

PRDM9 在哺乳动物基因重组热点中的作用

郭晓强 *

(解放军白求恩医学院生化教研室, 石家庄 050081)

摘要 PRDM9(PR domain containing 9)是一种可催化组蛋白 H3 的 4 位赖氨酸(H3K4)发生三甲基化修饰的甲基转移酶, 还拥有转录因子活性. PRDM9 主要在生殖细胞的减数分裂初期表达, 它的功能异常可导致不育的发生. 哺乳动物 PRDM9 在 C 端的锌指结构具有进化快速的特征, 而这个特征与基因重组热点的多样性相对应, 一系列证据表明, PRDM9 参与了基因重组热点的结合和重组的起始. 这些进展对深入理解物种进化和基因重组机制具有十分重要的意义.

关键词 PRDM9, 组蛋白三甲基化酶, 基因重组, 重组热点

学科分类号 Q75

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2010.00224

高等生物多样性主要来源于两个方面, 一个是减数分裂过程中父本和母本同源染色体的随机分配, 另一个是同源染色体之间的基因重组, 通过这两种方式可形成多样配子, 进而产生个体多样性^[1]. 大量事实表明, 同源染色体之间的基因重组并非在随机位点进行, 而是具有序列选择性, 这个序列被称为重组热点(recombination hotspots), 对于这种特异性的选择机制一直缺乏详细的理解, 但最近研究表明, 一种组蛋白甲基转移酶 PRDM9(PR domain containing 9)参与了该过程^[2], 这项发现对深入理解遗传重组机制具有十分重要的意义^[3].

1 PRDM9 的基本特征及在生殖中的功能

PRDM9 属于 PRDM 家族, 目前在哺乳动物中已发现 16 个该家族成员, 其共同特征是在中间拥有一个由 100 个左右氨基酸组成的 PR(PRDI-BF1 and RIZ homologous)结构域, PR 结构域主要参与了蛋白质之间的相互作用^[4]. PRDM9 又名减数分裂诱导的包含 PR/SET 结构域和锌指基序因子(meiosis-induced factor containing a PR/SET domain and zinc finger motif, Meisetz), 这是因为它还包含一个 SET(Su(var)3-9, enhancer-of-zeste and trithorax)结构域, 该结构域拥有组蛋白甲基转移酶活性, 催化了 S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosylmethionine, SAM)的活性甲基转移到组蛋白的特定氨基酸, 一般使组

蛋白 H3 的赖氨酸 -4(H3K4)发生三甲基化修饰(不能催化一甲基化和二甲基化). PRDM9 的 N 端还拥有一个 KRAB(kruppel-associated box)结构域, 该结构域可促进蛋白质之间的相互作用, 并具有转录抑制活性. 在 C 端含有多个串联的 C2H2 型锌指(zinc finger, ZF)基序结构, 拥有转录因子活性(图 1)^[5].

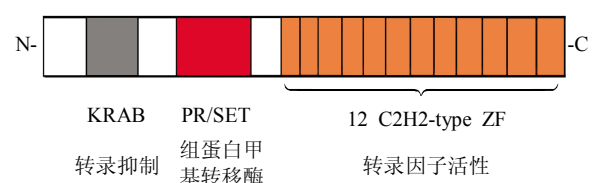


Fig. 1 The protein structure of human PRDM9^[5]

图 1 人的 PRDM9 蛋白结构模式图^[5]

Hayashi 等应用原位杂交、RT-PCR 和 RNA 印记分析表明, 小鼠 PRDM9 基因只在雌性小鼠胚胎阶段的性腺和雄性小鼠出生后睾丸进入减数分裂初期的生殖细胞中表达, 这意味着 PRDM9 与精子和卵子的发育相关. PRDM9 基因敲除的雌雄小鼠都

* 通讯联系人.

Tel: 0311-87977344, E-mail: xiaoqiangguo123@163.com

收稿日期: 2010-04-26, 接受日期: 2010-07-27

表现出不育表型, 睾丸组织的 H3K4 三甲基化修饰减弱, 与减数分裂相关基因的表达出现改变, 生殖细胞出现严重的双链断裂修复途径缺陷, 同源染色体配对遭到破坏, 无法生成成熟的精子和卵子. 在非梗阻性无精子症病人中检测到多个 PRDM9 的单核苷酸多态性, 即包括编码区的 17353G>T (Gly433Val) 和 18109C>G (Thr685Arg), 又包括内含子区的 15549G>T, 而这种多态性在正常生育男性中均未发现^[6], PRDM9 突变造成的功能失常可能造成减数分裂停滞而使精子发育受阻, 从而引发不育^[7].

