



染色质重塑的功能和机理研究进展

袁俊杰, 陈柱成*

清华大学生命科学学院, 清华-北大生命科学联合中心, 清华大学北京生物结构前沿中心, 清华大学蛋白质科学教育部重点实验室, 北京 100084

* 联系人, E-mail: zhucheng_chen@mail.tsinghua.edu.cn

2024-05-06 收稿, 2024-08-30 修回, 2024-09-26 接受, 2024-10-08 网络版发表

国家重点研发计划(2022YFA1302700, 2019YFA0508902)和国家自然科学基金(32130016, 31825016)资助

摘要 染色质重塑蛋白利用ATP的能量改变染色质中核小体的位置和组成, 促进组蛋白变体交换、核小体滑动、解聚、或弹出, 进而影响基因组DNA可及性. 染色质重塑对DNA复制、基因转录和DNA损伤修复等生命过程至关重要. 染色质重塑蛋白与一些调控蛋白共同组装形成复杂的分子机器, 应答不同的细胞信号, 广泛参与细胞分化、组织发育及免疫应答等过程. 染色质重塑复合物的功能失调与肿瘤、发育缺陷、神经退行性疾病等众多重大疾病的发生发展密切相关. 近年来, 有关染色质重塑的机理和作用研究突飞猛进. 文章综述了SWI/SNF、ISWI、INO80和CHD四个染色质重塑家族蛋白质复合物的组成和功能特点, 阐释了“DNA波”模型这一普适的染色质重塑机制, 并总结了染色质重塑活性的多重调控的研究进展, 进一步讨论了染色质重塑蛋白对启动子区核小体的调控机理. 这些研究对于理解基因表达调控, 以及相关疾病的发生发展具有重要意义.

关键词 染色质, 核小体, 染色质重塑, DNA波, 转录调控, 肿瘤

在人细胞中, DNA缠绕在组蛋白八聚体上形成核小体, 近2 m长的DNA经过层层压缩, 最终以染色质的形式存在于细胞核中. 作为染色质的基本组成单元, 核小体核心颗粒由约147 bp DNA缠绕组蛋白八聚体形成, 而组蛋白八聚体则由H2A、H2B、H3和H4各2个拷贝组成. 这一形式一方面有利于储存遗传信息, 维持基因组稳定性, 另一方面也使得生物体必须克服DNA和组蛋白之间的相互作用才能读取基因信息, 用于DNA复制、DNA损伤修复和转录等下游过程^[1,2]. 因此, 染色质结构的动态调控对生物体具有重要意义.

染色质结构的调控是一个复杂而精细的过程. 在生物体内, 这一过程主要由DNA甲基化^[3]、组蛋白化学修饰^[4]、非编码RNA^[5]和染色质重塑^[1]来介导. DNA甲基化和组蛋白修饰改变染色质的化学结构, 而染色质重塑改变染色质的物理结构. 染色质重塑复合物是一类ATP依赖的DNA滑移酶, 利用ATP结合和水解的能

量来滑移核小体或置换组蛋白变体, 从而改变染色质的结构.

不难理解, 染色质重塑改变染色质的开放程度, 对基因表达具有重要的调控作用, 而染色质复合物的失调与人类疾病紧密相关. 随着基因组测序的深入开展, 研究人员发现超过20%的癌症患者携带有编码染色质重塑蛋白的基因变异, 有部分癌症更是仅是由这些基因的突变引起, 这凸显了染色质重塑蛋白在肿瘤发生发展中的重要性^[6-8]. 另一方面, 多种肿瘤的生长依赖于染色质重塑蛋白^[9,10], 这提示了染色质重塑蛋白是肿瘤治疗的潜在药物靶点.

1 染色质重塑复合物的组成

真核生物体内的染色质重塑蛋白纷繁复杂, 有一些是以单体形式存在, 大部分则是以多个亚基组成的复合物形式存在. 从组成上分析, 它们都含有具有

引用格式: 袁俊杰, 陈柱成. 染色质重塑的功能和机理研究进展. 科学通报, 2024, 69: 4403–4414

Yuan J J, Chen Z C. Functions and mechanisms of chromatin remodelers (in Chinese). Chin Sci Bull, 2024, 69: 4403–4414, doi: 10.1360/TB-2024-0480

DNA 滑移活性的催化亚基, 属于 ATP 依赖的解旋酶超家族(SF2)^[11]. 它们的催化核心非常类似, 由两个保守的 RecA 结构域 (Lobe1 和 Lobe2) 组成. 不同的染色质重塑蛋白又含有一些独特的辅助结构域(图 1(a)). 根据这些特有辅助结构域, 染色质重塑蛋白包括 4 个主要家族: SWI/SNF (switching defective/sucrose nonfermenting) 家族、ISWI (imitation SWI) 家族、INO80 (inositol-requiring protein 80) 家族以及 CHD (chromodomain helicase DNA-binding) 家族^[12]. 此外还有一些非经典的染色质重塑蛋白, 如 ATRX^[13,14]、ALC1^[15,16] 等.

不同家族的染色质重塑复合物的生物化学活性不同, 从而具有不同的功能特征(图 1(b)): SWI/SNF 家族蛋白可以将核小体移走, 从而产生核小体缺失区(nucleosome-free region, NFR)^[17,18], 这在染色质开放和基因表达的激活中起着关键作用; ISWI 家族的蛋白可以促进核小体阵列规则排布, 有助于关闭基因启动子区域, 并在形成异染色质结构中发挥重要作用, 从而维持基因沉默状态^[19]; CHD 家族的蛋白同样具有促进形成核小体阵列规则排布的活性, 它们对于染色质结构的建立和维持具有不可或缺的作用^[20]; INO80 家族的蛋白主要负责 H2A-H2B 二聚体的组蛋白交换^[21], 这一过程对于染色质重塑和基因表达调控同样至关重要.

酵母 Swi2/Snf2 是第一个被发现的染色质重塑马达蛋白^[22,23]. 在细胞内, Swi2/Snf2 亚基为轴心, 结合多个辅助亚基, 组装形成一个复合物, 称 SWI/SNF 复合物(表 1). SWI/SNF 复合物在进化中高度保守, 包括酵母中的 SWI/SNF 和 RSC, 果蝇中的 BAP 和 PBAP, 以及哺乳动物中的 BAF、PBAF 和 IncBAF. Swi2/Snf2 蛋白在保守的 ATPase 结构域两侧具有 preHSA (pre Helicase/SANT-associated)、HSA、SnAc (Snf2 ATP Coupling) 以及 Bromo

等辅助结构域^[24-26](图 1(a)). 这些辅助结构域在复合物组装以及核小体识别方面具有重要作用. 在复合物中, 催化亚基起水解 ATP, 滑动核小体的马达作用, 其他辅助亚基发挥调控和靶向作用, 包括调节 ATPase 活性、识别核小体及组蛋白修饰、招募转录因子等.

ISWI 家族马达亚基的特点是在其 C 端有一个由 HAND、SANT 和 SLIDE 结构域共同组成的 HSS 区, 负责结合 DNA 和辅助亚基^[27](图 1(a)). ISWI 家族复合物通常是由催化亚基和 1~4 个辅助亚基组成. 酵母的 Isw1a 复合物是一个经典的 ISWI 复合物, 由马达亚基结合辅助亚基 Ioc3 形成(表 1). 人的 ISWI 复合物包括 ACF^[28]、RSF^[29]、NoRC^[30] 等, 它们均参与异染色质的组装. 以 Isw1a 复合物为代表, ISWI 家族复合物通常在促进高级染色质结构形成和调控基因转录等方面发挥功能.

