

简介

先锋转录因子 (Pioneer transcription factors,以下简称PTFs)有着识别暴露在核小体表面的部分DNA的固有生化特性,这种特性就导致其它转录因子来接近原本沉默不可及的基因。PTFs识别核小体DNA后,使其它转录因子、核小体重构复合物和组蛋白修饰物接近染色体,所以起始激活或抑制调节序列的形成。PTFs能够赋予胚胎发育的权限,对细胞重编程至关重要,并且重新连接癌细胞中的基因网络。

最近对体外核小体重组和体内染色质结合的研究表明,先驱因子可以以不同的方式直接扰乱核小体结构和染色质可及性。接下来的公众号推送将侧重于各类关于PTFs的文献解读,以及如何利用生物信息的手段分析PTFs,从而利于我们目前对PTFs引发基因网络变化的机制的理解。

背景

转录因子都是能够识别特定的DNA序列的配体蛋白,并且和其他因子结合来调节靶基因。这种调节涉及将转录共激活因子或辅助抑制因子、组蛋白修饰因子和核小体重构蛋白募集到染色质的局部结构域。结果就是功能基因调节区域(启动子、增强子、基因抑制原件和基因结构位点)装配了大量复合物,这些复合物通常以特定于细胞类型的方式组装,许多结合的蛋白质可以跨越数百个DNA碱基对。

最初发现了可以作为先驱因子的转录因子,当时研究人员正在研究胚胎发育过程中如何在沉默染色质中首先形成增强子调节复合物,从而诱导组织特异性基因网络。随后发现先驱转录因子可以在人类癌症中启用激素响应基因网络,并人为地改变培养细胞的命运。先驱因素的不同作用,特别是在癌症中的作用,已经有发表。这些研究揭示了先驱因子与核小体结合、扰乱核小体结构以实现调控复合物组装以及在细胞命运转变期间重置遗传网络的分子过程。

一起来学习吧

转录沉默染色质的多种类型

特定细胞类型或状态中的转录沉默基因可能对细胞功能是中性的,对未来功能是必需的,或与细胞当前和未来功能相反。因此,基因沉默涉及的机制范围从允许基因对刺激做出反应的能力到确保在大多数或所有生理条件下的基因沉默。

需要了解染色质结构使基因活动沉默的多种方式,以确定转录因子如何在基因网络和细胞命运变化期间克服这些障碍。

真核细胞中的DNA围绕四个核心组蛋白的八聚体缠绕近两圈,从而形成核小体阵列。

- 在核小体内,DNA表面的一部分沿着其长轴面向组蛋白的球状结构域,从而导致该侧的DNA序列在空间上被隐藏,因此,核小体DNA可以固有地限制转录因子的访问和转录本身。
- 从核小体核心延伸的组蛋白H4的N端尾部可以与相邻核小体球状组蛋白域上的酸性斑块(acidic patch)相互作用,有助于稳定促进局部染色质凝聚的核小体间相互作用。

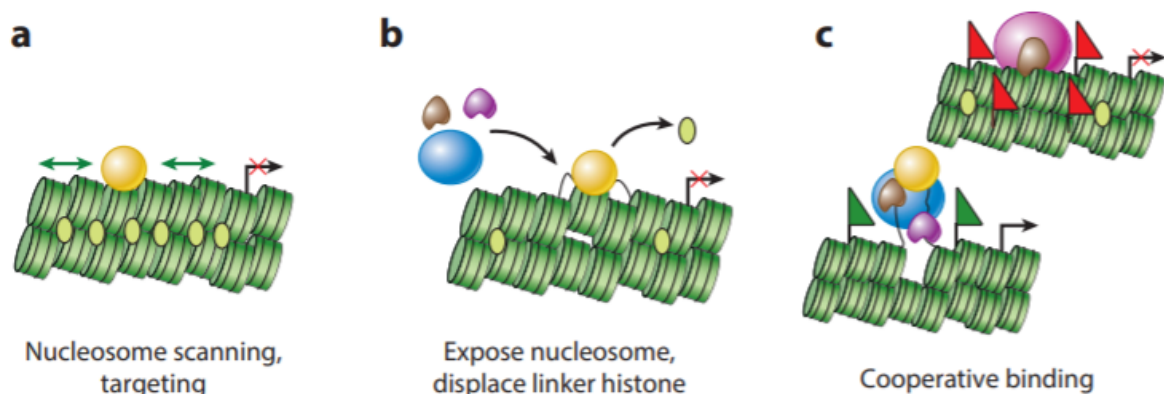
- 连接组蛋白 (linker histone) 可以进一步稳定核小体阵列的凝聚，连接组蛋白结合在核小体上 DNA 的入口和出口点 并限制核小体重塑剂的作用。
- 核小体核心内的组蛋白变体可以进一步修饰染色质压实。
- 组蛋白 H3 可以在其 N 端尾部的赖氨酸 9 (H3K9me2 或 H3K9me3) 或赖氨酸 27 (H3K27me3) 处共价甲基化，从而促进异染色质蛋白 1 (HP1) 或经典 Polycomb 抑制性的结合复合物 1 (PRC1) 分别进一步压缩染色质。
- 核外围排列着与 H3K9me2 异染色质相关的核纤层蛋白，用来沉默基因，而 H3K9me3 异染色质出现在整个细胞核中明显相分离 (phase-separated) 的小球中。与沉默基因活动的许多机制一致，通过电子显微镜和光学超分辨率方法对细胞核进行成像揭示了处于不同压实状态的核小体簇。

