

复旦报道增强子“刹车”

Fudan University Reported Enhancer Had Suppression

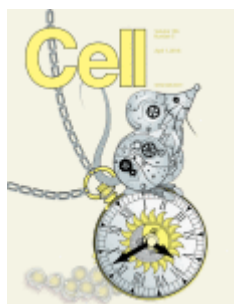
复旦大学生物医学研究院蓝斐教授实验室和施扬教授-石雨江教授实验室合作在 4 月 7 日的 *Cell* 上发表文章。该文章揭示了一个检验活化的增强子的监督系统。其对增强子组蛋白甲基化的活化调节将防止过度激活的转录。他们团队的此项创新性发现，就好比在组蛋白上为基因活性找到了一个调控“开关”；表明了增强子也是带“刹车”的；揭示了在癌细胞中，染色质中的增强子失控会过度强化附近癌基因的活性，导致细胞异常甚至癌变。

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，是用来标记该区域 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。

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。该研究报告了一个含有潜在的染色体识别蛋白的生化复合物——活化的 C-kinase 7 的受体（RACK7）和 4-三甲基赖氨酸组蛋白（H3K4me3）化的特异性去甲基化酶 KDM5C 占据很多活化的增强子，几乎包括所有的超级增强子。RACK7 的蛋白质可以吸引名为 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。

乳腺癌细胞系中遗传切除 RACK7 或 KDM5C 会造成增强子的过度活化，特征是 H3K4me3 的增加和 H3K4me1 的减少，以及 RACK7 结合的增强子附近的 eRNA 转录的增加。另外丢失 RACK7 会造成原癌基因 S100A 的去抑制和各种癌症相关的表型：比如在体外的独立增殖、迁移和侵犯能力，同时在小鼠异种移植模型中肿瘤增长。KDM5C 丢失会造成类似的细胞迁移和侵犯的增加。这支持了 RACK7 和 KDM5C 共同调节与肿瘤发生有关的细胞过程。

研究显示 RACK7/KDM5C 在活化增强子中调节组氨酸 H3K4me1 和 H3K4me3 之间的动态变化，代表了增强子活性调节的附加层面。他们建议 RACK7/KDM5C 的功能相当于增强子的“刹车”来确保适当的增强子活性。这个过程失调可能有助于肿瘤的发生。它具有潜在的医疗价值：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。



Suppression of Enhancer Overactivation by a RACK7-Histone Demethylase Complex

RACK7 组蛋白去甲基化酶复合物抑制增强子的过度活跃

复旦大学 蓝斐 施扬

2016 年 4 月 7 日

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2016.02.064>

Regulation of enhancer activity is important for controlling gene expression programs. Here, we report that a biochemical complex containing a potential chromatin reader, RACK7, and the histone lysine 4 tri-methyl (H3K4me3)-specific demethylase KDM5C occupies many active enhancers, including almost all super-enhancers. Loss of RACK7 or KDM5C results in overactivation of enhancers, characterized by the deposition of H3K4me3 and H3K27Ac, together with increased transcription of eRNAs and nearby genes. Furthermore, loss of RACK7 or KDM5C leads to de-repression of S100A oncogenes and various cancer-related phenotypes. Our findings reveal a RACK7/KDM5C-regulated, dynamic interchange between histone H3K4me1 and H3K4me3 at active enhancers, representing an additional layer of regulation of enhancer activity. We propose that RACK7/KDM5C functions as an enhancer “brake” to ensure appropriate enhancer activity, which, when compromised, could contribute to tumorigenesis.