



## 第4讲 表观遗传学

### 一、表观遗传学定义：

#### 1、表观遗传概念的演变

相同的基因型为什么会产生不同的细胞类型？如何才能使同样的基因组表达不同的基因、分化出表型（类型）不同的细胞呢？

为了解答这些困惑，英国胚胎学家和遗传学家 **C.H. Waddington** 于1939年在《现代遗传学导论》一书中首先提出表观遗传学（**epigenetics**）这一术语，并在1942年将其定义为是“研究基因与决定表型的基因产物之间的相互作用及因果关系”。这个定义涵盖了基因表达调控的基本范畴（图15-1）。

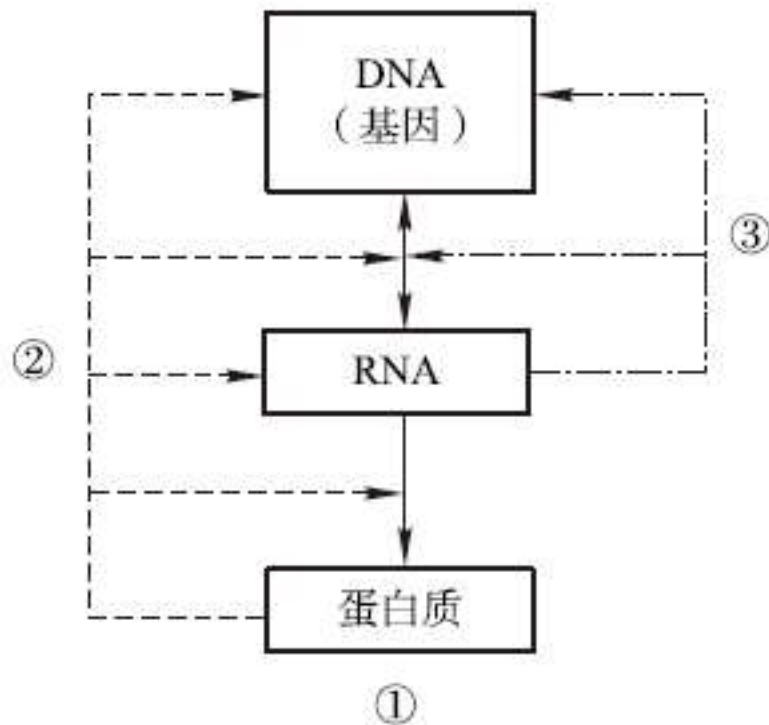


图 15 -1 表观遗传学与基因表达调控的关系示意图

- ① 表示中心法则；
- ② 表示蛋白质对基因表达的调控作用；
- ③ 表示RNA对基因表达的调控作用



从DNA（基因）→RNA→蛋白质，这是“中心法则”的遗传学内涵。任何性状的产生都是多个基因共同作用的结果。基因产物对基因表达过程的调控，包括RNA和/或蛋白质对DNA/染色质结构与转录活性的调控，蛋白质对RNA稳定性与蛋白质翻译及翻译后修饰过程的调控等。广义的表观遗传学本质上就是研究基因表达调控的机制，也就是基因之间相互作用的机制，或者说性状决定的机制



Holliday 1994年 将表观遗传学定义为“不依赖DNA序列差异的核遗传”。

目前表观遗传的概念除了上述含义之外，还可以表述为如下3种：

① 不依赖于DNA序列改变的、“可遗传”的个体表型的改变；或在基因本身的DNA序列未发生改变的情况下，基因在表达与功能上发生的“可遗传”的变化。这一概念强调了表观遗传现象是“可遗传”的。

② 不改变DNA序列，通过改变染色质的结构与活性改变基因的表达与功能，并最终造成个体表型的改变。这是将表观遗传调控局限于染色质层面，但并未强调是“可遗传”的。

③ 不改变DNA序列，而是通过改变染色质的结构与活性改变基因的表达与功能，并最终产生“可遗传”的个体表型的改变。这显然是目前对表观遗传最为严格的一种定义，它既将表观遗传调控局限于染色质层面，又强调了它的“可遗传”性。



## 表观遗传学研究中的几个名词术语

**表观遗传修饰** (epigenetic modification) : 对DNA (基因) 或其载体染色质结构的修饰作用。

**表观遗传变异** (epigenetic variation) : 由表观遗传修饰导致的基因表达状态与表型的改变。

**表观遗传调控** (epigenetic regulation/control) : 能够影响到基因的表达与活性的作用与机制, 而不涉及DNA序列改变的基因表达调控方式。

**表观遗传效应** (epigenetic effect) : 由表观遗传调控所产生的表型效应则; 或泛指所有不改变DNA序列, 而是通过影响基因表达与活性的各个环节导致细胞与个体表型改变的现象。

**“以染色质为基础的表观遗传变异”** (chromatin-based epigenetic variation) : 通过影响染色质的结构与活性调控基因表达的现象。



**表观遗传性状** (epigenetic trait) : 由表观遗传变异所产生的表型。

**表观基因组** (epigenome) : 细胞或个体所处的表观遗传状态 (调控基因组表达与活性的环境因素的总和及其所决定的基因表达模式)。或表观基因组指的是附着在基因组上的化学标记模式, 其决定了哪些基因会被激活以及它们激活的方式及时间。

**跨代表观遗传学** (transgenerational epigenetics) : 能够通过生殖细胞向后代个体传递的表观遗传现象的研究。

**记忆表观遗传学** (memigenetics) : “可遗传”的表观遗传变异研究。



例 人体从一个受精卵分化后产生200多种细胞：  
基因型相同，基因数相同：27000多个基因  
不同：细胞的基因表达模式（gene expression pattern）  
不相同，每种细胞只有数千个基因有活性。

因此，**维持细胞正常功能是取决于一组基因表达而不是全部基因。**

在胚胎和个体发育过程中一个基因组可以衍生出许多不同类型的**表观基因组**（epigenome），而且在各自后代中可稳定遗传——子代细胞形态和功能的改变——细胞分化。已分化的同一类细胞其表达模式是一致的，保留着相同的细胞记忆（cellular memory），并通过细胞有丝分裂或减数分裂传递。



## 2、表观遗传的几个重要特点

- (1) **可遗传性**。表观遗传变异 (epigenetic variation) 可通过有丝分裂或减数分裂在细胞或个体世代间遗传；
- (2) **可逆性**。表观遗传所涉及的DNA甲基化、组蛋白乙酰化修饰等对基因的表达调控或者说基因活性或基因功能的改变具有可逆性；
- (3) DNA序列没有变化或**不能用DNA序列变化来解释**。
- (4) **表观遗传信息受环境影响，多层次，多途径**。其调控作用可以发生在DNA和染色质水平，也可以发生在DNA复制、转录、转录后以及蛋白质翻译后等水平





### 3、表观遗传学的发展

一些用基因突变以及基因组学并不能解释的遗传现象：

(1) 马、驴正反交：后代差别大

**骡**是公驴与母马杂交的后代，体大，耳小，尾部蓬松；

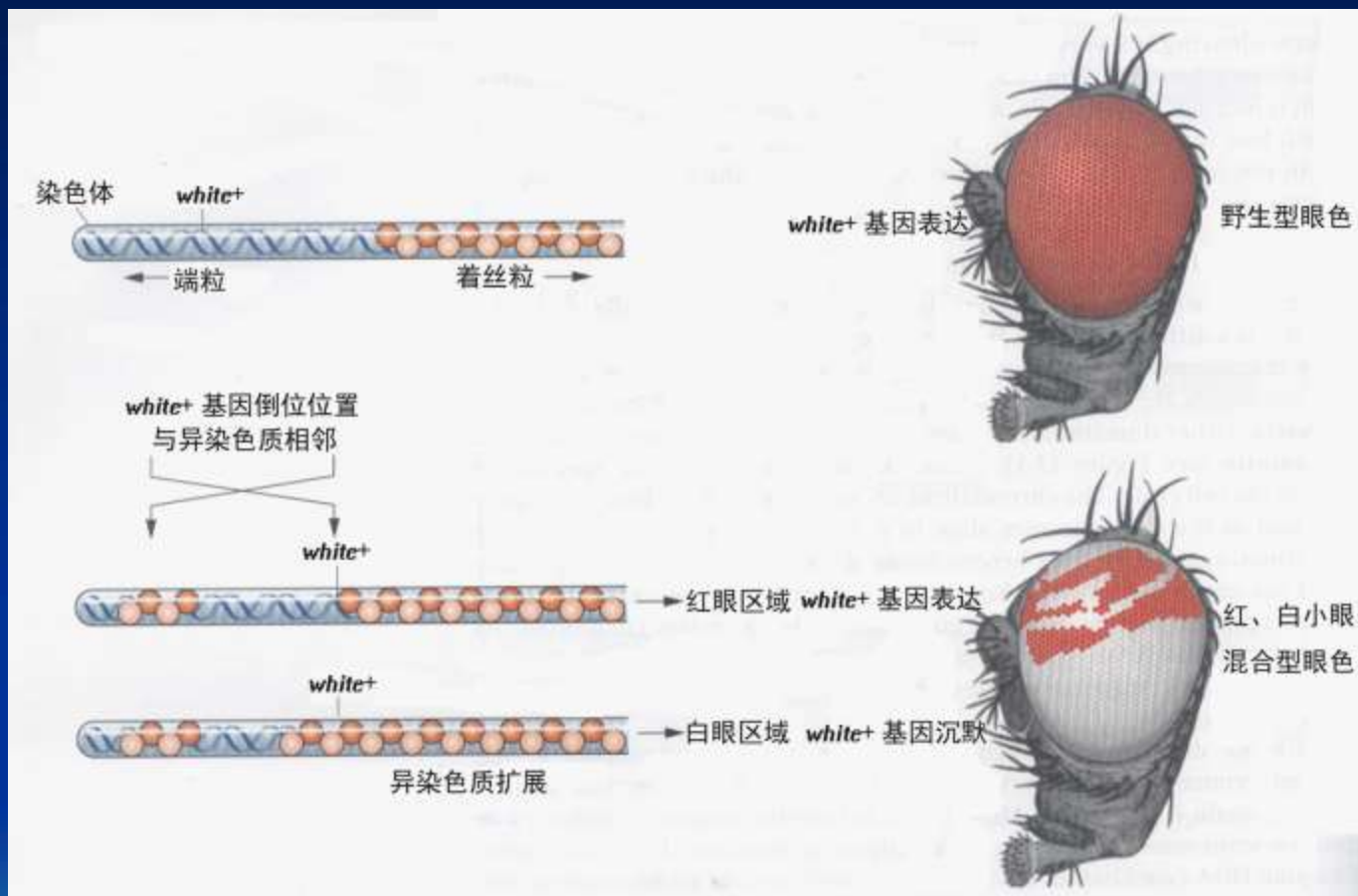
**驴骡**，是公马与母驴杂交的后代，比骡体小，耳大，尾毛较少。

显然这种结果改变并不涉及基因本身的变异，而只是来源于不同性别亲本的遗传物质在后代表达的功能不同而导致可遗传的变化。





## (2) 果蝇位置效应花斑 (position effect variegation, PEV)



显然，果蝇眼睛颜色的这种改变并未涉及基因自身的变化，只是基因位置的改变，而且基因整合的位置与异染色质的距离愈近，则基因失活的可能性愈高，并随异染色质扩展使邻近基因也失活

果蝇中染色质重排产生位置效应花斑。由于染色体区段倒位而使野生型等位基因靠近异染色质，并随异染色质的扩展而失活，导致产生红白小眼嵌合复眼



中国古代早有记载“橘生淮南则为橘，生于淮北则为枳，叶徒相似而味不同”，说明相同基因型的生物在不同环境条件下表型差异。

(3) 在人群中，同卵双生的两人具有完全相同的基因组，在同样的环境中长大后，按理两人性格和体质等应该相似，但一些孪生子往往在性格、健康和疾病易感性等诸多方面存在广泛的差异。这也并不符合经典遗传学理论预期的情况。



Holliday对表观遗传学的发展作出了重要贡献，1987年指出，人们是在两个层面上研究高等生物的基因属性，第一层面是从遗传学上研究基因的世代间传递的规律；第二层面是表观遗传学，研究生物从受精卵到成体的发育过程中基因活性变化的表达模式。

1994年, Holliday又认识到在生物体中基因表达活性的变化不仅发生在发育过程中,而且也发生在已分化的细胞中；基因表达的某种变化可通过有丝分裂的细胞遗传下去。而表观遗传学研究是一种“不以DNA序列的改变为基础的细胞核遗传”。

2007年，Allis等在《Epigenetics》一书中则进一步全面而系统地介绍、论述了表观遗传学的历史发展、概念与理论形成、以及表观遗传学在生命科学各领域的研究进展。

人类基因组测序结果表明：3300Mb碱基对中,编码蛋白质的序列只有约不到3%,不编码序列占97%，除去约7%的非转录区,其余 90%的是非编码RNA (**non-coding RNA, ncRNA**)

因此，认为基因组含有两类遗传信息：

一类是**传统意义上的遗传信息**——基因是遗传编码信息，是DNA 转录翻译为蛋白质的模板；

另一类是**表观遗传学信息**，它是通过 DNA甲基化、组蛋白修饰、非编码RNA等来决定在何时、何地、以何种方式表达这些遗传信息。

## 二、表观遗传学的研究内容

表观遗传学主要研究表观遗传变异（epigenetic variation）现象

不影响DNA序列的情况下改变基因组的修饰，这种改变不仅可以影响个体的发育，而且还可以遗传下去。因此，这类变异被称为表观遗传修饰（epigenetic modification）。

**表观遗传修饰包括：** DNA 甲基化（DNA methylation）、组蛋白修饰（histon modification）、染色质重塑（chromatin remodeling）、基因组印记（genomic imprinting）、X染色体失活（X chromosome inactivation）、RNA相关沉默（RNA interference等）、副突变（paramutation）、位置效应斑（position effect variegation）、组蛋白密码（histon code）、RNA 编辑（RNA editing）等。



# 1、表观遗传学的研究内容

- (1) **基因选择性转录表达的调控**：包括DNA甲基化、染色质重塑、基因印记等；
- (2) **基因转录后的调控**：包括基因组中非编码RNA、小RNA (miRNA)、反义RNA、核糖开关等；
- (3) **蛋白质的翻译后修饰**：包括组蛋白修饰 —— 组成核小体的组蛋白可以被多种化合物所修饰，如磷酸化、乙酰化和甲基化等。



### 三、表观遗传学研究与有关研究领域及其意义

1、表观遗传学与遗传学 经典遗传学——孟德尔遗传规律为基础，研究以DNA序列突变而导致等位基因的差异；表观遗传——不涉及DNA序列变异的与不含细胞质遗传的非孟德尔遗传。

无论是遗传学还是表观遗传学都是涉及到遗传信息的传递、调控和表现的问题，所以表观遗传是遗传学的重要组成部分，是在新的历史时期，遗传学研究领域的发展和丰富。

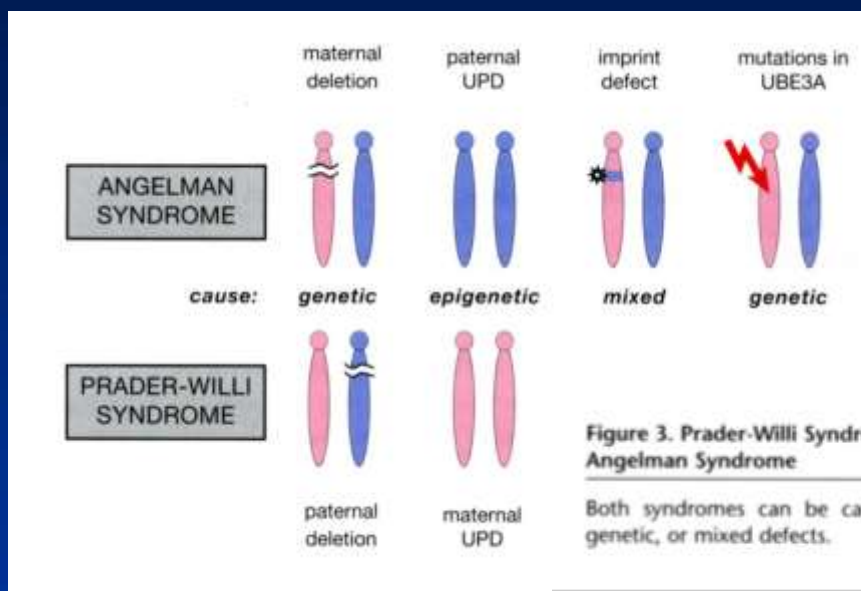
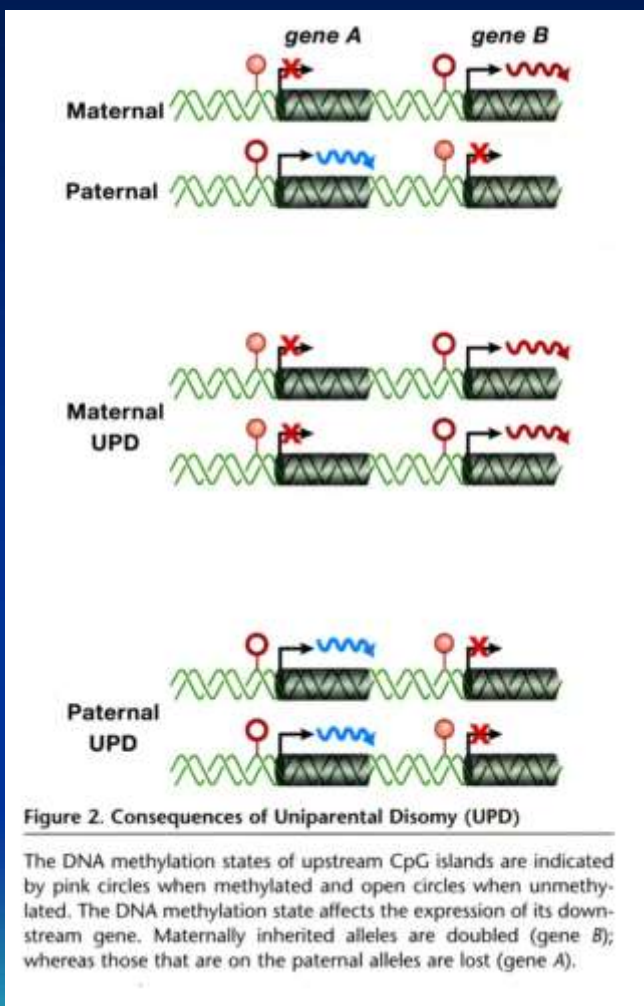
2、表观遗传学与人类疾病 许多人类疾病涉及遗传和表观遗传两方面的异常。不仅基因组序列变化而引起各种疾病，同时在DNA序列未发生变化，只是DNA甲基化谱、组蛋白修饰状态和染色质结构重塑等表观遗传调节机制失误照样可引起多种疾病。

(1) 表观遗传学与癌症 研究发现，多种类型的癌细胞DNA序列并未发生变化，但存在着异常的DNA甲基化修饰，通常表现为整个基因组甲基化程度降低，而抑癌基因又被过量甲基化





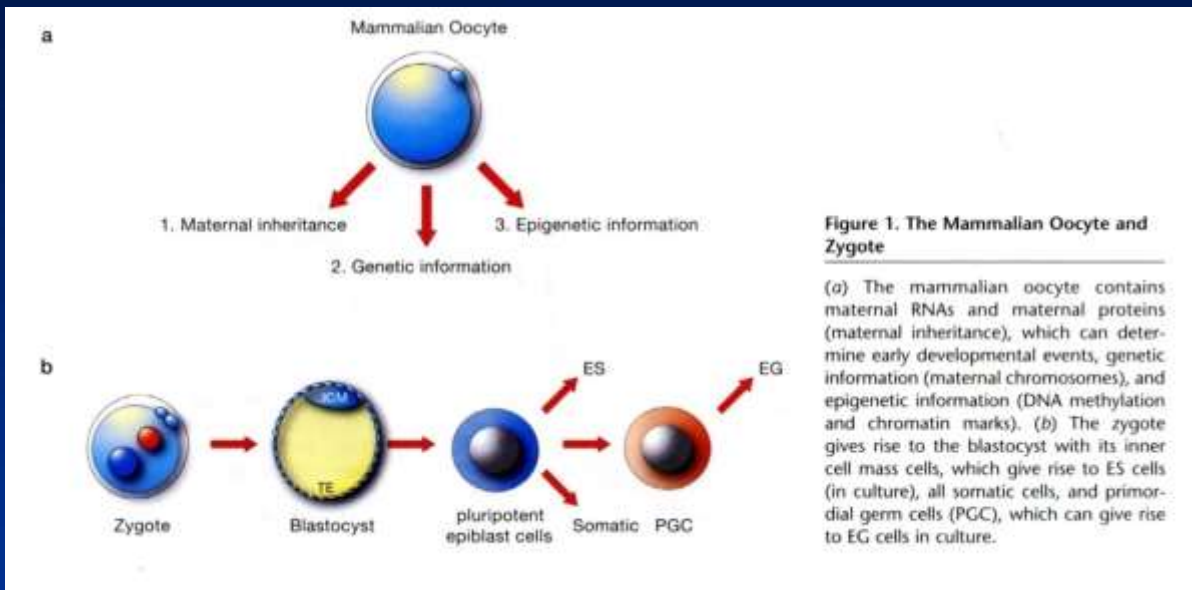
## (2) 表观遗传学与代谢综合征:



