科学家揭示脊椎动物中旁着丝粒异染色质从头建立机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/27954.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！

科学家揭示脊椎动物中旁着丝粒异染色质从头建立机制。

7月4日，中国科学院生物物理研究所朱冰研究组在《自然》（*Nature*）上发表了题为*Targeting pericentric non-consecutive motifs for heterochromatin initiation*的研究论文。该研究揭示了脊椎动物中旁着丝粒异染色质的从头建立机制。

从裂殖酵母到哺乳动物，旁着丝粒异染色质区域的DNA序列的同源性较低，但组蛋白H3K9甲基化修饰是旁着丝粒异染色质的主要标志。然而，在脊椎动物中，旁着丝粒异染色质的从头建立机制尚不清楚。

此前，
由于存在功能冗余的基因，基于遗传筛选的研究忽略了负责旁着丝粒异染色质从头建立的因子。为了鉴定这些被忽略的蛋白因子，基于具有特异性靶向能力的CRISPR/Cas9系统以及具有邻近标记能力的APEX2系统，朱冰
研究组开发出能够鉴定特定基因组位点附近蛋白质组的技术。这一技术使科研人员能够在小鼠胚胎干细胞中鉴定到旁着丝粒异染色质附近的蛋白质组。研究发现，锌指蛋白ZNF512和ZNF512B通过与旁着丝粒异染色质DNA的特异性结合而定位于旁着丝粒异染色质区域。无论是在外源性导入的重复区域还是在旁着丝粒异染色质区域，锌指蛋白ZNF512和ZNF512B均可以通过与SUV39H1和SUV39H2的直接相互作用而将它们招募到特定位点，进而产生组蛋白H3K9me3所介导的异染色质。

在脊椎动物间，为什么看似不保守的旁着丝粒异染色质序列上均可以形成相同的组蛋白H3K9me3介导的异染色质？研究发现，不同物种的ZNF512和ZNF512B可以特异性地靶向到其他脊椎动物的旁着丝粒异染色质区域。这种能力归因于锌指蛋白ZNF512和ZNF512B相同的锌指指纹以及保守的锌指之间的较长linker，相同的锌指指纹提供了识别重复DNA的能力，较长的linker提供了识别非连续DNA序列的灵活性。

尽管SUV39H1和SUV39H2被认为具有冗余的活性，但研究发现这两个酶之间存在略微不同的生物化学特性。SUV39H2因对组蛋白H3尾巴表现出更高的偏好性，从而表现出更高效的酶学活性；而SUV39H1因其对HP1蛋白具有较高的亲和力，从而表现出较强的基因沉默能力。

