
研究揭示核纤层蛋白塑造三维基因组空间秩序机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/36591.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！

研究揭示核纤层蛋白塑造三维基因组空间秩序机制

核纤层是紧贴内核膜内侧的蛋白网状结构，主要由核纤层蛋白（lamins）及其结合蛋白构成。人类的lamins

在发育、衰老及疾病过程中扮演关键角色，分为由LMNA

基因编码的A型和分别由LMNB1和LMNB2编码的B型。目前，在LMNA

基因中已鉴定出超600种致病突变，这些突变可导致儿童早衰症、扩张型心肌病等多种核纤层病

。与核纤层相互作用的大尺度基因组区域被称为核纤层相关结构域（LADs），LADs的核周定位依赖于其与核纤层的相互作用。然而，不同lamins成员在此过程中的具体功能分工，以及它们如何协同维持正常与病理状态下的染色质高级结构，仍有待系统阐明。

近日，中国科学院动物研究所

研究团队联合北京基因组研究所（

国家生物信息中心）研究团队，

揭示了“基因组积木模型”的幕后搭建者——lamins在人类干细胞三维基因组结构中的关键角色，系统绘制了lamins家族缺失下的人类三维表观基因组全景图谱，证明了lamins是基因组—核纤层锚定及大尺度基因组结构的关键调控者，其通过与核斑结构蛋白SON相互作用，精确调控核斑的空间定位与聚集。该研究将核纤层病的病理机制认知从传统的“细胞核机械性脆弱”模型，推动至“三维基因组组织紊乱导致基因表达失调”的新范式，为学界深入理解核纤层病的发病机制提供了新视角。

研究团队在人

正常二倍体细胞中实现了lam

ins家族的系统性敲除。在人胚胎干细胞

（hESCs）中，lamins缺

失未显著影响干细胞稳态，但在人间充质干细胞

（hMSCs）中，B型lamins缺失导致核膜起泡，lamin A/C/B1/B2全敲除（TKO）则引起核形变，使约70%的LAD脱离核周、染色体的定位偏好改变，并伴随细胞增殖能力下降。团队进一步整合了14个维度的表观基因组数据，并结合基因组荧光原位杂交技术，突破了以往研究大多依赖单一技术层面的局限，刷新了领域内对基因组—核纤层锚定模型的认识。

同时

，团队根

据基因组对lamins

的依赖程度，建立了一套新的基因组
—核纤层锚定模型，即

富集H3K9me3修饰的L2区域，由lamins与lamin
B受体（LBR）共同锚定，仅在TKO中进一步敲
除LBR的条件下脱离核周；

富集H3K27me3修饰且位于LAD边界的L3区域，对lamins缺失较为敏感，在单/双敲除条件下即发
生脱离。分析发现，不同亚型的inter-
LAD（iLAD）——iL1

、iL2和iL3，在lamins缺失后遵循不同的转变
规律，即

富集启动子状态和

转录活跃的核斑iL1区域，仅在TKO后
从核内翻转至核周；

富集增强子状态的iL2区域，在TKO后仍位于
核内；

富集锌指蛋白基因且位于iLAD边界的iL3区域，在单/双敲除条件下即发生核内向核周翻转。这表
明lamins负责将LAD锚定于核周，并对维持特定基因组区域在核内的定位发挥关键作用。