INO80 家族的复合物同 SWI/SNF 家族一样, 也是由十几个亚基组成(表 1). 该家族的催化亚基最大的特点是在两个马达结构域之间有一段长插入序列(>300 氨基酸), 这为其他辅助亚基提供了结合平台. INO80 家族主要包括 INO80 复合物和 SWR1 复合物, 参与 DNA 损伤修复和基因转录调控^[31,32]. INO80 蛋白富集在启动子区附近的 +1 核小体, 既具有催化核小体阵列规则排布的活性^[33], 又具有催化 H2A-H2B 与 H2A.Z-H2B 变体交换的活性. 目前, INO80 复合物真正的底物仍有争议. 最新的研究表明, 相对于经典的核小体, INO80 复合物对亚核小体 hexasome 具有更高的染色质重塑活性^[34-36]. 不同于 INO80 以及其他的染色质重塑马达, SWR1 不具备滑移核小体的功能, 只能催化将核小体中的 H2A-H2B 二聚体置换成 H2A.Z-H2B 二聚体^[37].

CHD 家族蛋白与 ISWI 家族蛋白一样具有催化核小体规则排布的活性. CHD 家族的主要结构特征是 N 端含

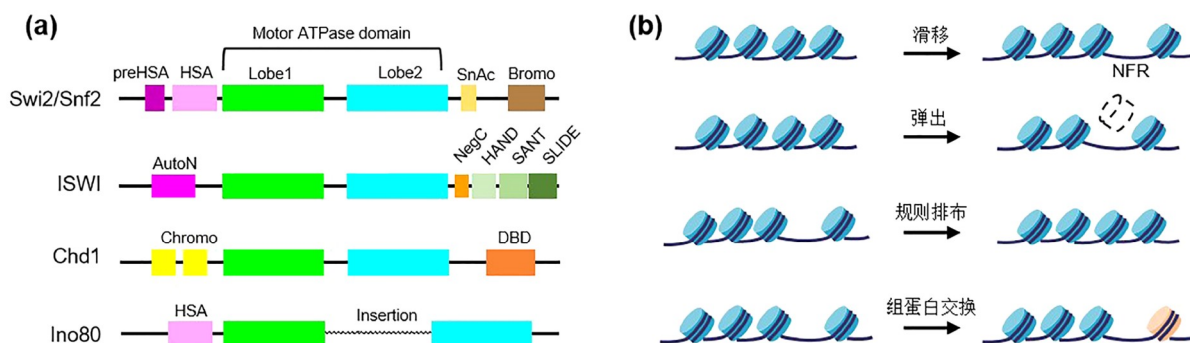


图 1 染色质重塑马达蛋白及染色质重塑活性. (a) 4 种主要的染色质重塑蛋白的结构域组成示意图. (b) 4 种常见的染色质重塑活性
Figure 1 Domain organization and functions of the chromatin remodeler motors. (a) Domain organization of Swi2/Snf2, ISWI, Chd1 and Ino80; (b) Common outcomes of chromatin remodeling

表 1 常见染色质重塑复合物的组成^{a)}

Table 1 Components of common chromatin remodeling complexes

SWI/SNF	RSC	BAF	PBAF	Isw1a	yINO80	ySWR1	hNuRD
Swi2/Snf2	Sth1	BRG1	BRG1	Isw1	Ino80	Swr1	CHD3/4
Arp7	Arp7	Actin	Actin	Ioc3	Actin	Actin	MBD
Arp9	Arp9	ACTL6	ACTL6		Arp4	Arp4	MTA
Rtt102	Rtt102	BCL7A	BCL7A		Rvb1/2	Rvb1/2	HDAC
Swi1	Rsc9	ARID1A	ARID2		Arp5	Arp6	RbAp46/48
Swi3	Rsc8	BAF155/170	BAF155/170		Arp8	Swc4	p66
Snf12	Rsc6	BAF60	BAF60		Ies2	Swc2	
Snf6	Htl1	BAF57	BAF57		Ies6	Swc6	
Snf5	Sfh1	BAF47	BAF47		Nhp10		
Swp82	Rsc7	DPF	PHF10				
Taf14	Rsc1/2		BAF180		Taf14	Yaf9	
	Rsc4				Ies1	Bdf1	
	Rsc58		BRD7		Ies3	Swc3	
	Rsc3				Ies4	Swc5	
	Rsc30				Ies5	Swc7	

a) yINO80, ySWR1为酵母中复合物; hNuRD为人源复合物

有两个串联的chromo 结构域^[38],可以识别甲基化的组蛋白(图1(a)). 大部分CHD家族蛋白在细胞内以单体形式存在, 另外一些可以结合其他辅助亚基形成复合物, 如Chd3结合去乙酰化酶HDAC亚基等形成具有双重酶活中心的NuRD复合物^[39,40](表1).

2 染色质重塑的“DNA波”机制

染色质重塑是调控染色质结构和基因表达的重要途径. 染色质重塑发生和调控机理是染色质和表观遗传领域里长期存在的未解之谜, 涉及到染色质重塑蛋白对核小体的识别和结合、染色质重塑复合物内部各亚基的相互作用和功能、组蛋白翻译后修饰和核小体稳定性等多个问题. 其中, 一个底层的基本问题是染色质重塑马达蛋白如何克服核小体内部大量的DNA和组蛋白之间的相互作用, 从而移动核小体的位置.

染色质重塑机理的关键是马达如何与核小体DNA相互作用. 为了回答这个基本问题, 有不同的模型被提出^[41]. 近年来, 研究者基于染色质重塑马达蛋白结合核小体的高分辨结构, 提出了染色质重塑发生的“DNA波”模型^[42,43](图2). 染色质重塑马达蛋白结合在核小体内部一个特殊的“战略位点”, 超螺旋2号位(SHL2). SHL2的DNA不仅有较强的可塑性^[44,45], 而且邻近的H4尾巴可以稳定马达对核小体的结合^[46,47]. 马达亚基的

两个核心叶片Lobe1-Lobe2围成一个“C”形结构, 咬合核小体的一股DNA螺旋, 并在结合位点引起DNA形变. 未结合ATP时, Lobe1和Lobe2处于打开的状态, 马达的作用在SHL2引起1 bp DNA凸起. 形变沿DNA链传递, 把DNA从离结合位点较近的一端抽入到核小体内部. 当ATP结合在Lobe1-Lobe2组成的ATPase酶催化口袋时, Lobe1和Lobe2由打开变成关闭构象. 这种构象的改变将先前储存的1 bp DNA凸起向外推出. ATP水解释放磷酸根后, 马达亚基处于ADP结合状态, 这时Lobe1和Lobe2重新打开, 从核小体入口拉进来1 bp DNA, 并把DNA形变储存在SHL2的位置. 随后, ADP被释放, 马达蛋白回到未结合ATP的状态, 准备进行下一个ATP结合-水解-释放的循环. 因此, 在一个染色质重塑周期中, ATP结合以及ATP水解都释放能量, 而且对DNA滑移产生不同的推动作用. 每一个ATP水解周期驱动核小体1 bp DNA移位.