Prader-Willi综合征和Angelman综合征  
这两种综合征都可以由遗传缺陷、表观遗传缺陷或两者共同引起（引自Allis, 2007）

单亲二倍体（UPD）的结果

# (3) 表观遗传学与胚胎干细胞分化



胚胎干细胞 (embryonic stem cell, ESC)

成体干细胞 (somatic stem cell, SSC)

原始生殖细胞 (primordial germ cell, PGC)

哺乳动物卵细胞及其发育进程中表观遗传修饰的变异

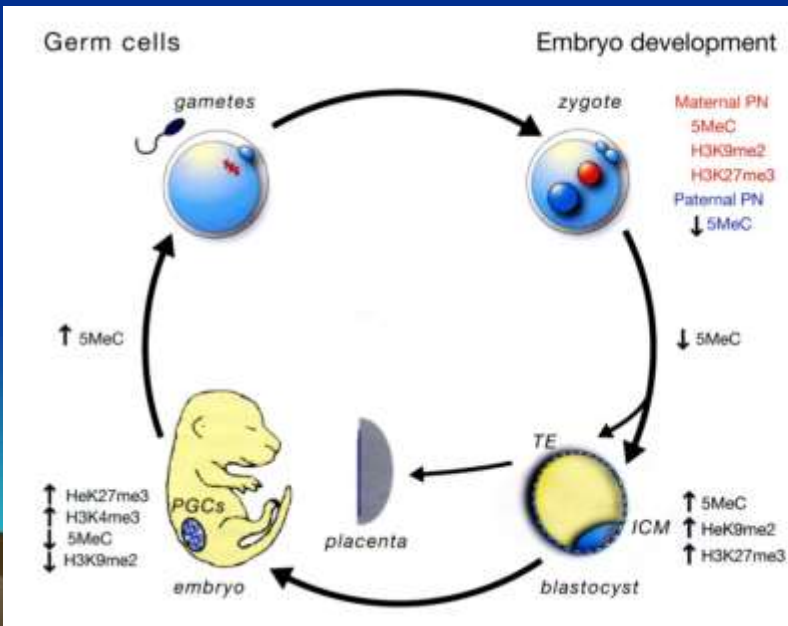


Figure 2. Epigenetic Reprogramming Cycle in Mammalian Development

Immediately after fertilization in the zygote, the paternal pronucleus (PN) is packaged with histones that lack H3K9me2 and H3K27me3, whereas the maternal chromatin contains these marks. The paternal PN also rapidly loses 5-methylcytosine (5MeC) on a genome-wide scale, while the maternal does not. Passive loss of 5MeC occurs during preimplantation development until the blastocyst stage, when the inner cell mass (ICM) cells begin to acquire high levels of 5MeC, H3K9me2, and H3K27me3. The placenta, which is largely derived from the trophectoderm (TE) of the blastocyst, remains relatively hypomethylated. Primordial germ cells (PGCs) undergo demethylation of 5MeC and H3K9me2 before and after entry into the gonads. De novo DNA methylation, including parent-specific imprinting, takes place at later stages of germ-cell development.



武汉大学

Wuhan University

## 表观遗传学研究主要集中在：

DNA甲基化修饰：基因选择性转录表达的调控

非编码RNA的调控作用：基因转录后的调控

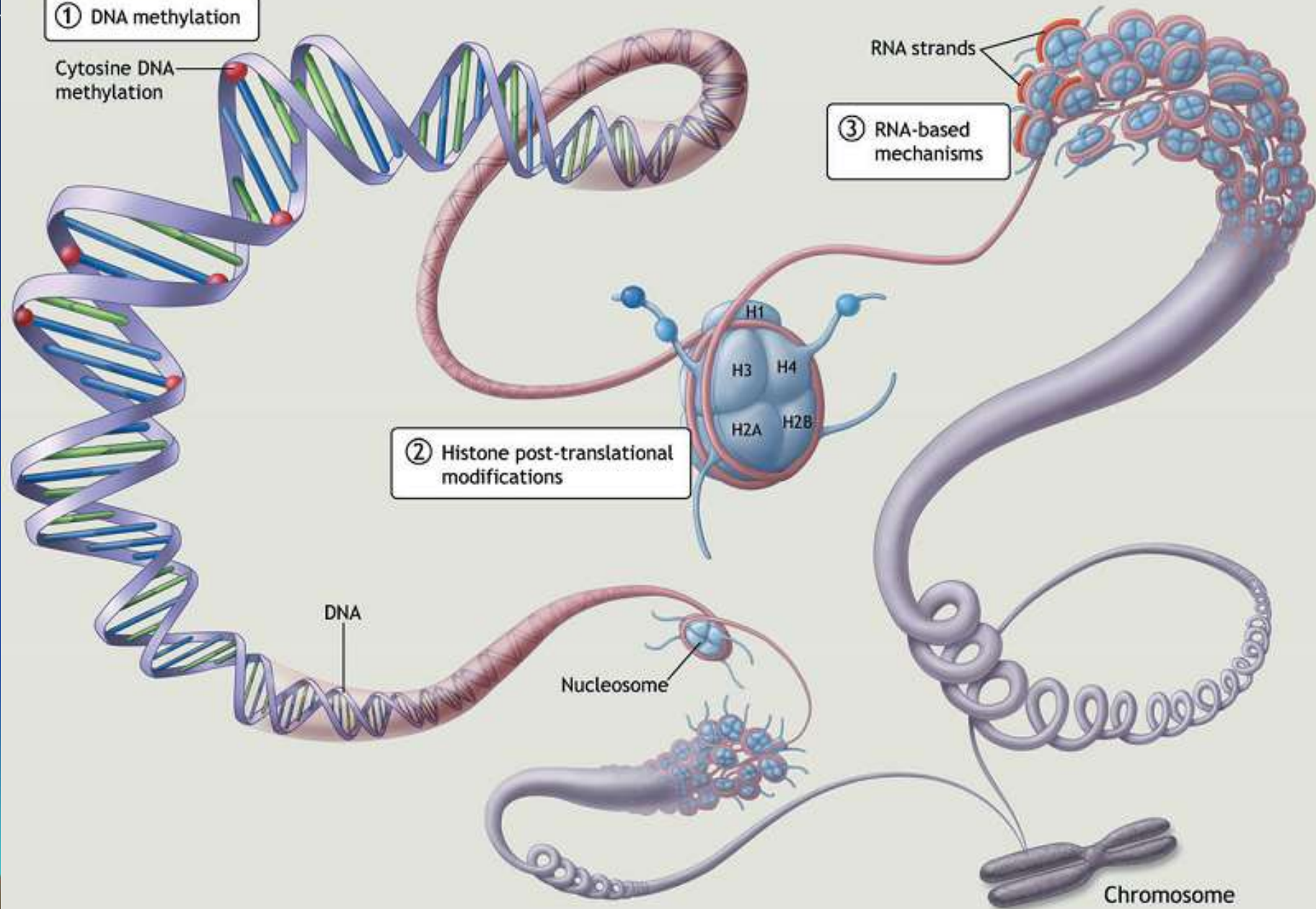
组蛋白修饰：蛋白质的翻译后修饰

① DNA methylation

Cytosine DNA methylation

② Histone post-translational modifications

③ RNA-based mechanisms



DNA

Nucleosome

RNA strands

H1  
H3 H4  
H2A H2B

Chromosome



## 重点介绍:

DNA甲基化 (DNA methylation)

染色质重塑 (chromatin remodeling)

基因组印记 (genomic imprinting)

组蛋白修饰 (histon modification)

与组蛋白密码 (histon code)

RNA编辑 (RNA editing)

重编程



# 四、基因组DNA甲基化与去甲基化修饰

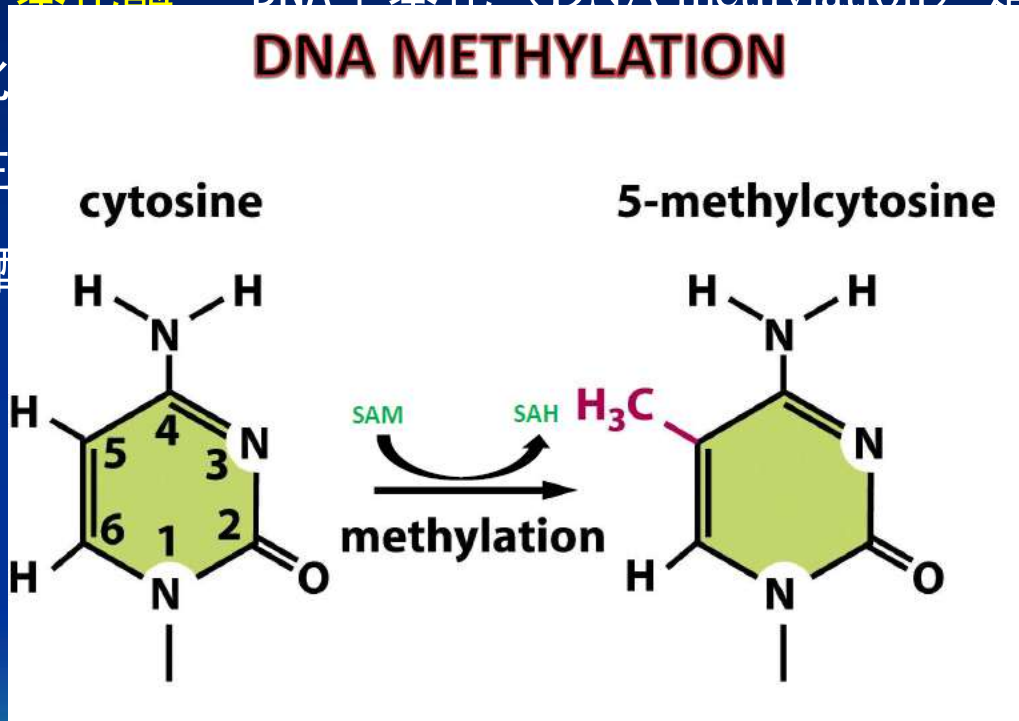
## 1、DNA甲基化酶与甲基化修饰

### (1) 真核生物DNA甲基化酶

DNA甲基化（DNA methylation）是指在DNA碱基上增加甲基基团的化学修饰，是常见的DNA水平的表观遗传现象，其在

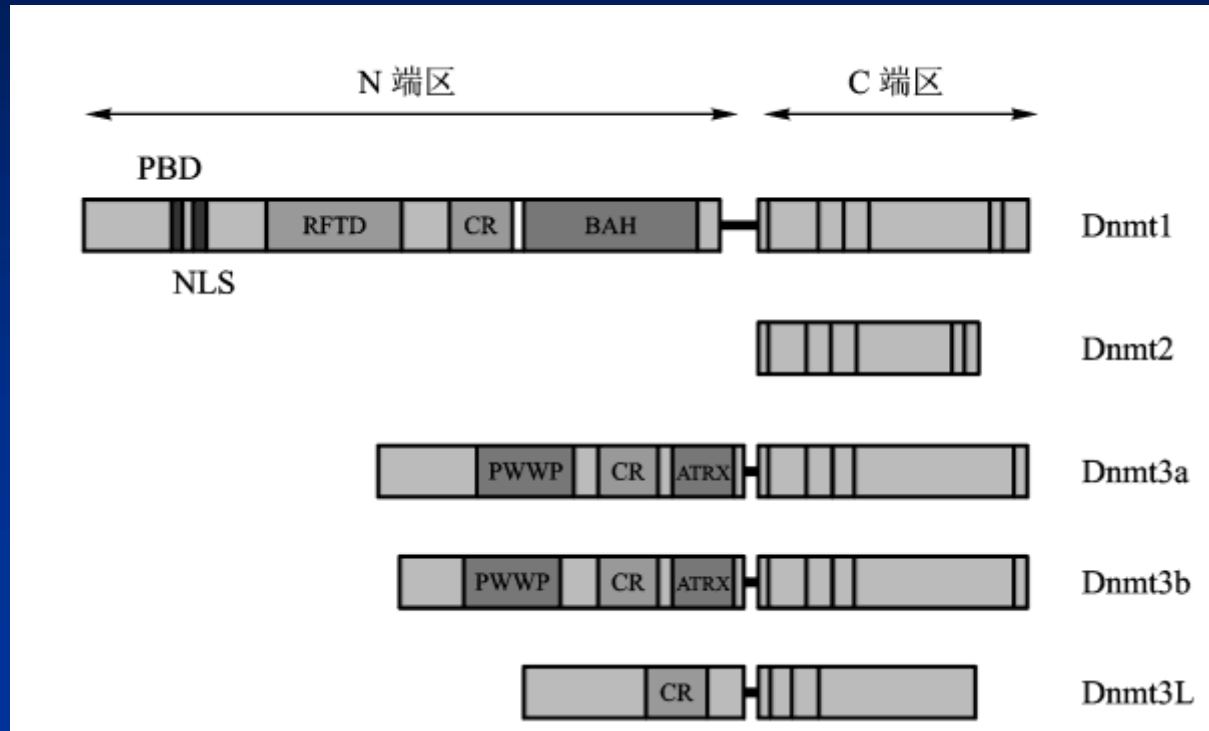
DNA甲基化（DNA methylation）是指在DNA碱基上增加甲基基团的化学修饰，是常见的DNA水平的表观遗传现象，其在

DNA甲基转移酶（methylase）催化：



在DNA甲基化转移酶的作用下，将一个甲基添加在DNA分子的碱基胞嘧啶（C）上，产生5-甲基胞嘧啶（5<sup>m</sup>C）

称甲基化酶



## 哺乳动物DNA甲基化酶

**Dnmt**: DNA methyltransferase;

**Dnmt3L**: Dnmt 3 – like;

**PBD**: PCNA (proliferating cell nuclear antigen) binding site;

**NLS**: nuclear localization signal;

**RFTD**: replication foci targeting domain;

**BAH**: bromo-adjacent homology domain;

**CR**: cysteine-rich region;  
**PWWP**: proline-tryptophan-tryptophan-proline motif;

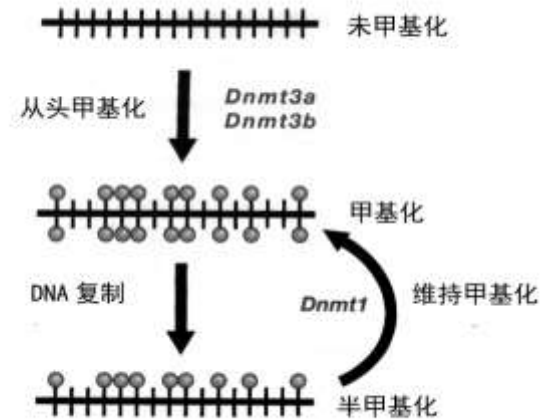
**ATRAX**: 或称为 planthomeodomain, **PHD**

## (2) 甲基化维持与从头甲基化

甲基化反应可分为：

维持甲基化 (maintenance of methylation)

从头甲基化 (*de novo* methylation)



维持甲基化与DNA复制相耦联，当甲基化的双链DNA复制后在生成的两条新的DNA链中，只有亲代链是甲基化的，而新合成的子代链是非甲基化的，因而新合成的DNA双链呈半甲基化 (hemimethylated)。而DNMT1对这种半甲基化双链DNA有较高的酶活性

从头甲基化则是对DNA甲基化状态的重新构建，它不依赖DNA复制，在完全非甲基化位点上无需模板指导在DNMT3a和DNMT3b的催化下，引入甲基而从头建立甲基化模式。DNMT3a和DNMT3b也被称为从头合成甲基化酶 (*de novo* methylases)。它们可催化未甲基化的CpG位点，使其半甲基化，继而全甲基化。

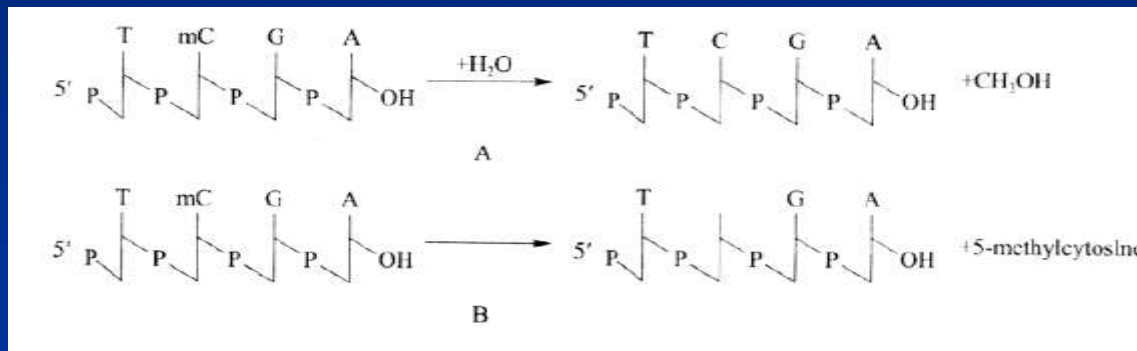




## 2、真核生物DNA去甲基化酶与去甲基化

真核生物细胞内有DNA的甲基过程化，同时也存在DNA的去甲基化。

DNA主动去甲基化（DNA demethylation）是指在DNA去甲基化酶作用下，5<sup>m</sup>C被胞嘧啶代替的过程。

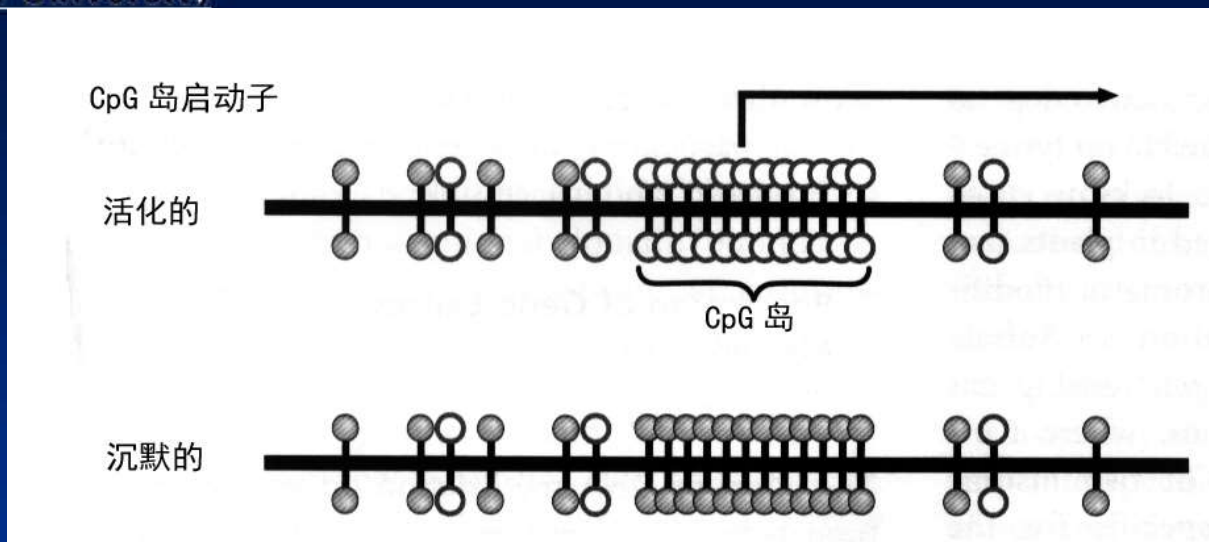


其作用机制一般认为是，通过5-甲基胞嘧啶DNA糖基化酶的作用，将DNA中的甲基化胞嘧啶去除，留下完整的脱氧核苷，然后通过内切酶修复成胞嘧啶

### 3 DNA甲基化对基因表达的调节作用

哺乳动物基因组DNA中5mC占胞嘧啶总量2%-7%，约70%~80% 5mC存在于CpG二联核苷中的胞嘧啶，特称为**甲基化的CpG位点**。其特点：

- ①CpG岛一般是非甲基化的，**主要位于基因的启动子区**，少数位于基因的**第一个外显子区**；
- ②看家基因的启动子都含CpG，且保持非甲基状态；
- ③启动子区CpG发生5mC修饰而阻碍转录调控因子与DNA结合而导致相关基因沉默，基因在甲基化后去甲基化则会让一个沉默基因重新激活；
- ④启动子CpG甲基化密度与转录抑制程度相关，弱的启动子能被密度较低的甲基化完全抑制，当启动子被增强子增强时可恢复转录功能，但如果甲基化的密度进一步增加，转录又会被抑制。



