

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2012.00533

剂量补偿和 MSL 复合物研究进展

孙敏秋¹, 林鹏¹, 陈芸¹, 王艺磊¹, 张子平²

1. 集美大学水产学院, 厦门 361021

2. 美国西东大学生物学系, 新泽西 07079

摘要: 剂量补偿效应(Dosage compensation effect)广泛存在于两性真核生物, 是基于性别决定、平衡不同性别间基因转录水平的遗传效应。MSL 复合物(Male-specific lethal complex)是果蝇剂量补偿机制的核心, 它乙酰化雄性果蝇 X 染色体上一些特定的位点, 双倍激活 X 连锁活跃基因的转录, 从而弥补雄性果蝇只具有单一条 X 染色体的不足。目前, 已对果蝇 MSL 复合物各主要成分进行了结构分析, 大体了解了各组分间的相互作用位点, 并对该复合物的识别机制进行了大量的研究。与果蝇不同, 哺乳动物是通过雌性个体一条 X 染色体的失活来实现剂量补偿。虽然哺乳动物 MSL 复合物的组成已被鉴定, 但对其功能的研究还处于初步阶段。迄今为止, 对硬骨鱼类剂量补偿及 MSL 复合物的研究极少。文章概括了线虫、果蝇和哺乳动物各物种剂量补偿机制的异同, 综述了果蝇 MSL 复合物及其剂量补偿机制作用机理的研究进展, 并提出有待解决的问题, 同时利用同线性分析发现了不同鱼类 *msl3* 基因的多样性, 为今后继续研究各物种的剂量补偿机制提供基础资料和研究方向。

关键词: 剂量补偿机制; 雄性特异性致死; MSL 复合物; 果蝇

Research advance of dosage compensation and MSL complex

SUN Min-Qiu¹, LIN Peng¹, CHEN Yun¹, WANG Yi-Lei¹, ZHANG Zi-Ping²

1. Fisheries College, Jimei University, Xiamen 361021, China;

2. Department of Biological Science, Seton Hall University, South Orange, New Jersey, 07079 USA

Abstract: Dosage compensation effect, which exists widely in eukaryotes with sexual reproduction, is an essential biological process that equalizes the level of gene expression between genders based on sex determination. In *Drosophila*, the male-specific lethal (MSL) complex mediates dosage compensation by acetylating histone H4 lysine K16 on nucleosome of some specific sites on the male X chromosome, globally upregulates twofold expression of active X-linked genes from the single X chromosome, and makes up for the shortage that the male has only one single X chromosome in male *Drosophila*. Up to date, the structure of basic components of MSL complex, which consists of at least five protein subunits and two non-coding RNAs, has already been revealed, and the interaction sites among these components have also been generally identified. Furthermore, abundant researches on recognition mechanism of the complex have been published. In contrast, many studies have revealed that mammalian dosage compensation functions by silencing gene expression from one of the

收稿日期: 2011-12-08; 修回日期: 2012-03-13

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:30600467)和集美大学创新团队基金项目(编号:2010A001)资助

作者简介: 孙敏秋, 硕士研究生, 专业方向: 水产动物生殖生理学。Tel: 0592-6181420; E-mail: ilovesunflowers333@yahoo.com.cn

通讯作者: 王艺磊, 博士, 教授, 研究方向: 水产动物基因组学。Tel: 0592-6182723; E-mail: ylwang@jmu.edu.cn

网络出版时间: 2012-4-16 03:54:14

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20120424.1144.001.html>

two X chromosomes in females. The main components of mammalian MSL complex have already been identified, but the knowledge of their function is limited. Up to now, research of MSLs in teleosts is scarcely studied. This review summarizes the similarities and differences among dosage compensation mechanisms of nematodes, fruit flies and mammals, introduces the recent research advances in MSL complex, as well as molecular mechanism of dosage compensation in fruit fly, and finally addresses some problems to be resolved. Meanwhile, the diversity of *msl3* gene in fishes is found by synteny analysis. This information might provide insightful directions for future research on the mechanisms of dosage compensation in various species.

Keywords: dosage compensation mechanism; male-specific lethal; MSL complex; *Drosophila*

在XY型性别决定的生物个体中,雌性个体的细胞中有两条X染色体,而雄性仅有一条X染色体。雌雄个体X染色体数量的不等,导致X染色体上的基因产物不相等。Muller于1932年提出果蝇中存在一种剂量补偿效应机制(Dosage compensation mechanism)平衡着雄性(XY)与雌性(XX)之间X染色体连锁基因的表达^[1]。果蝇(*Drosophila melanogaster* M.)雄性特异性致死基因MSLs(Male-specific lethals)的获得及其剂量补偿作用物MSL复合物(MSL complex)的成功鉴定,奠定了果蝇剂量补偿作用机理的分子基础。果蝇MSL复合物是一种包含RNA的核蛋白复合物,由至少5种雄性特异致死蛋白亚单位和2个不编码蛋白的RNAs组成,系果蝇剂量补偿机制的核心,到目前为止,对该机制的主要作用因子、作用方式和作用机理已有了较为全面的认识。与果蝇不同,哺乳动物是通过雌性个体一条X染色体的失活来实现剂量补偿。虽然哺乳动物MSL复合物的组成已被鉴定,但对其功能的研究还处于初步阶段。迄今为止,对硬骨鱼类剂量补偿及MSL复合物的研究极少。

1 剂量补偿

如前所述,在有性生殖生物中,性别决定以雌雄一方具有同型(如XX)性染色体,另一方具有异型(如XY)性染色体为基础,需要一种机制来平衡雌雄性染色体连锁基因编码的产物量,同时不同性别的个体还要确保X染色体和常染色体基因表达的适度平衡,这个机制被定义为剂量补偿机制^[2,3]。

到目前为止,研究者们已经从分子水平研究了线虫、双翅目昆虫以及哺乳动物这三类亲缘关系较远的模式生物的剂量补偿效应^[4],这些具代表性物

种的剂量补偿机制各异,但大多都是通过调节X染色体连锁基因的表达来实现。果蝇是由雄性的单一条X染色体呈双倍的转录效率来实现剂量补偿效应^[5],线虫(*Caenorhabditis elegans* M.)有雄性(XO)和兼性(XX)两种性别,其XX兼性个体通过两条活跃的X染色体转录效率分别减半得以实现剂量补偿^[5];而哺乳动物是雌性具有两条X染色体,X失活特异转录物(*X inactivation specific transcript*, *Xist*)^[6]特异性地作用于其中一条X染色体,使其失活来达到剂量补偿的目的^[2,7-9]。实验也证明了在人(*Homo sapiens* L.)的体内确实存在另一种有别于果蝇的更进化的独立机制,即通过雌性个体一条X染色体的失活来实现剂量补偿^[1,10],也就是我们所熟知的巴氏小体的形成。并且在哺乳动物体细胞内失活的X染色体(Inactivated X chromosome, Xi)不同于转录活跃的X染色体(Active X chromosome, Xa)以及常染色体。Xi往往具有包括组蛋白修饰(如乙酰化/去乙酰化)和DNA甲基化等在内的一系列表观遗传特征^[4]。有趣的是,不但是亲缘关系较远的各物种的剂量补偿机制不同,即使是亲缘关系较近的物种行使剂量补偿的作用因子也有差异。例如果蝇和同属双翅目的蕈蚊(*Sciara ocellaris* C.)以及ZW/ZZ型鳞翅目的家蚕(*Bombyx mori* L.)都分别由不同的蛋白来控制剂量补偿^[2,11]。可能是由于物种进化过程中,各物种基因型、染色体组型都发生了相应变化,演变出形式各异的剂量补偿机制来平衡各自基因的表达。除上述物种外,爬行类、鸟类和鱼类等剂量补偿机制的相关研究还极少^[12],这一机制的保守性到底如何还有待进一步研究探索。此外,对于各种剂量补偿机制的研究也可为我们了解染色体重塑机制的多样性提供一个独特的视角。果蝇的剂量补偿机制在所有物