简而言之, 染色质重塑蛋白的催化核心Lobe1和Lobe2结合核小体DNA, 并利用ATP的能量改变DNA-组蛋白的相互作用, 从而移动核小体, 实现染色质重塑. 因为DNA形变沿DNA链传递时, 就像水波沿湖面传递一样, 这个染色质重塑机理也称为“DNA波”机制. 马达蛋白与DNA的这一作用方式非常保守, 在Swi2/Snf2^[42]、ISWI^[48]、Chd1^[49]等马达蛋白结合核小体的

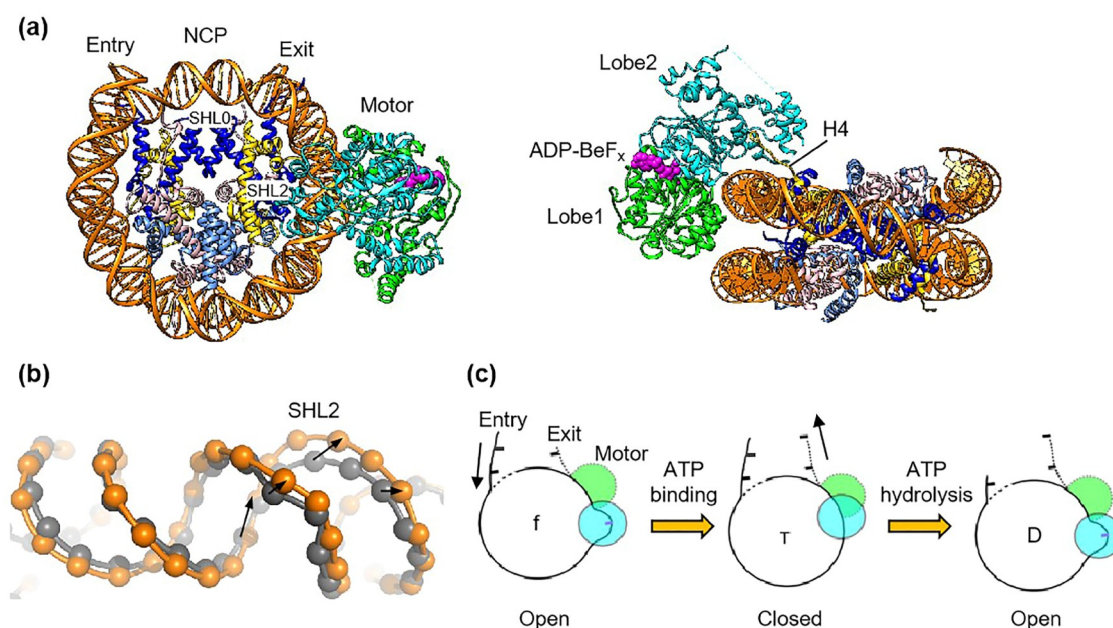


图2 染色质重塑底层的DNA滑移机理。(a) 染色质重塑马达在ADP-BeF_x状态下结合核小体的结构(PDB 5Z3U)。展示2个不同视角, DNA在核小体对称轴的位置定义为超螺旋0号位(SHL0)。(b) 叠对比马达在ADP状态(橙色, PDB 5Z30)和ADP-BeF_x状态(灰色)引起的DNA形变。只展示在SHL2附近的DNA结构。箭头显示DNA移动方向。(c) 一个染色质重塑周期中DNA形变和马达蛋白构象变化的示意图, 其中“f”表示处于未结合核苷酸的状态(free); “T”表示处于结合ATP的状态; “D”表示处于结合ADP的状态, 修改自文献[43]

Figure 2 “DNA-wave” model of chromatin remodeling. (a) Two views of the structure of chromatin remodeling motor bound to the nucleosome in the ADP-BeF_x state (PDB code 5Z3U), the central position at the dyad location is defined as the superhelical location 0 (SHL0). (b) Superimposition of DNA distortion induced by the motor in the ADP (orange, PDB code 5Z30) and ADP-BeF_x states (grey). Only the DNA structure around SHL2 is shown. Arrows indicate the direction of DNA translocation. (c) A schematic diagram of DNA distortion and conformational changes of motor proteins during a chromatin remodeling cycle. f, apo state; T, ATP-bound state; D, ADP-bound state; reproduced from Ref. [43]

结构中都发现类似的DNA形变, “DNA波”模型被认为是染色质重塑的普适性机制。

从化学能-机械能能量转换过程看, DNA的位移正好是1 bp, 在这一过程中, 尽管DNA的位置发生了变化, 但它与组蛋白的相互作用仍然得以保持, 只是DNA作用位点的编号发生改变。一般来说, 核小体沿DNA滑移是一个等能的过程。ATP水解释放的能量是推动DNA位移的关键动力, 这一能量用于克服滑移过程的一个高能过渡态, 即马达在开放构象下引起的局部DNA形变。核小体SHL2处的DNA可塑性强, 有利于稳定这个高能的过渡状态。这可能是DNA形变(“DNA波”)首先在SHL2发生的原因。

“DNA波”模型解释了核小体滑移方向的机制, 这是染色质重塑蛋白控制启动子开放或者关闭的理论基础。核小体上有两股DNA螺旋, 马达蛋白的结合位置决定了DNA的滑移方向。具体说来, 由于距离马达蛋白结合位置近的一端, 所需克服的DNA-组蛋白相互作用较少, 能量代价较低。因此, 在ATP水解的周期中, 马达蛋

白打开, 将DNA从这一端拉入; 即, 距离马达蛋白结合位置近的一端作为DNA入口, 另一端作为DNA出口。在染色质重塑的关键过渡状态, 马达的关闭把DNA形变推送出去。这时马达推着DNA形变从SHL2出发, 通过中央的SHL0, 朝核小体远端方向运动。马达与DNA的作用防止DNA形变往入口端倒流。在下一个染色质重塑周期, 马达重新打开, 这时DNA被从入口端拉入到核小体内部。换言之, 马达的闭合运动确保“DNA波”朝出口端扩散, 从而实现核小体滑移的定向运动。

3 染色质重塑活性的调控

染色质重塑改变染色质的结构, 其活性在生物体内不同时空的发生需要被严格调控。多种机制调控染色质重塑活性, 包括马达亚基自身的辅助结构域、复合物内部的辅助亚基、转录因子、组蛋白修饰及其他染色质信号等。

染色质重塑马达由于内部辅助结构域的作用, 往往处在自抑制状态, 直到被特定染色质信号激活, 从而

保证染色质重塑在需要的时候才发生,形成正确的染色质结构。常见的染色质信号包括组蛋白尾巴以及修饰^[50,51]、核小体接头DNA^[52],相邻核小体也可以作为信号调控染色质重塑活性^[53]。

在众多染色质重塑蛋白中,ISWI活性的调控机制已得到较为深入的研究(图3(a~c))。ISWI蛋白感知核小体接头长度,推动等间距核小体阵列结构,广泛参与沉默染色质结构形成。ISWI的马达活性受到N端自抑制结构域(AutoN)、C端负调控结构域(NegC)和DNA结合结构域HSS的精细调控^[48,54,55]。AutoN从马达的Lobe1延伸而出,与Lobe2结合,把两个催化核心锁定在一个失活构象,从而实现马达的自抑制(图3(a))。当ISWI结合核小体时,组蛋白H4的尾巴与AutoN竞争性结合在Lobe2上,这一过程解除了AutoN对马达的抑制。然而,H4尾巴的乙酰化会削弱这种激活效应(图3(b))。因此,ISWI倾向于在乙酰化程度比较低的转录沉默的染色质区富集。

NegC是调控ISWI染色质重塑活性的另一个重要元件,在ISWI感知核小体外接头DNA长度方面发挥着关键作用,在染色质重塑过程中起“刹车”作用(图3(c))。当核小体外接头DNA长度较长时,ISWI最末端的HSS结合DNA,NegC被拉伸,不能结合马达,使得染色质重塑可以发生。而当核小体外接头DNA长度较短时,HSS不能结合DNA,此时NegC收缩并结合马达结构域,使马达处于失活状态,从而终止染色质重塑过程。因此,ISWI的HSS直接感知接头DNA长度,而NegC负责传递这种染色质信号,进而调控马达活性。NegC与HSS协同作用,共同调控马达活性,这是ISWI蛋白推动形成等间距核小体阵列的关键机制。

最近的研究揭示了近染色质水平上ISWI马达活性调控的新机制,即其活性还受到周围核小体的影响^[53](图3(b))。在酵母中,ISWI结合Ioc3形成Isw1a复合物,Ioc3不仅帮助马达亚基感知核小体外的接头DNA长度(~30 bp),而且还具备感知邻近的核小体的能力。这种感知邻近的核小体的作用促进染色质重塑活性。尽管目前对于高等动物和人细胞的ISWI复合物是否具有类似的感知周围染色质环境的能力尚不清楚,但考虑到核小体阵列结构在动物细胞中普遍存在,动物的ISWI复合物很可能同样具有这种能力。这暗示了ISWI复合物在染色质重塑和基因表达调控方面发挥着精妙的调控功能。

