

生化与细胞所等合作揭示Ci/Gli抑制转录的分子机制

文章来源：上海生命科学研究院

发布时间：2013-12-02

【字号：小 中 大】

国际学术期刊*The Journal of Cell Biology*于11月25日发表了中科院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所赵允研究组、张雷研究组的研究论文*Atrophin-Rpd3 complex represses Hedgehog signaling by acting as a corepressor of CiR*。该成果发现Atrophin和Rpd3形成复合物，共同促进了转录因子Ci对于下游基因的转录抑制。该工作与中科院动物研究所刘峰教授合作完成。

细胞内各种不同的信号转导通路控制了生物体发育和成体稳态的各个过程之中。Hedgehog信号通路作为进化上非常保守的信号通路之一，通过关键转录因子Ci/Gli将信号传导到细胞核内。Ci/Gli分子本身存在激活和抑制两种不同的形式，其中对于Ci/Gli的抑制形式究竟是如何抑制下游基因表达的分子机制仍不清楚。

博士研究生张召在赵允、张雷研究员的指导下，利用果蝇和斑马鱼两种模式生物对Ci/Gli的抑制机制进行了系统的研究。通过酵母双杂交筛选，他们发现，Ci的抑制片段能够结合Atrophin蛋白的C末端片段，生化、细胞实验证明了在体内Atrophin能够与Ci抑制形式结合。果蝇体内的实验发现，Atrophin能够抑制Hedgehog信号通路下游靶基因dpp的转录，并且这种抑制是依赖于Ci功能的。进一步的研究发现，组蛋白去乙酰化酶Rpd3能够和Atrophin形成复合物，被Ci招募到dpp的转录调控区域，通过改变组蛋白H3的乙酰化水平，最终实现了转录的抑制。斑马鱼系统中的研究结果表明，Atrophin的同源物Rere利用保守的机制同样抑制了Hedgehog下游基因的转录。该发现首次揭示了Ci/Gli抑制Hedgehog下游基因表达的分子机制。由于人体中Hedgehog信号通路的异常激活与大量癌症的发生密切相关，该发现也为Gli抑制功能的缺失所导致的癌症治疗提供了潜在的药物靶点。

该项研究工作得到了国家科技部、国家自然科学基金委以及中国科学院的经费支持。

打印本页

关闭本页