## (1) DNA甲基化与基因表达

一般：DNA甲基化与基因沉默相关，非甲基化与基因活化相关；  
去甲基化与一个沉默基因的重新激活相关。

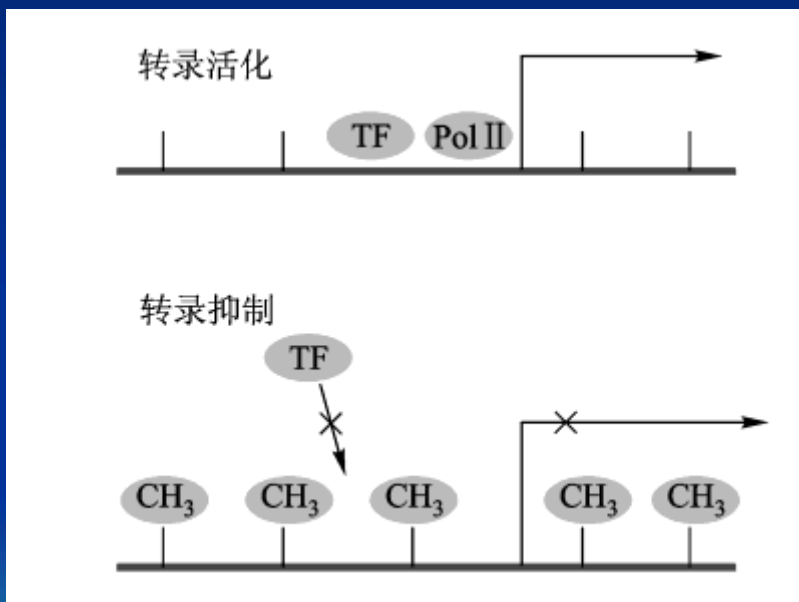
例如：人类女性两条X染色体中的一条染色体DNA高度甲基化（hypermethylation），因而基因处于失活状态；一直处于活性转录状态的管家基因则始终保持低水平的甲基化（hypomethylation）。



## (2) DNA甲基化介导基因沉默

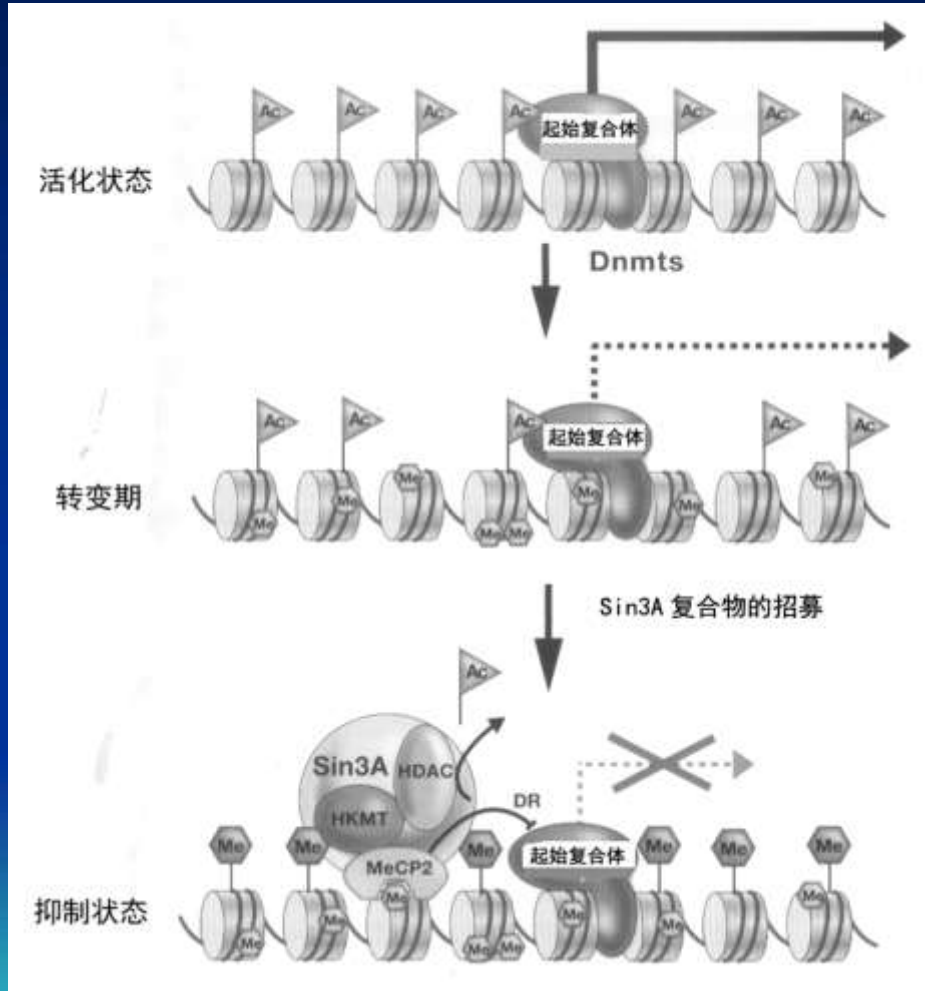
有证据表明是通过反式调节作用进行的，主要表现在：

### ① DNA甲基化干扰转录调节因子识别位点



双链DNA分子的大沟是许多转录因子结合的部位，如在大沟中出现甲基化则阻碍了特定基因转录活化的转录因子结合。许多转录因子识别包含CpG的GC富集序列，当CpG被甲基化后其中一些转录因子就不能结合DNA，即转录被抑制

## ②甲基化CpG结合蛋白募集相关蛋白阻遏基因表达



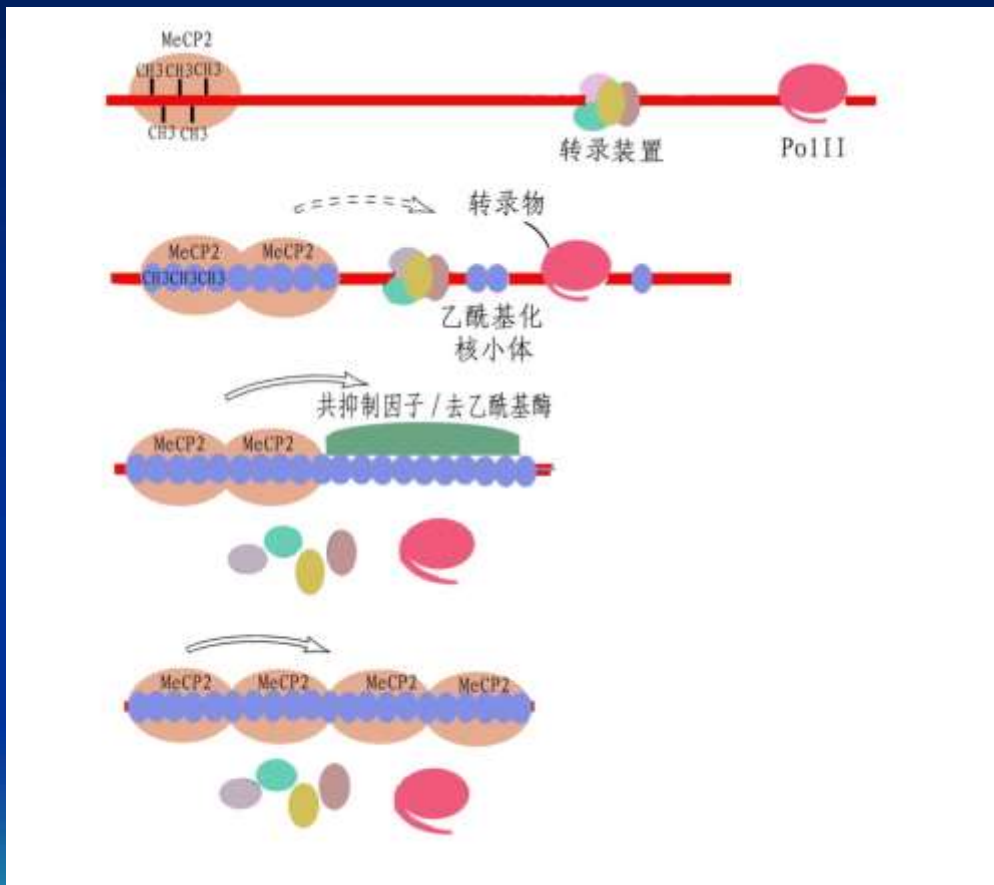
在MeCP2 (methyl-CpG-binding protein 2) 调节下, DNA甲基化可能会使一个启动子由非甲基化的活化态变成甲基化的失活态。这一过渡期, 转录的沉默和DNA甲基化都是迅速发生的。Sin3A组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 和组蛋白赖氨酸甲基转移酶 (HKMT) 被认为是通过MeCP2募集到甲基化位点上的。MeCP2等募集辅抑制物形成转录抑制复合物, 阻止转录因子与启动区靶序列结合, 参与依赖于甲基化的转录抑制过程

通过甲基化CpG结合蛋白募集辅抑制物



### ③DNA甲基化介导染色质重塑而抑制基因转录

DNA甲基化主要是通过染色质结构变化而阻止转录因子与启动子或增强子的结合控制基因表达。已知MeCP2含有一个m5CpG结构功能域和一个抑制功能域，当其识别DNA的m5CpG位点并与之结合后，迅速募集共抑制因子Sin3A和HDAC等，将松驰的DNA重新包装在致密核小体中，并压缩间隔DNA使染色质变为更加收缩状态，驱使转录装置与RNA聚合酶脱离DNA而抑制基因转录



DNA甲基化与染色质重建



## DNA甲基化直接制约基因的活化状态

DNA甲基化的生物学意义在于：

基因表达的时空调控以及保护基因组稳定性。

例如：

- ① 有些基因在发育早期甲基化，发育晚期被诱导去甲基化使基因在不同发育时期特异表达；
- ② **高度甲基化的基因处于失活状态**：女性两条X染色体中的一条X染色体上的基因随机失活；
- ③ 持家基因的低甲基化；印迹基因的高甲基化；
- ④ 抑癌基因的病理性再甲基化造成基因沉默；
- ⑤ 甲基化还可以抵御转座子沉默、病毒入侵；使一些基因转录抑制等。



武汉大学

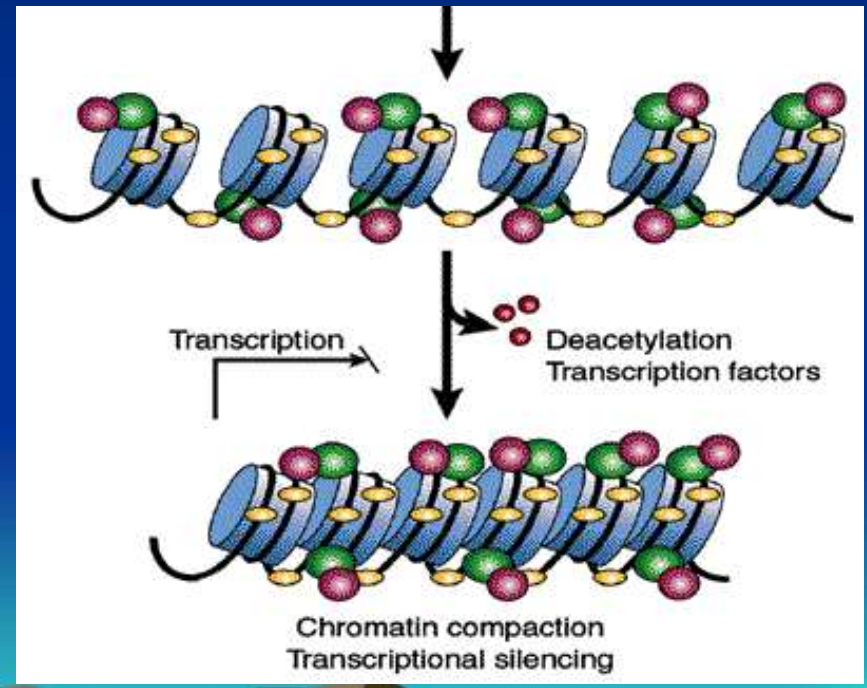
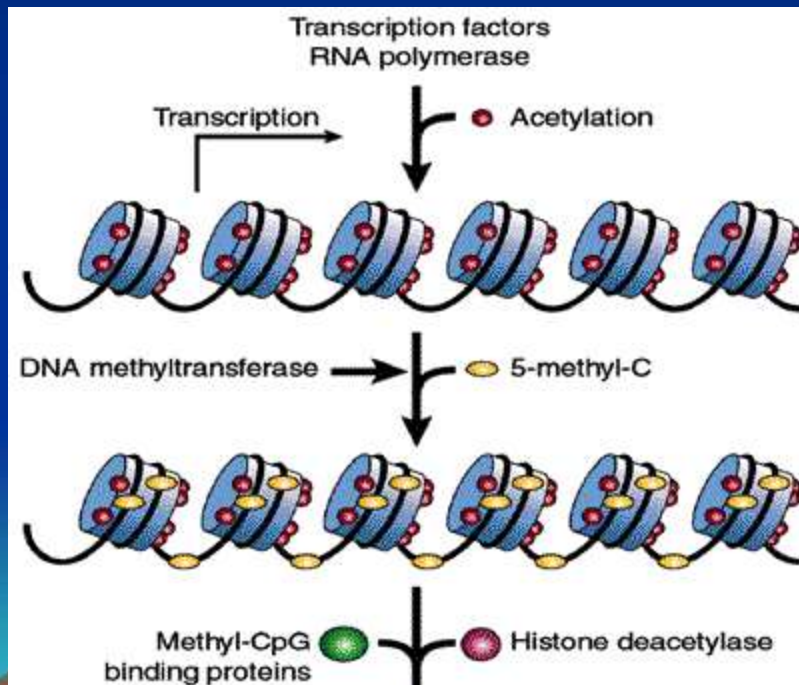
Wuhan University

- DNA甲基化一般与基因沉默相关联；
- 非甲基化一般与基因的活化相关联；
- 而去甲基化往往与一个沉默基因的重新激活相关联。



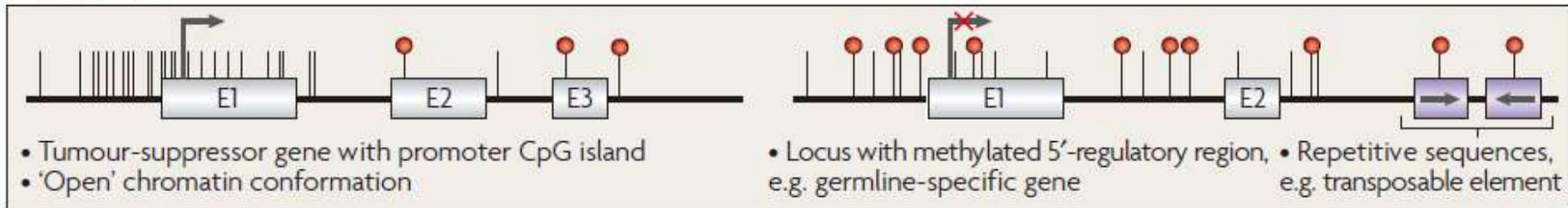


真核生物中，甲基化被分为对称性甲基化（canonical / symmetric methylation），包括CpG和CpNpG），以及非对称甲基化（asymmetric methylation），包括CpHpH。多数细胞 5-甲基胞嘧啶主要出现在CpG中。DNA甲基化能引起染色质结构、DNA构象、组蛋白修饰及DNA与蛋白质相互作用方式的改变，从而控制基因表达。

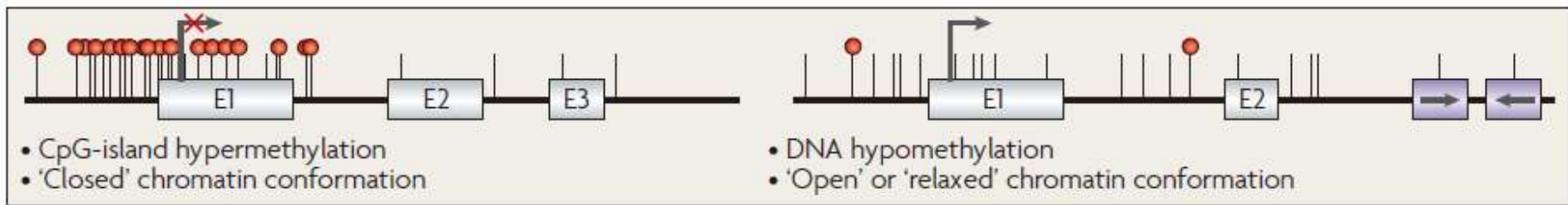




## Normal cell



## Cancer cell



- Entry into cell cycle
- Avoidance of apoptosis
- Defects in DNA repair
- Angiogenesis
- Loss of cell adhesion

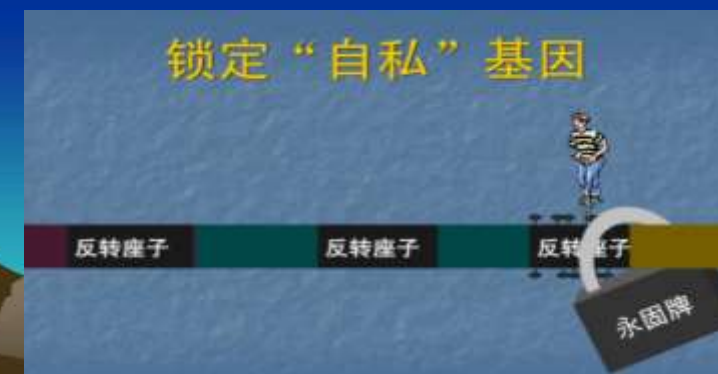
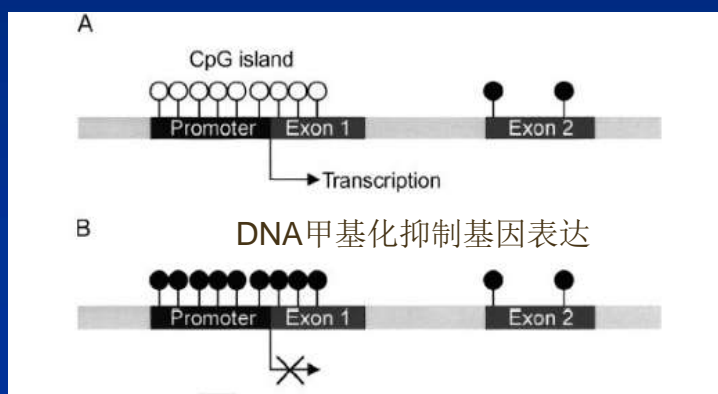
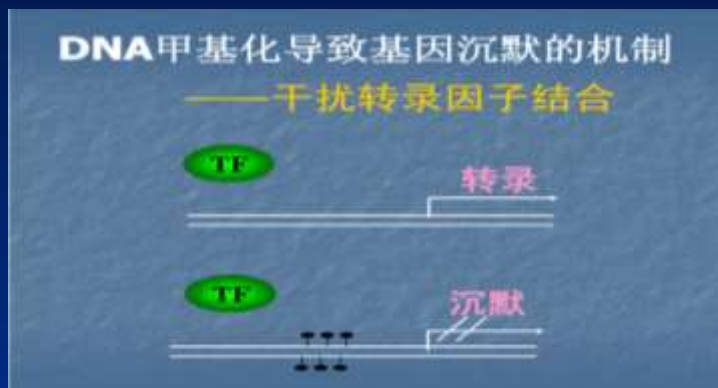
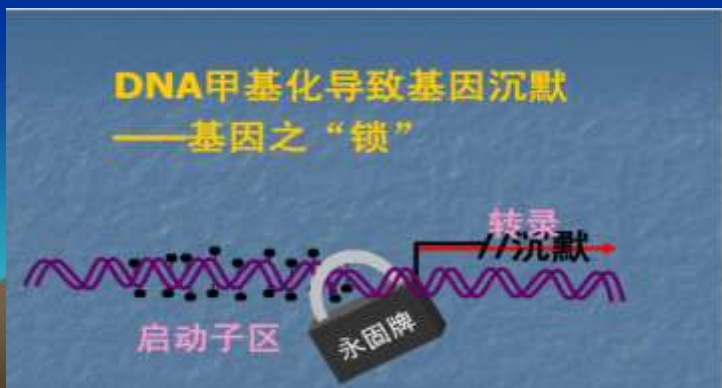
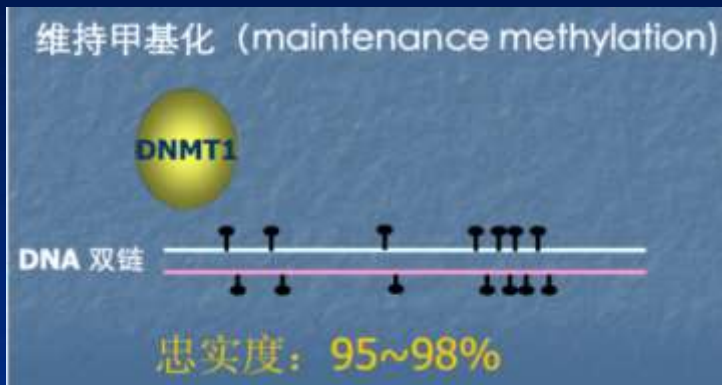
- Loss of imprinting and overgrowth
- Inappropriate cell-type expression
- Genome fragility
- Activation of endoparasitic sequences