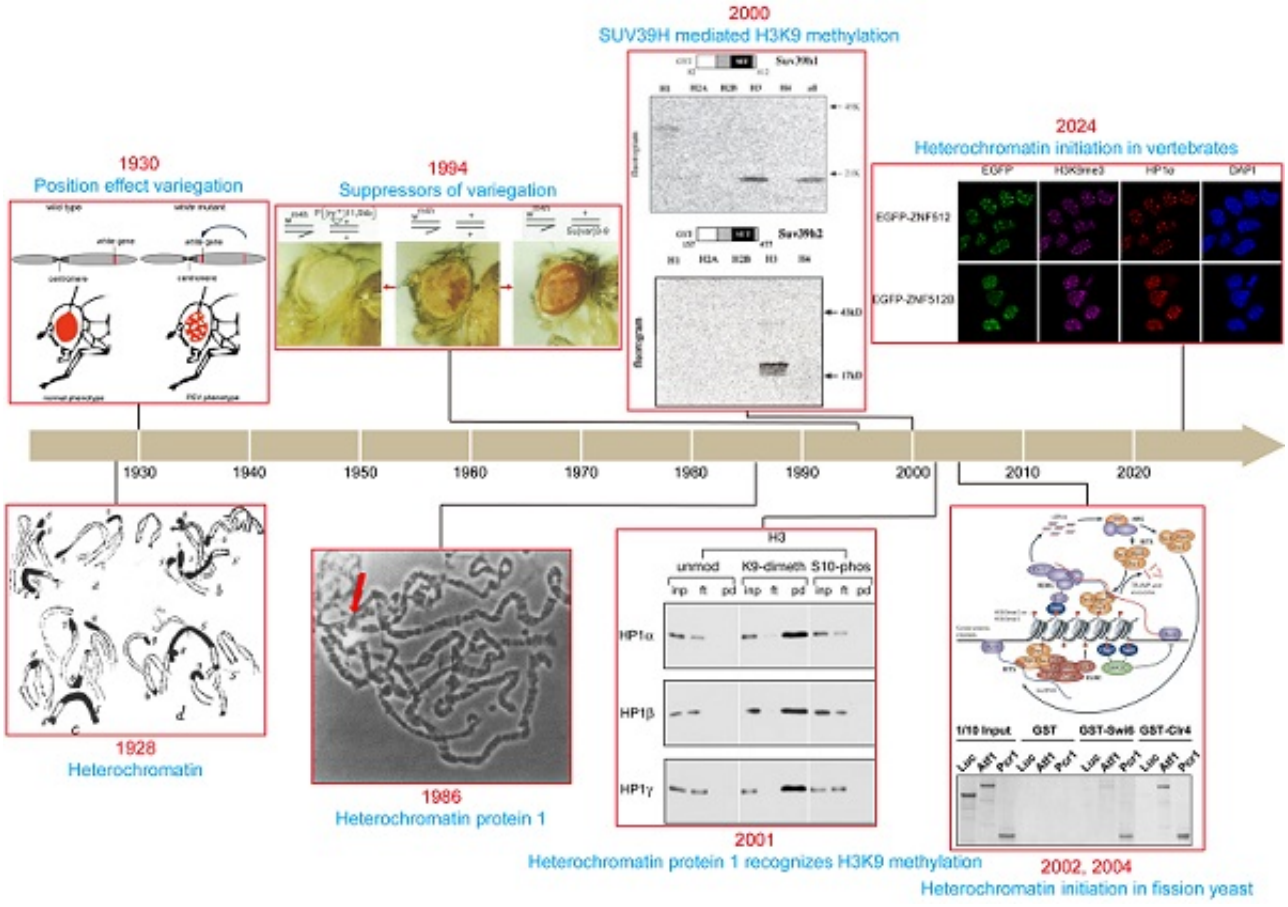
在小鼠胚胎干细胞中，锌指蛋白ZNF512除了可以定位在富含TTC/GAA序列的旁着丝粒异染色质

区域外，同样可以定位在富含TTC/GAA序列的年轻的L1Md-T和L1Md-A的5UTR上。基于ZNF512 ChIP-seq和H3K9me3 ChIP-seq的生物信息学分析表明，具有较多TTC/GAA的LINE上结合有更多的ZNF512蛋白，具有更高的组蛋白H3K9me3修饰；在锌指蛋白ZNF512和ZNF512B双敲细胞系中，这些LINE上的组蛋白H3K9me3发生更明显的降低。

该研究解决了两个长期存在于异染色质领域的问题，也就是组成型旁着丝粒异染色质的从头建立机制，以及为何在脊椎动物中看似不保守的旁着丝粒异染色质序列却具有相同的组蛋白H3K9me3修饰。此外，对具有分裂锌指的锌指蛋白能够识别非连续DNA序列的研究揭示了全新的DNA识别模式，对探讨蛋白与DNA间的识别模式具有重要意义。这些成果可能会引出更多具有此类性质的蛋白，并启发生物信息学家开发新的算法来计算DNA结合基序。

研究工作得到国家自然科学基金、国家重点研发计划、中国科学院相关项目的支持。

论文链接



组成型异染色质的研究历史

研究团队单位：生物物理研究所

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转发