种中研究的最为深入, 人们对其中心作用物——MSL复合物的研究也最为透彻。

2 果蝇 MSL 复合物

果蝇存在着一种包含RNA的核蛋白复合物, 系果蝇剂量补偿机制的核心, 称为MSL复合物^[13], 又称剂量补偿复合物(Dosage compensation complex, DCC)^[14,15]。其主要成分包括: MSL1(Male-specific lethal-1)、MSL2、MSL3、MOF(Males absent on the first)和MLE(Maleless)5种蛋白亚单位(图1A), 以及X染色体上两个不编码蛋白的RNAs(ncRNAs)——*roX1*和*roX2*。这些组分构成的MSL复合物共同作用于雄性果蝇X染色体上成百上千个不连续的亲和位点。MSL复合物对于雌性果蝇来说无关紧要, 但却是决定雄性果蝇生存能力的关键因素, 其中任一组份的缺失都将导致雄性果蝇特异性致死^[1,16]。这一现象正说明它们在剂量补偿机制中扮演着重要的角色^[4]。

2.1 MSL1

MSL1作为MSL复合物装配的平台, 起着中心的关键作用^[17,18]。其蛋白氨基端存在一个碱性区域(Amino acids 1~26), 可识别X染色体上的CESs(Chromatin entry sites), 并与其上的高亲和位点(High-affinity sites, HASs)结合^[17,19,20], 其结合无需依赖MSL2、MSL3和MOF^[17,19]。碱性区域相邻一个富含甘氨酸的结构(Amino acids 26~84)和一个类似亮氨酸拉链的双螺旋(Coiled coil, CC)结构, 前者有助于体外MSL1蛋白分子的自装配, 同时在体内促进MSL1自身的氨基端结合MSL复合物, 后者与MSL2相互作用^[20]。MSL1的羧基端存在一个相对保

守的区域, 因其具有特征性的氨基酸组成, 被称为PEHE结构, 该结构正是连接MSL3和MOF到MSL复合物上的关键^[21]。MSL1一旦出现损伤, 会导致其无法识别X染色体, 并使得其上的PEHE结构发生改变, 致使MSL其余各组分无法正确组装成DCC行使剂量补偿功能, 从而最终导致雄性致死^[22]。因此, 只有当MSL1正确识别X染色体上的高亲和位点后, 才能带动MSL复合物发挥作用。它相当于MSL复合物的组装支架^[23]。

2.2 MSL2

MSL2是一种环指蛋白, 其氨基端是个环指结构, 用于结合MSL1, 并与MSL1一起结合到X染色体上的一些高亲和位点, 从而介导其余MSL因子的结合^[24,25], 但其中的直接作用机制尚未知晓。MSL复合物可能通过MSL2中部一个保守的富含半胱氨酸的DNA结合单元——CXC区域与DNA相互作用^[15]。MSL2的羧基端是一个富集脯氨酸的结构域, 有助于*roX* RNAs与MSL复合物结合^[26]。

大量研究证明MSL复合物不结合雌性果蝇的X染色体是因为MSL2蛋白在雌性果蝇中不存在, 它是仅限于雄性果蝇的剂量补偿调控因子。由于雌性特异性RNA结合蛋白——性别致死因子(Sex lethal, SXL)的存在, 阻止了*msl2*基因转录后的翻译, 致使MSL2蛋白在雌性果蝇体内缺失, 从而导致MSL复合物无法形成^[27-29]。因为首先MSL2自身的缺失就足够阻遏剂量补偿, 同时MSL1的蛋白量也会随着MSL2的缺失而相对降低^[29], 所以即使MOF、MLE和MSL3都存在, 也无法完成MSL复合物的组装^[4,23], 若这种情况发生在雄性果蝇中, 势必引起雄性的特异性致死^[29]。而雄性果蝇也正是由于缺少SXL, 才

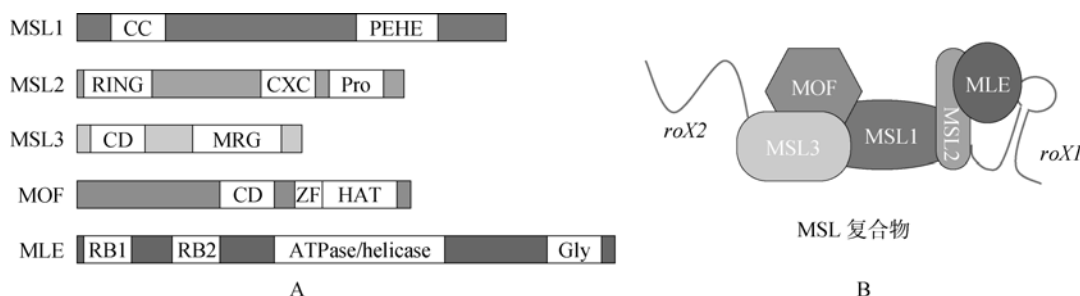


图1 MSL复合物及其各主要组分

A: MSL1、MSL2、MSL3、MOF和MLE 5种蛋白的简要结构图。其中MOF的ZF是一个锌指结构, HAT是MOF发挥组蛋白乙酰转移酶活性的部位; MLE的RB1/RB2代表其N端结合双链RNA的区域, ATPase/helicase是MLE解旋酶的活性部位, 以及一个甘氨酸富集区Gly。B: MSL复合物的结构图。包含5种主要MSL蛋白以及*roX1*和*roX2*。

使得剂量补偿机制在胚胎发育早期就得以建立^[30-32]。有趣的是,即使在雌性果蝇中异常过表达MSL2 蛋白也不足以引起高水平的剂量补偿效应,这应该与雌性果蝇体内另一限制性因素MSL1 的蛋白量下降有关,进一步证实了MSL1 与MSL2 之间的紧密关系^[23]。

由于在蕈蚊(*S. ocellaris*)中未找到果蝇*msl2* 基因的类似物^[2],说明蕈蚊和果蝇的剂量补偿机制由不同的效应因子执行,更进一步证明剂量补偿机制是不断进化的。

2.3 MSL3

MSL3 的N端除了具有一个含 37 个氨基酸的克罗莫结构域(Chromatin organization modifier domain, Chromodomain, CD)^[33], 又称Chromo-barrel domain (CBD)^[34]外,还含有一个与克罗莫结构域联系紧密且共同起作用的带正电荷的极性区域^[35]。克罗莫结构域被认为是蛋白间的相互作用位点,同时参与染色质结构的改变以及正负转录调控^[36]。然而有趣的是,果蝇MSL3 以及下面提及的MOF的克罗莫结构域可能也能结合RNA^[37],且MSL3 的该结构域还能与核酸及核小体上的H3K36me3(三甲基化组蛋白H3的赖氨酸 36)相互作用,MSL3 通过识别H3K36me3 来驱动复合物在X染色体上的延伸^[14,34,38]。MSL3 的C端是一个与MSL1 相结合的保守的MRG结构域^[14]。Tominaga等^[39]曾在小鼠(*Mus musculus* L.)中克隆得到一个与果蝇*msl3* 相似的*mrg15* (*MORF4* (*mortality factor on chromosome 4*) *Related Gene on chromosome 15*)基因^[40],其蛋白同样具有一个克罗莫结构域,该基因在成年鼠的各个组织和胚胎发育各时期广泛表达,并且在成年鼠精巢中的表达量高于其他组织。敲除小鼠*mrg15* 基因可导致小鼠胚胎死亡,胚胎及流产的幼体呈现发育迟滞^[41]。人的MRG15 (hMRG15)蛋白与果蝇MSL3 也有着极高的相似性,且hMRG15 也会与人组蛋白乙酰转移酶(hMOF)组成一个复合物,通过组蛋白的乙酰化调控基因的表达^[39]。

msl3 基因是广泛存在于真核生物的一个小基因家族中的一员,所有真核细胞中都可能MSL3 类似物的踪迹,但其中仅有部分与果蝇MSL3 一样能行使特定的剂量补偿功能^[42]。与果蝇的剂量补偿机制差异很大的线虫就似乎在进化过程中失去了这一重要的直系同源基因,而是通过其他蛋白来行使这