Tumorigenesis

| Unmethylated CpG    • Methylated CpG

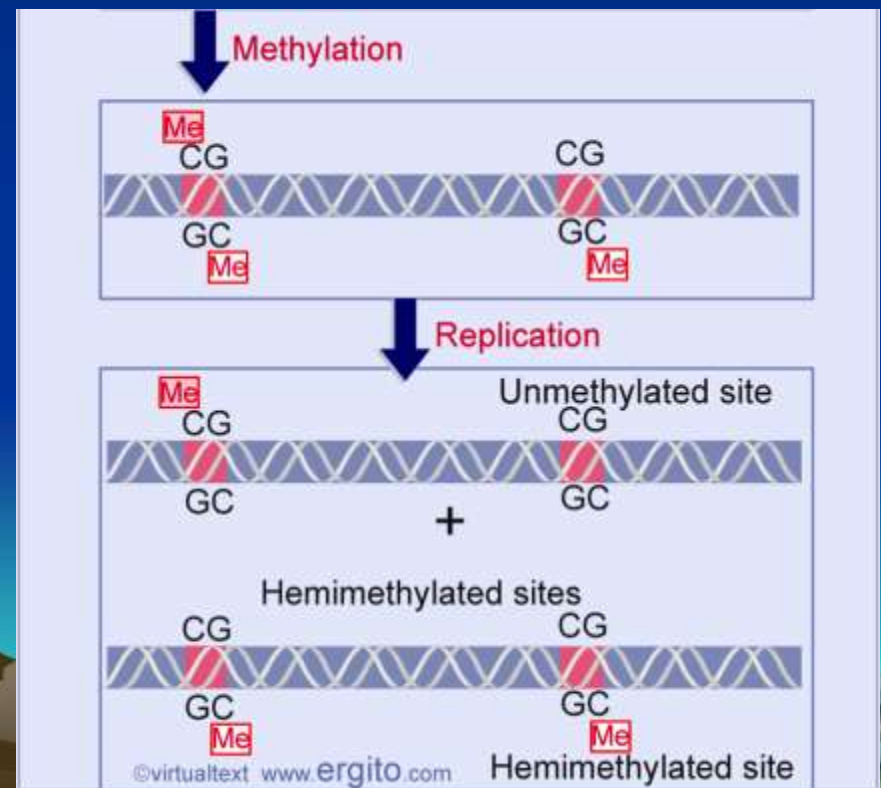
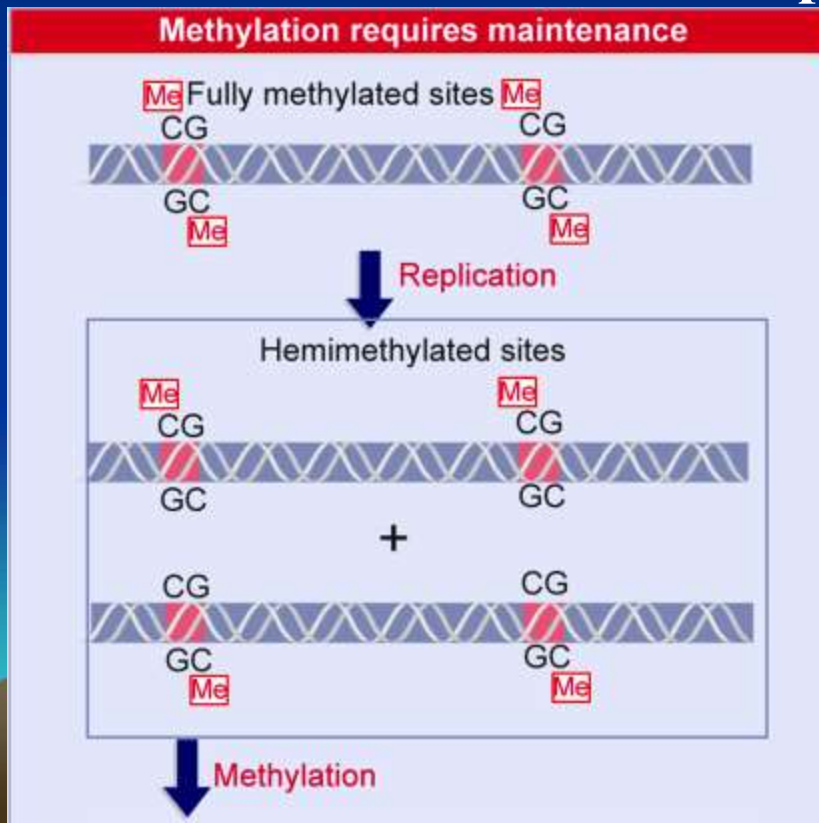


# DNA甲基化的遗传机制：



# (3). DNA methylation is perpetuated by a maintenance methylase

From 2-7% of the cytosines of animal cell DNA are methylated  
Most of the methyl groups are found in CG "doublets", the structure



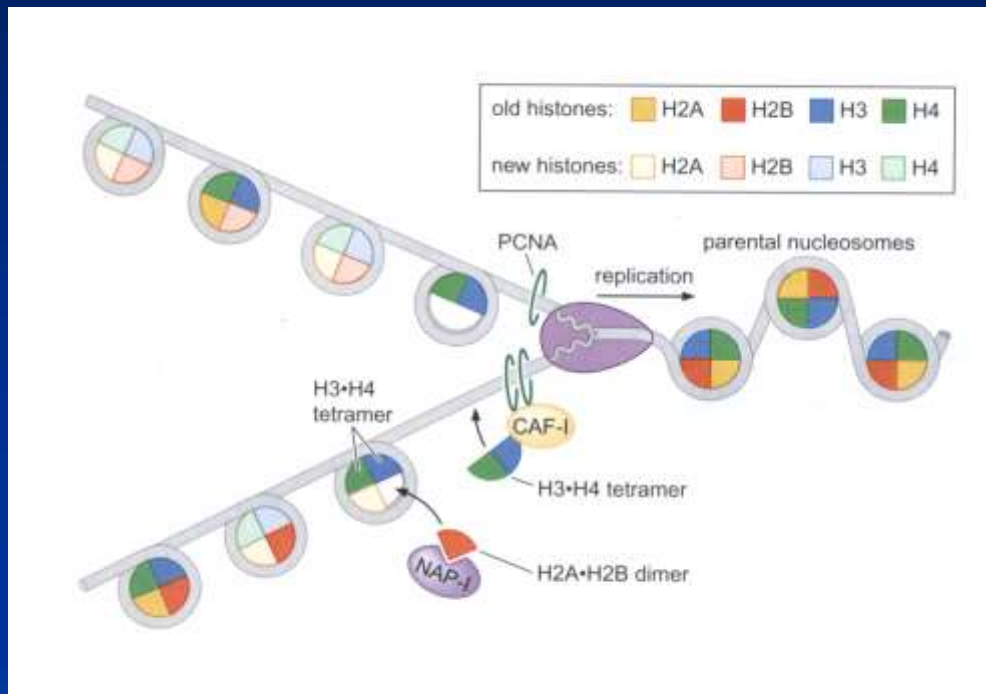


## 五、真核生物染色质重塑

**染色质重塑**（chromatin remodeling）是表观遗传修饰中一种常见的方式，是指在**整个细胞周期中染色质结构和核小体位置改变的过程**，造成染色质凝集程度的变化，从而影响到基因表达活性改变，产生不同表型。

广义而言，染色质重塑是指在相关因子作用下，染色质结构的动态调整或重新塑造染色质结构。狭义上是专指由ATP提供能量，通过依赖于ATP的染色质重塑复合物改变组蛋白与DNA的结合状态，在靠近核心组蛋白的DNA表面建立特殊构象而调控基因表达。

# 1、核小体组装与定位



## (1) 核小体组装

真核生物DNA复制核小体组装时，不保留组蛋白八聚体，但是保留了H2A H2B二聚体和H3 H4四聚体。DNA复制后核小体立即被组装，组装的第一步是结合一个H3 H4四聚体。一旦四聚体结合后，两个H2A H2B二聚体接着结合形成最终的核小体。

染色体复制与核小体组蛋白的组装模型

## (2) 核小体定位

由于核小体与DNA的动态相互作用，大多数核小体的位置是不固定的。但是在有些情况下，某些核小体被限定在基因组的固定位置上，或者说DNA序列仅以一种特定的构型组装成核小体，则DNA上的每个位点将一直位于核小体上的特定位置，我们称这种组装类型为核小体定位（Nucleosome positioning）。



**核小体的定位由DNA结合蛋白或特殊的DNA序列所指导。**在细胞中，最常见的方式是核小体与DNA结合蛋白的竞争

**两种依赖于DNA结合蛋白的核小体定位模型：**

**a.** 如果两个DNA结合蛋白与DNA结合位点的距离小于DNA组装成一个核小体所需的最小长度（约150bp），则这两个蛋白质之间的DNA不与核小体结合；

**b.** 一些DNA结合蛋白具有与核小体结合的能力。这些蛋白质一旦与DNA结合，将立即有助于核小体与相邻蛋白质DNA结合位点的结合。

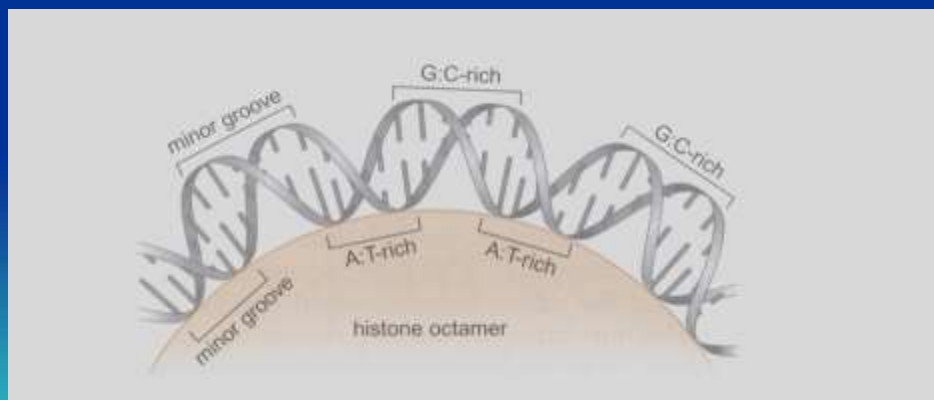




## 由特殊的DNA序列所指导的核小体定位

核小体定位的另一种方式涉及特定的DNA序列，这些序列对核小体有高度的亲和性。由于DNA在与核小体结合的过程中会剧烈弯曲，所以具有内在弯曲倾向的DNA序列可以定位核小体。

A:T 碱基对有向DNA双螺旋小沟弯曲的内在趋势，G:C 碱基对则有相反的趋势。因此，富含A:T 的DNA有利于组装核小体，其小沟面对组蛋白八聚体。





核小体定位对基因的表达调控有重要的影响。核小体的定位变化总是伴随着基因从抑制到转录状态的转变。核小体的定位、或定位的去稳定、或解除，可能是影响基因转录调控的重要因素。大量的实验结果证明，核小体的形成和在染色质的精确定位为真核基因的表达所必需。



有人提出核小体的形成及其在染色质上的精确定位有以下两方面的作用：① 提供一个支架结构(scaffold), 使转录因子之间的信息传递更有效；② 染色质结构的不均一性，即其某些区域不形成核小体, 从而保证了转录因子易于接近染色质模板。

## 2 染色质重塑复合物

首先，在酵母中发现一种称为SWI/SNF的染色质结构重塑复合物，该复合物也常是转录起始复合体的一个组分。SWI/SNF复合物中存在多个NTP结合蛋白，具有ATP驱动的DNA转位活性，可改变组蛋白与DNA的相互作用，依靠SWI/SNF复合物诱导染色质核小体解聚，以帮助转录因子结合到DNA上

Swi: genes affecting yeast mating-type switching

SNF:sucrose non-fermenting

## (1) 染色质重塑复合物的种类：

### ATP依赖的染色质重塑复合物

(ATP-dependent chromatin remodeling complex) 可分为三类：

①**SWI/SNF复合物**：是酵母 (yest) SWI/SNF (mating type switching defectine / sucrose non-fermenting) 的同源酶系家族。SWI-SNF复合物的功能可能是通过改变核小体结合的DNA分子，从而变为一种新的DNA分子功能状态。

②**ISWI复合物**：是果蝇ISWI (imitation switch) 的同源酶系家族。其功能是加强DNA与蛋白质之间的相互作用，参与染色质重塑和起始转录与复制过程，可明显促进转录因子接近核小体边缘的DNA。

③**Mi-2/CHD复合物**：是人类的皮肤炎特异性自身抗原Mi-2/CHD (chromo-helicase and ATPase-DNA-binding) 同源酶系家族。其功能可结合于侧翼DNA的单核小体，参与阻遏基因转录。

### SWI2/SNF2 family



### ISWI family



### Mi-2 family

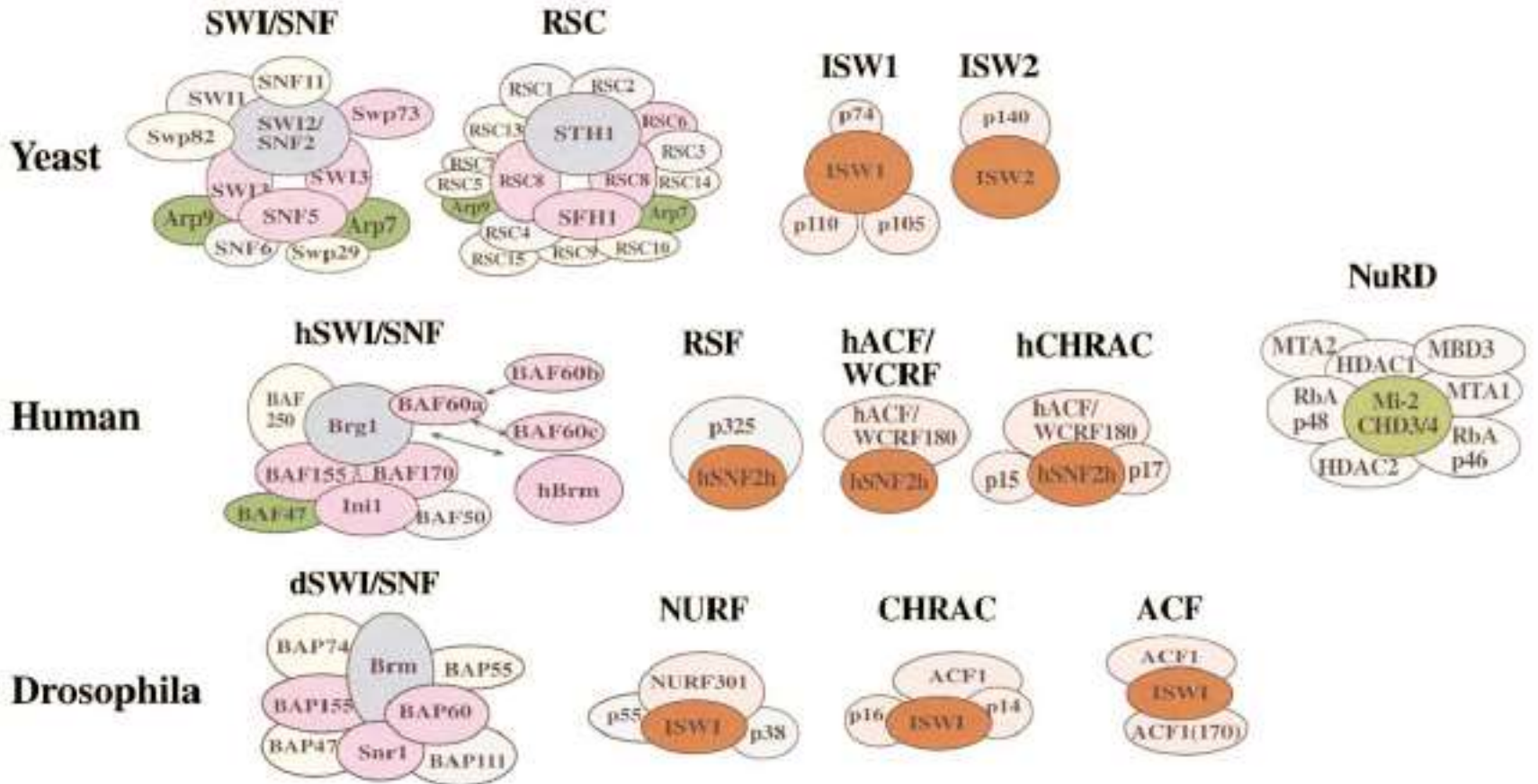
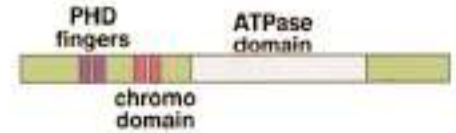


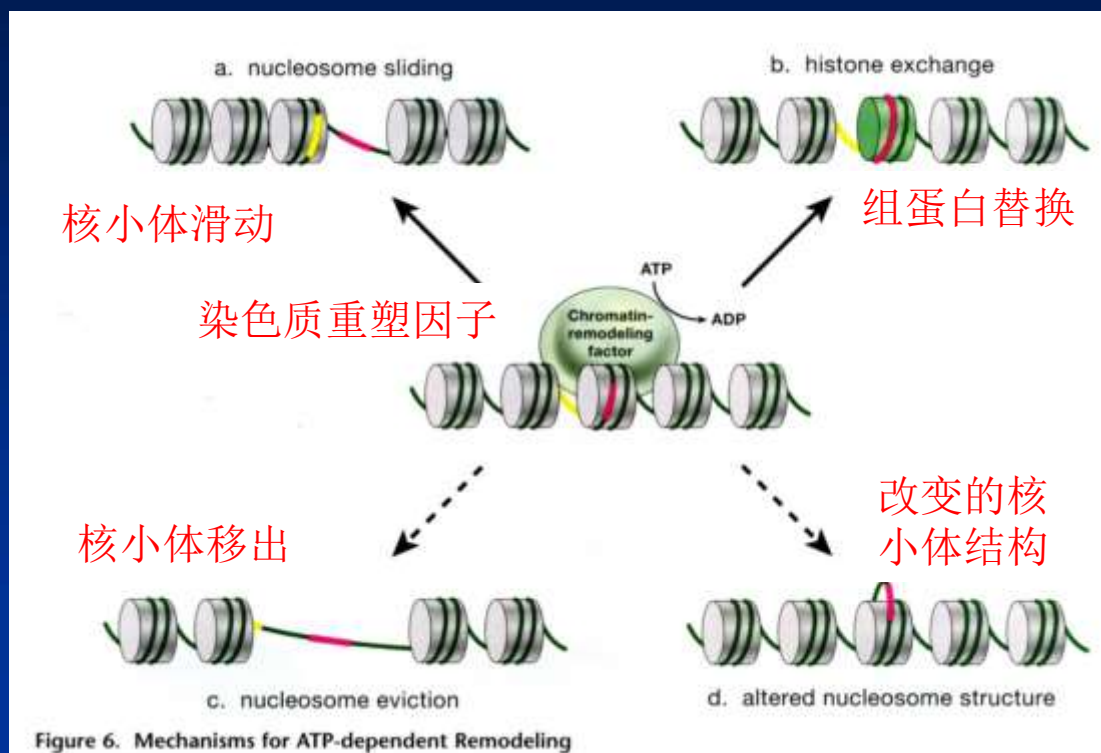
Figure 1. ATP-Dependent Remodeling Complexes