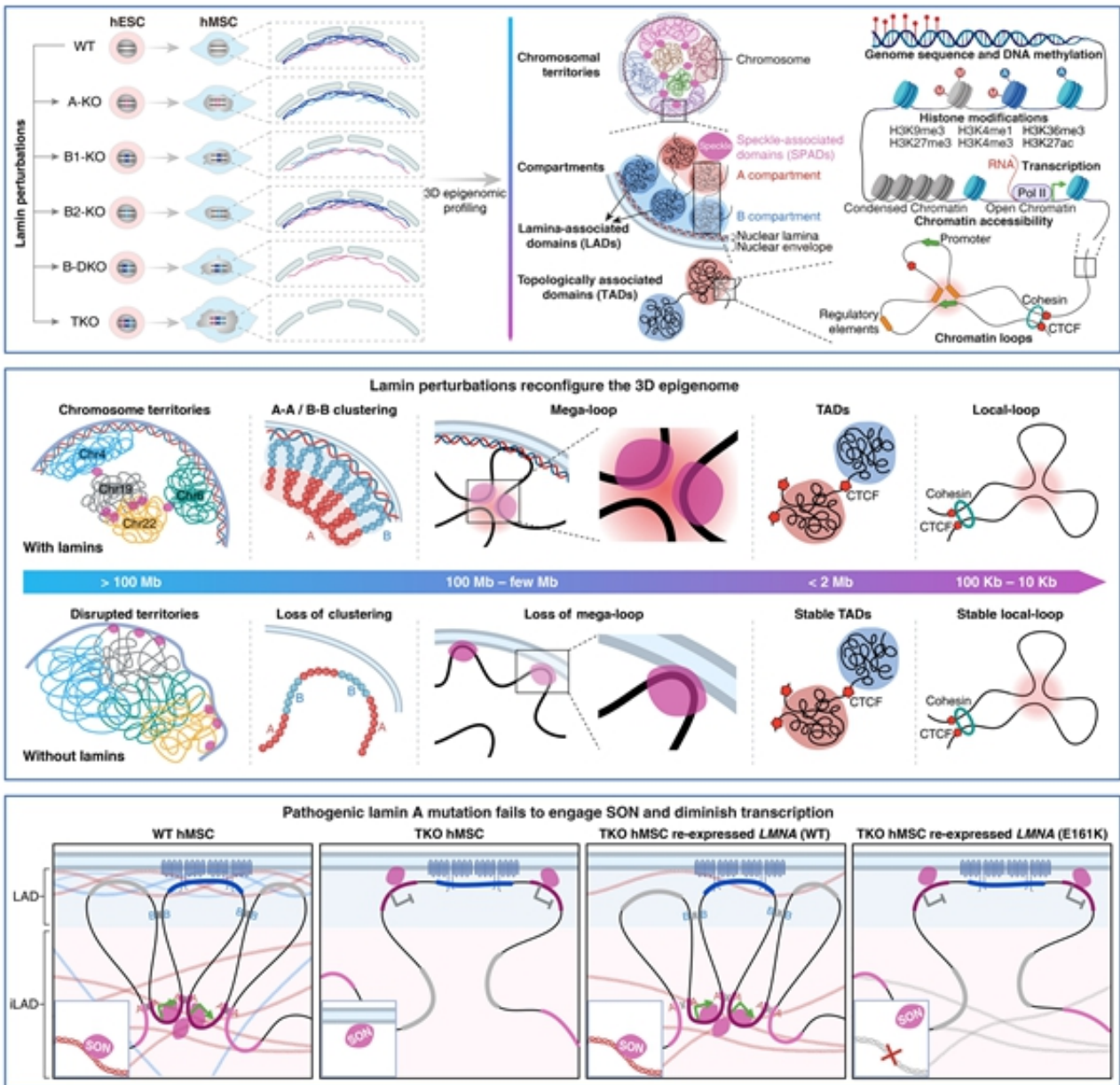
研究进一步提出，lamins是大尺度三维基因组结构的关键组织者，包括染色体疆域、染色质区室
互作簇以及跨度达10 Mb以上的mega-loops结构。同时，局部染色质结构及其组织因子CTCF/cohe
sin的结合模式在lamins缺失时基本得以保留。这提示或存在两种不同的组织原则，分别调控大尺
度构象（lamins）与局部构象（CTCF/cohesin）。研究表明，lamins作为关键的结构支架，通过限
制LAD之间的接触，以维持染色体疆域的隔离，并通过维持染色体内的长程互作簇来促进染色质
压缩。

研究证实，lamin A与核斑支架蛋白SON之间存在相互作用。Lamins缺失导致核斑和iL1富集的核
斑结构域（SPADs）从核内翻转至核周，其空间聚集也被破坏，这一系列结构变化引发了全局性
转录水平下调。超过75%的下调基因定位于SPADs，并富集于细胞周期通路。其中，生长调控转
录因子EGR1的抑制最为显著，这直接损害了细胞的增殖能力。上述发现将干细胞功能障碍置于
核纤层病发病机制的核心位置，提示成体干细胞耗竭或是驱动组织退化和早衰的关键因素。重新
表达野生型lamin A可部分恢复基因组层级结构、核斑分布与转录水平，而与核纤层病相关的E161
K突变体则基本丧失了恢复能力。

该研究在hESCs及其分化来源的hMSCs中构建了lamins的单、双、三敲除模型，系统揭示了lamins
在基因组径向定位与空间折叠中的核心作用，为理解生理性衰老及防治衰老相关疾病提供了新线
索和潜在靶标。同时，该研究揭示了核纤层病的潜在机制，将相关疾病的病理认知推向了统一的
“三维基因组紊乱”框架，为开发靶向lamin-SON轴的治疗策略奠定了理论基础。

相关研究成果发表在《细胞报告》（Cell Reports）上。

[论文链接](#)



核纤层蛋白家族协同锚定染色质和核斑维持人类三维基因组结构

研究团队单位：动物研究所

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](http://iikx.com)转发