一功能。本实验室获得的大黄鱼(*Larimichthys crocea* R.)*msl3* 基因也在成鱼雌雄各组织及胚胎发育各时期广泛表达,我们将进一步研究其是否参与剂量补偿效应。

在MSL复合物各组分结合机制的研究中发现^[43],MSL3 主要结合于X染色体的RNase敏感位点和乙酰化敏感位点,同时MSL3 的赖氨酸 116 被MOF乙酰化,是一种依赖于MOF的调控机制。这也许能为DCC在雄性果蝇X染色体上步移提供合理的解释,也进一步证明了MSL3 是MSL复合物在X染色体上延伸所必需的^[34,38]。MSL3 的缺失会使得只有部分MSL复合物能结合到X染色体的识别位点,自然会导致雄性的致死^[38]。进一步的研究发现MSL3 的两个结构域各司其职:克罗莫结构域以及极性区域参与剂量补偿的实施;MRG结构域则负责协同定位X染色体^[34]。

2.4 MOF 和 MLE

MOF和MLE都是具有酶活性的酶类,同样是MSL复合物在X染色体上延伸不可或缺的^[44]。

MOF(也可称为K-acetyltransferase (KAT)8)是一种组蛋白乙酰转移酶(Histone acetyltransferase, HAT),特异性地乙酰化H4K16(组蛋白H4 的赖氨酸 16),活化染色质的结构和功能^[13,45-47]。DCC的装配并结合到X染色体的一系列反应,其最终功效就是使MOF乙酰化H4K16,实现X染色体转录激活的剂量补偿效应,同时DCC的装配也约束着MOF的乙酰化活性^[14],实现剂量补偿的精确调控机制。

MLE是一种依赖ATP的双链RNA/DNA解旋酶,是人类RNA解旋酶A的高度同源物^[48]。研究表明,虽然MSL复合物在X染色体上的延伸过程中MLE扮演着重要的角色,但是MLE与MSL复合物的联系远比其他各组分要弱,似乎不与其他MSL蛋白直接结合^[13,24,49]。但MLE上存在RNA结合位点,用RNA酶处理作用于染色体的MSL复合物后MLE被释放^[50],MLE、MOF、MSL3 都具有与RNA结合的结构域,可以猜测MLE可能通过结合*roX* RNA与其他MSL亚单位联系,又或者通过MSL2 的C端结构域与复合物微弱地作用^[4,26,37,43,50]。

解旋酶 MLE 和组蛋白乙酰转移酶 MOF 相辅相成(组蛋白的乙酰化会降低染色质结构的稳定性,为解旋酶能更好的作用于染色体提供便利),共同促进

MSL 复合物在 X 染色体上移动, 激活其上活跃基因的转录。

2.5 *roX1* 和 *roX2*

roX1(RNA on the X1)和*roX2* 是X染色体上转录的非编码RNAs^[51], 都具有其特定的二级结构^[52], 主要为MSL复合物的结合行使特定媒介功能^[53,54]。

roX1 和*roX2* 的长度差异很大, 分别是 4.1 ~ 4.3 kb 和 0.6 kb, 且两序列除了一段 30 bp 的区域高度一致外, 并没有序列相似性^[54]。这一区域似乎对于*roX* 的功能并非必要, 因此这一相同区域的意义至今尚未明了^[4]。*roX* RNAs 有时似乎会显得多余, 因为沉默两个中的任意一个都不会影响雄性或雌性果蝇的生存能力, 然而同时沉默*roX1* 和*roX2* 时, 对雌性果蝇没有影响, 却能导致雄性果蝇致死^[51,54]。

3 果蝇 MSL 的剂量补偿机制

MSL复合物的组装顺序和各组分相互作用的位点一直是研究者关注的热点。虽然已有的报道中MSL复合物的组装顺序均有略微差别(有可能是研究的组织不同或者采用不同的培养细胞系), 但可以肯定的是MSL1 和MSL2 作为基底物, 给其他蛋白以及*roX* RNAs 提供一个组装的平台, 并且MSL1 与MSL2 的相互作用是MSL复合物得以结合X染色体上CESs的必要条件, 而MSL3、MOF、MLE的加入对于完整MSL复合物的延伸也是必不可少的^[29,55], *roX* RNAs 同样对MSL的定位也起到关键的作用^[51,54]。但是令人疑惑又非常重要的一点是这个复合物中任何一个核心部分(包括MSL1 和MSL2)都不含有可以识别DNA的结构域^[24,29,55], 理应无法识别CESs。据此认为MSL复合物形成过程中可能还存在其他一些辅助的媒介因子, 例如由*Trl*(*Trithorax-like*)基因编码的GAGA受体(GAF)^[56], 但是至今为止, 人们仍无法证明GAF属于MSL复合物^[57,58]。另外, SET2 (组蛋白H3的赖氨酸 36(H3K36)转甲基酶)的存在, 能形成更多的H3K36me3, 促进MSL复合物能更有效的发挥作用^[59,60], UNR(Upstream of N-ras)是一种RNA结合蛋白, 极可能通过与*roX* RNAs 相互作用帮助MSL复合物定位^[61]。然而迄今为止, 所获得的这些辅助媒介因子中只有核孔蛋白NUP153 及其相关蛋白MTOR (Mammalian TPR(translocated promoter region)

ortholog)被认定参与MSL复合物的定位^[49]。其他一些基因, 包括组蛋白激酶基因*Jil-1* 和超螺旋因子*scf*(*Supercoiling factor*)也已被纳入剂量补偿相关因子的范围^[62,63]。上述这些辅助因子的作用机理还有待进一步的鉴定, 且今后可能还会发现更多与MSL复合物、剂量补偿相关的作用因子, 这些都会为未来更深入阐述剂量补偿机制提供新的研究视角。

然而复合物的其他组分是如何相继结合于MSL1/MSL2 这个平台的? 实验证明预测的MSL1N端的双螺旋结构域与MSL2 的环指结构域相结合, 其PEHE结构域与MOF的锌指结构相互作用, 并通过自身的C端结构域与MSL3 相连; MSL2 则倚仗脯氨酸富集区与*roX* RNAs 的相互联系, 介导MLE继续结合^[17,19,20,24,26], 就此形成了MSL复合物的主要中心部分(图 1B)。通过对果蝇在胚胎发育期间MSL1、MSL2、MLE以及H4K16 的表达模式和定位的研究, 确定了剂量补偿效应从胚胎发育早期就开始发生, 即说明MSL复合物在胚胎发育早期就已经形成^[32]。结合MSL复合物行使的功能我们可以推测, *msls*基因在胚胎发育早期就已开始表达, 又或者*msls*基因的部分RNAs和蛋白是母源性的。

MSL复合物行使剂量补偿时是如何准确区分X染色体和常染色体, 并精确识别需转录的活性基因的? 一些研究已经证实CESs的确是MSL结合的高亲和位点, 并于CESs上鉴定出一个 21 bp 的富含GA或TC(GA-rich或C-rich)的序列, 被命名为MSL识别元件(MSL recognition element, MRE)^[56]。近期研究认为区分X染色体与常染色体涉及到一个两步识别机制^[1](图 2)。第一步MSL复合物需要识别X染色体部分CESs上的MREs, 并于*roX*基因部位结合*roX1* 和*roX2*, 初步完成复合物的装配后, 继续识别其余CESs, 进而再扩散至CESs周围一些低亲和位点; 第二步MSL复合物又以各亲和位点为起点, 继续识别周围具有活跃转录特征如H3K36me3 的基因, 并富集于活跃基因的 3'端, 同时跳过非活性基因。当然, MSL的扩散预测存在多种路径, 可能遵循线性步移机制, 又或者是三维空间里一个俘获与释放的过程。综合各种实验结果, MREs既有助于MSL复合物的组装, 又在MSL识别X染色体时起到关键性作用^[1]。然而MSL特异性识别MREs的具体分子机制仍然未知, 需要我们今后进一步研究MSL复合