此外, PRDM9 还是一种物种特化基因, 可阻止不同物种间的基因转移. 早在 20 世纪 70 年代就鉴定出杂交不育-1 (hybrid sterility-1, *Hst1*) 基因, 该基因可限制家鼠亚种之间的杂交, 到 2009 年才鉴定出 *Hst1* 基因就是 PRDM9 基因, 当两个杂交不育的品系小鼠其中一个品系的 PRDM9 转入另一品系后, 则可突破不育界限^[8], 这说明组蛋白的甲基化修饰在阻止不同物种间基因转移方面发挥着重要作用.

2 PRDM9 与哺乳动物基因重组热点

大量的哺乳动物都存在基因重组热点, 但序列在不同物种间却存在较大差异, 如人的是 13 个核苷酸序列 CCNCCNTNCCNC^[9], 且不同人群之间也存在一定的差异, 这意味着与重组热点相关的因子在结构上应具有多样性, 以识别不同物种间特异的重组热点序列. 另一方面, 研究还发现, 遗传重组热点附近常伴随组蛋白表观修饰^[10], 尤以 H3K4 三甲基化最为重要^[11], 这种现象意味着参与重组热点选择的因子也应具有组蛋白甲基化修饰活性. 而且相关研究已将参与小鼠重组热点的基因定位于 17 号染色体的特定区域^[12], 而该区域共有三个基因, 其中之一就是 PRDM9, 这一系列事实将目标逐渐锁定于 PRDM9.

PRDM9 的 PR/SET 结构域在哺乳动物中高度保守, 然而其 C 端的锌指结构却存在较大变异, 一方面是在重复数目上不等, 对人和 4 种其他灵长类研究发现, 锌指数目从 8 (恒河猴) 到 12 (人和黑猩猩) 不等, 猩猩为 9 个, 狒狒为 10 个. 另一方面锌指结构序列上也存在差异, 如人和黑猩猩的 12 个锌指结构中, 36 个关键核苷酸有 26 个存在差异^[13]. 对其他哺乳动物研究也得到类似结果, 对 20 个品系的小鼠进行了锌指测序, 结果发现, 数目从 11

到 14 不等, 如 CAST 品系小鼠有 11 个锌指重复, 而 B6 小鼠则有 12 个重复, 并且锌指内部氨基酸替换也比较普遍^[14]. 尤为重要的是在不同人种之间也鉴定出 PRDM9 在锌指结构上的变异, 这种变异与人类的进化非常一致, 进一步说明 PRDM9 可能参与了不同物种甚至个体重组热点的识别机制. 信息分析的初步结果表明, PRDM9 的锌指重复数目和本身的氨基酸多态性与重组热点的多态性相一致, 进一步实验证明, 人 PRDM9 的核苷酸识别基序优先选择与 13 个保守核苷酸序列结合, 而其他序列则结合力较差, 这进一步证明 PRDM9 参与了重组热点的识别^[15]. 另一项研究通过对比人和黑猩猩 PRDM9 锌指基序和重组热点序列的变异, 进一步证明了二者的匹配性^[16]. 这些结果说明 PRDM9 就是寻找了许久的遗传重组热点的关键决定因子.

3 研究意义和展望

PRDM9 作为参与遗传重组热点选择因子的鉴定深化了人们对高等生物进化和遗传重组机制的理解, 尤其是在解释物种序列多样性方面具有十分重要的意义, 为进一步研究物种多样性提供了重要方向. 当然还有一些问题需要进一步的研究, 如 PRDM9 参与热点序列识别和其他重组相关酶类的相互关系, 是否还需要 PRDM 家族其他成员协同作用, PRDM9 的锌指结构负责识别, 而 PR/SET 结构域负责组蛋白甲基化修饰, 二者如何实现协调机制, PRDM9 是否能识别所有的重组热点, 是否尚有其他因子需要鉴定.