自抑制作用在染色质重塑蛋白中普遍存在,但其

具体机制各有不同。例如,Chd1和ALC1染色质重塑马达蛋白也包含自抑制元素。Chd1的chromo结构域对其活性起抑制作用,当chromo结构域结合核小体DNA时,能够解除Chd1的自抑制构象,进而激活Chd1(图3(d))。ALC1是参与DNA损伤修复的重要分子^[56]。ALC1的macro结构域通过结合马达催化核心实现自抑制作用。当细胞的DNA受损伤时,组蛋白尾巴发生多聚ADP-ribose(PAR)修饰。Macro结构域能够识别并响应这一PAR修饰信号,从而解除自抑制作用,激活ALC1^[57,58]。这一激活过程促进了染色质结构的开放和DNA损伤修复(图3(e))。

另外一个染色质信号是核小体表面富含带负电荷氨基酸的H2A-H2B酸性区(acid patch)(图3(f))。酸性区可以结合染色质重塑蛋白的“精氨酸锚”(arginine anchor, RA),从而调控染色质重塑。Swi2/Snf2家族马达亚基通过C-末端的SnAC结构域的3个精氨酸^[59],ISWI家族蛋白通过“RXR”基序的2个精氨酸^[53],ALC1通过“RXXR”基序的2个精氨酸识别核小体的酸性口袋^[58],而Chd1通过N-末端的“RXXXR”基序的2个精氨酸识别核小体另一个表面的酸性口袋^[49]。这些研究揭示了组蛋白酸性区对染色质重塑活性调控的普遍性。

复合物的组装是调控染色质重塑的关键机制之一。近年来,SWI/SNF家族的复合物是在这方面的研究取得了重大突破^[59-67]。SWI/SNF家族的复合物中,含多个辅助亚基参与组装,它们具有不同的生物学功能:有的识别DNA或RNA,有的识别组蛋白修饰,有的结合转录因子,从而极大丰富了染色质重塑的调控和靶向机制。不同物种的SWI/SNF复合物在组成和结构上具有高度的相似性,可以划分为3大功能模块:马达模块、调控模块和底物招募模块(图3(g))。以人的PBAF复合物为例,它由13个亚基组装形成,其中马达亚基单独组成马达模块,actin-ACTL6-BCL7A亚基组成调控模块,其他9个辅助亚基交织拼接组成底物招募模块^[59,66]。调控模块连接马达模块,直接调控马达的活性,而底物招募模块负责识别并响应不同的染色质信号,确保复合物能够靶向特定的染色质区域。

在底物招募模块的核心结构外围含有多个可以识别不同的染色质信号的功能结构域(图3(h))。其中,ARID2亚基的ARID结构域可以结合DNA或RNA^[68],而SMARCD1和SMARCE1可以结合多种转录因子^[69-71],直接或间接地识别DNA序列,进而参与染色质重塑的调控。此外,底物招募模块还含有多个识别组蛋

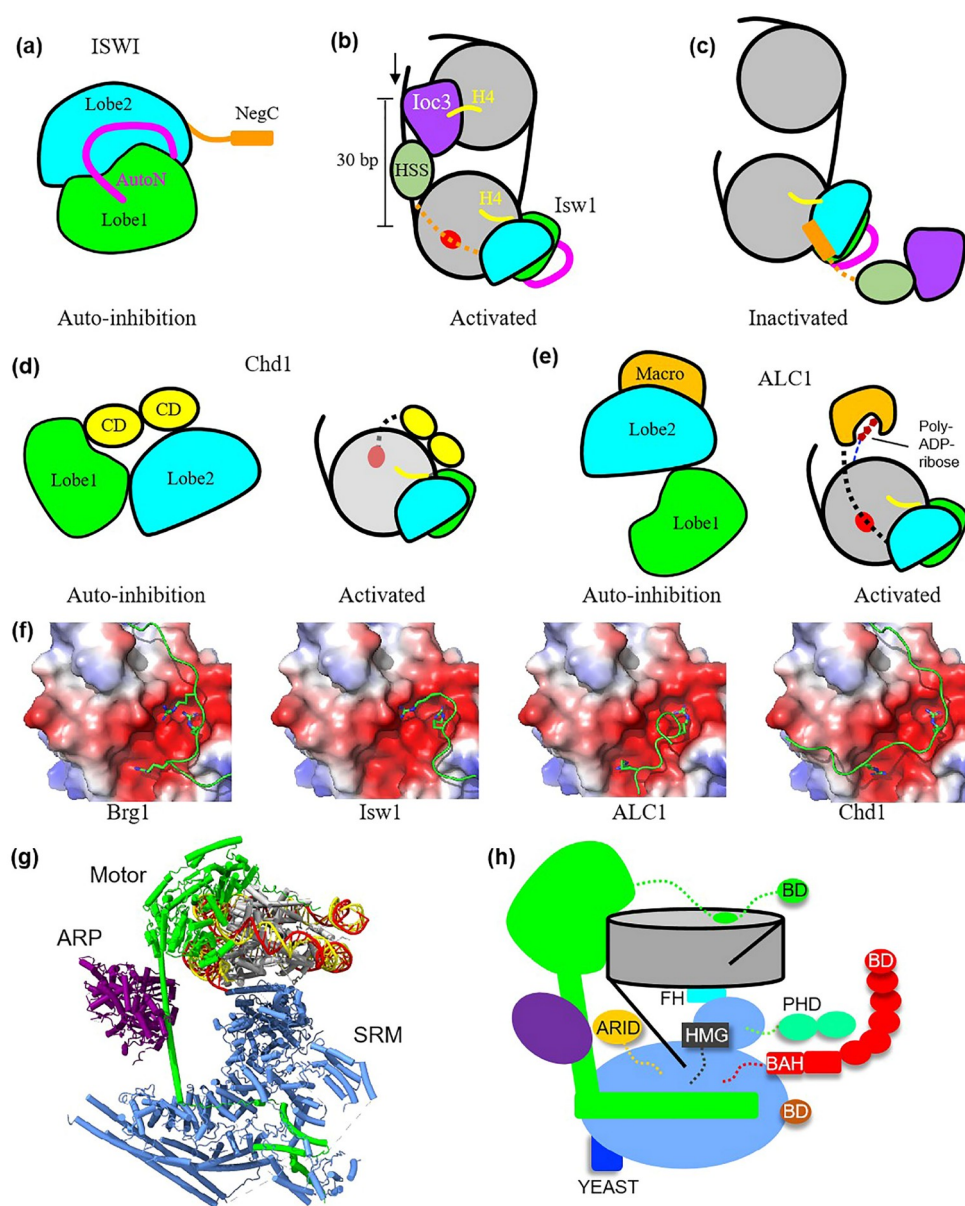


图 3 染色质重塑活性的调控和招募机理. (a) ISWI马达自抑制机理的示意图. (b) 双核小体底物激活Isw1a复合物的示意图. 箭头显示DNA移动方向. 红色斑块显示核小体表面的酸性区. (c) Isw1a复合物失活示意图. (d) Chd1马达自抑制(左图)和被核小体激活(右图)示意图. (e) ALC1马达自抑制(左图)和被核小体和ADP-ribose修饰信号激活(右图)示意图. (f) 4种染色质重塑马达的“精氨酸锚”识别带负电的H2A-H2B酸性区的结构(PDB 分别是7VDT、7X3X、7ENN和7TN2). (g) PBAF复合物的模块结构(PDB 7VDV). ARP, actin-ACTL6组成的调控模块; SRM, 底物招募模块. (h) PBAF复合物底物招募模块的外围功能结构域识别染色质信号的示意图. BD, 溴域; HMG, 高迁移率族蛋白; YEAST, 酵母样结构域; FH, 手指螺旋. 其中, SMARCA4, 绿色; PBRM1, 红色; BRD7, 棕色; PHF10, 浅绿色; SMARCB1, 青色; ARID2, 橙色; SMARCD1, 蓝色; SMARCE1, 深灰色

