

组蛋白乙酰化/去乙酰化在真核基因 转录调控中的作用

罗惠霞 王玉炯*

(宁夏大学生命科学学院 银川 750021)

摘要 真核生物中,染色质的基本单位是核小体。核小体由 H₂A, H₂B, H₃, H₄ 构成的核心组蛋白八聚体及缠绕于其上的 DNA 构成。最近的研究结果表明,核心组蛋白的乙酰化/去乙酰化过程是调控基因活性的一个关键步骤^[1]。而含有组蛋白去乙酰化酶活性的分子有两类:一类是与酵母 RPD3 同源的分子,另一类是与 RPD3 不同源的分子。它们各有其不同的来源,存在于各自的复合物中,催化不完全相同的组蛋白或其他蛋白质去乙酰化;这些去乙酰化酶与基因转录的调控存在着密切的关系,主要是介导基因转录的抑制。

关键词 组蛋白乙酰化酶 组蛋白去乙酰化 基因转录

组蛋白乙酰化/去乙酰化作用参与了真核基因组整体表达水平的调控;组蛋白乙酰转移酶、组蛋白去乙酰化酶等组蛋白修饰酶的一个非常重要的、甚至是最主要的功能是通过造成基因组水平迅速的乙酰化/去乙酰化循环实现基因组整体水平的调控。基因组具备较低的基础乙酰化水平有两个明显的好处:(1)方便地开启或关闭基因转录;(2)实现包括基因组水平上复制和 DNA 损伤修复在内的整体调控。

1 组蛋白乙酰转移酶和组蛋白去乙酰化酶

1.1 组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferase, HAT)^[2]

核小体组蛋白中 N 末端区域上保守的 Lys 的乙酰化是染色质具有转录活性的标志之一。在组蛋白 H₄ 的 N 末端,用不能被乙酰化的 Arg 残基替代 Lys 残基可以终止酵母中可诱导基因的转录。近年来的研究发现^[3],许多转录因子同时具有 HAT 的活性。最早被发现的例子是酵母中的 Gcn5 蛋白,晶体结构显示 Gcn5 同酵母 GNAT 超家族中的其它成员具有非常相似的空间结构,表明它们很可能具有相似的催化机理^[4]。

1.1.1 目前发现的真核转录相关 HAT 有 Gcn5、P300/CBP、TAF II 250、MYST、PCAF 等。它们的 HAT 功能有着许多类似之处:(1)从作用底物来看,这些 HAT 不仅作用于组蛋白,而且可以作用于转录装置中的其他组分,例如:PC300/CBP 可以乙酰化 P53、HMG-1、GATA-1、EKLf 等,而 TAF II 250 可以乙酰化 TF II F 等。(2)从作用方式看,尽管单一的 HAT 就能乙酰化游离的组蛋白,然而对于核小体中的组蛋白的乙酰化作用则必须通过包括 HAT 在内的多蛋白复合物的参与。例如:酵母中的 SAGA 复合物(complex of Spt、Ada、Gcn5 acetyltransferase 等)和人类的 PCAF 复合物(包括 PCAF、Spt、Ada 等)。

1.1.2 HAT 对基因转录的影响 (1)高等生物体内最早发现的 HAT 包括 CBP/p300、TAFII250、P/CAF 等能直接酶促核心组蛋白的乙酰化,导致染色质的伸展甚至核小体局部结构的暂时缺失,为 RNA 聚合酶的转录起始和 RNA 链延伸提供了顺利进行的空间。(2)CBP(CREBBIND-INGPROTEIN)最初是以能结合 cAMP 应答元件结合蛋白(CREB)而被发现并因此得名,实质上,CBP/P300 可与多种转录因子结合(核受体及其辅助激活和抑制因子、TBP、TFII P/CAF、FOS/JUN/MYOD、STAT、YY1、EY1、P53、RB 等),成为细胞核内基因转录调控因子之间的桥梁,使不同渠道的细胞外信号在细胞核内协同或阻碍基因转录。(3)现已发现 HAT 的底物不限于组

收稿日期:2003-11-03 修回日期:2003-12-11

* 通讯作者,电子邮箱:wjy@nxu.edu.cn

蛋白,许多转录因子也可被 HAT 乙酰化而调节其活性,最为典型的是抑癌基因 p53,其蛋白 C 端被 CBP 乙酰化后加强该蛋白与其调控元件之间的亲和力,从而影响基因的转录。

1.2 组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC)^[5]