## (2) ATP依赖的染色质重塑机制

a.核小体在翻译中沿着DNA滑行，本来闭合的区域（红色）就暴露出来；

b.组蛋白变异体取代了正常组蛋白，形成变异核小体；

c.核小体移出后空出一大段DNA。这个机制可能依赖于其他蛋白，如组蛋白伴侣或DNA结合因子，还有重塑蛋白；

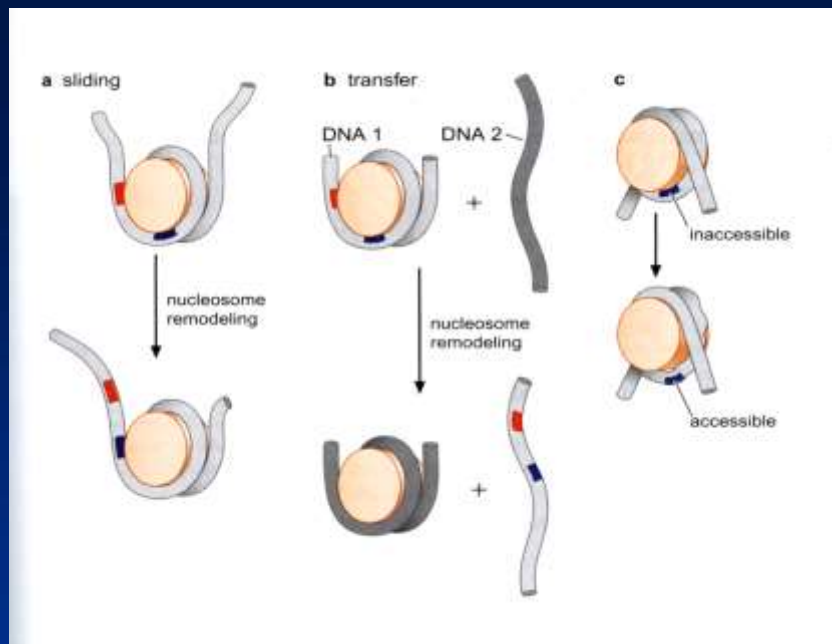


d.核小体表面空出一个环。SWI/SNF家族的重塑者可能用了不同机制使核小体中心位点开放，如在核小体表面形成稳定的DNA环

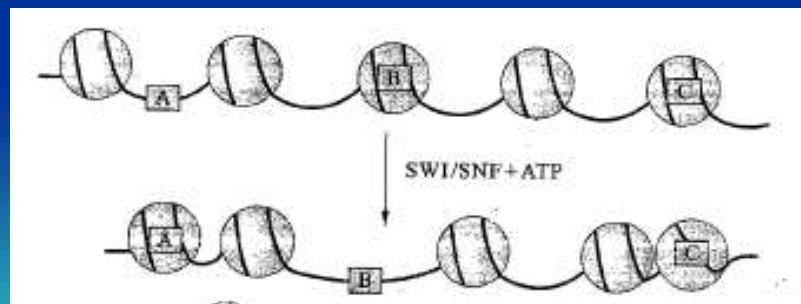
## 2、染色质重塑复合物的功能

染色质重塑过程是通过重塑复合物的ATP酶亚基催化，利用水解ATP提供能量改变染色质核小体的结构。由于各类重塑复合物ATP酶亚基结构域的不同、选择底物识别特性的差异，而导致各种重塑复合物的活性和作用机制的差别。

①SWI/SNF复合物的重塑活性包括ATP依赖的核心组蛋白沿DNA的重新定位，即核小体滑动（sliding）、核心组蛋白转移到其它DNA分子上，二核小体形成和核小体结构的改变



(a) 核小体沿DNA分子滑动暴露出DNA结合蛋白的结合位点；(b) 核小体的移动可以从一条DNA链转移到另一条DNA链上；(c) 重塑允许DNA结合蛋白结合而不改变它在DNA上的位置。



SWI/SNF对核小体链的重塑模型





②ISWI复合物的主要作用是DNA滑动机制，但要发挥重塑活性需要连接子DNA的存在和组蛋白八聚体的完整性。该复合物具有转移核小体能力，可在各种启动子上建立特定间隔的核小体结构。

③Mi-2/CHD复合物也称为NuRD（nucleosomeremodeling histone deacetylase complex）。该复合物中NuRD的组蛋白去乙酰基酶（histone deacetylase, HDAC）活性在核小体底物上被ATP增强，**由此表明Mi-2引起重塑促使HDAC1和HDAC2接近组蛋白尾端**。该复合物的作用机制是ATP依赖的染色质重塑和组蛋白的共价修饰共同作用的结果。同时众所周知组蛋白乙酰化修饰染色质重塑可激活基因表达，而去乙酰化修饰则抑制基因表达。



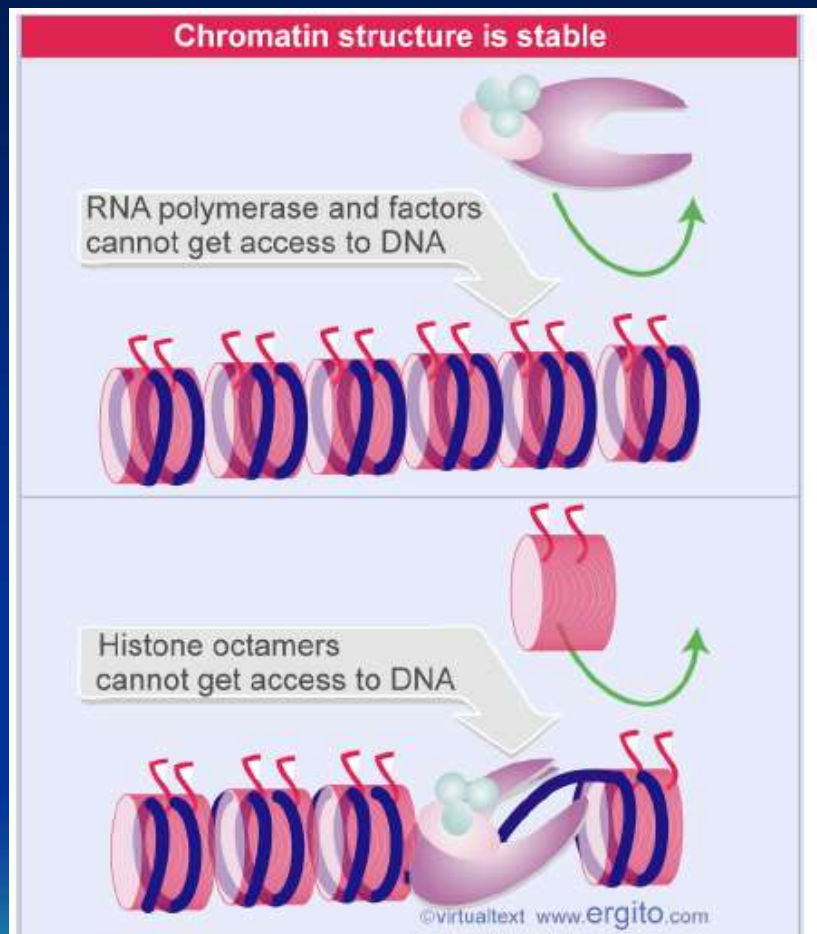
### 3. 染色质重构模型 (Chromatin remodeling)

染色质重构模型主要涉及真核生物基因的转录调控

真核生物的启动子可能出现两种情况：

- 1) **失活状态** 核小体的存在阻碍基本因子和RNA聚合酶与启动子结合
- 2) **激活状态** 基本转录装置占据启动子，组蛋白八聚体不能与其结合

在以上两种情况中染色体结构是稳定的。



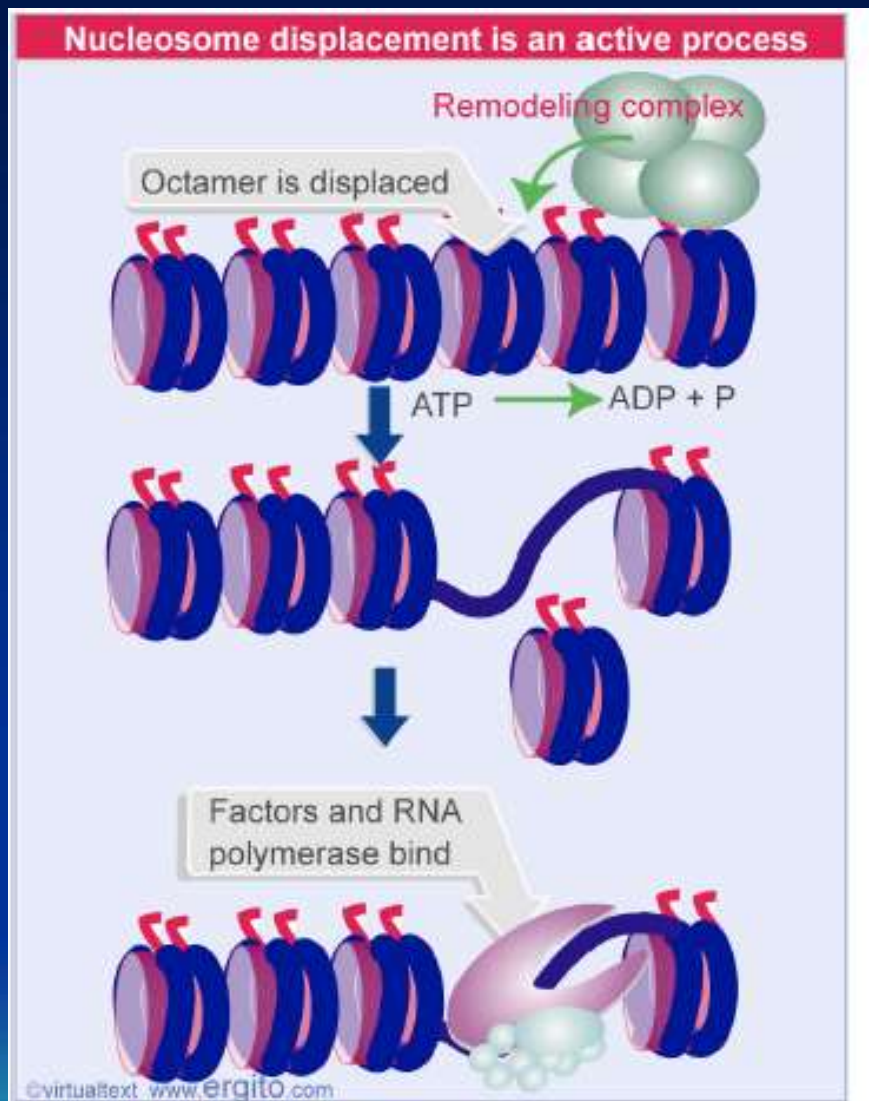
**Figure 23.2** If nucleosomes form at a promoter, transcription factors (and RNA polymerase) cannot bind. If transcription factors (and RNA polymerase) bind to the promoter to establish a stable complex for initiation, histones are excluded.



诱导染色质结构变化的一般过程称为：

**chromatin remodeling.**

该过程需要能量以破坏蛋白质-蛋白质和蛋白质-DNA的连接，使组蛋白从染色质中释放出来。



**Figure 23.3** The dynamic model for transcription of chromatin relies upon factors that can use energy provided by hydrolysis of ATP to displace nucleosomes from specific DNA sequences.

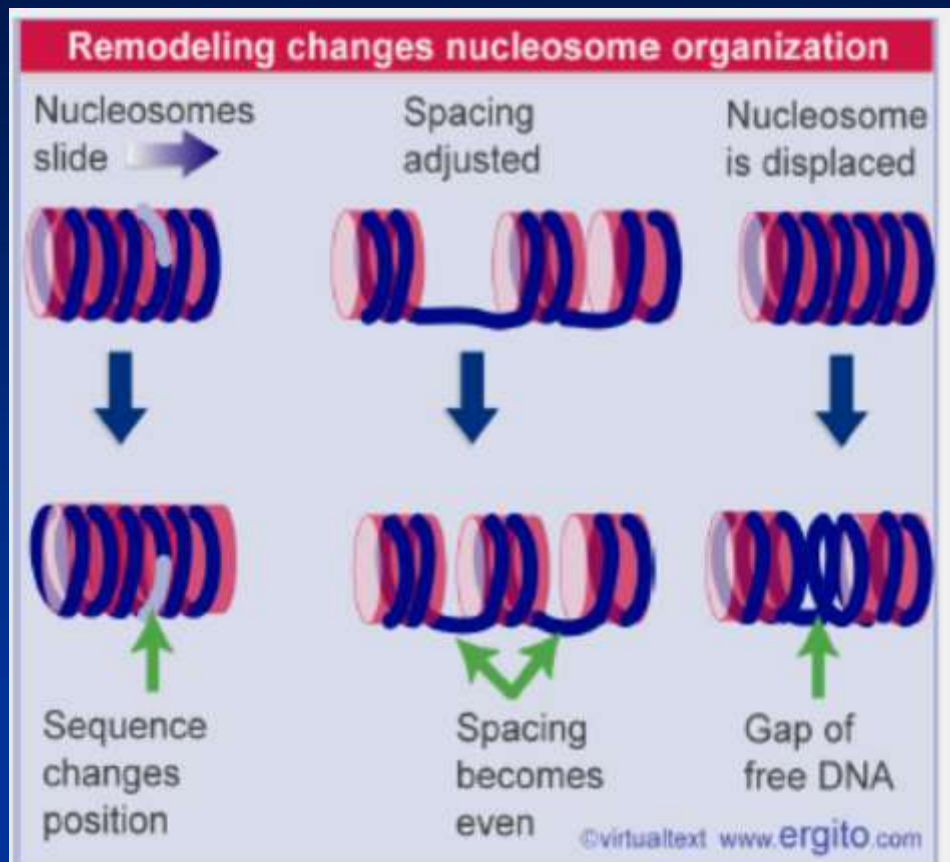


# 染色质重构的变化包括：

组蛋白在DNA上滑动，改变核酸与蛋白质的关系

组蛋白间的间隙发生变化

延伸变化，产生无组蛋白的DNA区



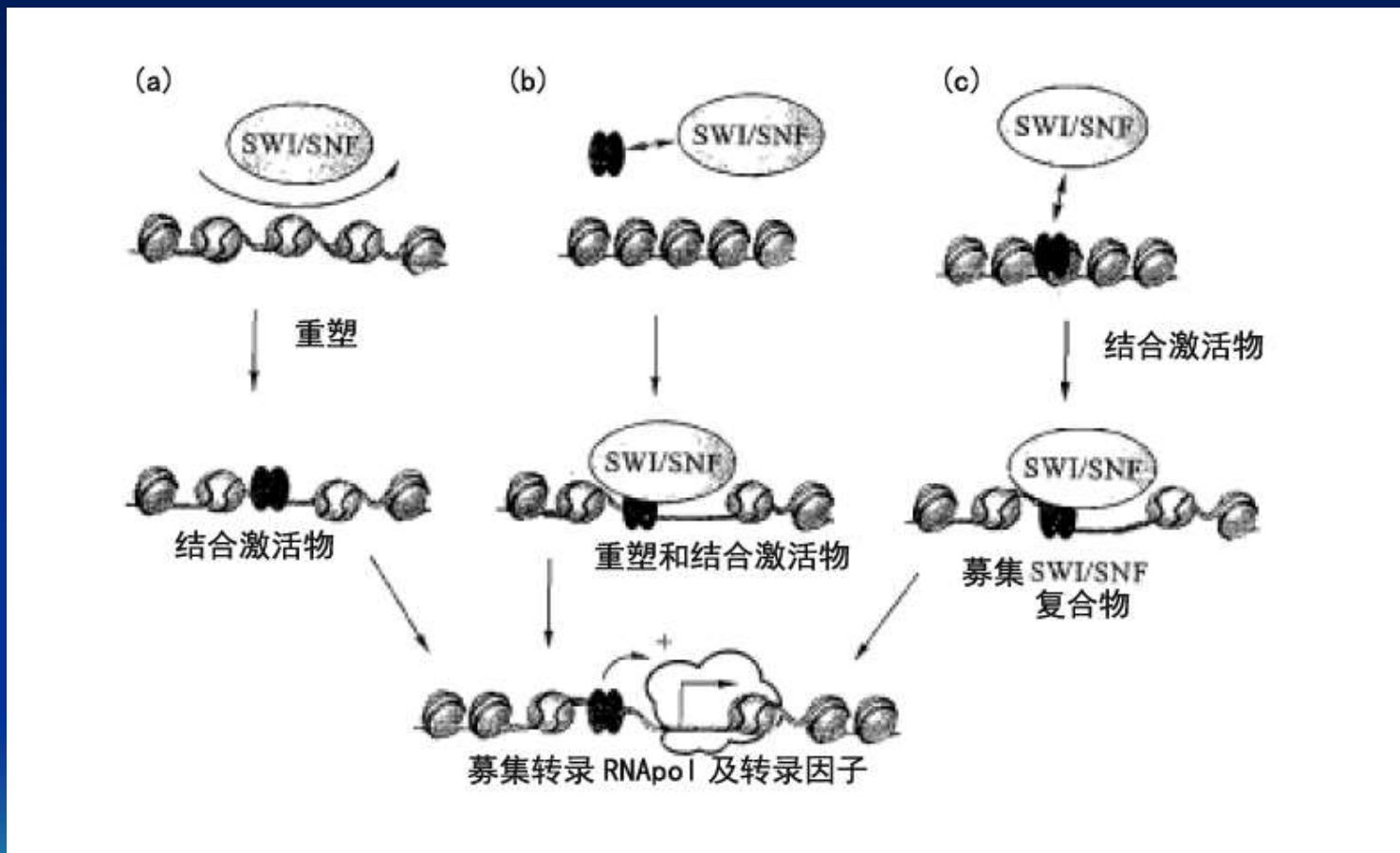
**Figure 23.4** Remodeling complexes can cause nucleosomes to slide along DNA, can displace nucleosomes from DNA, or can reorganize the spacing between nucleosomes.



## 4、染色质重塑复合物与基因表达

染色质重塑贯穿于从遗传物质包装到基因表达整个环节，其基本功能是调控真核生物的基因组功能状态。决定染色质状态的基本因素是染色质重塑复合物、DNA甲基化动态和组蛋白修饰等。这里只讨论染色质重塑复合物与基因表达的关系

# (1) 染色质重塑复合物与转录激活



激活作用机制



## (2) 染色质重塑复合物与转录抑制

- (a) SWI/SNF与染色质重塑结构或与不同亚基结合介导的核小体重塑可向两个方向进行，既可激活转录，也可通过重塑核小体将染色质从一个激活构象转变为一个失活构象，抑制转录因子的结合而阻遏转录；
- (b) 哺乳动物异染色质蛋白HP1 (heterochromatin protein 1, HP1) 可募集SWI/SNF参与异染色质形成而抑制转录。
- (c) 染色质重塑复合物通过对组蛋白修饰或DNA甲基化而沉默基因表达。



## 六、基因组印记

是指来自父方和母方的等位基因在通过精子和卵子传递给子代时发生了某种修饰，这种作用使其后代仅表达父源或母源等位基因的一种，这种现象被称作**基因印记**（gene imprinting）或**基因组印记**（genomic imprinting）也称**亲代印记**（parental imprinting）或**遗传印记**（genetic imprinting）。

若来自父本的等位基因不表达，只是来自母本等位基因表达，称为**父系印记**（paternal imprinting）；若来自母本的等位基因不表达，而父源等位基因表达，则称为**母系印记**（maternal imprinting）。具有印记现象的基因称为**印记基因**（imprinting gene）。印记基因只与父母本来源相关，而与性别无关，雄性和雌性都受基因组印记的调控。





武汉大学

Wuhan University

基因组印记中来自父亲和母亲的印记基因在子代的表型是不同的。

根据孟德尔遗传定律，来自父母双亲的位于同源染色体上的等位基因应进行同等表达，而基因组印记现象显然不符合孟德尔式遗传。

人类基因组26000多个基因→

只有几百个基因有基因组印记现象



## 基因组印记的证据：

### 1. 鼠合子的原核移植实验

从受精卵中移去雄性原核而代之以雌性原核  
或移去雌性原核代之以雄性原核

鼠胚胎都不能正常发育

只有含有双亲的移植原核的合子可以正常发育

### 2. 人类的某些疾病情况

葡萄胎 含有两条父源性的染色体 发育异常

卵巢畸胎瘤 二倍体 均为母源性

研究表明：所存在的一些基因的表达依赖于提供这些基因来源的双亲的性别，正常的胚胎发育需要来自父母双方的平衡的一组基因

### 3.人类基因组印记的证据

#### Prader-Willi综合征和Angelman综合征

都涉及到15q13的基因异常，如删除该区域内的父系或母系基因序列，将分别发生Prader-Willi综合征或Angelman综合征，表明此两类综合征明显有印记的参与。

现已证明Angelman综合征患者两组染色体15q13 等位基因均由父亲遗传，即父亲单亲二体染色体（单亲二体性：指一个个体具有正常的二倍体染色体，但是只继承了双亲一方的一对同源染色体）



## 4、基因组印记的特点:

- ①广泛分布于基因组内，并通常在基因组中聚集成簇形成印记控制区（imprintin control region ,ICR），或印记控制元件（imprinting control element, ICE），ICR以顺式作用机制调控位于同一条链上的印记基因的表达；
- ②基因组印记主要发生在配子形成期，即在两套亲本染色体分开时发生，因此，卵子和精子已经携带有印记的染色体，称为第一代印记，该印记在胚胎的有丝分裂中能稳定传递给子细胞；
- ③在世代交替中可以消除和重建，即在个体产生配子时来自上代的印记消除，雌雄配子分别重建自身印记，这称为第二代印记。