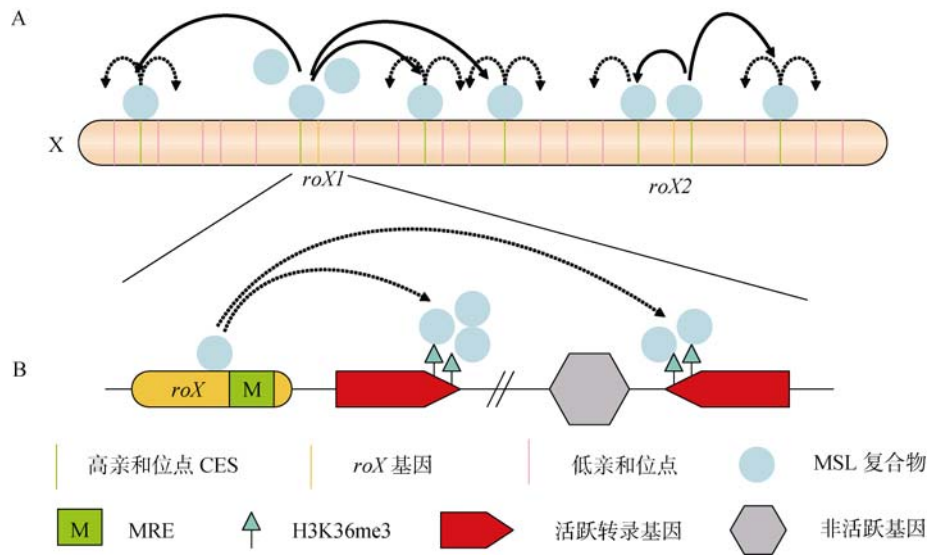


图 2 MSL 复合物的两步识别模型

A :MSL 复合物先识别 X 染色体部分 CESs 上的 MREs, 并于 *roX* 基因部位结合 *roX1* 和 *roX2*, 基本完成复合物的装配, 进而识别其余 CESs(实线箭头), 再扩散至 CESs 周围一些低亲和位点(虚线箭头); B : MSL 复合物识别活跃转录基因的 H3K36me3, 并跳过非活跃基因, 图中虚线箭头显示 MSL 扩散的预测路径。

物是如何利用 MREs 区分 X 染色体和常染色体的, 并确定对这一过程有贡献的一些辅助作用因子。

除此之外, 研究果蝇的剂量补偿机制还有着许多有趣问题等待进一步的解答。例如 MSL 复合物结合 X 染色体的动力学依据是什么? MSL 复合物(包括 5 种蛋白和 *roX* RNAs)识别 X 染色体, 定位于活性靶基因的具体分子机制也未了解。除了 H3K36me3 外, 是否还存在其他能被 MSL 识别的转录基因特征? 是否存在其他一些 DNA 序列元件, 促进 MSL 复合物的装配或解体? 完成剂量补偿过程还需要哪些其他辅助因子? 如果 MSL 复合物可以仅仅只改变某一个基因的表达量, 是否可以推测它参与了 DNA 复制等过程? 这些问题均有待研究者在未来的工作中继续深入探索。

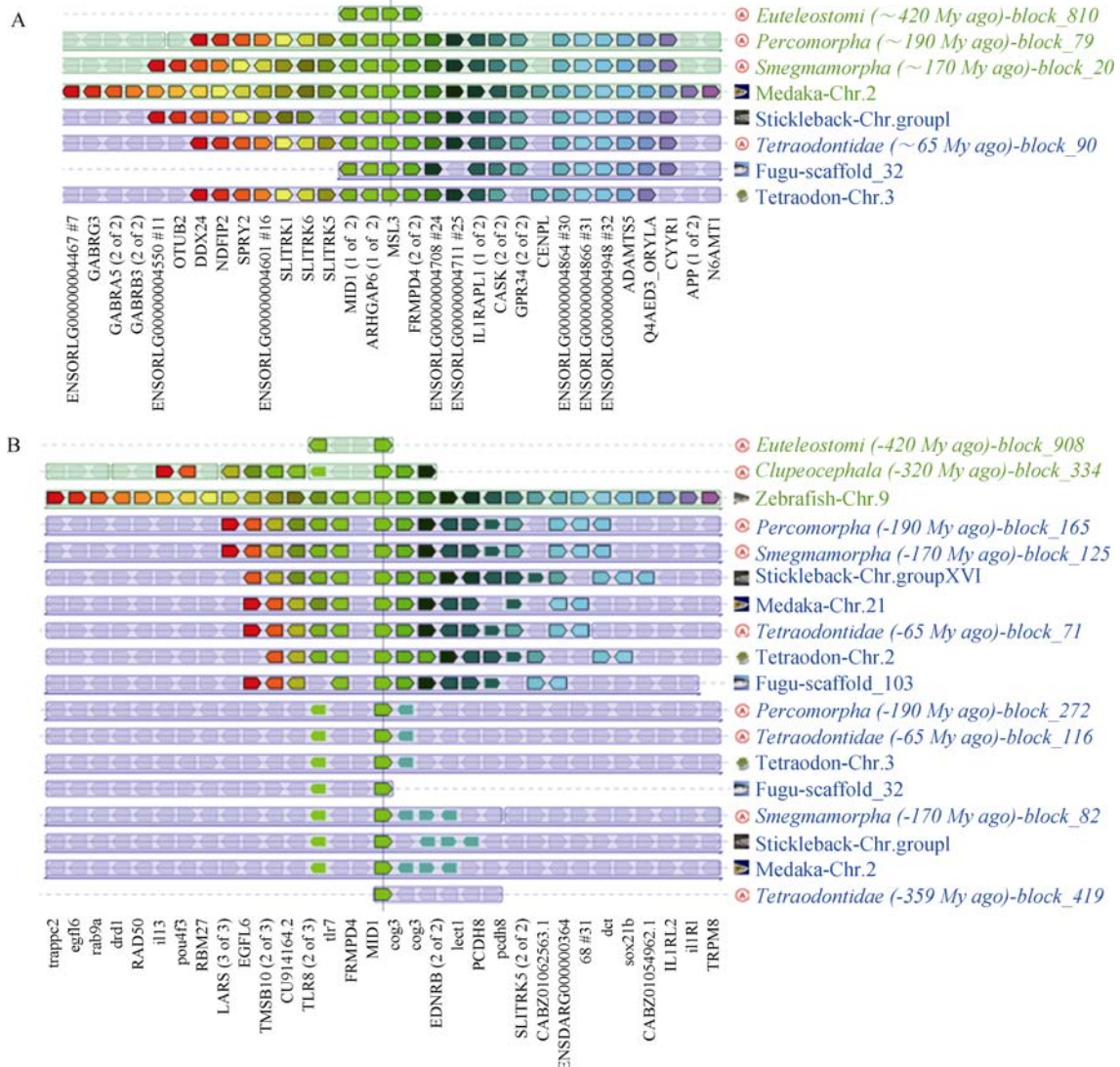
4 MSL 在人和硬骨鱼类的研究进展

果蝇中使 MSL 复合物在 X 染色体上延伸以及修饰染色体作用的 MSL3、MLE 和 MOF 都是比较保守的蛋白^[42,64], 然而最初在果蝇里是主要定位因子的 MSL1 和 MSL2 在进化上却并不保守^[21], 这意味着 MSL 复合物已经演变出多样的定位机制。我们有理由推测在除果蝇外的其他物种中, MSL 复合物可能也参与了染色质重塑和基因的转录调控^[11]。人的 MSL 复合物(hMSL)是由 hMSL1、hMSL2、hMSL3 和

hMOF(hMYST1)组成, 且 hMSL3 存在 hMSL3L1、hMSL3L1c 和 hMSL3L2 三个亚型^[10]。随着近几年一些新技术的出现, 为 MSL 蛋白结构的研究开辟了新的道路。Moore 等^[65]采用 X 射线晶体学的方法鉴定出了人 hMSL3 的 CBD 结构, 证明 hMSL3 包含一个标准的甲基赖氨酸结合口袋, 该口袋由氨基酸残基 Tyr-31、Phe-56、Trp-59 和 Trp-63 构成; 并认为 hMSL3 同果蝇 MSL3 一样, 在 hMSL 复合物定位染色质的过程中起重要的作用。Taipale 等^[47]报道了人类中存在与果蝇 MOF 直系同源的 hMOF, 同样是 H4K16 的特异性乙酰化酶, 在哺乳动物细胞中乙酰化修饰染色质。该研究还发现 hMOF 与 hMSL3 在哺乳动物细胞中也能形成一个复合物, 这与果蝇剂量补偿系统类似, 体现 hMOF 与 hMSL3 相互作用的保守性。作者还采用 RNAi 技术降低 HeLa 细胞 hMOF 蛋白水平, 发现细胞停滞在细胞周期的 G₂ 期或 M 期, 说明 hMOF 在细胞周期进程期间参与 DNA 修复应答^[47]。Smith 等^[10]在研究 hMSL 复合物对于 H4K16 的乙酰化作用时发现其不再像果蝇那样单只作用于特殊的 X 染色体, 而是同时作用于所有的常染色体, 进化出更具普遍性的作用机制, 进一步印证了上述 MSL 复合物多样性定位机制的演化现象。研究还发现 H4K16 能否被乙酰化可能与肿瘤发生进程有关, 推测 K16 的乙酰化对于维持基因组的完整性有决定