1.2.1 与 RPD3 同源的 HDAC 1996 年,美国哈佛大学的 Taunton 等利用经过改造的组蛋白去乙酰化抑制剂 Trapoxin 作亲和基质,分离了人的 HDAC1,其蛋白质含 482 个氨基酸,分子质量约 55kDa 与 Vidal 等^[6]在酿酒酵母中发现的与基因转录调节有关的蛋白质 RPD3 有 60% 的同源性。同年, Yang 等^[7]利用酵母双杂交系统寻找与哺乳动物转录因子 YY1 相互作用的蛋白质时,找到了一个与酵母 RPD3 有高度同源性和鼠的 HDAC2,与 HDAC1 比较有 85% 的一致性。Emiliani 等^[8]也独立地从 EST 数据库中筛选到与 RPD3 高度同源的 HDAC3。Hassig 等^[9]也研究了人的三种 HDAC 的生化性质和各自特异的底物。

1.2.2 与 RPD3 不同源的 HDAC Lechner 等^[10]发现玉米中还存在有其他 3 种 HDAC,与 RPD3 没有同源性:HD1 A, HD1 B (I, II) 和 HD2,进一步发现,HD1 B 又可分成 2 个独立的 HDAC: HD1 B I 和 HD1 B II。后来,进一步发现纯化的 HD2 是一个约 400kDa 核糖体染色质的结构。

1.2.3 HDAC 与基因转录的抑制有关 一般认为,核心组蛋白去乙酰化导致基因转录受到抑制。在 HDAC 克隆以前,人们就发现,低乙酰化的组蛋白在基因抑制区域积聚,同时 HDAC 抑制剂能够诱导某些不同基因的转录,提示 HDAC 与基因的抑制有关。早在 1991 年, Vidal 等^[6]就发现,在后来证明为组蛋白去乙酰化酶的 RPD3 缺失的酵母中,有的基因转录活性提高了 2~5 倍,提示酵母 RPD3 可抑制基因的转录。

1.2.4 HDAC 与基因激活的关系 人们还发现,组蛋白去乙酰化酶也可能与基因转录的激活有关。例如, Vidal 等^[6]发现,在 RPD3 缺失的酵母中,也可使一些基因转录抑制 2~5 倍。

2 组蛋白乙酰化/去乙酰化与真核转录起始调控

真核生物的转录结构包括两个基本组分:TF II D 和 RNA 聚合酶全酶(由 RNA 聚合酶核心酶,通用

转录因子和 DNA 结合蛋白 TBP 组成)^[11]。由于 RNA 聚合酶全酶仅有非常有限的识别特定 DNA 序列的能力,因而一般需要和 TF II D 作用以结合在 TATA-box 上。一般而言,高效的转录普遍需要结合于启动子上游(或下游)不同位点的多个激活物的协同作用。

3 组蛋白乙酰化/去乙酰化作用与真核转录延伸

虽然组蛋白 N-末端尾部的 Lys 通过乙酰化作用以中和其正电荷,能够导致染色质结构的瓦解,然而有证据表明^[12],这同样不是转录延伸过程中组蛋白乙酰化作用的全部效应。最新的观点认为:组蛋白尾部的这种修饰作用是一种染色质结构调控蛋白结合的“识别信号”。这样,由结合 RNAP II 的 HAT 引起的不同核心组蛋白尾部 Lys 的乙酰化作用事实上提供了一系列的位点。这些位点可以被辅助延伸进程的染色质修饰复合物(例如:FACT、HMG14 以及 HAT 复合物等)所识别。

4 组蛋白乙酰化/去乙酰化作用与真核基因组转录的整体调控

组蛋白乙酰化/去乙酰化作用主要涉及的是对特定基因转录的调控,那么在真核基因组表达的整体策略方面,组蛋白的乙酰化/去乙酰化作用又有什么样的意义呢?最新的研究表明^[13],HAT、HDAC 等组蛋白修饰酶的一个非常重要的,甚至是最主要的功能是通过造成基因组水平迅速的乙酰化/去乙酰化循环实现基因组整体水平的调控。

5 小结

近年来,随着染色质免疫沉淀等新技术的广泛运用,针对特定基因和整个基因组水平的组蛋白乙酰化/去乙酰化作用的机理相继被提出^[14]。总而言之,蛋白乙酰化和去乙酰化作用引起的染色质结构改变在基因转录过程中起着重要的作用;这一方面的研究将会继续成为真核基因调控机制研究领域的前沿和焦点。

