

第 13 章：染色质结构及其对转录的影响 - 知识点总结

1. 染色质结构 (Chromatin Structure) (13.1)

- **定义:** 染色质是真核细胞分裂间期基因组 DNA 的一种存在形式，由 DNA 与蛋白质（特别是碱性的组蛋白 Histones）结合，并组织成精确、紧密的结构。
- **功能重要性:** 染色质结构在基因调控、基因组复制、细胞分化、衰老和肿瘤发生中至关重要。
- **基本单位:** DNA 缠绕组蛋白形成串珠状结构（beads-on-a-string），称为核小体（Nucleosomes），DNA 的负电荷被组蛋白的正电荷中和。
- **压缩层级:** 染色质经过多级折叠压缩，从 DNA 双螺旋到串珠结构（6 倍浓缩），再到 30nm 螺线管纤维（Solenoid，约 40 倍浓缩），最终形成高度浓缩的有丝分裂期染色体（约 1 万倍浓缩）。
- **类型:**
 - **常染色质 (Euchromatin):** 结构相对疏松，是分裂间期细胞中主要的染色质类型，通常具有转录活性。
 - **异染色质 (Heterochromatin):** 结构高度压缩，通常无转录活性，主要分布在着丝粒（Centromeres）和端粒（Telomeres）区域。基因可因位置移动到异染色质区域而被沉默。

2. 组蛋白 (Histones) (13.2)

- **种类:** 主要有五种：H1, H2A, H2B, H3, H4。其中 H2A, H2B, H3, H4 构成核心组蛋白（Core histones）。
- **特性:**
 - **碱性:** 富含精氨酸（Arg）或赖氨酸（Lys）（至少占 20%）。
 - **高度保守:** 尤其 H3 和 H4 在不同物种间高度保守。
 - **多拷贝基因:** 组蛋白基因在基因组中存在多个拷贝。

。 **异质性 (Heterogeneous):** 存在多种变体，主要来源于基因重复 (Gene reiteration) 和翻译后修饰 (Posttranslational modification) 。

- **翻译后修饰:** 包括乙酰化 (Acetylation)、甲基化 (Methylation)、磷酸化 (Phosphorylation)、泛素化 (Ubiquitination) 等，这些动态修饰影响染色质结构和功能，在调控基因活性中起重要作用。

3. 核小体 (Nucleosomes) (13.3)

- **构成:** 染色质的基本单位，由一个组蛋白八聚体 (Histone octamer, 包含两个 H2A, H2B, H3, H4) 和约 147bp 的 DNA 核心颗粒 (Core particle) 组成，再加上一个 H1 组蛋白和约 20-80bp 的连接 DNA (Linker DNA)，总共约 200bp DNA。H1 位于核小体外部。
- **组蛋白结构:** 核心组蛋白具有保守的组蛋白折叠 (Histone fold) 结构 (三个 α -螺旋和两个环)，并有伸出的 N 端尾部 (Tails)。
- **组蛋白尾巴功能:** 尾巴富含碱性氨基酸，参与核小体间的相互作用 (如 H4 尾与相邻核小体的 H2A-H2B 二聚体作用)，有助于染色质的高级结构形成和转录抑制。
- **高级结构:** 核小体进一步折叠形成 30nm 染色质纤维 (Solenoid model)，再形成袢环 (loops) 和微带 (minibands)，最终构成染色体。

4. 组蛋白与基因活性 (Histones and Gene Activity) (13.4)

- **组蛋白 H1 的作用:** H1 通常抑制基因活性。在非洲蟾蜍 (Xenopus) 5S rRNA 基因的例子中，体细胞 (Somatic cells) 中 H1 参与抑制卵母细胞型 (Oocyte) 5S rRNA 基因的转录，可能通过交联核小体形成更高级结构实现。转录因子 (TFs) 与组蛋白竞争结合基因调控区，决定基因的活性状态。

- **对 II 类基因的影响:** 核心组蛋白对 II 类基因转录有轻度抑制, H1 加入则显著增强抑制作用 (总共约 25-100 倍)。激活因子 (Activators) 可与 H1 竞争, 阻止其结合启动子区域。GAGA 因子是一种抗抑制因子 (Antirepressor)。
- **核小体定位 (Nucleosome Positioning):** 激活基因的调控区通常存在核小体缺失区 (Nucleosome-free zones), 这些区域对 DNase I 表现出超敏感性 (DNase hypersensitivity)。
- **组蛋白乙酰化 (Histone Acetylation):**
 - **功能:** 通常与转录激活相关。发生在核心组蛋白 N 端尾部的赖氨酸残基上, 中和其正电荷, 减弱组蛋白与 DNA 的结合。
 - **酶:** 由组蛋白乙酰转移酶 (HATs) 催化, 可被组蛋白去乙酰化酶 (HDACs) 逆转。HATs 分为 A 型 (核内, 与转录激活相关) 和 B 型 (胞质, 负责新合成组蛋白的乙酰化)。
 - **Bromodomain:** 是 HAT A 和一些辅激活因子 (Coactivators) 如 TAFII250 中存在的结构域, 能识别并结合乙酰化的赖氨酸, 有助于将 HAT A 招募到部分乙酰化的组蛋白尾部, 进一步促进乙酰化。
 - **辅激活因子:** Gcn5p, CBP/p300, TAFII250 等辅激活因子具有 HAT A 活性, 通过乙酰化组蛋白促进染色质重构, 利于转录机器结合。
- **组蛋白去乙酰化 (Histone Deacetylation):**
 - **功能:** 通常与转录抑制相关。
 - **机制:** 辅阻遏物 (Corepressors), 如 NCoR/SMRT、SIN3 等, 招募 HDACs 到特定基因区域。HDACs 去除组蛋白尾部的乙酰基团, 恢复其正电荷, 使组蛋白与 DNA 结合更紧密, 稳定核小体, 抑制转录。无配体的核受体 (如 RAR-RXR) 可结合辅阻遏物和 HDAC, 抑制基因表达。