性作用,并进一步推测hMSL复合物在细胞转变和致癌作用过程中是一个主要的调控靶标。这一结论也证明了对hMSL复合物可能参与染色质重塑和基因转录调控的推测。虽然hMSL复合物的下游靶标物质还不十分清楚,但是最新研究结果表明, hMOF-hMSL复合物中的环指蛋白hMSL2 是一种组蛋白泛素化E3 连接酶,与hMSL1 一起具有明显的组蛋白泛素化活性,主要作用于H2BK34(组蛋白H2B的赖氨酸 34),与复合物中hMOF 主导的H4K16 的乙酰化作用相对应^[66]。这也许能成为研究hMSL复合物功能与作用机制的新突破口。随着物种不断演化,MSLs 的功能相比果蝇确实发生了很大变化。人等脊椎动物中,MSLs可能参与到了DNA复制、修复等过程,还可能与细胞周期调控相关联。

目前,msls在硬骨鱼类的研究还很少。仅在斑马鱼(*Danio rerio* H.)、大西洋鲑(*Salmo salar* L.)、黑青斑河豚(*Tetraodon nigroviridis* Marion de Procé)、青鳉(*Oryzias latipes* T.&S.)、红鳍东方鲀(*Takifugu rubripes* T.&S.)、三刺鱼(*Gasterosteus aculeatus* L.)、欧洲鲈鱼(*Dicentrarchus labrax* L.)和奥尼罗非鱼(*Oreochromis niloticus* L.)等完成基因组测序或者大规模EST测序的物种中有关于msl1 基因的报道;除欧洲鲈鱼(*D. labrax*)外,上述其他硬骨鱼类中也证明了msl2 的存在;有趣的是,除欧洲鲈鱼(*D. labrax*)未报道msl3,在模式生物斑马鱼(*D. rerio*)的基因组中也未找到msl3 的类似物。本实验室采用基因组同线性分析也证实了msl3 在斑马鱼(*D. rerio*)进化中的缺失(图 3),这可能与上述线虫的情况类似。提示了