Figure 3 Regulation and recruitment mechanism of chromatin remodeling activity. (a) Model of the autoinhibition mechanism of the ISWI motor. (b) Model of the activation mechanism of the Isw1a complex by the dinucleosome. Arrows indicate the direction of DNA translocation. Red patch indicates the acidic patch on the surface of the nucleosome. (c) Model of the inactivation mechanism of the Isw1a complex. (d) Model of the autoinhibition mechanism (left) and activation mechanism by nucleosome (right) of Chd1. (e) Model of the autoinhibition mechanism (left) and activation mechanism by nucleosome and ADP-ribose (right) of ALC1. (f) Recognition of H2A-H2B acidic patch by arginine anchors of Brg1 (PDB code 7VDT), Isw1 (PDB code 7X3X), ALC1 (PDB code 7ENN), and Chd1 (PDB code 7TN2). (g) Overall structure and modularity of the PBAF complex bound to a nucleosome (PDB code 7VDV). ARP, actin-related protein; SRM, substrate recruitment module. (h) Schematic diagram of the peripheral functional domain of the SRM of PBAF complex recognizing chromatin signals. BD, bromo domain; HMG, high mobility group; YEAST, YEAST-like domain; FH, finger helix; SMARCA4, green; PBRM1, red; BRD7, brown; PHF10, light green; SMARCB1, cyan; ARID2, orange; SMARCD1, blue; SMARCE1, dark gray

白尾巴的亚基, 包括PBRM1、BRD7和PHF10, 它们总计含超过10个识别组蛋白尾巴的元件, 如Bromo、BAH和PHD结构域等。尽管目前对于这些结构域的组蛋白识别特性尚不完全清楚, 但它们共同作用可能形成一个超级组蛋白阅读器, 稳定PBAF复合物对染色质的结合, 促进染色质重塑活性。值得注意的是, 人细胞中与PBAF复合物高度相关的BAF复合物缺乏这样一个超级组蛋白阅读器。此外, 底物招募模块还含有可以识别核小体酸性区的SMARCB1亚基^[59,61,72]。总之, 底物招募模块的多功能性使得SWI/SNF家族复合物可以结合转录因子, 识别核小体的DNA、组蛋白尾巴, 以及核小体酸性区, 从而靶向特定染色质区域。这种复杂而精妙的分子组装机制对于染色质的动态调控及基因表达的精细调控具有重要作用。

4 染色质重塑复合物对启动子区核小体的调控

无论在单细胞的酵母, 还是多细胞动物中, 转录活跃的基因的启动子区域都呈现特征性的染色质结构(图4(a))。启动子区形成开放的核小体缺失区, 而启动子下游排布有规则的核小体阵列, 而转录起始位点(TSS)

位于核小体缺失区, 或在+1位核小体的边缘^[73]。这种染色质结构的形成和维持依赖于染色质重塑蛋白。在酵母中, 关于染色质结构的形成机制研究得比较清楚, 其中SWI/SNF家族的RSC复合物以及ISWI家族的Isw1a复合物起关键作用。RSC调控酵母细胞大部分基因的启动子染色质结构^[74]。当RSC复合物被敲除时, 使核小体缺失区收缩, 转录起始位点被进一步包埋, 抑制基因表达^[75]。相反, 敲除Isw1a则会导致核小体缺失区扩张, 促进基因表达。

RSC和Isw1a在调控启动子区域染色质结构方面表现出的拮抗性主要源于它们迥然不同的组成和三维结构(图4(b))。Isw1a通过其DNA结合模块识别位于核小体缺失区的核小体接头DNA, 其独特的结构使得马达亚基结合在+1位核小体的上游一侧^[53]。前面提到, 马达的结合位置决定了核小体的滑移方向。Isw1a将核小体滑向上游, 从而关闭启动子, 抑制转录。RSC与人的PBAF高度同源, 具有类似的三维结构。RSC的底物招募模块中含特异的转录因子亚基Rsc3和Rsc30, 它们具有结合DNA的能力, 且对富含GC的DNA区域表现出更强的结合力, 而启动子区域富含GC^[76,77]。Rsc3和Rsc30结合启动子DNA, 基于RSC的三维结构特征, 使得马达

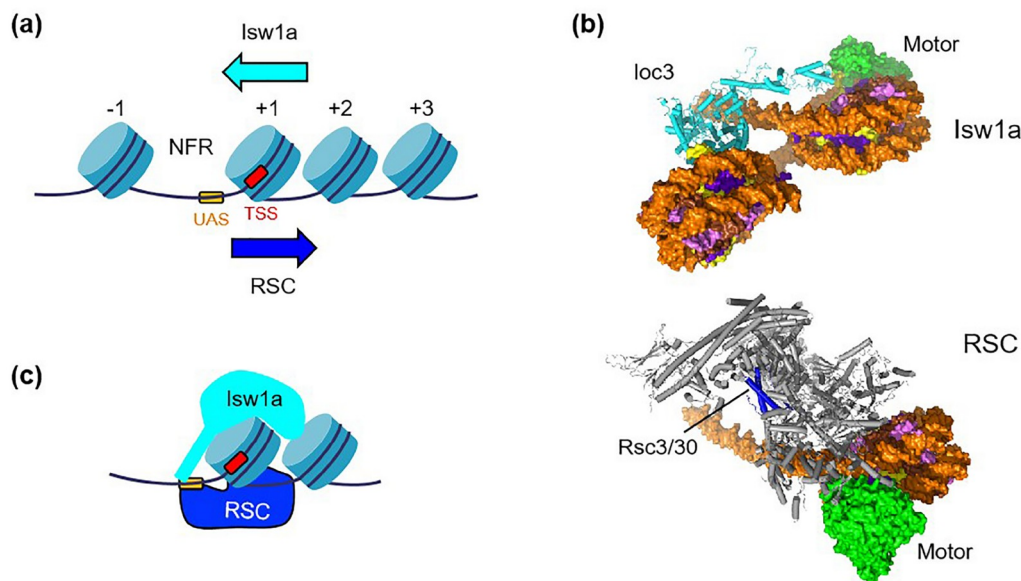


图 4 染色质重塑蛋白调控启动子区染色质结构示意图。(a) 转录活跃的基因启动子区染色质结构示意图。UAS, 上游激活序列(转录因子结合位点)。箭头表示+1核小体移动方向。(b) Isw1a(PDB 7X3T)和RSC(PDB 6KW3)复合物结合核小体的结构。(c) RSC和Isw1a染色质重塑复合物拮抗调控启动子区染色质结构示意图

Figure 4 Model of chromatin structure in a promoter region regulated by Isw1a and RSC. (a) Schematic diagram of chromatin structure in the promoter region of actively transcribed genes. UAS, upstream activating sequence (binding sites for transcription factors). Arrows indicate the directions of the movement of the +1 nucleosome. (b) Structure of the Isw1a (PDB code 7X3T) and RSC (PDB code 6KW3) complex bound to the nucleosome. (c) Schematic diagram of the antagonistic regulation of chromatin structure in the promoter region by RSC and ISWIa complex

亚基结合在启动子下游+1核小体的下游一侧。RSC的染色质重塑活性将+1核小体滑向更下游方向,从而打开通道,促进转录。因此,尽管RSC和Isw1a同样都识别启动子DNA,但由于内在结构的差异,它们的马达亚基结合在+1位核小体的两个相反表面,导致它们在染色质重塑过程中发挥相反的生物学作用(图4(c))。

