

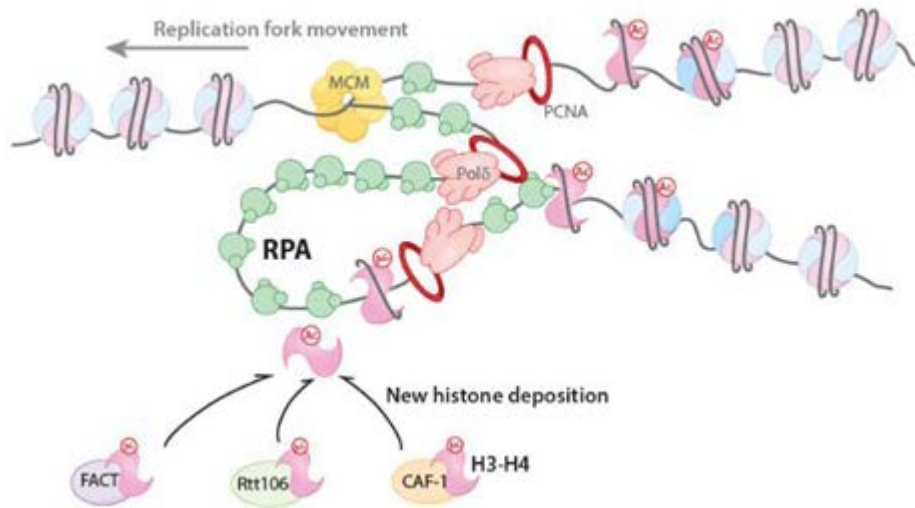
## Qing Li in Peking University Has Progress about the Mechanism in DNA Replication-Coupled Nucleosome Assemble

### 北大李晴研究组在DNA复制偶联的核小体组装机制方面获突破

[Science 系列] 北京大学生命科学学院、北京大学-清华大学生命科学联合中心研究员李晴研究组近日在 DNA 复制偶联的核小体组装的机制方面做出重要突破, 该工作发现单链 DNA 结合蛋白 RPA 通过结合组蛋白 H3-H4, 形成一个高效的平台递呈组蛋白到新合成子链起始核小体组装。这一发现揭示一条全新的 DNA 复制和核小体组装的偶联机制, 大大促进染色质复制领域的发展。该成果发表在 2017 年 1 月 27 号的《科学》(Science) 上(RPA binds histone H3-H4 and functions in DNA replication-coupled nucleosome assembly)。

染色质高度压缩的结构, 对于 DNA 复制是一种阻碍, 所以, 在 DNA 复制过程中, 为保证复制体顺利前行, 复制叉前面母链 DNA 上的核小体需要解组装, 复制叉后面两条新合成子链 DNA 则需要利用新合成组蛋白和从母链回收的旧组蛋白重新组装成核小体, 这个过程被称为 DNA 复制偶联的核小体组装, 是表观遗传信息传递的第一步。该过程的关键问题是如何将组蛋白 H3-H4 呈递到复制叉上, 从而将 DNA 复制和核小体组装紧密偶联确保基因组稳定和表观遗传信息的正确传承。

李晴研究组以酿酒酵母为模式物种, 发现 DNA 复制叉上的重要因子 RPA 在这个过程非常重要。在 DNA 复制过程中, 已知解旋酶 MCM 解开双链 DNA (dsDNA), 产生单链 DNA (ssDNA), RPA 迅速结合刚生成 ssDNA, 保护 ssDNA 避免损伤和产生二级结构, 保证 DNA 复制正常有序进行。研究组首先发现 RPA 能够直接结合组蛋白 H3-H4, 结合在 ssDNA 的 RPA 可以促进 H3-H4 和相邻的 dsDNA 结合, 这是核小体组装的起始步骤; 用一系列体内体外方法, 包括建立一个新的 ReIN-Map 方法, 定量分析了酵母体内全基因组水平新合成 DNA 上核小体的分布, 证明 RPA 在 DNA 复制偶联的核小体组装过程中作用非常重要。据此, 李晴研究组提出在 DNA 复制偶联的核小体组装过程中, RPA-ssDNA 复合物可以作为通用平台, 方便多条分子伴侣呈递组蛋白通路连接到复制叉, 从而促进子链 DNA 上核小体组装, 揭示了一条新的将 DNA 复制和核小体组装相偶联的机制。RPA 的这个新功能对这个领域来说是出乎意料的, 因为 RPA 是一个 ssDNA 结合蛋白, 而核小体只能在 dsDNA 上形成。



RPA Binds Histone H3-H4 and Functions in DNA Replication–Coupled Nucleosome Assembly

RPA 结合组蛋白 H3-H4 和其在 DNA 复制偶联的核小体组装中的功能

北京大学李晴

2017 年 1 月 27 号

DOI: 10.1126/science.aah4712

DNA replication-coupled nucleosome assembly is essential to maintain genome integrity and retain epigenetic information. Multiple involved histone chaperones have been identified, but how nucleosome assembly is coupled to DNA replication remains elusive. Here we show that replication protein A (RPA), an essential replisome component that binds single-stranded DNA, has a role in replication-coupled nucleosome assembly. RPA directly binds free H3-H4. Assays using a synthetic sequence that mimics freshly unwound single-stranded DNA at replication fork showed that RPA promotes DNA-(H3-H4) complex formation immediately adjacent to double-stranded DNA. Further, an RPA mutant defective in H3-H4 binding exhibited attenuated nucleosome assembly on nascent chromatin. Thus, we propose that RPA functions as a platform for targeting histone deposition to replication fork, through which RPA couples nucleosome assembly with ongoing DNA replication.