## 5、印记基因的特点

①印记基因成簇分布，形成印记基因簇，基因簇长度约为100~3 000kb不等，含3-10个印记基因，并共同形成一个印记转录单位。在印记基因簇中既存在父源印记基因，也存在母源印记基因；

②印记基因簇中大多数都是编码蛋白mRNA的印记基因，但其中至少有一个非编码RNA（non-coding RNA, ncRNA）的印记基因，即只转录RNA，而不翻译蛋白质的印记基因；

③印记基因的DNA复制呈不同步性，如小鼠Igf2r、Igf2和H19ncRNA的两个亲源等位基因的复制是不同步的，其父源等位基因复制较早；



④**印记基因的表达具有时空特异性**，同一条染色体上两个印记基因之间的基因或与印记基因毗邻的基因通常不表现出印记修饰，因而这些父母本的等位基因均表达，而**印记基因是在生长和发育的特定时期通过等位基因差异性表达而发挥作用**；

⑤**印记基因表达具有一定的保守性**，哺乳动物中如小鼠和人类的胚胎和胚外组织中印记基因的表达均十分保守。印记基因的存在不仅证明父母两套基因组对哺乳动物生殖和种子植物繁殖都是必须的，并有效地抑制了单性生殖的发生，维持了遗传的稳定性与多样性。

例：一些遗传病的表现度与外显率就受到突变基因  
亲代印记的影响

Huntington病 父源传递→发病年龄提前

母源传递→发病年龄迟

多发性神经纤维瘤I 母源传递→症状加重。

例：Prader-Willi综合征 患者有缺失突变的15号染色体（15  
q11）——来自父亲

Angelman综合征 患者同样有缺失突变的15号染色体  
——来自母亲

产生基因组印记的机制主要涉及DNA甲基化和染色质结构变化。印记失活的基因通常是高度甲基化，表达的等位基因则是低甲基化。另外，染色质结构状态也影响基因进入转录的状态。



武汉大学

Wuhan University

## 基因印迹过程

印迹的形成：印迹形成于配子，并持续到出生后

印迹的维持

印迹的去除：印迹的去除过程是发生在原始生殖

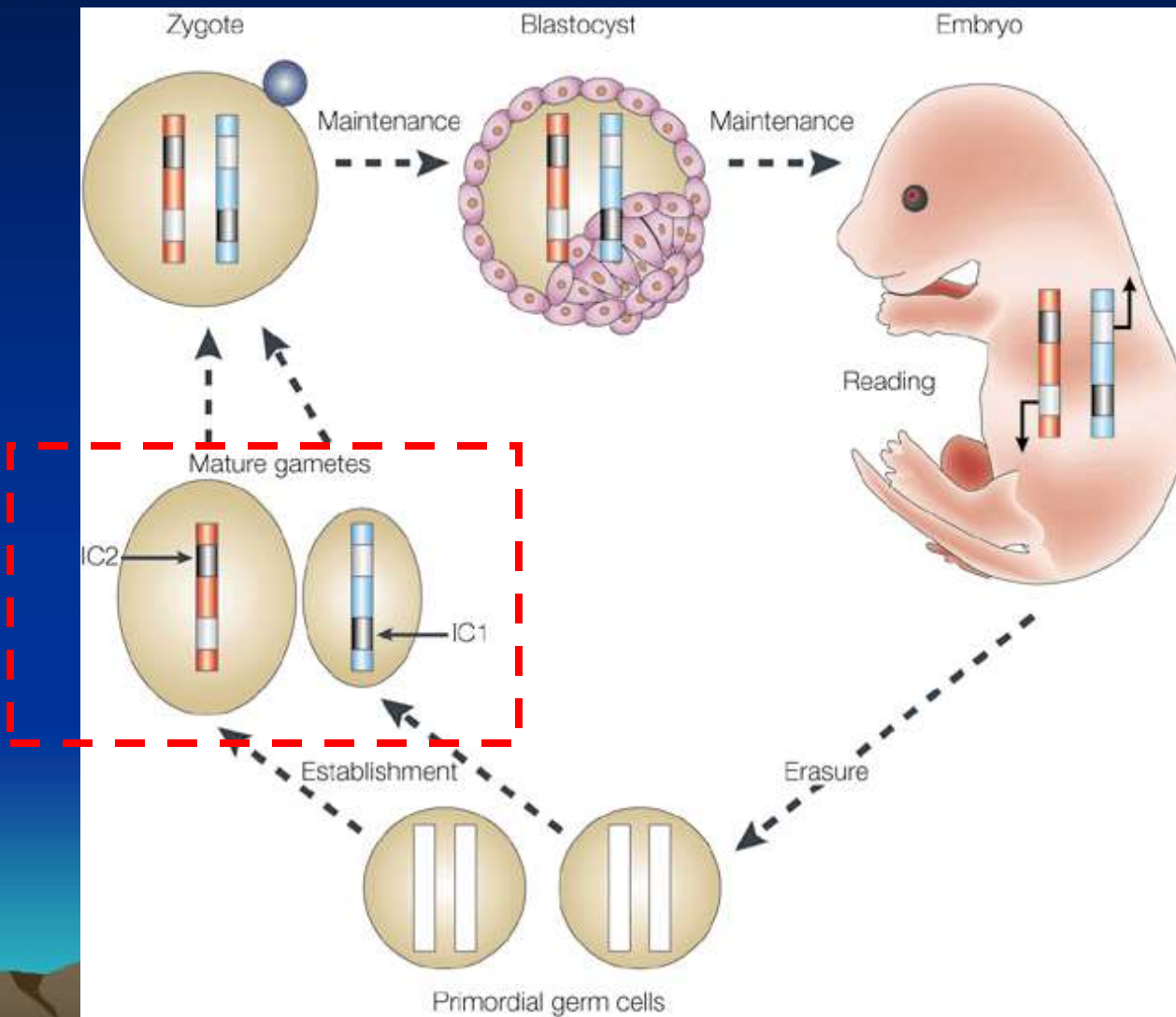
细胞的早期阶段







# 基因组印记的建立





在配子发生期间生殖细胞的甲基化模式的建立：

首先，存在的模式通过基因组去甲基化而被抹去，然后加上每一性别的特定甲基化模式。

当胚胎原始生殖细胞发生时，所有等位差异都消失；不考虑性别，以前的甲基化模式被抹掉，接着典型基因半甲基化。

在雄性中，模式发生在两个阶段：在**精母细胞**里，建立决定成熟精子的特定甲基化模式。**受精后**，该模式进一步发生变化；

在雌性中，当在出身后经减数分裂卵母细胞成熟，在卵子发生期建立母本模式。

**主要问题是如何在雄性和雌性配子中决定甲基化的专一性？**

性别特定模型的遗传要求在每一种配子发生期要**专门地建立甲基化模式**。在老鼠中一个理论位点的命运**如图所示**：

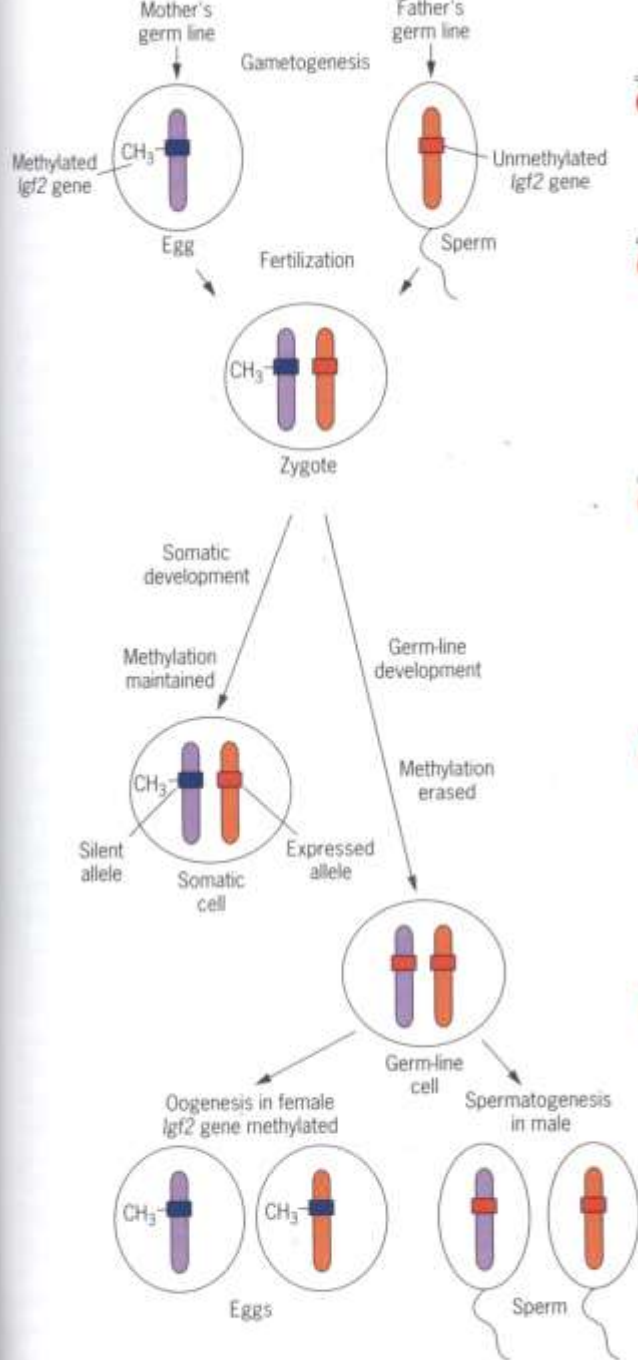
在早期胚胎，父本等位基因非甲基化而被表达，而母本等位基因甲基化而沉默。

**当该老鼠自己形成配子时会发生什么情况？**

**如果它是一只雄鼠**，遗传给精子的等位基因必须非甲基化，不管它原来甲基化没有。同样，当母本的等位基因发现自己在精子内时，它也必须脱甲基化；

**如果该老鼠是一只雌鼠**，它遗传给卵细胞的等位基因必须甲基化。同样，如果它原来来源于父本的等位基因，也必须增加甲基基团。





- 1 Alleles of the *Igf2* gene are imprinted in the parental germ lines—methylated in the female germ line and not methylated in the male germ line.
- 2 Imprinted alleles of the *Igf2* gene from each parent are combined in the zygote at fertilization.
- 3 During development of the somatic tissues, the maternally contributed allele remains methylated while the paternally contributed allele remains unmethylated. In somatic cells, only the unmethylated, paternally contributed allele is expressed. The methylated, maternally contributed allele is silent.
- 4 During development of the germ line, the methylation imprint is erased.
- 5 Methylation is re-established during oogenesis, but not during spermatogenesis. Thus, if the mouse is female, all *Igf2* genes will be methylated, even if they are copies of the unmethylated *Igf2* allele inherited from the father. If the mouse is male, none of the *Igf2* genes will be methylated even if they are copies of the methylated *Igf2* allele inherited from the mother.

Figure 24.20 Methylation and imprinting of the *Igf2* gene in mice. The gene is methylated in females but not in males.

同源染色体在配子发生期间经过生殖细胞的专一性加工修饰，分离进入配子后，这类修饰随同胚胎中的亲本染色体进行复制，结果使两个亲本来源的等位基因有不同的活性。

当这个个体进入配子发生期间，原来的印记被抹去，并根据发育中的个体的性别而引入新的印记。

即：有些基因的功能受到雌雄双亲基因组的影响，打上了基因组的印记。



## 印迹基因的特征

- 1、每一个印迹基因簇由一个印迹控制元件（imprint control element, ICE）所调控。该控制元件也称为印迹控制区（imprint control region, ICR）或者印记中心（imprinting centre, IC）
- 2、绝大多数都有CpG islands，能够发生DNA甲基化
- 3、在CpG islands内或附近通常有成簇的、有向的重复序列

因此，基因组印迹是性细胞的一种表观遗传修饰，该修饰有一整套分布于染色体不同部位的印迹中心来协调。

印迹中心直接介导了印迹标记的建立及其发育全过程中的维持和传递，并导致以亲本来源特异方式优先表达两个亲本等位基因中的一个，而使另一个沉默。



## 6、基因组印记的分子机制

配子在形成过程中DNA产生的甲基化、核组蛋白产生的乙酰化、磷酸化和泛素化等修饰，使基因的表达模式发生了改变

### (1) DNA甲基化与基因组印记

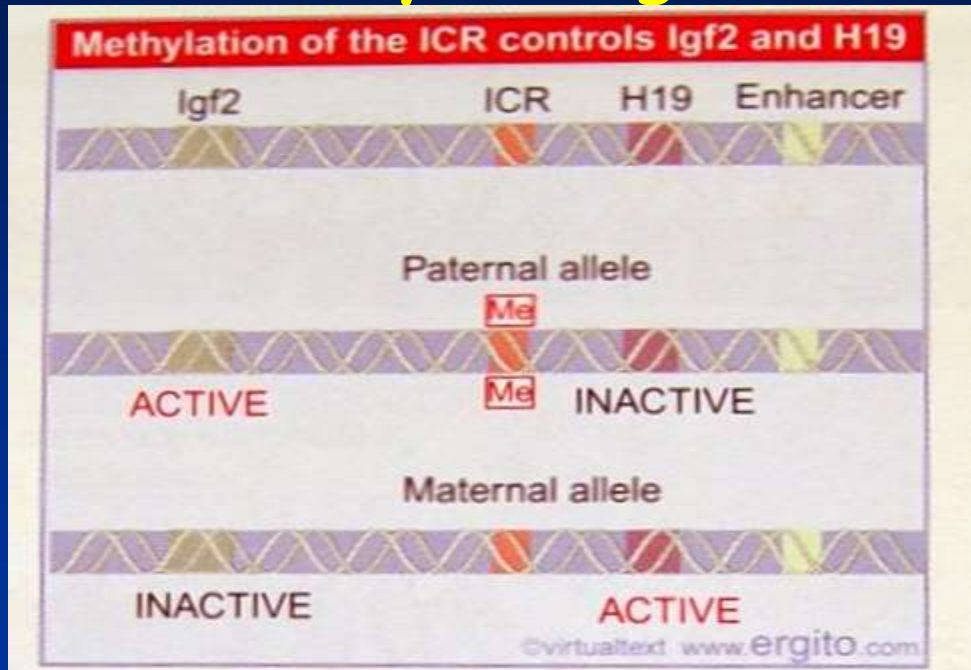
小鼠的三个印记基因：①类胰岛素生长因子2基因（*insulin-like growth factor 2, Igf2*），7号染色体上，系父源表达的印记基因；②类胰岛素生长因子2型受体基因（*insulin-like growth factor receptor-2, Igf2r*），是*Igf2*的“清道夫”受体。位于小鼠17号染色体上，是母源表达的印记基因；③ncRNA-*H19*基因，位于7号染色体与*Igf2*基因相距90kb，长达1Mb的印记基因簇的3'端存在一段ICR，是母源表达基因。

# Oppositely imprinted genes can be controlled by a single center

在老鼠中 *Igf2* 和 *H19* 这两个基因连锁，但在雌鼠中印记基因 *Igf2* 失活，在雄性小鼠中印记基因 *H19* 失活。

The behavior of a region containing two genes, *Igf2* and *H19*, illustrates the ways in which methylation can control gene activity.

The ICR is methylated on the paternal allele. *H19* shows the typical response of inactivation. However, *Igf2* is expressed. The reverse situation is found on a maternal allele, where the ICR is not methylated. *H19* now becomes expressed, but *Igf2* is inactivated.



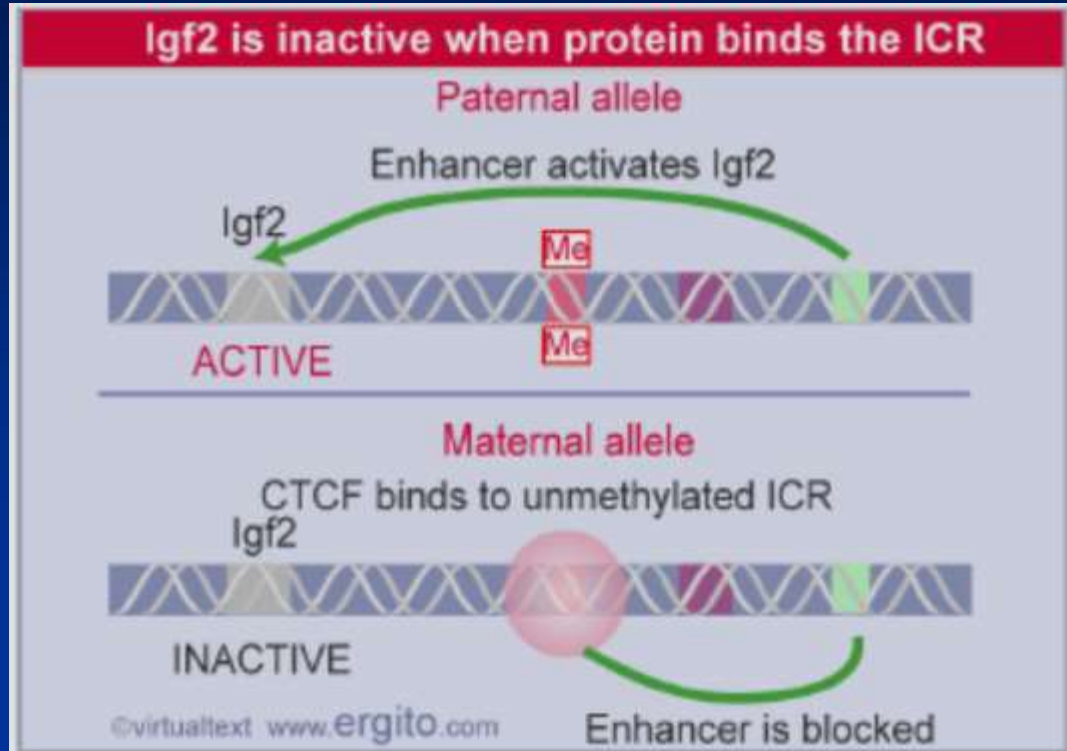
**Figure 23.40** ICR is methylated on the paternal allele, where *Igf2* is active and *H19* is inactive. ICR is unmethylated on the maternal allele, where *Igf2* is inactive and *H19* is active.

ICR :imprinting control regions

The control of *Igf2* is exercised by **an insulator function of the ICR.**

### Figure 23.41

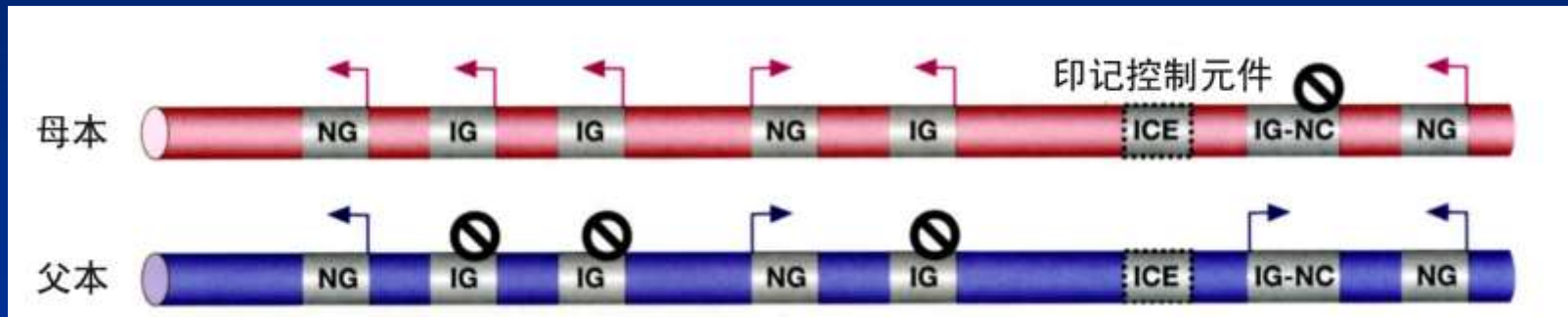
shows that when the ICR is unmethylated, it binds the protein CTCF. This creates an insulator function that blocks an enhancer from activating the *Igf2* promoter. This is an unusual effect in which methylation indirectly activates a gene by blocking an insulator.



**Figure 23.41** The ICR is an insulator that prevents an enhancer from activating *Igf2*. The insulator functions only when it binds CTCF to unmethylated DNA.



