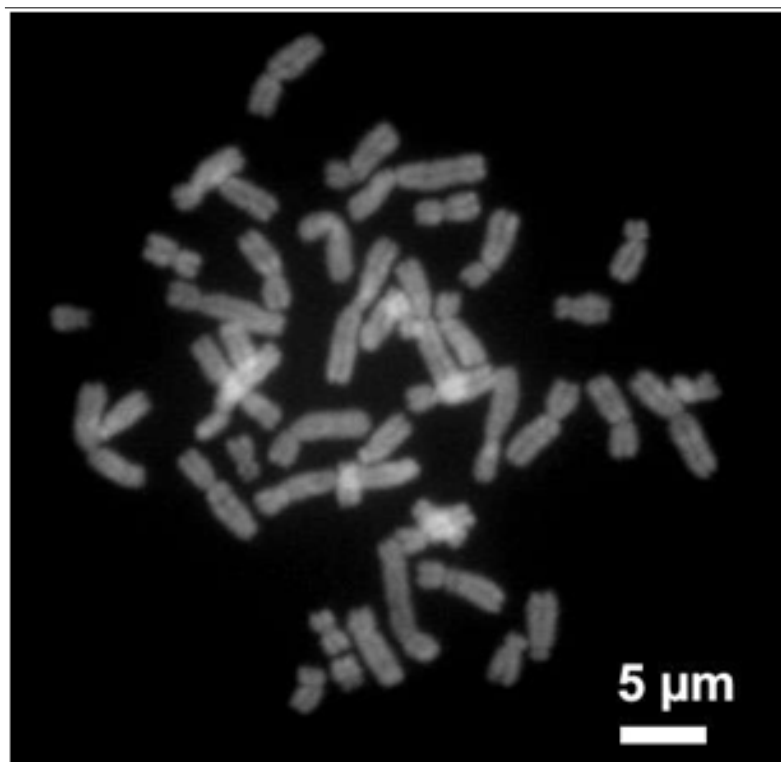

Cell：发现蛋白SMCHD1是X染色体失活所必需的

作者：writer 来源：本站

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/1045.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

2018年6月29日讯，在一项新的研究中，来自美国麻省总医院(MGH)的研究人员鉴定出一种结构蛋白在沉默一条失活的X染色体中的重要作用，这种沉默阻止了同一个基因的两个拷贝在携带着两条X染色体的雌性哺乳动物中表达。这些研究人员发现这种被称作SMCHD1的结构蛋白是以一种阻断基因表达的方式对这条失活X染色体进行加工所必需的。相关研究结果于2018年6月7日在线发表在Cell期刊上，论文标题为SMCHD1 Merges Chromosome Compartments and Assists Formation of Super-Structures on the Inactive X。



图片来自Steffen Dietzel/Wikipedia

论文第一作者、麻省总医院分子生物学系医生博士Chen-Yu Wang,说，我们证实SMCHD1蛋白通过对一条失活X染色体折叠为它的独特构象进行调节来影响基因表达，这会阻止它的基因表达。SMCHD1发生的突变与几种人类疾病有关，包括严重的肌营养不良症和一种让婴儿鼻子无法发育的综合征。我们的发现提示着错误折叠的染色质---由包裹在被称作组蛋白的蛋白上的DNA组成的染色体结构---可能在这些疾病中发挥作用。

当哺乳动物染色体进行自我折叠来装进细胞核中时，它们通常组装成两个区室---一个有活性的A区室，其包含许多活性转录的基因;以及一个没有活性的B区室，其包含少数很少发生转录的基因。每个区室可进一步划分为拓扑相关结构域(topologically associated domain, TAD)，其包含经常在一个TAD内发生相互作用的但在不同TAD之间很少发生相互作用的遗传元件(genetic element)。

在一个较大的被称作Xist的RNA分子的介导下，在早期胚胎发育中发生的X染色体失活(X chromosome inactivation)将染色质重构为一种独特的形态。Xist在一条X染色体上的扩散诱导它折叠成两个较大的结构域，然后这两个结构域融合在一起而形成一种抑制在这条染色体上的基因发生转录的无区室(compartment-less)结构。为了研究可能调控X染色体失活过程的蛋白因子，这些研究人员着重关注已知调节染色体构象的SMC结构蛋白家族。之前的研究已发现SMCHD1高度富集在一条失活的X染色体上，并且似乎对这种失活过程是至关重要的。他们在小鼠细胞中的实验首次证实SMCHD1的存在是对沉默一条失活X染色体上的大部分基因所必需的。

他们随后发现蛋白SMCHD1的缺失会阻止Xist在一条X染色体上的扩散，并阻止两个较大的结构域(他们称之为S1区室和S2区室)融合在一起而形成一种典型的无区室的失活X染色体结构。他们发现通过将S1区室和S2区室桥接在一起，SMCHD1诱导它们合并在一起而形成一种阻止基因表达的构象。

如果缺乏这种蛋白，那么这两个区室持续存在，这就允许一条本应是失活的X染色体上的大约40%的基因表达。论文通信作者、麻省总医院分子生物学博士Jeannie T. Lee指出她的团队希望进一步研究SMCHD1让S1区室和S2区域融合在一起的过程，以及潜在的疾病相关的SMCHD1突变如何可能影响一条失活X染色体的构象和基因沉默。她说，所获得的这些知识还可能用于重新激活这条失活X染色体以便治疗某些疾病，如神经发育障碍雷特综合征和CDKL5疾病。

不过，鉴于整条X染色体重新激活可能具有不想要的副作用，我们的研究的一个主要目标就是实现特异性---激活一个或几个特定的基因，而不是所有的X连锁基因。我们知道某些X染色体上的基因对SMCHD1的丢失特别敏感，因此在未来我们可能能够利用这种差异敏感性激活特定的基因。

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发