因此，有许多抑制机制建立在染色质中的核小体重复序列上。

PTFs的挖掘

先驱转录因子最初是通过体内足迹 (in vivo footprinting) 发现的，以确定哪些转录因子首先与小鼠胚胎发育中 *alb1* 基因的肝脏特异性增强子结合。当时，人们认为肝增强剂最早出现在肝基因首次在成肝细胞中表达时，因为它们与胚胎内胚层不同；内胚层本身被认为是阴性对照。肝前区外的内胚层是多能的，虽然肝基因在该组织中处于沉默状态，但在肝诱导期后的几天内，它们仍能被激活。

出乎意料的是，肝外内胚层占据了相邻的 FoxA 和 GATA 转录因子结合位点，并且这种占据在整个胚胎期都保持不变，在此期间内胚层仍然能够诱导肝基因。在成肝细胞中，随着 *alb1* 被激活，多种其他因子结合肝脏特异性增强子。值得注意的是，FoxA 和 GATA 因子与沉默染色质中的增强子结合。然后测试这些因子在体外组装的核小体上结合相同增强子靶序列的能力。重组 FoxA1，而不是其他转录因子，与其在单核小体和双核小体上的位点结合 并帮助 GATA4 与相邻序列结合。最后，重组 FoxA1 和在较小程度上的 GATA4，可以在其结合位点下方在一个 13x 核小体阵列的中间创建一个局部核酸酶敏感区域。综上所述，这些研究提出了以下建议：FoxA 以及在较小程度上 GATA4 是先驱转录因子，能够通过靶向核小体并赋予诱导新发育网络的能力来启动染色质中调节复合物的形成。



早期的实验强调了 FoxA 和 GATA 先驱因素在体内参与沉默染色质位点之间的协同性。随后的遗传研究表明 FoxA1 和 FoxA2 以及 Gata4 和 Gata6 是从胚胎内胚层诱导肝脏所必需的。不同的动物和植物发育背景，包括合子基因激活，人类癌症中激素反应性和侵袭性的赋予，表达昼夜节律基因和染色质中的非基因调控过程，包括 DNA 重组。总之，这些观察表明先驱转录

因子是基因网络变化的基础，并引起了对其作用机制的兴趣。

参考文献

1. [Zaret KS. Pioneer Transcription Factors Initiating Gene Network Changes. Annu Rev Genet. 2020](#)
2. [Lai X, Verhage L, Hugouvieux V, Zubieta C. Pioneer Factors in Animals and Plants-Colonizing Chromatin for Gene Regulation. Molecules. 2018](#)
3. [Iwafuchi M, Cuesta I, Donahue G, Takenaka N, Osipovich AB, Magnuson MA, Roder H, Seeholzer SH, Santisteban P, Zaret KS. Gene network transitions in embryos depend upon interactions between a pioneer transcription factor and core histones. Nat Genet. 2020](#)
4. [Larson ED, Marsh AJ, Harrison MM. Pioneering the developmental frontier. Mol Cell. 2021](#)
5. [Klemm SL, Shipony Z, Greenleaf WJ. Chromatin accessibility and the regulatory epigenome. Nat Rev Genet. 2019](#)

之后会分享转录因子与核小体相互作用模式。