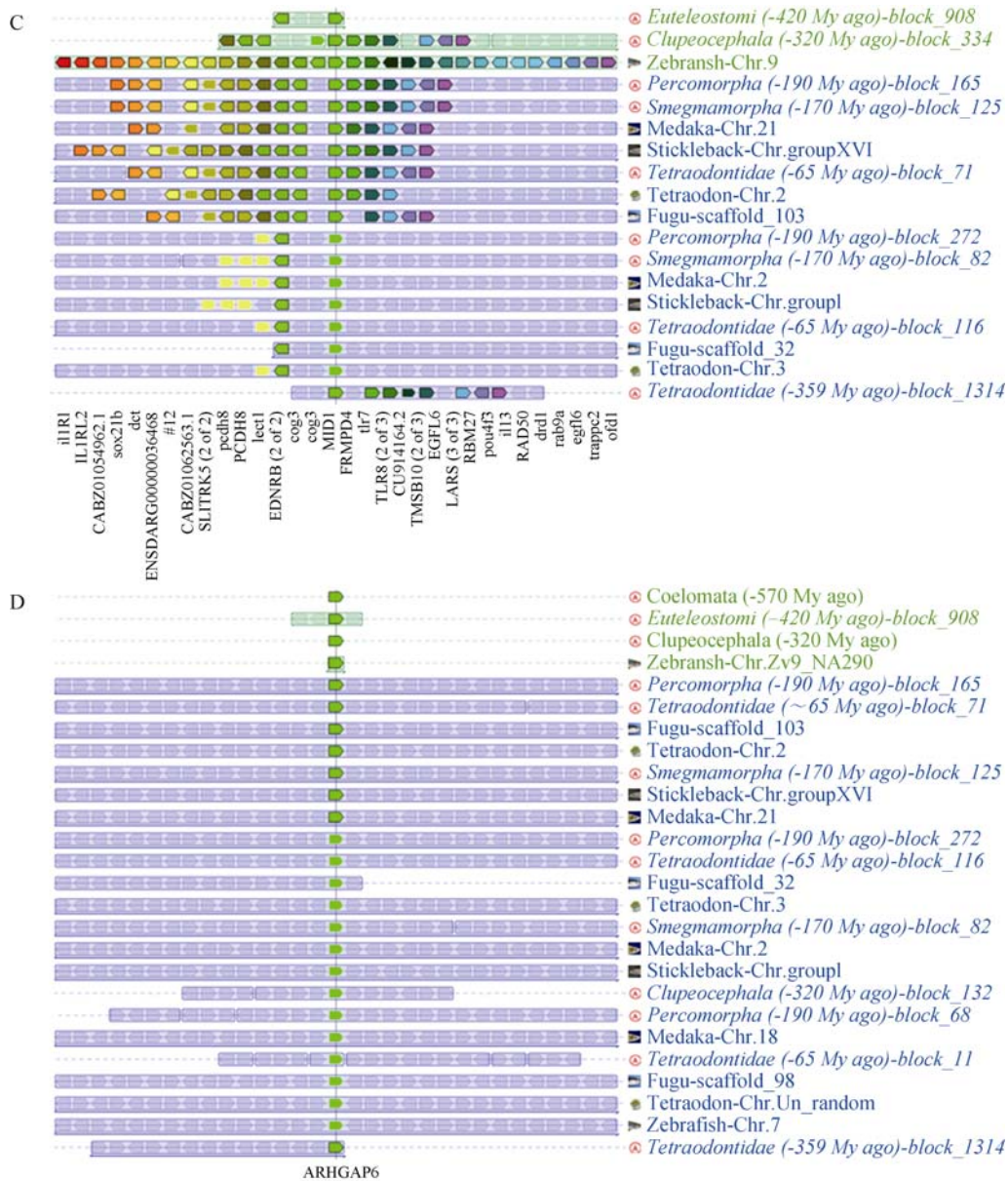


图 3 硬骨鱼 *ms13* 基因同线性分析

采用 Genomicus (<http://www.dyogen.ens.fr/genomicus-64.01/cgi-bin/search.pl>) 进行 *ms13* 基因同线性分析。图 3A 系以 *ms13* 为目标基因, 以青鳉 (*O. latipes*) 为参考物种进行同线性分析。结果显示 *ms13* 在斑马鱼 (*D. rerio*) 的基因组并无同源基因而在其他鱼类如鲈形总目 (Percomorpha)、棘鳍类 (Smegmamorpha)、青鳉 (2 号染色体)、三刺鱼 (*G. aculeatus*) (1 号染色体组装群)、鲉 (Tetraodontidae)、黑青斑河豚 (*T. niqroviridis*) (3 号染色体) 及红鳍东方鲀 (*T. rubripes*) (32 号重叠拼接体) 中的基因组中均有同源基因 (同源基因以同一颜色实心矩形框显示)。这些鱼的基因组中均有一个由 *mid1* (1 of 2)、*arhgap6* (1 of 2)、*ms13* 及 *frmpd4* (2 of 2) 4 个基因构成的保守同线群。该保守同线群存在于大多数的真硬骨动物 (Euteleostomi) 中。以 *mid1* 为目标基因, 以斑马鱼为参考物种进行同线性分析, 结果显示 (图 3 B) *mid1* 在斑马鱼的基因组仅有一个拷贝 (9 号染色体), 在青鳉的基因组中则有两个拷贝 (位于 21 和 2 号染色体, 与图 3A 的结果相印证)。斑马鱼的 9 号染色体与青鳉的 21 号染色体有 13 个同源基因 (包括 *mid1*)。斑马鱼的 9 号染色体与青鳉的 2 号染色体间仅有 1 个同源基因 (*mid1*)。说明斑马鱼的 9 号染色体与青鳉的 21 号染色体的同源性高于其与青鳉的 2 号染色体的同源性。因此存在于斑马鱼基因组的这个 *mid1* 基因很可能不是前述保守同线群的成员。类似地, 存在于斑马鱼基因组中的 *frmpd4* 基因 (9 号染色体, 图 3C), *arhgap6* 基因 (Chr:Zv9_NA290 图 3D) 亦均非前述保守同线群的成员。硬骨鱼 *ms13* 基因同线性分析证实了斑马鱼 *ms13* 基因的缺失, 提示 *ms13* 在鱼类的剂量补偿效应中重要性不及 *ms11* 和 *ms12*, 也提示了不同种类鱼的剂量补偿效应或染色体重塑机制的多样性, 可为这些机制的演化提供很好的模型。

表 1 已报道的 MSLs 及相关因子

物种	MSLs 及相关因子	作用	参考文献
果蝇	DmMSL1(Scaffolding protein); DmMSL2(RING finger protein); DmMSL3(Chromodomain protein); DmMOF(Histone acetyltransferase); DmMLE(RNA helicase)和 <i>roX1,roX2</i>	形成 MSL 复合物(又称 DCC), 作用于 X 染色体, 乙酰化 H4K16	[13~15,17,45,54,67]
线虫	不存在 MSL3; 是否含非编码 RNAs 还未知	类似于果蝇 DCC 的多蛋白复合物, 包含一些凝缩蛋白类似蛋白, 作用于 X 染色体	[5,68,69]
人	hMSL1; hMSL2; hMSL3L1,hMSL3L1c 和 hMSL3L2,hMRG15; MYST1(hMOF); 另需要一些非编码 RNAs,例如 <i>Xist</i>	hMSL1/2 泛素化 H2BK34; hMRG15 作为一个转录因子参与胚胎发育、细胞增殖和细胞衰老, 可直接影响和控制细胞周期促进因子; hMOF 乙酰化 H4K16, 可作用于 X 染色体及常染色体	[39,40,47,66,69,70]
鼠	Hampin(Homolog of drosophila MSL1); MSL2;MRG15; MYST1	Hampin 协同组蛋白乙酰转移酶 MYST1, 可能参与核内多种转录调控过程; MRG15 参与胚胎发育过程中的染色质重塑和转录调控, 并同时参与乙酰化和去乙酰化, 可作用于 X 染色体及常染色体	[39,41,71,72]
蕈蚊	不存在 MSL2 及其同源物; 存在 MLE 的同源物	非 MSL 蛋白行使剂量补偿, MLE 的同源物作用于所有染色体	[3]
家蚕	BmMSL1;BmMSL2; BmMSL3; BmMLE; BmMOF	未知	[11]

不同种鱼类 *msls* 基因的多样性, 为硬骨鱼类剂量补偿及 MSL 复合物的功能研究提供了新的视角。同时我们还从基因组数据库中发现除斑马鱼(*D. rerio*)外的其他 4 种完成基因组测序的硬骨鱼都有一个类似果蝇 *mof* 的 *kat8* 基因, 但上述硬骨鱼类似乎都不存在 *mle*。迄今为止并未有人就硬骨鱼类中的 *msls* 基因或其蛋白序列进行深入研究。本实验室从大黄鱼(*L. crocea*)性腺 EST(Expressed sequence tag)数据库中经生物信息学分析鉴定出 *msl1* 和 *msl3* 的同源类似物(Lc-*msl1*, Lc-*msl3*), 并设计简并引物获得 *msl2* 同源类似物(Lc-*msl2*)的部分片段, 通过 RACE-PCR 扩增克隆获得了三者的全长基因序列。我们还对大黄鱼 Lc-*msl1*、Lc-*msl2* 和 Lc-*msl3* 基因分别进行了雌雄各组织及胚胎发育各时期的荧光定量 PCR 分析, 结果显示这 3 个基因均在雌雄各组织和胚胎发育各时期广泛表达。在此基础上我们将进一步分析 *msls* 基因在大黄鱼(*L. crocea*), 乃至硬骨鱼类生长发育过程中的作用。

5 结语与展望

剂量补偿调控机制弥补了生物体由于性别差异

所导致的基因表达的差异, 在两性真核生物中存在着重要功能。从果蝇进化到人, 剂量补偿演变出形式多样的作用机制, 机制作用物也变得种类繁多。果蝇的剂量补偿复合物 MSL 从低等的脊椎动物如: 硬骨鱼到高等脊椎动物如: 人类中发挥着怎样的作用, 是否与剂量补偿相关, 这是一个值得深入研究探讨的问题。众多的研究主要集中在果蝇的 MSL 蛋白, 虽然人、鼠等哺乳动物也有涉及, 但其功能并非十分清楚, 而在硬骨鱼类中还鲜有关于 MSLs 的研究报道。

今后仍需进一步研究果蝇 MSL 各组间相结合及其复合物作用 X 染色体的具体分子机制, 加强探索 MSLs 在人、鼠及硬骨鱼类等脊椎动物中的实际功能, 摸索剂量补偿的进化规律, 揭示剂量补偿机制、染色体重塑机制的进化理论。对于从低等到高等物种的剂量补偿机制及其作用物的研究将有助于我们深入了解生物体平衡各自性别的作用机理、探究物种的进化历程。

参考文献(References):

[1] Gelbart ME, Kuroda MI. *Drosophila* dosage compensation:

