

作者: 黄辛 方艾青 来源: 科学网 www.sciencenet.cn 发布时间: 2016/4/7 14:14:48

选择字号: 小 中 大

复旦大学等发现基因活性调控新机制

科学网4月7日上海讯(记者黄辛通讯员方艾青) 复旦大学生物医学研究院蓝斐教授实验室和施扬教授-石雨江教授实验室合作研究揭示了在癌细胞中, 染色质中的增强子失控会过度强化附近癌基因的活性, 导致细胞异常甚至癌变。研究同时发现, 出现在该区域的蛋白质RACK7和去甲基化酶KDM5C可以限制此类增强子的活性, 使基因表达保持在正常范围, 从而抑制癌变。今天, 相关研究成果发表于《细胞》杂志。

癌症, 一个令社会公众谈之色变的话题, 已经成为当下对人类生命健康最大的威胁之一。癌症究竟是怎样产生的? 潜在的原因有很多, 除了发生在DNA序列上的碱基突变, 还有很多DNA之外的因素。

半个多世纪前, 科学家发现了DNA(脱氧核糖核酸)作为细胞中主要遗传物质的基础, 开启了分子生物学的时代。DNA上携带着遗传信息的片段, 通常被称为基因。在漫长的进化过程中, DNA序列发生着缓慢的变异以适应着环境的变化。在很长一段时间里, 学界依据达尔文的学说, 认为生物体的性状改变是由于基因突变和自然选择造成的, 这样的改变剧烈且不可逆转。

然而, 真实情况下, 生物体适应外部环境的速度远高于基因突变速度, 这说明很多生物学现象的变化速率远高于DNA的变化频率, 仅靠DNA序列本身无法完全应付外部环境的变化。事实上, 作为遗传物质载体的染色质上还有另一种物质——组蛋白。组蛋白缠绕着DNA链, 支撑和保护着DNA。它们在稳固基因组的同时, 也调控着基因的表达: 通过改变相关因子的活性来改变DNA信号的释放, 控制遗传数据库的输出, 进而调控生物体的外在性状。

这正是蓝斐教授和施扬教授、石雨江教授所处的表观遗传学领域的基本观点。表观遗传学的发展提示了部分遗传信息可能保存在DNA层面之外, 证明了DNA以外的因素能够调控遗传性状, 从而在某些方面超越了达尔文学说的局限。

蓝斐研究团队和施扬、石雨江研究团队的此项创新性发现, 就好比在组蛋白上为基因活性找到了一个调控“开关”。

组蛋白甲基化是一种普遍而关键的修饰形式, 它的功能就像是为DNA“贴标签”, 来告诉基因组一段段特定的DNA序列如何编码、有什么作用。此次研究的对象——发生在组蛋白H3第4位赖氨酸(H3K4)上的甲基化, 就是用来标记该区段DNA活性的。该赖氨酸可出现多种甲基化状态, 一般认为其高甲基化态(H3K4me3)出现在基因的起始区, 而低甲基化态(H3K4me1)则标记着增强子区。增强子虽然本身不是基因, 但是对附近基因活性调节至关重要, 增强子失控可直接导致其附近基因活性失控。

复旦大学的这项研究意外的发现, H3K4me3也能发生在增强子区, 标记着增强子的过度活化状态, 并增强附近的癌基因活性和细胞转移能力, 易造成癌变。研究组顺藤摸瓜, 找到了一种名为RACK7的蛋白质, 它可以吸引名为KDM5C的组蛋白去甲基化酶, 将原本的高甲基化状态转化成低甲基化状态, 使周围的基因表达保持在正常范围, 从而阻止细胞癌变。

据蓝斐介绍, 这项研究早在2011年就已启动, 起初进展并不顺利, “这个RACK7蛋白像是藏于通幽曲径之中, 我们知道那背后是壮丽的奇景, 但始终不能得窥门径”。直到2014年初, 本论文的共同第一作者生物医学研究院博士后沈宏杰和博士生徐文绮同学意外的发现“增强子过度活化态”并证明其与RACK7之间存在关联, 这才“摸准了脉”, 之后的研究也水到渠成。