总之, 最近的一系列研究初步确定了 PRDM9 在遗传重组中的重要作用, 为深入的机制研究奠定了坚实的基础, 并为理解物种多样性机制提供了重要研究方向.

参 考 文 献

- [1] Cheung V G, Sherman S L, Feingold E. Genetic control of hotspots. *Science*, 2010, **327**(5967): 791-792
- [2] Muers M. Recombination: The gene that hits the hot spot. *Nat Rev Genet*, 2010, **11**(2): 92
- [3] Hochwagen A, Marais G A. Meiosis: a PRDM9 guide to the hotspots of recombination. *Curr Biol*, 2010, **20**(6): R271-R274
- [4] Jiang G L, Huang S. The yin-yang of PR-domain family genes in tumorigenesis. *Histol Histopath*, 2000, **15**(1): 109-117
- [5] Hayashi K, Yoshida K, Matsui Y. A histone H3 methyltransferase controls epigenetic events required for meiotic prophase. *Nature*, 2005, **438**(7066): 374-378

- [6] Irie S, Tsujimura A, Miyagawa Y, *et al.* Single-nucleotide polymorphisms of the PRDM9 (MEISETZ) gene in patients with nonobstructive azoospermia. *J Androl*, 2009, **30**(4): 426–431
- [7] Miyamoto T, Koh E, Sakugawa N, *et al.* Two single nucleotide polymorphisms in PRDM9 (MEISETZ) gene may be a genetic risk factor for Japanese patients with azoospermia by meiotic arrest. *J Assist Reprod Genet*, 2008, **25**(11–12): 553–557
- [8] Mihola O, Trachtulec Z, Vlcek C, *et al.* A mouse speciation gene encodes a meiotic histone H3 methyltransferase. *Science*, 2009, **323**(5912): 373–375
- [9] Myers S, Freeman C, Auton A, *et al.* A common sequence motif associated with recombination hot spots and genome instability in humans. *Nat Genet*, 2008, **40**(9):1124–1129
- [10] Buard J, Barthes P, Grey C, *et al.* Distinct histone modifications define initiation and repair of meiotic recombination in the mouse. *EMBO J*, 2009, **28**(17): 2616–2624
- [11] Borde V, Robine N, Lin W, *et al.* Histone H3 lysine 4 trimethylation marks meiotic recombination initiation sites. *EMBO J*, 2009, **28**(2): 99–111
- [12] Grey C, Baudat F, de Massy B. Genome-wide control of the distribution of meiotic recombination. *PLoS Biol*, 2009, **7**(2): e35
- [13] Thomas J H, Emerson R O, Shendure J. Extraordinary molecular evolution in the PRDM9 fertility gene. *PLoS One*, 2009, **4** (12): e8505
- [14] Parvanov E D, Petkov P M, Paigen K. Prdm9 controls activation of mammalian recombination hotspots. *Science*, 2010, **327**(5967): 835
- [15] Baudat F, Buard J, Grey C, *et al.* PRDM9 is a major determinant of meiotic recombination hotspots in humans and mice. *Science*, 2010, **327**(5967): 836–840
- [16] Myers S, Bowden R, Tumian A, *et al.* Drive against hotspot motifs in primates implicates the PRDM9 gene in meiotic recombination. *Science*, 2010, **327**(5967): 876–879

The Function of PRDM9 on Mammalian Recombination Hotspots

GUO Xiao-Qiang*

(Department of Biochemistry, Bethune Military Medical College, Shijiazhuang 050081, China)

Abstract PRDM9 (PR domain containing 9) is one kind of histone trimethylase which catalyzes the H3K4 trimethylation, and possesses the activity of transcription factor. PRDM9 transcripts were only expressed in germ cells entering meiotic prophase in female fetal gonads and in postnatal testis, whose deficiency results in sterility. The zinc finger motif of mammalian PRDM9 rapidly evolves, which is respond to the sequences of recombination hotspots. Several researches indicated that PRDM9 was involved in the binding to recombination hotspots and initiation of recombination. These progresses are important for understanding of species evolution and the mechanism of genetic recombination.

Key words PRDM9, histone trimethylase, genetic recombination, recombination hotspots

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2010.00224

*Corresponding author.

Tel: 86-311-87977344, E-mail: xiaoqiangguo123@163.com

Received: April 26, 2010 Accepted: July 27, 2010