5. 染色质重构 (Chromatin Remodeling) (13.5)

- **必要性:** 组蛋白乙酰化不足以完全解除核小体的抑制作用，需要染色质重构来改变核小体核心结构，使 DNA 更易接近。
- **重构复合体 (CRCs):** 由 ATP 依赖的染色质重构复合体 (CRCs) 执行，主要有四个家族：SWI/SNF, ISWI, NuRD/Mi-2/CHD, INO80。它们具有不同的亚基和功能特异性，参与 DNA 复制、修复、凋亡、染色体分离等多种过程。
- **机制:** CRCs 通过移动 (sliding)、逐出 (ejecting) 或重塑 (restructuring) 核小体来改变染色质结构。重构不总是激活转录，有时也参与抑制 (如 NuRD 复合体包含 HDAC)。
- **实例 (酵母 HO 基因):** HO 基因激活涉及多个步骤：激活因子 SWI5 招募 SWI/SNF (重构酶) 和 SAGA (含 HAT 活性)，导致启动子区域开放；随后另一激活因子 SBP 结合并招募通用转录因子和 RNA 聚合酶 II，启动转录。
- **Myc 的作用:** Myc 作为一个重要的转录因子，通过招募 HATs 调节组蛋白乙酰化，不仅调控特定基因，也影响全局染色质结构。

6. 组蛋白密码 (Histone Code) (13.5.3)

- **概念:** 核小体上组蛋白尾部的多种修饰 (乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化等) 的特定组合，构成一种“密码”，决定了附近基因的转录状态。这种密码模式可以表观遗传 (Epigenetic code)。
- **识别与效应:** 特定修饰组合被特定蛋白质 (如含 Bromodomain 或 Chromodomain 的蛋白) 识别，招募效应蛋白改变染色质结构，进而影响转录。
- **实例 (IFN- β 基因):** 病毒感染激活 IFN- β 基因时，增强体 (Enhanceosome) 形成，招募 GCN5 (HAT) 和蛋白激酶，对启动子附近核小体的 H3 和 H4 进行一系列有序的乙酰化和磷酸化修饰，形成组蛋白密码。这些修饰招募 SWI/SNF 复合体重构核小体，随后 TFIID 结合，进一步移动核小体，清除转录起始障碍。

7. 异染色质与沉默 (Heterochromatin and Silencing) (13.6)

- **特性:** 异染色质高度浓缩, DNA 不易接近, 基因表达被抑制 (沉默)。
- **端粒位置效应 (TPE):** 靠近端粒的基因被沉默的现象。酵母中, RAP1 蛋白结合端粒重复序列, 招募 SIR 蛋白 (SIR2, SIR3, SIR4), SIR 蛋白与组蛋白 H3/H4 尾部结合, 介导异染色质形成。
- **低度乙酰化 (Hypoacetylation):** 沉默的染色质区域组蛋白通常是低乙酰化的。SIR2 具有 HDAC 活性, 可以去乙酰化 H4K16, 促进异染色质形成和沉默传播。
- **组蛋白甲基化 (Histone Methylation):**
 - **抑制:** H3K9 甲基化 (H3K9me3) 是异染色质的标志, 能被 HP1 蛋白 (通过其 Chromodomain) 识别, HP1 再招募组蛋白甲基转移酶 (HMTase, 如 SUV39H), 使甲基化状态传播, 扩展异染色质区域。
 - **激活:** H3K4 甲基化通常与激活相关, 可能通过抑制 NuRD 等抑制复合物的结合或阻止抑制性的 H3K9 甲基化来实现。特定组合的甲基化 (如 H3K4, H3K9, H4K20) 可表现出激活效应, 如促进激活因子结合, 抑制抑制因子结合。
 - **Chromodomain:** 是识别甲基化赖氨酸的结构域, 存在于多种染色质调控蛋白中。
- **核小体与转录延伸 (Nucleosomes and Transcription Elongation):** RNA 聚合酶在转录延伸过程中需要通过基因内部的核小体。FACT 蛋白 (Facilitates Chromatin Transcription) 通过与 H2A-H2B 二聚体相互作用, 帮助暂时移除或破坏核小体结构, 促进 RNA 聚合酶通过。