砍掉化石能源办公室一半的研发经费。

之前,Perry 也曾质疑过二氧化碳与气候变暖之间的关联。早在 2015 年作为总统候选人时他就表示,“科学不能解决该问题。”而且,他曾在 2012 年参加共和党总统候选人预选,并在预选期间的一次辩论中呼吁取消能源部。

但在今年 1 月,Perry 在参议院听证会上表示,他相信气候正在变化,但补充道“某些部分是自然发生的,但也有些人是人为导致的”。他最初曾表示支持美国留在《巴黎协定》,但在特朗普政府退出《巴黎协定》后又调转方向。在 CNBC 节目中,这位部长又推翻之前的科学无谓论,表示创新有助于以积极的方式影响环境。(张章)

## 不晒也“美黑”

### 新化合物或可防御皮肤癌



新化合物有望让人们不晒也变健康色。

图片来源:kaliostro/Stockphoto

行日常处理 7 天后,老鼠皮肤开始变深。而且,这一过程是可逆的。在正常状态下,这些啮齿类动物的肤色在两周左右基本恢复。

Fisher 还表示,这种化合物没有明显的安全问题,但在用于人体前还需要进行更多严格的测试。

下一步,Fisher 和 Gray 利用不同的化学修饰制作了该化合物的若干新版本,以便能渗入

人体皮肤,并在手术剥离的皮肤碎片废物上进行试验。其中一种化合物能产生褐色的斑块,表明其能够到达皮肤中的黑色素细胞,并刺激产生黑色素。研究人员近日将相关成果发表于《细胞—通讯》。

Fisher 提到,与利用喷雾或其他免照射方法不同的是,在显微镜下,利用该化合物产生的褐色皮肤看起来十分自然。而前者主要依靠染

一种新化合物可以让人们不用日光浴也能有健康肤色。不过,该化合物尚未进行临床实验,只在小鼠和手术剥离的人体皮肤碎片上进行了试验。但医生希望有一天能借助它使人们远离有害的紫外线,从而战胜皮肤癌。

“假设没有安全性问题,使用该化合物无疑比暴露在紫外线中更好。”未参与该研究的美国新泽西州罗格斯癌症研究所行为科学家 Jerod Stapleton 说。Stapleton 致力于研究在室内进行“日光浴”。“我们在讨论的是,每年数百万年轻人可能不再需要使用日光浴床。这将是皮肤癌防御战的改变者。”他说。

这一进展的“灵感”源于一种有锈色皮毛的“红头”老鼠。这些啮齿类动物拥有一个名为 MC1R 的基因。该基因也能使人类出现红头发和白皮肤。正常运转的 MC1R 基因能编码一个位于皮肤细胞表面的名为黑色素细胞的接收器,后者能将信号转化为黑色素;这些色素能帮助皮肤细胞抵御紫外线。而“红头”老鼠体内的接收器却无法响应制造更多黑色素的信号,这也解释了红发人为何容易被晒伤,而非被晒黑。

波士顿麻省总医院皮肤科医生 David Fisher 认为自己能帮人们找到通过类似方式刺激黑色素生成从而变黑的方法。他和达纳—法伯癌症研究所化学家 Nathanael Gray 将靶点定位于盐诱导激酶(SIK),它就像黑色素工厂的主开关。

他们从化学品供应商那里购买了一种能抑制 SIK 的分子,并将该液态化合物涂抹在被刮掉皮毛的“红头”老鼠身上。Fishers 表示,在进