另一方面, RSC复合物不感知核小体外的接头DNA长度,在推动核小体滑移时可以使得相邻核小体彼此紧密靠近,甚至引起核小体拆解和弹出,进一步打开染色质^[78]。而Isw1a复合物可以感知周围染色质环境,促进形成规则排布的核小体阵列,有助于染色质折叠成致密的高级结构^[79]。

一般而言,以RSC为代表的SWI/SNF家族复合物,包括人的BAF和PBAF复合物,通过将核小体移位使其远离转录因子的结合位点,打开转录因子识别位点附近的染色质,从而促进形成开放的启动子和增强子,为促进基因表达提供了重要的结构基础。而以Isw1a为代表的ISWI复合物则推动等间距核小体阵列排布和异染色质形成。因此,通过研究马达亚基滑移核小体的机理以及复合物组装机理,我们可以洞见各色各样的染色质重塑蛋白在细胞里发挥功能的背后逻辑。

5 总结和展望

染色质重塑领域经历长期的积淀,近年来取得突飞猛进的发展和突破,核小体滑移的底层机理得到揭示,多个染色质重塑复合物的结构和工作机制得到阐明,这些研究成果极大地推动了我们对于染色质重塑的理解。然而,目前的研究大多是以单个核小体为底物,并且通常只涉及单一的染色质重塑复合物。这种简化的实验系统虽然有助于理解特定复合物的功能,但对于全面理解染色质水平基因调控的多维度和动态性仍然存在局限。在细胞中,染色质重塑是一个需要多种染色质重塑复合物、组蛋白修饰、转录因子、共调节因

子等协作完成的过程。

在细胞核内,染色质通过折叠形成多层级的复杂结构。在高级染色质结构,尤其是紧密染色质结构中,染色质重塑的发生机制仍然是一个未解之谜。人细胞编码大约1600种不同的转录因子^[80],它们在调控基因表达中起着至关重要的作用。除了少数先锋转录因子,大多数转录因子不能直接结合核小体DNA。在致密染色质环境中,转录因子识别并结合其靶点依赖于染色质重塑复合物。多种疾病的发生,尤其是肿瘤,与转录因子引起的基因表达失调有关。例如,转录因子Myc在多种肿瘤里高表达^[81,82],AR和ERG是推动前列腺肿瘤发生发展的重要因子^[83-85],而NRF2是肺癌抗药性的关键调控因子^[86]。因此,阐明转录因子与染色质重塑复合物作用机制不仅对于理解基因表达调控具有重要意义,而且对于阐释疾病发生机制以及开发新的治疗方法都具有极其重要的价值。这一领域已成为当前染色质调控研究的热点,深入探索这些复杂的分子间相互作用,有望为治疗相关疾病提供新的策略和靶点。

除了染色质重塑,DNA甲基化、组蛋白修饰和非编码RNA等多种机制共同参加调控染色质动态。一方面,染色质重塑复合物通过改变染色质结构,增强DNA甲基转移酶、组蛋白表观修饰酶等对底物的可及性,从而促进特定基因区域的修饰。另一方面,组蛋白表观修饰酶通过对特定位点的修饰,来招募染色质重塑复合物,进而引发染色质结构的进一步变化。这种相互作用构成了一个反馈回路,使得染色质重塑和表观遗传修饰能够协同工作,共同调控基因的表达状态。然而,这些复杂过程是如何在细胞内协同作用的,尤其是在不同的时空下如何精确调控基因表达,仍是当前科研中亟待解决的问题。关于这些问题的探究,不仅将更全面地揭示染色质动态调控的复杂性,而且为治疗相关人类疾病提供理论基础和新的分子靶点。

致谢 北京生物结构前沿研究中心、清华-北大生命科学联合中心、清华大学“水木学者”计划支持。

参考文献

- Clapier C R, Cairns B R. The biology of chromatin remodeling complexes. *Annu Rev Biochem*, 2009, 78: 273–304
- Clapier C R, Iwasa J, Cairns B R, et al. Mechanisms of action and regulation of ATP-dependent chromatin-remodelling complexes. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18: 407–422
- Schübeler D. Function and information content of DNA methylation. *Nature*, 2015, 517: 321–326
- Tessarz P, Kouzarides T. Histone core modifications regulating nucleosome structure and dynamics. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15: 703–708

- 5 Palihati M, Saitoh N. RNA in chromatin organization and nuclear architecture. *Curr Opin Genet Dev*, 2024, 86: 102176
- 6 Hodges C, Kirkland J G, Crabtree G R. The many roles of BAF (mSWI/SNF) and PBAF complexes in cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2016, 6: a026930
- 7 Mittal P, Roberts C W M. The SWI/SNF complex in cancer — Biology, biomarkers and therapy. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17: 435–448
- 8 Sokpor G, Xie Y, Rosenbusch J, et al. Chromatin remodeling BAF (SWI/SNF) complexes in neural development and disorders. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10: 243
- 9 Kadoch C, Crabtree G R. Reversible disruption of mSWI/SNF (BAF) complexes by the SS18-SSX oncogenic fusion in synovial sarcoma. *Cell*, 2013, 153: 71–85
- 10 Xiao L, Parolia A, Qiao Y, et al. Targeting SWI/SNF ATPases in enhancer-addicted prostate cancer. *Nature*, 2022, 601: 434–439
- 11 Pyle A M. Translocation and unwinding mechanisms of RNA and DNA helicases. *Annu Rev Biophys*, 2008, 37: 317–336
- 12 Flaus A. Identification of multiple distinct Snf2 subfamilies with conserved structural motifs. *Nucleic Acids Res*, 2006, 34: 2887–2905
- 13 Goldberg A D, Banaszynski L A, Noh K M, et al. Distinct factors control histone variant H3.3 localization at specific genomic regions. *Cell*, 2010, 140: 678–691
- 14 Lewis P W, Elsaesser S J, Noh K M, et al. Daxx is an H3.3-specific histone chaperone and cooperates with ATRX in replication-independent chromatin assembly at telomeres. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 14075–14080
- 15 Cheng W, Su Y, Xu F. CHD1L: A novel oncogene. *Mol Cancer*, 2013, 12: 170
- 16 Ma N F, Hu L, Fung J M, et al. Isolation and characterization of a novel oncogene, amplified in liver cancer 1, within a commonly amplified region at 1q21 in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2007, 47: 503–510
- 17 Lorch Y, Zhang M, Kornberg R D. Histone octamer transfer by a chromatin-remodeling complex. *Cell*, 1999, 96: 389–392
- 18 Whitehouse I, Flaus A, Cairns B R, et al. Nucleosome mobilization catalysed by the yeast SWI/SNF complex. *Nature*, 1999, 400: 784–787
- 19 Ito T, Bulger M, Pazin M J, et al. ACF, an ISWI-containing and ATP-utilizing chromatin assembly and remodeling factor. *Cell*, 1997, 90: 145–155
- 20 Lusser A, Urwin D L, Kadonaga J T. Distinct activities of CHD1 and ACF in ATP-dependent chromatin assembly. *Nat Struct Mol Biol*, 2005, 12: 160–166
- 21 Papamichos-Chronakis M, Watanabe S, Rando O J, et al. Global regulation of H2A.Z localization by the INO80 chromatin-remodeling enzyme is essential for genome integrity. *Cell*, 2011, 144: 200–213
- 22 Neugeborn L, Carlson M. Genes affecting the regulation of *SUC2* gene expression by glucose repression in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genetics*, 1984, 108: 845–858
- 23 Stern M, Jensen R, Herskowitz I. Five SWI genes are required for expression of the HO gene in yeast. *J Mol Biol*, 1984, 178: 853–868
- 24 Mohrmann L, Verrijzer C P. Composition and functional specificity of SWI2/SNF2 class chromatin remodeling complexes. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Gene Structure Expression*, 2005, 1681: 59–73
- 25 Schubert H L, Wittmeyer J, Kastan M M, et al. Structure of an actin-related subcomplex of the SWI/SNF chromatin remodeler. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 3345–3350
- 26 Sen P, Ghosh S, Pugh B F, et al. A new, highly conserved domain in Swi2/Snf2 is required for SWI/SNF remodeling. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39: 9155–9166
- 27 Grüne T, Brzeski J, Eberharter A, et al. Crystal structure and functional analysis of a nucleosome recognition module of the remodeling factor ISWI. *Mol Cell*, 2003, 12: 449–460
- 28 Blosser T R, Yang J G, Stone M D, et al. Dynamics of nucleosome remodelling by individual ACF complexes. *Nature*, 2009, 462: 1022–1027
- 29 Zhang Z, Jones A E, Wu W, et al. Role of remodeling and spacing factor 1 in histone H2A ubiquitination-mediated gene silencing. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114: E7949–E7958
- 30 Strothner R, Németh A, Nightingale K P, et al. Recruitment of the nucleolar remodeling complex NoRC establishes ribosomal DNA silencing in chromatin. *Mol Cell Biol*, 2004, 24: 1791–1798
- 31 Morrison A J, Kim J A, Person M D, et al. Mec1/Tel1 phosphorylation of the INO80 chromatin remodeling complex influences DNA damage checkpoint responses. *Cell*, 2007, 130: 499–511
- 32 Papamichos-Chronakis M, Krebs J E, Peterson C L. Interplay between Ino80 and Swr1 chromatin remodeling enzymes regulates cell cycle checkpoint adaptation in response to DNA damage. *Genes Dev*, 2006, 20: 2437–2449
- 33 Udugama M, Sabri A, Bartholomew B. The INO80 ATP-dependent chromatin remodeling complex is a nucleosome spacing factor. *Mol Cell Biol*, 2011, 31: 662–673
- 34 Hsieh L J, Gourdet M A, Moore C M, et al. A hexasome is the preferred substrate for the INO80 chromatin remodeling complex, allowing versatility of function. *Mol Cell*, 2022, 82: 2098–2112.e4
- 35 Wu H, Muñoz E N, Hsieh L J, et al. Reorientation of INO80 on hexasomes reveals basis for mechanistic versatility. *Science*, 2023, 381: 319–324
- 36 Zhang M, Jungblut A, Kunert F, et al. Hexasome-INO80 complex reveals structural basis of noncanonical nucleosome remodeling. *Science*, 2023,