- a complex voyage to the X chromosome. *Development*, 2009, 136(9): 1399–1410. [DOI](#)
- [2] Ruiz MF, Esteban MR, Doñoro C, Goday C, Sánchez L. Evolution of dosage compensation in Diptera: the gene maleless implements dosage compensation in *Drosophila* (Brachycera suborder) but its homolog in *Sciara* (Nematocera suborder) appears to play no role in dosage compensation. *Genetics*, 2000, 156(4): 1853–1865. [DOI](#)
- [3] Charlesworth B. The evolution of chromosomal sex determination and dosage compensation. *Curr Biol*, 1996, 6(2): 149–162. [DOI](#)
- [4] Lucchesi JC, Kelly WG, Panning B. Chromatin remodeling in dosage compensation. *Annu Rev Genet*, 2005, 39: 615–651. [DOI](#)
- [5] Lucchesi JC. Dosage compensation in flies and worms: the ups and downs of X-chromosome regulation. *Curr Opin Genet Dev*, 1998, 8(2): 179–184. [DOI](#)
- [6] Brown CJ, Ballabio A, Rupert JL, Lafreniere RG, Grompe M, Tonlorenzi R, Willard HF. A gene from the region of the human X inactivation centre is expressed exclusively from the inactive X chromosome. *Nature*, 1991, 349(6304): 38–44. [DOI](#)
- [7] 徐丰, 金由辛. RNA与X染色体失活的后成调节. 生命的化学, 1999, 19(2): 51–53. [DOI](#)
- [8] Heard E, Rougeulle C, Arnaud D, Avner P, Allis CD, Spector DL. Methylation of histone H3 at Lys-9 is an early mark on the X chromosome during X inactivation. *Cell*, 2001, 107(6): 727–738. [DOI](#)
- [9] Pannuti A, Lucchesi JC. Recycling to remodel: evolution of dosage-compensation complexes. *Curr Opin Genet Dev*, 2000, 10(6): 644–650. [DOI](#)
- [10] Smith ER, Cayrou C, Huang R, Lane WS, Côté J, Lucchesi JC. A human protein complex homologous to the *Drosophila* MSL complex is responsible for the majority of histone H4 acetylation at lysine 16. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(21): 9175–9188. [DOI](#)
- [11] Liu WB, Zhang Y, Miao XX, Huang YP. Identification and phylogeny of five male-specific lethal genes in the silkworm *Bombyx mori*. *Entomol Res*, 2008, 38(S1): S48–S56. [DOI](#)
- [12] Angelopoulou R, Lavranos G, Manolakou P. Regulatory RNAs and chromatin modification in dosage compensation: a continuous path from flies to humans. *Reprod Biol Endocrinol*, 2008, 6: 12. [DOI](#)
- [13] Smith ER, Pannuti A, Gu WG, Steurnagel A, Cook RG, Allis CD, Lucchesi JC. The *Drosophila* MSL complex acetylates histone H4 at lysine 16, a chromatin modification linked to dosage compensation. *Mol Cell Biol*, 2000, 20(1): 312–318. [DOI](#)
- [14] Morales V, Regnard C, Izzo A, Vetter I, Becker PB. The MRG domain mediates the functional integration of MSL3 into the dosage compensation complex. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(14): 5947–5954. [DOI](#)
- [15] Fauth T, Müller-Planitz F, König C, Straub T, Becker PB. The DNA binding CXC domain of MSL2 is required for faithful targeting the dosage compensation complex to the X chromosome. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38(10): 3209–3221. [DOI](#)
- [16] Gelbart ME, Larschan E, Peng SY, Park PJ, Kuroda MI. *Drosophila* MSL complex globally acetylates H4K16 on the male X chromosome for dosage compensation. *Nat Struct Mol Biol*, 2009, 16(8): 825–832. [DOI](#)
- [17] Scott MJ, Pan LL, Cleland SB, Knox AL, Heinrich J. MSL1 plays a central role in assembly of the MSL complex, essential for dosage compensation in *Drosophila*. *EMBO J*, 2000, 19(1): 144–155. [DOI](#)
- [18] Kadlec J, Hallaceli E, Lipp M, Holz H, Sanchez-Weatherby J, Cusack S, Akhtar A. Structural basis for MOF and MSL3 recruitment into the dosage compensation complex by MSL1. *Nat Struct Mol Biol*, 2011, 18(2): 142–150. [DOI](#)
- [19] Morales V, Straub T, Neumann MF, Mengus G, Akhtar A, Becker PB. Functional integration of the histone acetyltransferase MOF into the dosage compensation complex. *EMBO J*, 2004, 23(11): 2258–2268. [DOI](#)
- [20] Li F, Parry DAD, Scott MJ. The amino-terminal region of *Drosophila* MSL1 contains basic, glycine-rich, and leucine zipper-like motifs that promote X chromosome binding, self-association, and MSL2 binding, respectively. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(20): 8913–8924. [DOI](#)
- [21] Marín I. Evolution of chromatin-remodeling complexes: comparative genomics reveals the ancient origin of "novel" compensasome genes. *J Mol Evol*, 2003, 56(5): 527–539. [DOI](#)
- [22] Prabhakaran M, Kelley RL. A new strategy for isolating genes controlling dosage compensation in *Drosophila* using a simple epigenetic mosaic eye phenotype. *BMC Biol*, 2010, 8(1): 80–93. [DOI](#)
- [23] Chang KA, Kuroda MI. Modulation of MSL1 abundance in female *Drosophila* contributes to the sex specificity of dosage compensation. *Genetics*, 1998, 150(2): 699–709. [DOI](#)
- [24] Copps K, Richman R, Lyman LM, Chang KA, Rampersad-Ammons J, Kuroda MI. Complex formation by the *Drosophila* MSL proteins: role of the MSL2 RING finger in protein complex assembly. *EMBO J*, 1998, 17(18): 5409–5417. [DOI](#)
- [25] Johansson AM, Allgardsson A, Stenberg P, Larsson J. *msl2*

- mRNA is bound by free nuclear MSL complex in *Drosophila melanogaster*. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39(15): 6428–6439. [DOI](#)
- [26] Li F, Schiemann AH, Scott MJ. Incorporation of the noncoding roX RNAs alters the chromatin-binding specificity of the *Drosophila* MSL1/MSL2 complex. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(4): 1252–1264. [DOI](#)
- [27] Bashaw GJ, Baker BS. The regulation of the *Drosophila* msl-2 gene reveals a function for Sex-lethal in translational control. *Cell*, 1997, 89(5): 789–798. [DOI](#)
- [28] Gebauer F, Merendino L, Hentze MW, Valcárcel J. The *Drosophila* splicing regulator sex-lethal directly inhibits translation of male-specific-lethal 2 mRNA. *RNA*, 1998, 4(2): 142–150. [DOI](#)
- [29] Lyman LM, Coppes K, Rastelli L, Kelley RL, Kuroda MI. *Drosophila* male-specific lethal-2 protein: structure/function analysis and dependence on MSL-1 for chromosome association. *Genetics*, 1997, 147(4): 1743–1753. [DOI](#)
- [30] Franke A, Dernburg A, Bashaw GJ, Baker BS. Evidence that MSL-mediated dosage compensation in *Drosophila* begins at blastoderm. *Development*, 1996, 122(9): 2751–2760. [DOI](#)
- [31] McDowell KA, Hilfiker A, Lucchesi JC. Dosage compensation in *Drosophila*: the X chromosome binding of MSL-1 and MSL-2 in female embryos is prevented by the early expression of the Sxl gene. *Mech Dev*, 1996, 57(1): 113–119. [DOI](#)
- [32] Rastelli L, Richman R, Kuroda M. The dosage compensation regulators MLE, MSL-1 and MSL-2 are interdependent since early embryogenesis in *Drosophila*. *Mech Dev*, 1995, 53(2): 223–233. [DOI](#)
- [33] Jones DO, Cowell IG, Singh PB. Mammalian chromodomain proteins: their role in genome organisation and expression. *Bioessays*, 2000, 22(2): 124–137. [DOI](#)
- [34] Buscaino A, Legube G, Akhtar A. X-chromosome targeting and dosage compensation are mediated by distinct domains in MSL-3. *EMBO Rep*, 2006, 7(5): 531–538. [DOI](#)
- [35] Bertram MJ, Pereira-Smith OM. Conservation of the MORF4 related gene family: identification of a new chromodomain subfamily and novel protein motif. *Gene*, 2001, 266(1–2): 111–121. [DOI](#)
- [36] Cavalli G, Paro R. Chromo-domain proteins: linking chromatin structure to epigenetic regulation. *Curr Opin Cell Biol*, 1998, 10(3): 354–360. [DOI](#)
- [37] Akhtar A, Zink D, Becker PB. Chromodomains are protein-RNA interaction modules. *Nature*, 2000, 407(6802): 405–409. [DOI](#)
- [38] Sural TH, Peng SY, Li B, Workman JL, Park PJ, Kuroda MI. The MSL3 chromodomain directs a key targeting step for dosage compensation of the *Drosophila melanogaster* X chromosome. *Nat Struct Mol Biol*, 2008, 15(12): 1318–1325. [DOI](#)
- [39] Tominaga K, Pereira-Smith OM. The genomic organization, promoter position and expression profile of the mouse MRG15 gene. *Gene*, 2002, 294(1–2): 215–224. [DOI](#)
- [40] Zhang P, Du JM, Sun BF, Dong XC, Xu GL, Zhou JQ, Huang QQ, Liu Q, Hao Q, Ding JP. Structure of human MRG15 chromo domain and its binding to Lys36-methylated histone H3. *Nucleic Acids Res*, 2006, 34(22): 6621–6628. [DOI](#)
- [41] Tominaga K, Kirtane B, Jackson JG, Ikeno Y, Ikeda T, Hawks C, Smith JR, Matzuk MM, Pereira-Smith OM. MRG15 regulates embryonic development and cell proliferation. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(8): 2924–2937. [DOI](#)
- [42] Marín I, Baker BS. Origin and evolution of the regulatory gene male-specific lethal-3. *Mol Biol Evol*, 2000, 17(8): 1240–1250. [DOI](#)
- [43] Buscaino A, Köcher T, Kind JH, Holz H, Taipale M, Wagner K, Wilm M, Akhtar A. MOF-regulated acetylation of MSL-3 in the *Drosophila* dosage compensation complex. *Mol Cell*, 2003, 11(5): 1265–1277. [DOI](#)
- [44] Gu WG, Wei XR, Pannuti A, Lucchesi JC. Targeting the chromatin-remodeling MSL complex of *Drosophila* to its sites of action on the X chromosome requires both acetyltransferase and ATPase activities. *EMBO J*, 2000, 19(19): 5202–5211. [DOI](#)
- [45] Akhtar A, Becker PB. Activation of transcription through histone H4 acetylation by MOF, an acetyltransferase essential for dosage compensation in *Drosophila*. *Mol Cell*, 2000, 5(2): 367–375. [DOI](#)
- [46] Akhtar A, Becker PB. The histone H4 acetyltransferase MOF uses a C₂HC zinc finger for substrate recognition. *EMBO Rep*, 2001, 2(2): 113–118. [DOI](#)
- [47] Taipale M, Rea S, Richter K, Vilar A, Lichter P, Imhof A, Akhtar A. hMOF histone acetyltransferase is required for histone H4 lysine 16 acetylation in mammalian cells. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(15): 6798–6810. [DOI](#)
- [48] Izzo A, Regnard C, Morales V, Kremmer E, Becker PB. Structure-function analysis of the RNA helicase maleless. *Nucleic Acids Res*, 2008, 36(3): 950–962. [DOI](#)
- [49] Mendjan S, Taipale M, Kind J, Holz H, Gebhardt P, Schelder M, Vermeulen M, Buscaino A, Duncan K, Mueller J, Wilm M, Stunnenberg HG, Saumweber H, Akhtar A. Nuclear pore components are involved in the transcriptional regulation of dosage compensation in