实际上, 由于改变增强子活性比改变基因序列更容易实现, 因此具备极大的应用前景, 它已成为近年来表观遗传领域的一项研究热点。只是在这项新发现以前, 学界未意识到H3K4的甲基化动态变化发生在增强子上, 因而并未发现该调控的具体机制。

姑苏人才计划 苏州
创新团队最高奖励**5千万**

江南大学
2018年海内外优秀人才招聘启事

- 相关新闻 相关论文
- 1 农业部召开全国农业转基因监管工作会议
 - 2 改良农作物 基因哪里来
 - 3 日发现遗传性渐冻症致病基因
 - 4 禽流感基因工程三联疫苗成功上市
 - 5 基因测序技术引发专利官司
 - 6 万建民院士: 转基因技术原始创新能力仍有不足
 - 7 CRISPR基因编辑技术开启五大门派
 - 8 最简细胞: 助力打开生命“黑箱”

图片新闻

>>更多

- 一周新闻排行 一周新闻评论排行
- 1 教育部高教司司长: 对不起良心的专业该停办了
 - 2 泉州碳九泄漏事件: 专家称极可能是裂解碳九
 - 3 中国最大科学奖出炉: 每年资助50位中国青年
 - 4 各地引进海外人才都有哪些“高招”
 - 5 空间探测专家王焕玉病逝于学术报告现场
 - 6 新一届教育部高等学校教学指导委员会成立
 - 7 女博士: 修成“锦鲤”才敢生孩子?
 - 8 何梁何利基金颁奖 张弥曼院士获成就奖
 - 9 10年, 他们做了一个森林控制实验
 - 10 望远镜遇用人荒: 不是“招不到人”那么简单
- 更多>>

- 编辑部推荐博文
- 老先生和小狗
 - 我国大型沉积盆地的地震活动特征
 - 再说始终
 - 点赞: 长江学者开评, 杰青回避!
 - 3个月近30万人被感染, 真相是潜伏已久的“吃祸”
 - 钱祥麟老师千古!

值得一提的是，复旦-哈佛双聘教授施扬正是组蛋白去甲基化领域的奠基人和开拓者之一。早在2004—2007年间，他与当时还在其实验室开展研究的石雨江博士后和蓝斐博士在国际上发现了首例组蛋白去甲基化酶LSD1和其它多类去甲基化酶，包括本项研究涉及到的KDM5C。去甲基化酶的发现，不仅证明了组蛋白甲基化是可逆的，也为甲基化修饰参与基因活性的动态调控奠定了理论基础。

12年后，蓝斐团队和施扬、石雨江团队的这项发现，又将该领域的研究向前推进了一步。蓝斐教授笑言，“那时候只知道组蛋白甲基化是基因组上的‘标签’，‘标签’可‘贴’上也可以‘撕’去，但是很多‘标签’的具体功能并不清楚。通过这些年的积累，已经知道越来越多的‘标签’是在做什么的，还知道是哪些因子在什么情况下在‘贴’和‘撕’它们的了。”

从去年夏天投稿到今年1月稿件被初步接受，前后不到5个月时间，这是非常难得的，足以体现Cell杂志对这项研究的重视。

专家认为，这项重要的研究成果，不仅发现了表观遗传修饰对基因组信息进行自我调节的新规律、提出了“增强子过度活化态”理论，更重要的是它潜在的医疗价值：很多癌症病例中存在RACK7和KDM5C突变现象，无法对增强子活性进行限制，使得本应保持低活性的基因异常活化。如今这一机制被揭示，不仅对癌症发生提供了一种新的理论解释，更可为癌症的个性化治疗提供新的药物靶点和治疗思路。

论坛推荐

- AP版数理物理学百科 3324页
- 物理学定律的特性 feynman
- 波恩的光学原理
- 弦论的发展史
- 时间与物理学
- 矩阵分析 霍恩 (Roger A. Horn) 著

[更多>>](#)

打印 发E-mail给:

以下评论只代表网友个人观点，不代表科学网观点。

目前已有0条评论

[查看所有评论](#)

需要登录后才能发表评论，请点击 [\[登录\]](#)