- 381: 313–319
- 37 Mizuguchi G, Shen X, Landry J, et al. ATP-driven exchange of histone H2AZ variant catalyzed by SWR1 chromatin remodeling complex. *Science*, 2004, 303: 343–348
- 38 Mills A A. The chromodomain helicase DNA-binding chromatin remodelers: Family traits that protect from and promote cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2017, 7: a026450
- 39 Allen H F, Wade P A, Kutateladze T G. The NuRD architecture. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70: 3513–3524
- 40 Hoffmeister H, Fuchs A, Erdel F, et al. CHD3 and CHD4 form distinct NuRD complexes with different yet overlapping functionality. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45: 10534–10554
- 41 Bowman G D. Mechanisms of ATP-dependent nucleosome sliding. *Curr Opin Struct Biol*, 2010, 20: 73–81
- 42 Li M, Xia X, Tian Y, et al. Mechanism of DNA translocation underlying chromatin remodelling by Snf2. *Nature*, 2019, 567: 409–413
- 43 Yan L, Chen Z. A unifying mechanism of DNA translocation underlying chromatin remodeling. *Trends Biochem Sci*, 2020, 45: 217–227
- 44 Bilokapic S, Strauss M, Halic M. Structural rearrangements of the histone octamer translocate DNA. *Nat Commun*, 2018, 9: 1330
- 45 Ong M S, Richmond T J, Davey C A. DNA stretching and extreme kinking in the nucleosome core. *J Mol Biol*, 2007, 368: 1067–1074
- 46 Clapier C R, Langst G, Corona D F V, et al. Critical role for the histone H4 N terminus in nucleosome remodeling by ISWI. *Mol Cell Biol*, 2001, 21: 875–883
- 47 Ferreira H, Flaus A, Owen-Hughes T. Histone modifications influence the action of Snf2 family remodelling enzymes by different mechanisms. *J Mol Biol*, 2007, 374: 563–579
- 48 Yan L, Wu H, Li X, et al. Structures of the ISWI–nucleosome complex reveal a conserved mechanism of chromatin remodeling. *Nat Struct Mol Biol*, 2019, 26: 258–266
- 49 Nodelman I M, Das S, Faustino A M, et al. Nucleosome recognition and DNA distortion by the Chd1 remodeler in a nucleotide-free state. *Nat Struct Mol Biol*, 2022, 29: 121–129
- 50 van Attikum H, Fritsch O, Hohn B, et al. Recruitment of the INO80 complex by H2A phosphorylation links ATP-dependent chromatin remodeling with DNA double-strand break repair. *Cell*, 2004, 119: 777–788
- 51 Wysocka J, Swigut T, Xiao H, et al. A PHD finger of NURF couples histone H3 lysine 4 trimethylation with chromatin remodelling. *Nature*, 2006, 442: 86–90
- 52 Gangaraju V K, Bartholomew B. Dependency of ISWIa chromatin remodeling on extranucleosomal DNA. *Mol Cell Biol*, 2007, 27: 3217–3225
- 53 Li L, Chen K, Sia Y, et al. Structure of the ISWIa complex bound to the dinucleosome. *Nat Struct Mol Biol*, 2024, 31: 266–274
- 54 Yan L, Wang L, Tian Y, et al. Structure and regulation of the chromatin remodeller ISWI. *Nature*, 2016, 540: 466–469
- 55 Clapier C R, Cairns B R. Regulation of ISWI involves inhibitory modules antagonized by nucleosomal epitopes. *Nature*, 2012, 492: 280–284
- 56 Ahel D, Hořejší Z, Wiechens N, et al. Poly(ADP-ribose)–dependent regulation of DNA repair by the chromatin remodeling enzyme ALC1. *Science*, 2009, 325: 1240–1243
- 57 Karras G I, Kustatscher G, Buhecha H R, et al. The macro domain is an ADP-ribose binding module. *EMBO J*, 2005, 24: 1911–1920
- 58 Wang L, Chen K, Chen Z. Structural basis of ALC1/CHD1L autoinhibition and the mechanism of activation by the nucleosome. *Nat Commun*, 2021, 12: 4057
- 59 Yuan J, Chen K, Zhang W, et al. Structure of human chromatin-remodelling PBAF complex bound to a nucleosome. *Nature*, 2022, 605: 166–171
- 60 Han Y, Reyes A A, Malik S, et al. Cryo-EM structure of SWI/SNF complex bound to a nucleosome. *Nature*, 2020, 579: 452–455
- 61 He S, Wu Z, Tian Y, et al. Structure of nucleosome-bound human BAF complex. *Science*, 2020, 367: 875–881
- 62 He Z, Chen K, Ye Y, et al. Structure of the SWI/SNF complex bound to the nucleosome and insights into the functional modularity. *Cell Discov*, 2021, 7: 28
- 63 Patel A B, Moore C M, Greber B J, et al. Architecture of the chromatin remodeler RSC and insights into its nucleosome engagement. *eLife*, 2019, 8: e54449
- 64 Wagner F R, Dienemann C, Wang H, et al. Structure of SWI/SNF chromatin remodeler RSC bound to a nucleosome. *Nature*, 2020, 579: 448–451
- 65 Wang C, Guo Z, Zhan X, et al. Structure of the yeast Swi/Snf complex in a nucleosome free state. *Nat Commun*, 2020, 11: 3398
- 66 Wang L, Yu J, Yu Z, et al. Structure of nucleosome-bound human PBAF complex. *Nat Commun*, 2022, 13: 7644
- 67 Ye Y, Wu H, Chen K, et al. Structure of the RSC complex bound to the nucleosome. *Science*, 2019, 366: 838–843
- 68 Patsialou A. DNA-binding properties of ARID family proteins. *Nucleic Acids Res*, 2005, 33: 66–80
- 69 Hsiao P W, Fryer C J, Trotter K W, et al. BAF60a mediates critical interactions between nuclear receptors and the BRG1 chromatin-remodeling complex for transactivation. *Mol Cell Biol*, 2003, 23: 6210–6220
- 70 Link K A, Burd C J, Williams E, et al. BAF57 governs androgen receptor action and androgen-dependent proliferation through SWI/SNF. *Mol Cell Biol*, 2005, 25: 2200–2215
- 71 Wang R R, Pan R, Zhang W, et al. The SWI/SNF chromatin-remodeling factors BAF60a, b, and c in nutrient signaling and metabolic control.