- Drosophila*. *Mol Cell*, 2006, 21(6): 811–823. [DOI](#)
- [50] Richter L, Bone JR, Kuroda MI. RNA-dependent association of the *Drosophila* maleless protein with the male X chromosome. *Genes Cells*, 1996, 1(3): 325–336. [DOI](#)
- [51] Meller VH, Rattner BP. The roX genes encode redundant male-specific lethal transcripts required for targeting of the MSL complex. *EMBO J*, 2002, 21(5): 1084–1091. [DOI](#)
- [52] Park SW, Kuroda MI, Park Y. Regulation of histone H4 Lys16 acetylation by predicted alternative secondary structures in roX noncoding RNAs. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(16): 4952–4962. [DOI](#)
- [53] Stuckenholz C, Meller VH, Kuroda MI. Functional redundancy within roX1, a noncoding RNA involved in dosage compensation in *Drosophila melanogaster*. *Genetics*, 2003, 164(3): 1003–1014. [DOI](#)
- [54] Franke A, Baker BS. The rox1 and rox2 RNAs are essential components of the compensasome, which mediates dosage compensation in *Drosophila*. *Mol Cell*, 1999, 4(1): 117–122. [DOI](#)
- [55] Gu W, Szauter P, Lucchesi JC. Targeting of MOF, a putative histone acetyl transferase, to the X chromosome of *Drosophila melanogaster*. *Dev Genet*, 1998, 22(1): 56–64. [DOI](#)
- [56] Alekseyenko AA, Peng SY, Larschan E, Gorchakov AA, Lee OK, Kharchenko P, McGrath SD, Wang CI, Mardis ER, Park PJ, Kuroda MI. A sequence motif within chromatin entry sites directs MSL establishment on the *Drosophila* X chromosome. *Cell*, 2008, 134(4): 599–609. [DOI](#)
- [57] Sun LV, Chen L, Greil F, Negre N, Li TR, Cavalli G, Zhao HY, van Steensel B, White KP. Protein-DNA interaction mapping using genomic tiling path microarrays in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(16): 9428–9433. [DOI](#)
- [58] Van Steensel B, Delrow J, Bussemaker HJ. Genomewide analysis of *Drosophila* GAGA factor target genes reveals context-dependent DNA binding. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(5): 2580–2585. [DOI](#)
- [59] Larschan E, Alekseyenko AA, Gorchakov AA, Peng SY, Li B, Yang P, Workman JL, Park PJ, Kuroda MI. MSL complex is attracted to genes marked by H3K36 trimethylation using a sequence-independent mechanism. *Mol Cell*, 2007, 28(1): 121–133. [DOI](#)
- [60] Bell O, Conrad T, Kind J, Wirbelauer C, Akhtar A, Schubeler D. Transcription-coupled methylation of histone H3 at lysine 36 regulates dosage compensation by enhancing recruitment of the MSL complex in *Drosophila melanogaster*. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(10): 3401–3409. [DOI](#)
- [61] Patalano S, Mihailovich M, Belacortu Y, Paricio N, Gebauer F. Dual sex-specific functions of *Drosophila* upstream of N-ras in the control of X chromosome dosage compensation. *Development*, 2009, 136(4): 689–698. [DOI](#)
- [62] Zhang WG, Deng H, Bao XM, Lerach S, Girtton J, Johansen J, Johansen KM. The JIL-1 histone H3S10 kinase regulates dimethyl H3K9 modifications and heterochromatic spreading in *Drosophila*. *Development*, 2006, 133(2): 229–239. [DOI](#)
- [63] Furuhashi H, Nakajima M, Hirose S. DNA supercoiling factor contributes to dosage compensation in *Drosophila*. *Development*, 2006, 133(22): 4475–4486. [DOI](#)
- [64] Sanjuán R, Marín I. Tracing the origin of the compensasome: evolutionary history of DEAH helicase and MYST acetyltransferase gene families. *Mol Biol Evol*, 2001, 18(3): 330–343. [DOI](#)
- [65] Moore SA, Ferhatoglu Y, Jia YH, Al-Jiab RA, Scott MJ. Structural and biochemical studies on the chromo-barrel domain of male specific lethal 3 (MSL3) reveal a binding preference for mono-or dimethyllysine 20 on Histone H4. *J Biol Chem*, 2010, 285(52): 40879–40890. [DOI](#)
- [66] Wu L, Zee BM, Wang Y, Garcia BA, Dou Y. The RING finger protein MSL2 in the MOF complex is an E3 ubiquitin ligase for H2B K34 and is involved in crosstalk with H3 K4 and K79 methylation. *Mol Cell*, 2011, 43(1): 132–144. [DOI](#)
- [67] Morra R, Yokoyama R, Ling H, Lucchesi JC. Role of the ATPase/helicase maleless (MLE) in the assembly, targeting, spreading and function of the male-specific lethal (MSL) complex of *Drosophila*. *Epigenetics Chromatin*, 2011, 4(6): 1–13. [DOI](#)
- [68] Ercan S, Dick LL, Lieb JD. The *C. elegans* dosage compensation complex propagates dynamically and independently of X chromosome sequence. *Curr Biol*, 2009, 19(21): 1777–1787. [DOI](#)
- [69] Georgiev P, Chlamydas S, Akhtar A. *Drosophila* dosage compensation: Males are from Mars, females are from Venus. *Fly*, 2011, 5(2): 147–154. [DOI](#)
- [70] Peña AAN, Tominaga K, Pereira-Smith OM. MRG15 activates the cdc2 promoter via histone acetylation in human cells. *Exp Cell Res*, 2011, 317(11): 1534–1540. [DOI](#)
- [71] Dmitriev RI, Pestov NB, Korneenko TV, Gerasimova AV, Zhao H, Modyanov NN, Kostina MB, Shakhparonov MI. Tissue specificity of alternative splicing of transcripts encoding hampin, a new mouse protein homologous to the *Drosophila* MSL-1 Protein. *Russ J Bioorg Chem*, 2005, 31(4): 325–331. [DOI](#)

-
- [72] Dmitriev RI, Korneenko TV, Bessonov AA, Shakhparonov MI, Modyanov NN, Pestov NB. Characterization of hampin/MSL1 as a node in the nuclear interactome. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 355(4): 1051–1057. [DOI](#)