

RING1在胚胎干细胞中的作用

在胚胎干细胞中，RING1介导的组蛋白H2A泛素化抑制了RNA聚合酶II对促进细胞发育及分化基因的转录作用。

了解胚胎干细胞是以何种机制既能在进行自我增殖的同时又能保持多向分化潜能，这对于人们将胚胎干细胞应用于临床治疗是至关重要的，这也是胚胎干细胞研究领域的“圣杯（holy grail）”。Ana Pombo和Amanda Fisher等人最近对胚胎干细胞的多向分化潜能性相关机制提出了新的见解。他们发现RING1这个多梳基因家族抑制复合体（polycomb repressor complex-1 (PRC1) family）的成员能将细胞发育调控基因的表达维持在转录水平，而并不表达。

RNA聚合酶II对基因的转录过程是受到严密调控的，它需要转录起始因子起始转录过程，然后进入转录延伸阶段，通过转录产物延伸得到全长转录产物mRNA。许多已知能调控转录过程的因子都是作用于染色质的。但是胚胎干细胞的染色质比较特殊，许多不表达的细胞发育调控基因（二价体基因（'bivalent' genes））都被组蛋白进行了修饰，而这种修饰具有典型的转录活化作用和染色质抑制作用。

最近，由Guenther小组进行的一项人类基因组范围的研究发现，大部分人们以前认为无活性的人类基因（以前检测不到这些基因的转录本）都有组蛋白修饰标记，而这些组蛋白标记也是具有转录活化作用的。接下来使用针对RNA聚合酶II的抗体进行的ChIP-chip试验（免疫沉淀及DNA芯片分析）发现，RNA聚合酶II能起始这些无活性基因中大部分基因的转录，但由于它们都无法进行有效延伸，因此不能检测到完整的转录本。

那么，究竟是什么机制导致RNA聚合酶II停

滞，阻止了它继续延伸，转录出完整的mRNA呢？为了弄清楚这个问题，Pombo等人仔细研究了小鼠胚胎干细胞中与各种二价体基因结合的RNA聚合酶II的磷酸化形式，结果发现第五号丝氨酸位点被磷酸化的RNA聚合酶II（第五号丝氨酸位点的磷酸化与转录起始作用有关）能与基因的启动子部位结合。不过没有发现RNA聚合酶II第二号丝氨酸位点的磷酸化现象（该位点磷酸化与转录延伸过程有关）。这些现象都与胚胎干细胞中二价体基因的低转录水平相一致。与RNA聚合酶II第五号丝氨酸位点被大量磷酸化一样，RING1B这个泛素E3连接酶（催化组蛋白H2A第119位赖氨酸位点单泛素化，该位点被单泛素化则基因表达被抑制）也有大量表达。

那么，RING1B会是RNA聚合酶II只能保持单磷酸化构象的原因吗？答案是肯定的。借助可诱导基因敲除系统，Ana Pombo等人敲除了未分化胚胎干细胞中的RING1基因。这一敲除导致了细胞内广泛的组蛋白H2A泛素化水平的降低，也导致了细胞内细胞分化相关基因抑制作用的解除。不过RNA聚合酶II第五号丝氨酸位点的磷酸化水平和第二号丝氨酸位点的磷酸化水平都没有发生变化。

最后，Ana Pombo等人得出结论，RING1介导的H2A蛋白单泛素化能保持RNA聚合酶II的单磷酸化构象，从而抑制RNA聚合酶II的延伸作用。不过，这种调控机制是否是一条普遍的转录调控机制还需要深入探讨。

原文检索：<http://www.signaling-gateway.org/update/updates/200801/nrm2314.html>