迄今在人和小鼠中已发现几百个印记基因，只在一个亲本等位基因中表达，且常聚集成簇存在，并受ICR调控（上页图）。



## 印记基因只在一个亲本的等位基因中表达而且常常聚集成簇存在

多数印记基因在基因簇中发现，其中含有多种编码蛋白的mRNA和至少一个非编码RNA（ncRNA）。非印记基因也可能在其中存在。**印记机制是顺式作用的**，印记表达由含有从一个亲本配子带来的印记控制元件所调控。一对二倍体染色体以浅色（母源表达的印记基因）和深色（父源表达的印记基因）表示。IG，印记mRNA基因；IG-nc，印记ncRNA基因；NG，非印记基因；ICE，印记控制元件；箭头，表达的基因；⊘停止符号，被抑制的基因

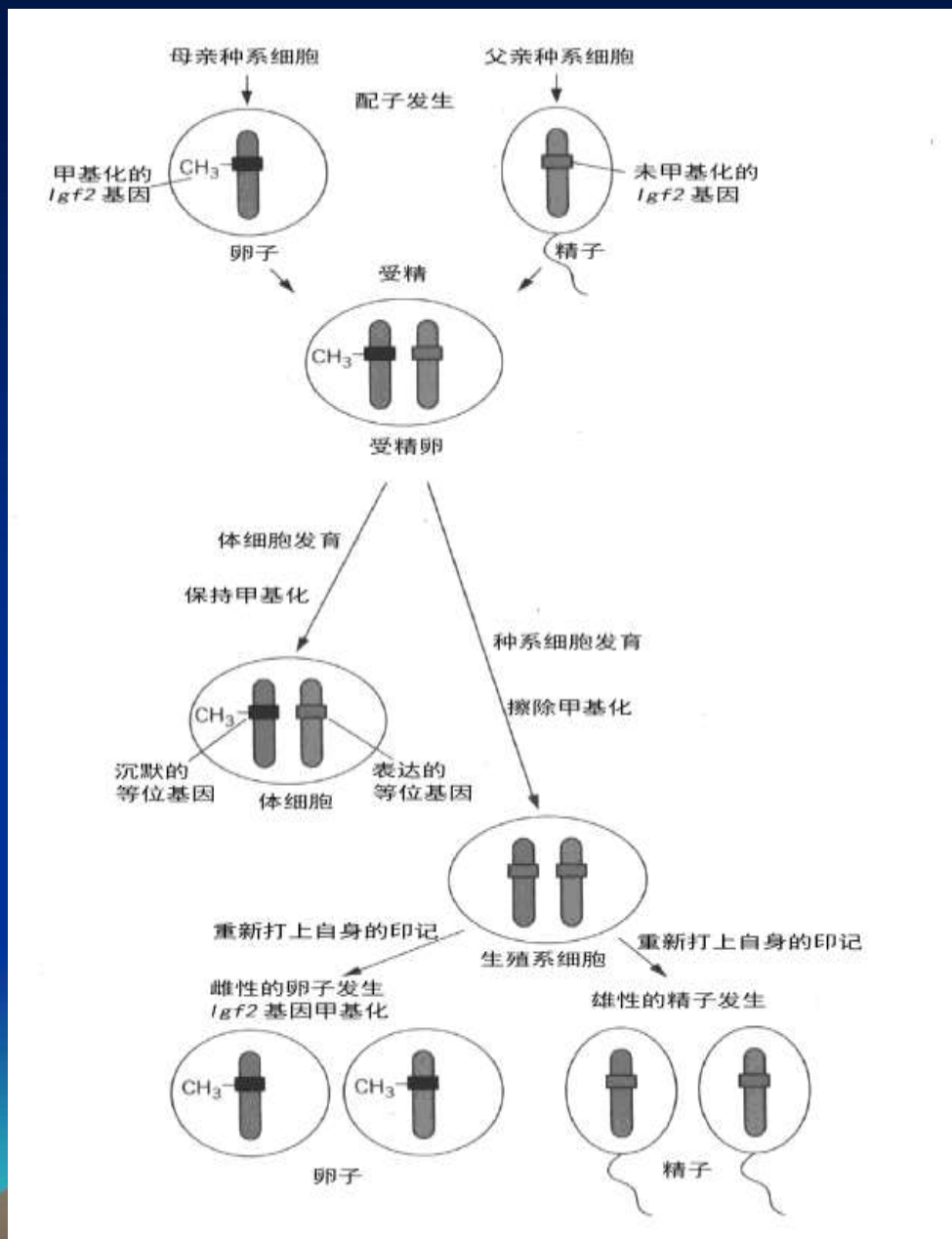
这些印记基因

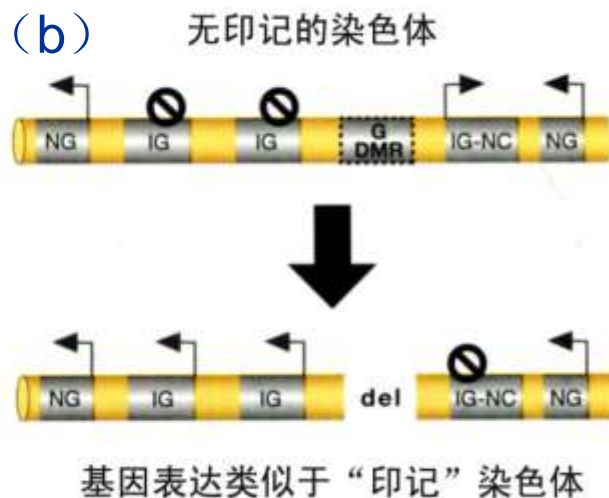
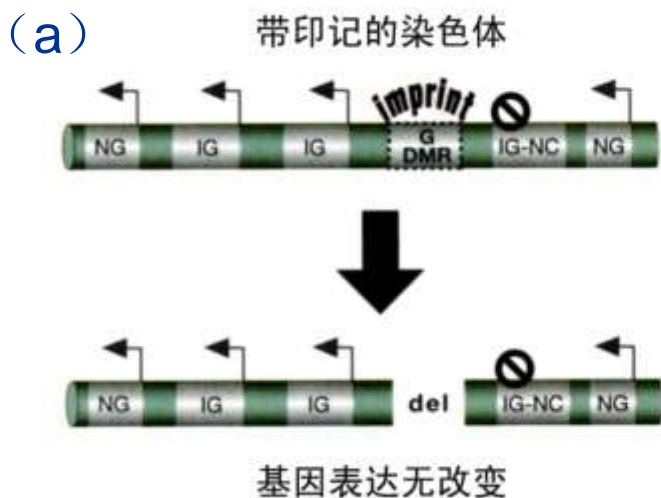
沉默主要发生在配

子形成期，其核心

分子机制是DNA甲

基化





### 印记表达受配子DMR (gametic methylation imprint) 调控

(a) 从印记染色体删除配子DMR的效应。(b) 从非印记染色体删除了配子DMR的效应。在许多印记基因簇中(如*Igf2r*, *Kcnq1*和*Dlk1*)，实验性删除G-DMR只影响带有非印记G-DMR的染色体。这导致编码蛋白mRNA的印记基因(IG)去抑制而ncRNA印记基因(IG-NG)被抑制。

## (2) 基因组印记模型

控制印记机制的两种

顺式沉默模型：

① 绝缘子介导沉默模型

型，在 *Igf2* 印记基因簇区

中未甲基化的ICR组成一个

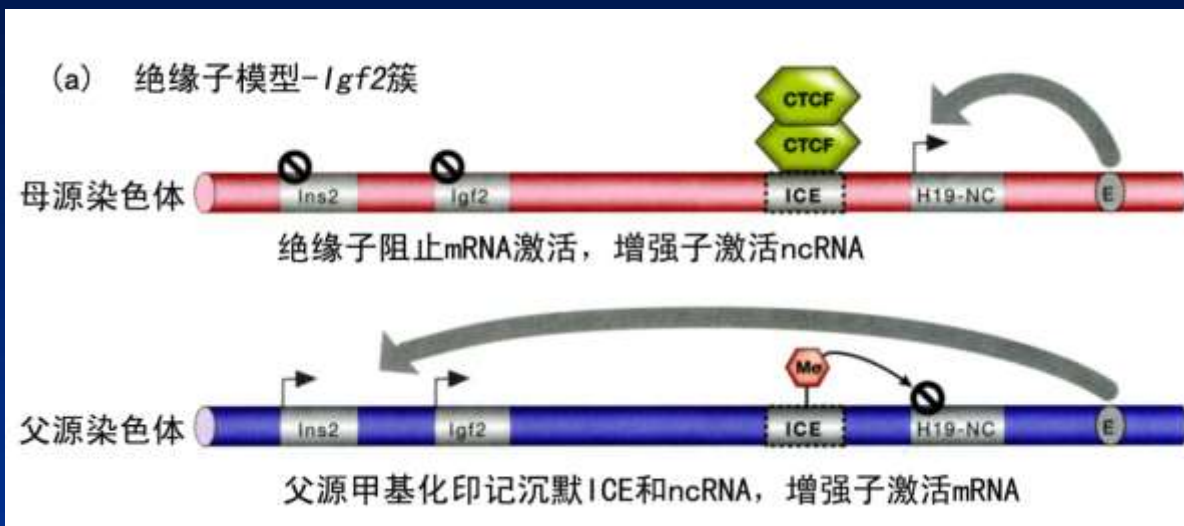
绝缘子 (insulator) 阻止

启动子和增强子之间相

互作用，即增强子阻断作

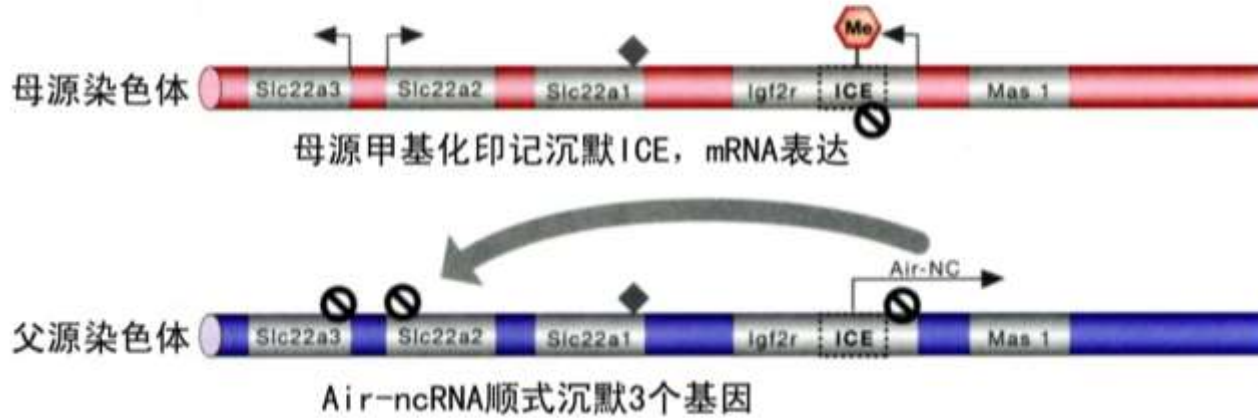
用 (enhancer blocking)

而调节基因表达。



(a) *Igf2* 基因簇的绝缘子模型。母源染色体上非甲基化的ICE结合CTCF蛋白形成绝缘子而抑制共同的内胚层增强子 (E) 并激活 *Igf2* 和 *Ins2*。相反，增强子激活了附近的H19 ncRNA启动子。在父源染色体上甲基化的ICE不结合CTCF，也没有形成绝缘子，所以 *Igf2* 和 *Ins2* mRNA 基因只在此条染色体上表达。H19 ncRNA 很可能是由2kb以外的ICE传来作用被甲基化，然后被沉默。

(b) ncRNA模型-*Igf2r*簇

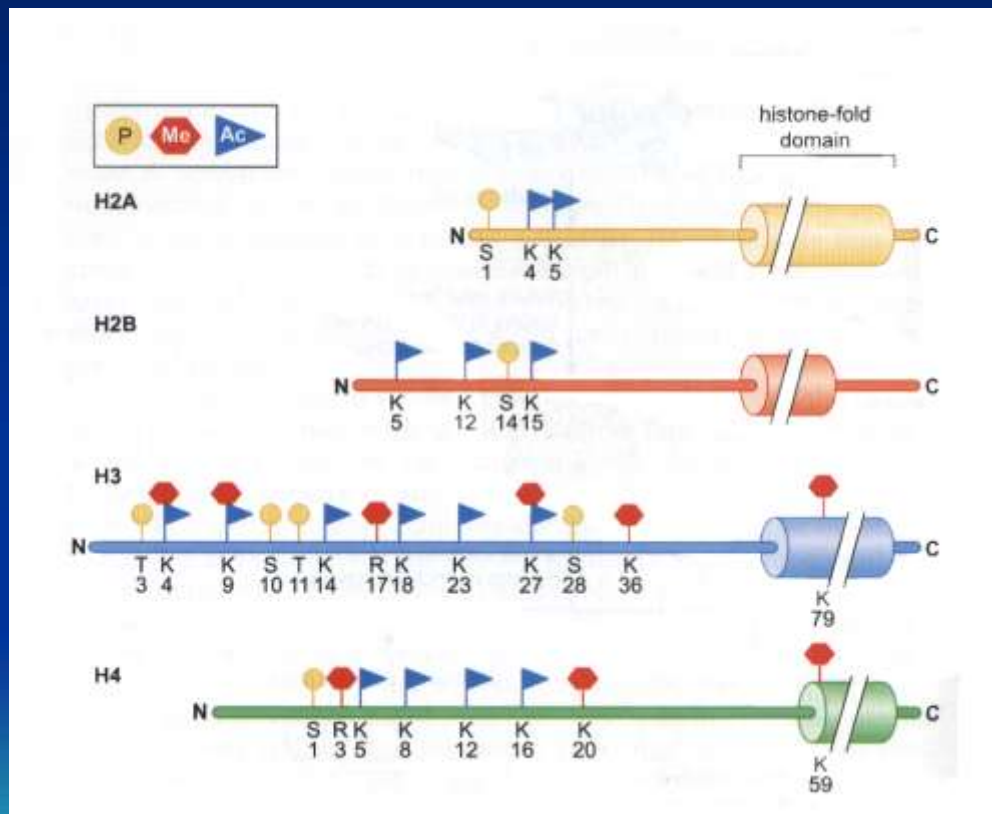


(b) *Igf2r*基因簇的ncRNA模型，显示为胎盘中表达状态。母源染色体上，DNA甲基化印记直接将其沉默。*Igf2r*、*Slc22a2*、*Slc22a3* mRNA基因只在这条染色体上表达。*Mas1*和*Slc22a1*在胎盘中不表达。父源染色体上，*Air* ncRNA启动子处于非甲基化ICE中而且表达的，并且顺式沉默了*Igf2r*、*Slc22a2*、*Slc22a3*。注意在两种模型中，DNA甲基化印记都使ncRNA沉默而mRNA得到表达。ICE，印记控制元件；灰色方块，印记mRNA基因；基因-NC，印记ncRNA基因；箭头，印记基因中的表达等位基因；⊙终止符号，印记基因的抑制等位基因；方块，两条亲本染色体中均沉默的组织特异性基因；箭头，顺式长程效应



# 七、组蛋白翻译后修饰与组蛋白密码

## 1 组蛋白修饰类型与作用



组蛋白N末端不同位点受到多种不同类型的组蛋白翻译后修饰如：

乙酰化 (acetylation, Ac)

甲基化 (methylation, M)

磷酸化 (phosphorylation, P)

泛素化 (ubiquitinylation, Ub) 生

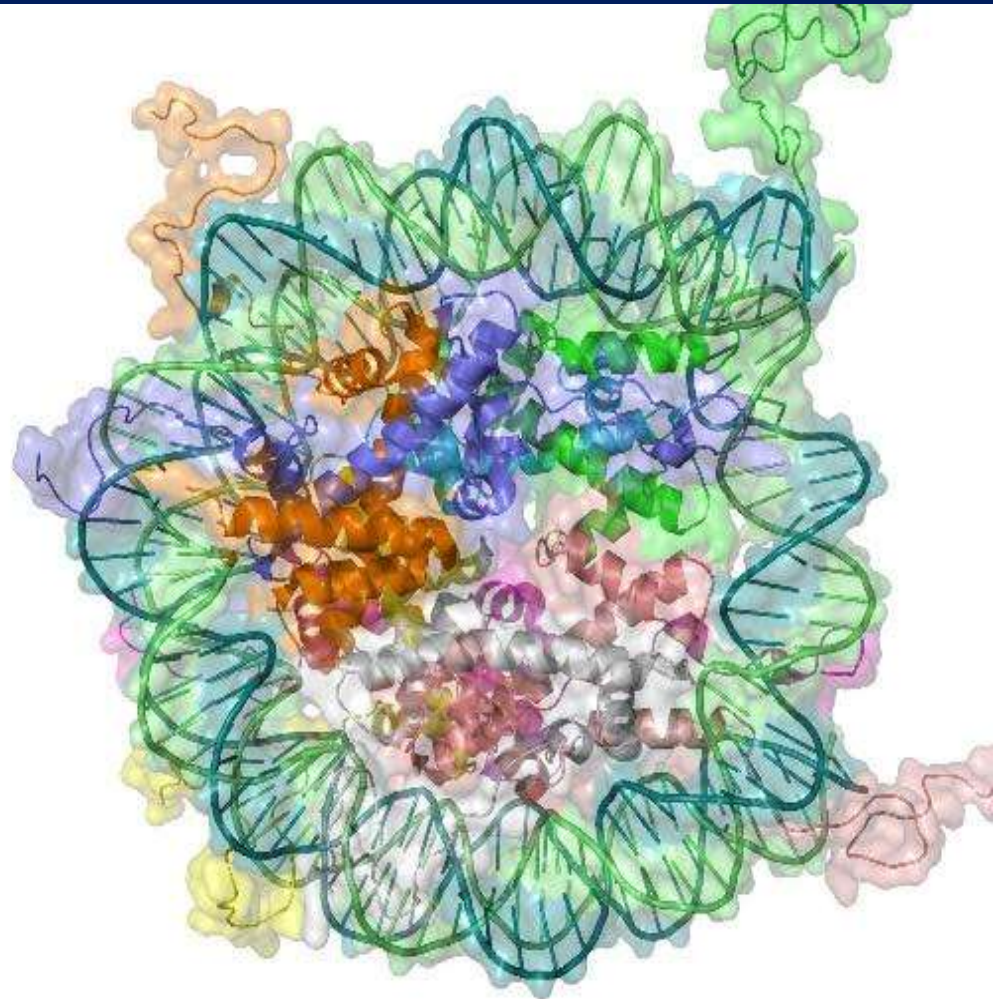
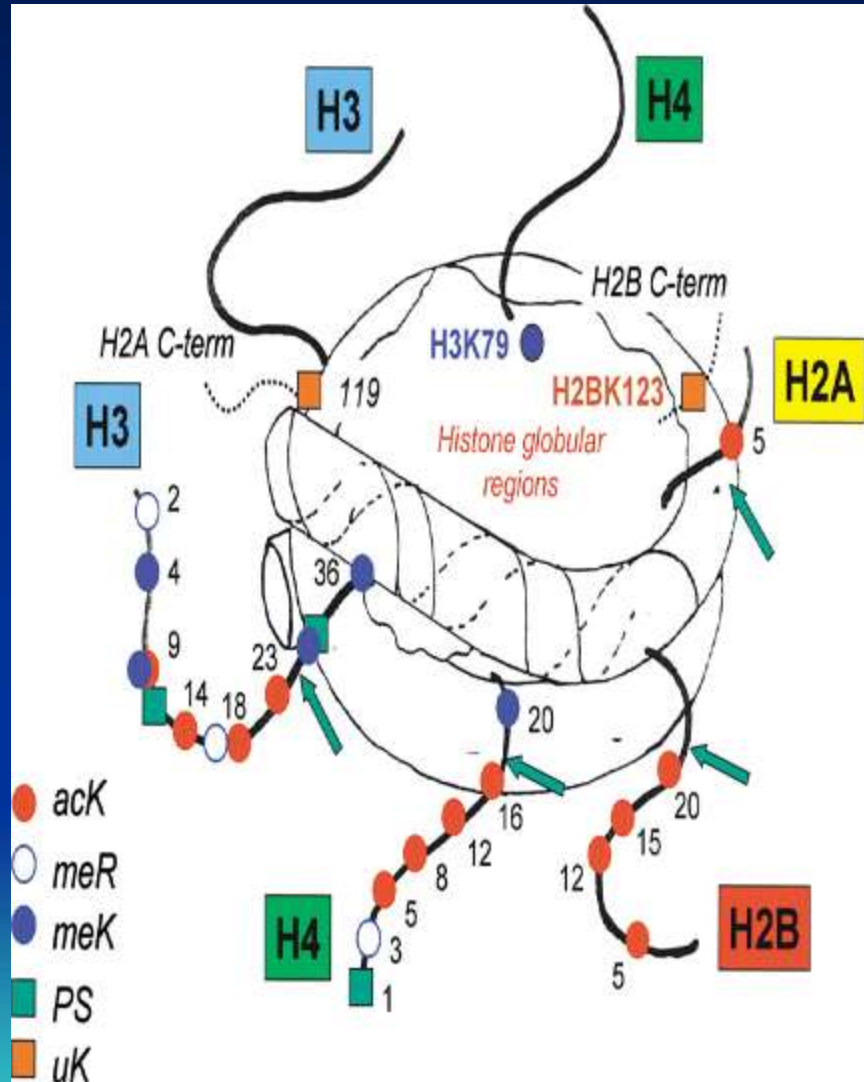
物素化 (biotinylation, B1)