- [Protein Cell](#), 2018, 9: 207–215
- 72 Valencia A M, Collings C K, Dao H T, et al. Recurrent SMARCB1 mutations reveal a nucleosome acidic patch interaction site that potentiates mSWI/SNF complex chromatin remodeling. [Cell](#), 2019, 179: 1342–1356.e23
 - 73 Lorch Y, Kornberg R D. Chromatin-remodeling for transcription. [Quart Rev Biophys](#), 2017, 50: e5
 - 74 Hartley P D, Madhani H D. Mechanisms that specify promoter nucleosome location and identity. [Cell](#), 2009, 137: 445–458
 - 75 Parnell T J, Schlichter A, Wilson B G, et al. The chromatin remodelers RSC and ISW1 display functional and chromatin-based promoter antagonism. [eLife](#), 2015, 4: e06073
 - 76 Angus-Hill M L, Schlichter A, Roberts D, et al. A Rsc3/Rsc30 zinc cluster dimer reveals novel roles for the chromatin remodeler RSC in gene expression and cell cycle control. [Mol Cell](#), 2001, 7: 741–751
 - 77 Badis G, Chan E T, van Bakel H, et al. A library of yeast transcription factor motifs reveals a widespread function for Rsc3 in targeting nucleosome exclusion at promoters. [Mol Cell](#), 2008, 32: 878–887
 - 78 Dechassa M L, Sabri A, Pondugula S, et al. SWI/SNF has intrinsic nucleosome disassembly activity that is dependent on adjacent nucleosomes. [Mol Cell](#), 2010, 38: 590–602
 - 79 Yamada K, Frouws T D, Angst B, et al. Structure and mechanism of the chromatin remodelling factor ISW1a. [Nature](#), 2011, 472: 448–453
 - 80 Lambert S A, Jolma A, Campitelli L F, et al. The human transcription factors. [Cell](#), 2018, 172: 650–665
 - 81 Gabay M, Li Y, Felsher D W. MYC activation is a hallmark of cancer initiation and maintenance. [Cold Spring Harb Perspect Med](#), 2014, 4: a014241
 - 82 Qiu X, Boufaied N, Hallal T, et al. MYC drives aggressive prostate cancer by disrupting transcriptional pause release at androgen receptor targets. [Nat Commun](#), 2022, 13: 2559
 - 83 Sandoval G J, Pulice J L, Pakula H, et al. Binding of TMPRSS2-ERG to BAF chromatin remodeling complexes mediates prostate oncogenesis. [Mol Cell](#), 2018, 71: 554–566.e7
 - 84 Tomlins S A, Rhodes D R, Perner S, et al. Recurrent fusion of *TMPRSS2* and ETS transcription factor genes in prostate cancer. [Science](#), 2005, 310: 644–648
 - 85 Zegarra-Moro O L, Schmidt L J, Huang H, et al. Disruption of androgen receptor function inhibits proliferation of androgen-refractory prostate cancer cells. [Cancer Res](#), 2002, 62: 1008–1013
 - 86 Sánchez-Ortega M, Carrera A C, Garrido A. Role of NRF2 in lung cancer. [Cell](#), 2021, 10: 1879

Summary for “染色质重塑的功能和机理研究进展”

Functions and mechanisms of chromatin remodelers

Junjie Yuan & Zhucheng Chen^{*}

School of Life Sciences, Tsinghua University, Tsinghua-Peking Joint Centre for Life Sciences, Beijing Frontier Research Center for Biological Structure, MOE Key Laboratory of Protein Science, Beijing 100084, China

^{*} Corresponding author, E-mail: zhucheng_chen@mail.tsinghua.edu.cn

Chromatin remodeling is an intricate process that alters the positions and compositions of nucleosomes. It regulates DNA accessibility and gene activity, without changing the underlying DNA sequence. The process is mediated by ATP-dependent motor proteins, which exhibit diverse activities, including nucleosome sliding, spacing, ejection, and exchange of histone variants.

In eukaryotes, there are a wide spectrum of chromatin remodelers, characterized by a highly conserved ATPase subunit, which often form complex molecular machines with regulatory subunits. They are broadly involved in cell differentiation, tissue development, and immune responses. Dysregulation of chromatin remodeling is implicated in various diseases, including cancers, developmental disorders, and neurodegenerative conditions. Notably, over 20% of cancer patients harbor mutations in genes encoding chromatin remodelers. Certain cancers are even driven exclusively by mutations in chromatin remodelers, highlighting their significance in oncogenesis. Moreover, many types of cancer depend on chromatin remodelers for survival, suggesting chromatin remodelers as promising therapeutic targets for cancer treatment.

However, the mechanisms of chromatin remodeling remain enigmatic. Key questions include how chromatin remodelers recognize the nucleosome, how they overcome the extensive histone-DNA interactions to slide the nucleosome, and how they are regulated to achieve diverse activities. Recent advancements in cryo-electron microscopy yield a wealth of high-resolution structures of chromatin remodeling complexes. These new studies shed light on the mechanisms of these remodeling enzymes.

In this review, we first provide an overview of the compositions of SWI/SNF, ISWI, INO80 and CHD chromatin remodeling families. We then discuss the “DNA wave” model of chromatin remodeling. In short, the two catalytic cores of a remodeling motor bind to nucleosomal DNA and use the energy from ATP binding and hydrolysis to alter the DNA-histone interactions. The DNA is distorted by the motor. Importantly, the DNA distortion propagates along the DNA strands on the surface of the histone octamer, akin to ripples on a lake, hence named as the “DNA wave” model.

We then summarize the various regulatory logics that govern the DNA translocation activity, including autoinhibition of the motors, the influence of neighboring nucleosomes, regulation by the histone acid patch, and the roles of auxiliary subunits. We further elucidate the mechanisms by which RSC and Isw1a exert opposing roles in promoter nucleosome positioning due to their intrinsic structural differences. These insights not only enhance our understanding of chromatin remodelers in cells, but also offer novel perspectives on the pathology of associated diseases.

Despite the rapid advancements, the mechanism by which chromatin remodelers function on the chromatin milieu remains incompletely understood. More research are needed on the chromatin remodeling process at a high-ordered level of chromatin structure, the interplays with transcription factors, histone modification enzymes, and other chromatin enzymes. These studies will reveal the regulatory mechanisms across diverse biological contexts, advance our knowledge of chromatin regulation, and pave the way for future therapeutic strategies.

chromatin, nucleosome, chromatin remodeling, DNA wave, transcription regulation, cancer

doi: [10.1360/TB-2024-0480](https://doi.org/10.1360/TB-2024-0480)