参考文献

- [1] 卢震 王泳潮. 组蛋白乙酰化/脱乙酰化与基因转录的关系. 科学通报, 1998, 4: 792~798
- [2] Komberg R D, Lorch Y. Twenty-five years old of the nucleosome, fundamental partical of the eukaryote chromosome. Cell, 1999, 98

- (3): 285~ 294
- [3] Brownell J E, Zhou J. et al. Tetrahymena histone acetyltransferase A: a homolog to yeast Gen5p linking histone acetylation to gene activation. *Cell*, 1996, 84(6): 843~ 851
- [4] 陈婷, 陆军, 等. 酵母组蛋白乙酰基转移酶 Gen5 和去乙酰化酶 RPD3 在大肠杆菌中的表达. *遗传*, 2003, 5: 567~ 572
- [5] Cheung P, Allis C D, et al Signaling to chromatin through histone modifications. *Cell*, 2000, 103(2): 263~ 271
- [6] Vidal M, Guber RF. RPD3 encodes a second factor required to achieve maximum positive and negative transcriptional sites in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol Cell Biol*, 1991, 11(12): 6317~ 6327
- [7] Yang WM, Imcye C, Zeng Y, et al. Transcriptional repression by YY1 is mediated by interaction with a mammalian homolog of the yeast global regulator RPD3. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93(23): 12845~ 12850
- [8] Emiliani S, Fischew, Lini CV, et al. Characterization of a human RPD3 ortholog, HDAC3. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(6): 2795~ 2800
- [9] Hassig CA, Tong JK, Fleischer TC, et al. A role for histone deacetylase activity in HDAC1 mediated transcription repression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(7): 3519~ 3524
- [10] Lechner T, Lusser A, Brosch G, et al. A comparative study of histone deacetylase of plant, fungal and vertebrate cells. *Biochim Biophys Acta*, 1996, 1296(2): 181~ 188
- [11] Workman J L, Roeder R G. Binding of transcription factor TFIID to the major late promoter during *in vitro* nucleosome assembly. *EMBO J*, 1998, 11(14): 1422~ 1425
- [12] Johnson L M, Fisher Adams G, et al. Identification of a novel basic domain in the histone H4 N-terminus required for repression of the yeast silent mating loci. *EMBO J*, 1998, 11(10): 2201~ 2209
- [13] 黄百渠, 曾庆华, 等. 组蛋白和核小体在基因转录中的作用. *科学通报*, 2000, 9: 2033~ 2040
- [14] 陈坚, 张晓琴, 傅继梁. 组蛋白乙酰化/去乙酰化与 DNA 甲基化的关系. *生理科学进展*, 2001, 4: 362~ 365

The Role of Histone Acetylation/Disacetylation in Eucaryote Gene Transcription Regulation

LUO Huixia WANG Yurijiong

(Life Science School of Ningxia University, Ningxia Yinchuan 750021, China)

Abstract In eucaryote, nucleosome is the basic unit of chromosome, and it is composed of central histone octamer, which is made up of H₂A, H₂B, H₃, H₄ and DNA that bind it. Materials show that the central histone could affect transcription both *in vivo* and *in vitro*. The recent research shows that the process of acetylation and disacetylation is the key of regulating genes' activity. While there are two kinds of molecules that contain the disacetylase's activity: one is the homology with yeast RPD3, another one is not. They have the different sources, exist in the respective composite and catalyze different histone or the protein disacetylation. These all have close relationship with gene transcription regulation; especially it's inhibitory action.

Key words Histone acetylation Disacetylation Gene transcription

广告索引

鼎兴生物工程设备有限公司(封面), 大龙医疗设备(上海)有限公司(封2), 杭州维特洁生化技术有限公司(彩1), 德国赛多利斯公司(彩2), 北京维通利华实验动物技术公司(彩3), Promega公司(前1), 重庆市永生实验仪器厂(前2), 南京宁和生化设备公司(前3), 镇江市丰泽广告(前4), 天津纺织工学院膜天膜技术工程公司(前5), 扬中威柯特生物工程设备有限公司(前6), 江苏绿环生化工程设备公司(彩5), 镇江东方公司(彩6), 鼎兴生物工程设备有限公司(2), 美国贝克曼库尔特有限公司(彩7), 上海保兴生物设备工程有限公司(彩8), 无锡星海王生化工程有限公司(中彩1), 上海ATS公司(中彩2、3), 西安三江生物工程有限公司(中彩4), 潍坊康华生物技术公司(88), 宝生物工程(大连)有限公司(封3), 英杰生命技术公司(封底)