SUMO化 (small ubiquitin-like modifier)

ADP-核糖基化 (ADP-ribosylation)

等，调控染色质的结构和组成，直接影响转录因子与基因启动子的结合而调节基因表达的活化或沉默

# 组蛋白修饰





## 2、关于表观遗传学中组蛋白修饰的机制

- 两种假说：

**旧假说：**认为组蛋白修饰是通过改变组蛋白尾部静电状态，使DNA松散，有利于转录因子结合。

**新假说：**提出组蛋白可以共价修饰而发生乙酰化、甲基化和磷酸化，由此构成多种多样的组蛋白密码。

即：

组蛋白氨基端的修饰的组合方式构成组蛋白密码





# 组蛋白密码 (histone, code)

**组蛋白密码假说 (Histone code hypothesis)**：不同的组蛋白修饰酶（乙酰化酶、脱乙酰化酶、甲基化酶、脱甲基化酶、泛酸化酶、脱泛酸化酶等）对组蛋白进行修饰。特定的蛋白质复合体使被修饰的组蛋白装配起来，不同修饰的组合与基因的表达状况密切相关。组蛋白N-末端的各种修饰为其效应蛋白的结合提供了作用位点，而各种效应蛋白对修饰后组蛋白末端的结合效应控制着染色质的状态，从而进一步影响DNA的复制、基因的表达调控、X染色体的失活和基因组印迹等表观遗传现象。这就是所谓的组蛋白密码假说。



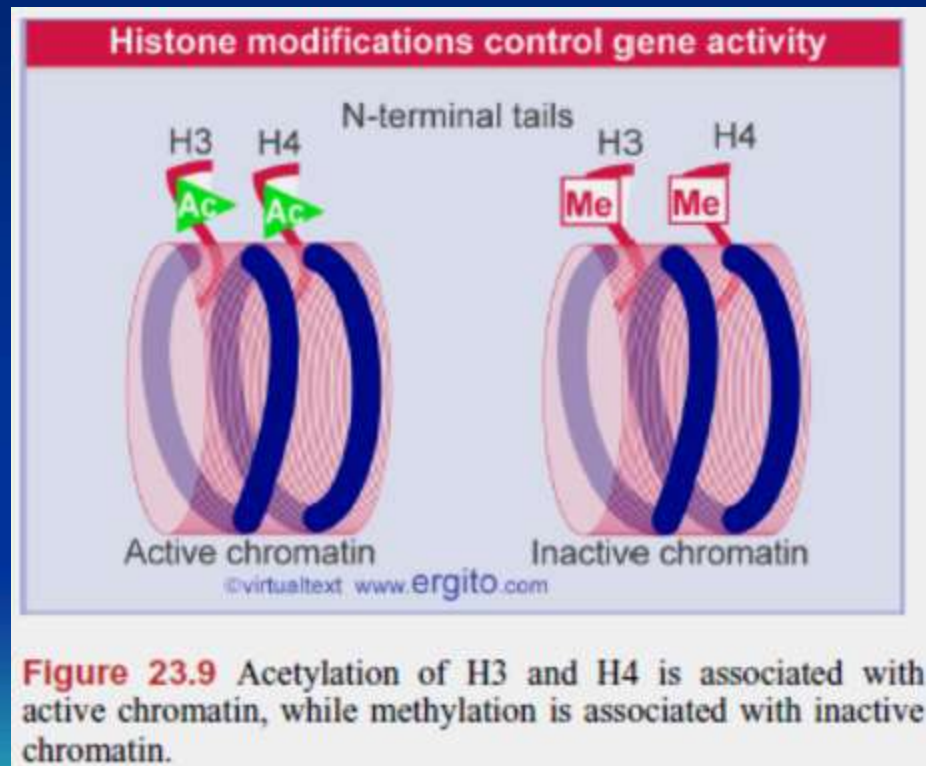
|        | N 末端<br>残基:          | 修饰状态    | 关联的<br>蛋白/模块   | 功能        |
|--------|----------------------|---------|----------------|-----------|
| H3     | 1 4 9 10 14 18 23 28 | 无修饰     | Sir3/Sir4/Tup1 | 沉默        |
|        |                      | 乙酰化     | 溴区结构域          | 转录        |
|        |                      | 乙酰化     | ?              | 组蛋白沉积?    |
|        |                      | 磷酸化     | SMC/<br>凝缩蛋白?  | 有丝分裂/减数分裂 |
|        |                      | 磷酸化/乙酰化 | ?              | 转录        |
|        |                      | 甲基化     | ?              | 转录?       |
|        |                      | 高级密码组合  | ?              | ?         |
| H4     |                      | 乙酰化     | ?              | 转录        |
|        | 8 16                 |         |                |           |
|        |                      |         |                |           |
|        | 5 12                 | 乙酰化     | RCAF?          | 组蛋白沉积     |
|        |                      |         |                |           |
| CENP-A | 7 17 27              | 磷酸化     | ?              | 有丝分裂      |
|        |                      |         |                |           |

## 组蛋白密码



由于组蛋白中被修饰氨基酸的种类，修饰位点和修饰程度不同而效应不同，因此构成了独特的组蛋白密码（*histone code*），它决定了染色质结构状态，调节基因表达。显然，组蛋白密码扩展了DNA序列自身包含的遗传信息，在更高层次上丰富了基因组信息，赋予了遗传信息更广泛的灵活性与多样性，构成了生物体不同发育期和不同条件下基因特异性表达的**表观遗传标志**（*epigenetic mark*）。

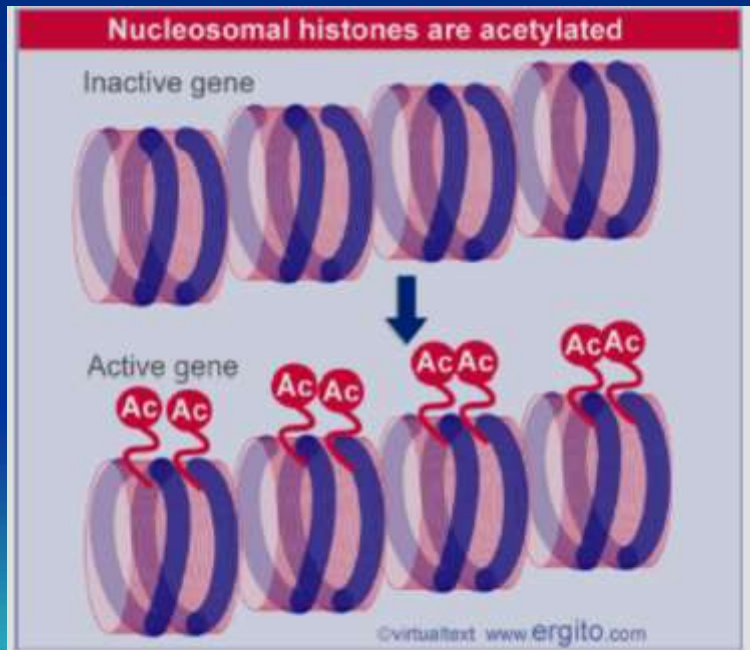
在组蛋白修饰中 一般乙酰化与活性染色质相联系，  
甲基化与失活染色质相联系



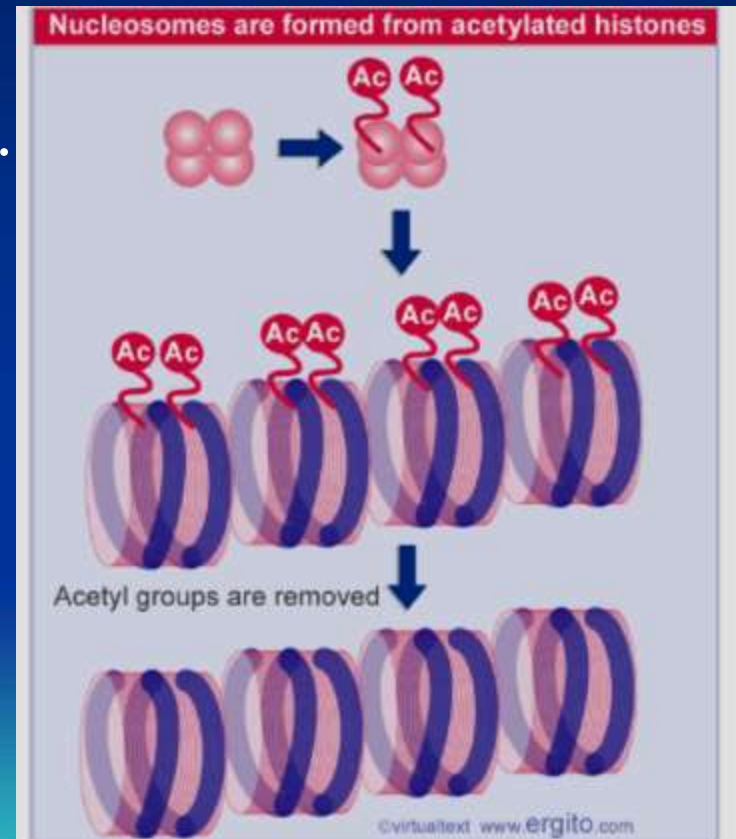
All the core histones can be acetylated. The major targets for acetylation are lysines in the N-terminal tails of histones H3 and H4.

Acetylation occurs in two different circumstances:

- during DNA replication;
- and when genes are activated.



**Figure 23.12** Acetylation associated with gene activation occurs by directly modifying histones in nucleosomes.

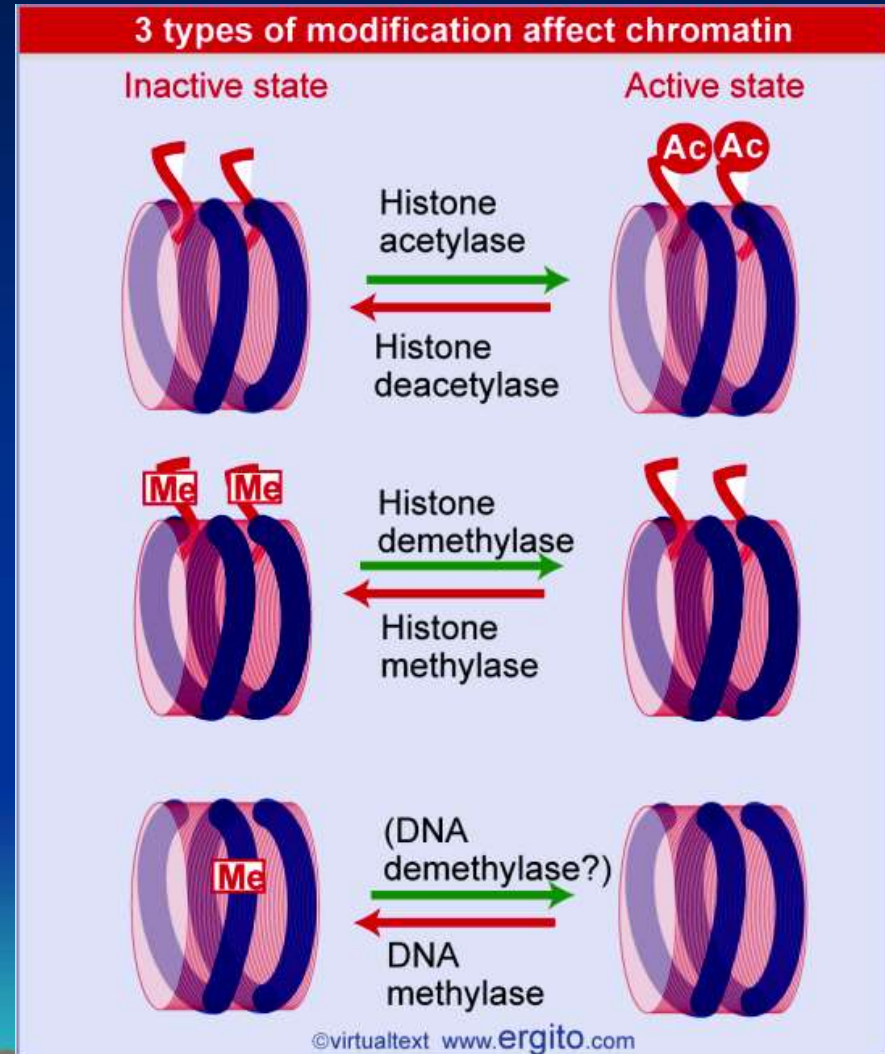


**Figure 23.11** Acetylation at replication occurs on histones before they are incorporated into nucleosomes.

# Chromatin states are interconverted by modification

summarizes three types of differences that are found between active chromatin and inactive chromatin

- Active chromatin is acetylated on the tails of histones H3 and H4.
- Inactive chromatin is methylated on 9Lys of histone H3.
- Inactive chromatin is methylated on cytosines of CpG doublets.





关于HPTM（histone post-translation modification）调节基因转录机制已提出三种模型：

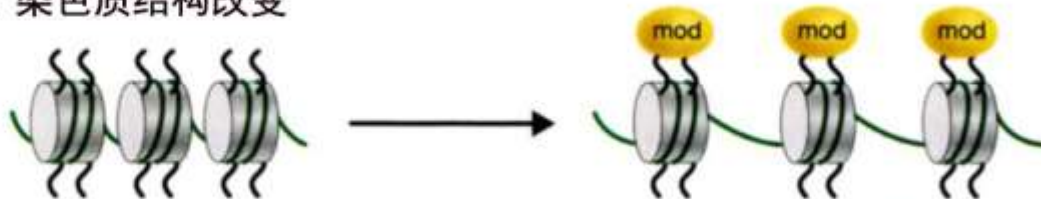
- ①由于组蛋白乙酰化或磷酸化等修饰中和了组蛋白的正电荷，改变了组蛋白与DNA结合的特性，从而导致染色质结构的改变，激活转录；
- ②某种组蛋白修饰对某些染色质结合因子产生抑制作用，如H3S10磷酸化修饰后可拮抗HP1与甲基化H3K9的结合；
- ③一个组蛋白修饰后可以为其它染色质结合因子提供结合的特异性，如HP1通过其chromo结构域与甲基化的H3K9相结合。



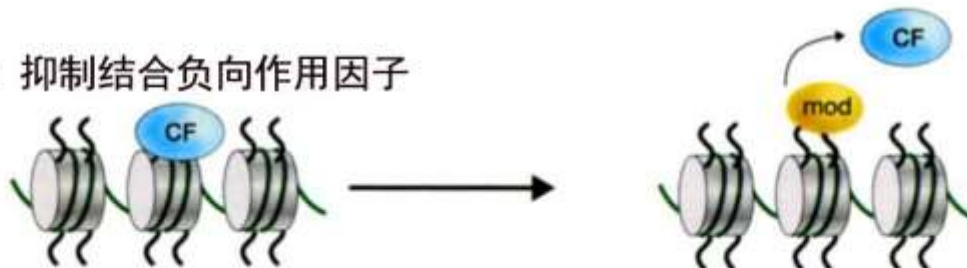
武汉大学

Wuhan University

模型 1: 染色质结构改变



模型 2: 抑制结合负向作用因子



模型 3: 招募正向作用因子



组蛋白翻译后修饰影响染色质模板的3种模型

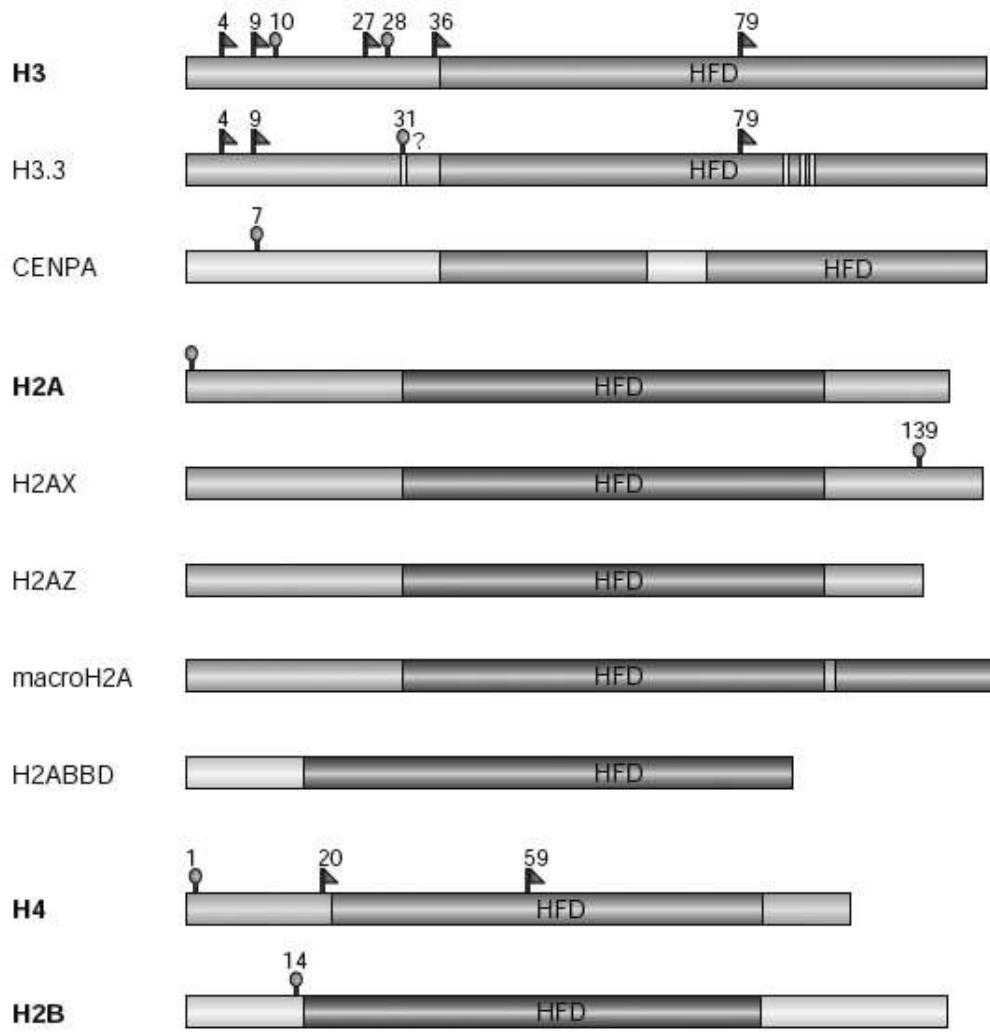


### 3、组蛋白修饰与组蛋白变体

四种常规核心组蛋白：**H3、H4、H2A、H2B** 是真核生物核小体的结构性蛋白，它们的各类修饰对调节染色质结构、基因表达和DNA损伤修复等一系列重大生命过程中起着重要作用。

为了适应染色体行为和有关生命进程的特殊要求导致了组蛋白变体的产生。四种常规核心组蛋白以及组蛋白的变体和修饰共同参与染色质表观遗传。

在真核生物的5种组蛋白，**组蛋白H4最保守**，H1有多种序列变体，**H2A最不保守**，变体也最多。一些变体在细胞分化和个体发育过程中与已存在的核心组蛋白发生交换或定位于基因组的特定区域而发挥重要的生物学功能。



常规核心组蛋白

转录活性

着丝粒组装

常规核心组蛋白

酵母DNA修复和重组,  
大部分核心组蛋白

基因表达,  
染色体分离

X染色体失活,  
转录抑制

转录激活?

常规核心组蛋白

常规核心组蛋白

常规核心组蛋白 (H3, H4, H2A, H2B) 以及组蛋白H3和H2A变体的结构域。HFD: histone-fold domain, 组蛋白折叠结构域





一种组蛋白变体装入一个核小体将会引起染色质的深刻变化，从而进一步介导各类相应的表观遗传调节，并可能涉及表观遗传信息的传递或可抹除细胞“记忆”。

### 四种核心组蛋白变体具有的倾向不同：

组蛋白H3变体H3.3 以一种转录偶联机制置换H3，置换发生于活跃基因区，因此与基因转录激活相关，是一个具有潜在的表观遗传学意义的动态进程；

CenpA变体置入着丝粒中的核小体，形成了动粒组装的基础；

组蛋白H2A变体有H2A.Z，H2A.X和macroH2A

H2A.Z置换H2A后导致染色质结构开放，因而与基因转录激活相关

H2A.X磷酸化是DNA双链断裂修复中的一个早期事件

MicroH2A多存在异染色质中，为哺乳动物中X染色体失活相关的一种组蛋白特异性变体。



武汉大学

Wuhan University

本节完

谢谢

