

## 组蛋白修饰调节机制的研究进展\*

蒋智文<sup>1, 2)</sup> 刘新光<sup>1, 2)\*\*</sup> 周中军<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> 广东医学院衰老研究所, 东莞 523808; <sup>2)</sup> 广东医学院生物化学与分子生物学研究所, 湛江 524023;

<sup>3)</sup> 香港大学李嘉诚医学院生物化学系, 香港)

**摘要** 表观遗传学涉及到 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色体重塑和非编码 RNA 调控等内容, 其中组蛋白修饰包括组蛋白的乙酰化、磷酸化、甲基化、泛素化及 ADP 核糖基化等, 这些多样化的修饰以及它们时间和空间上的组合与生物学功能的关系又可作为一种重要的表观标志或语言, 因而被称为“组蛋白密码”。相同组蛋白残基的磷酸化与去磷酸化、乙酰化与去乙酰化、甲基化与去甲基化等, 以及不同组蛋白残基的磷酸化与乙酰化、泛素化与甲基化、磷酸化与甲基化等组蛋白修饰之间既相互协同又互相拮抗, 形成了一个复杂的调节网络。对组蛋白修饰内在调节机制的研究将丰富“组蛋白密码”的内涵。

**关键词** 组蛋白修饰, 组蛋白密码, 表观遗传学

**学科分类号** Q512+.7

**DOI:** 10.3724/SP.J.1206.2009.00188

组蛋白的翻译后修饰不仅与染色体的重塑和功能状态紧密相关, 而且在决定细胞命运、细胞生长以及致癌作用的过程中发挥着重要的作用<sup>[1]</sup>, 如组蛋白磷酸化就在有丝分裂、细胞死亡、DNA 损伤修复、DNA 复制和重组过程中发挥着直接的作用<sup>[2]</sup>。组蛋白的乙酰化则与基因转录的激活与抑制密切相关, 一般是组蛋白乙酰化激活基因转录, 而去乙酰化则使基因转录受到抑制。

### 1 组蛋白修饰的结构基础

组蛋白有多种, 大多数是由一球状区和突出于核小体外的组蛋白尾组成的碱性氨基酸组成。组蛋白 H2A、H2B、H3 和 H4 各两个分子形成一个八聚体, 真核生物中的 DNA 缠绕于此八聚体上形成核小体。组蛋白 H1 结合于核小体之间的连接 DNA 上, 使核小体一个挨一个, 彼此靠拢。5 种组蛋白 (H1、H3、H2A、H2B 和 H4) 中, 除 H1 的 N 端富含疏水氨基酸, C 端富含碱性氨基酸之外, 其余 4 种都是 N 端富含碱性氨基酸(如精氨酸、赖氨酸), C 端富含疏水氨基酸(如缬氨酸、异亮氨酸)。

在组蛋白中带有折叠基序(motif)的 C 端结构域与组蛋白分子间发生相互作用, 并与 DNA 的缠绕有关。而 N 端可同其他调节蛋白和 DNA 作用, 且

富含赖氨酸, 具有高度精细的可变区。组蛋白 N 端末部的 15~38 个氨基酸残基是翻译后修饰的主要位点, 调节 DNA 的生物学功能<sup>[3]</sup>。

### 2 组蛋白修饰、组蛋白密码与表观遗传学

组蛋白翻译后修饰包括乙酰化与去乙酰化、磷酸化与去磷酸化、甲基化与去甲基化、泛素化与去泛素化等。单一组蛋白的修饰往往不能独立地发挥作用, 一个或多个组蛋白尾部的不同共价修饰依次发挥作用或组合在一起, 形成一个修饰的级联, 它们通过协同或拮抗来共同发挥作用。这些多样性的修饰以及它们时间和空间上的组合与生物学功能的关系可作为一种重要的表观标志或语言, 也被称为“组蛋白密码”(histone code)<sup>[4, 5]</sup>, 在不同环境中可以被一系列特定的蛋白质或者蛋白质复合物所识

\* 国家重点基础发展计划(973)资助项目(2007BC507403), 国家自然科学基金资助项目(30672205, 30871440, 30971620), 广东省自然科学基金资助项目(8452402301001450), 广东省高等学校自然科学研究重点项目(06Z015)和湛江市科技局招标项目(ZZ0605)。

\*\* 通讯联系人。

Tel: 0769-22896371, E-mail: xgliu64@126.com

收稿日期: 2009-03-30, 接受日期: 2009-05-18

别, 从而将这种密码翻译成一种特定的染色质状态以实现特定基因的调节. 组蛋白修饰与 DNA 甲基化、染色体重塑和非编码 RNA 调控等, 在基因的 DNA 序列不发生改变时, 使基因的表达发生改变, 并且这种改变还能通过有丝分裂和减数分裂进行遗传, 这种遗传方式是遗传学的一个分支, 被称为“表观遗传学”. 组蛋白密码扩展了 DNA 序列自身包含的遗传信息, 构成了重要的表观遗传学标志.

图 1 显示的是组蛋白 H3 和 H4 的 N 端尾部氨基酸排列顺序、常见的修饰位点及这些位点相应的修饰方式、修饰间相互影响.

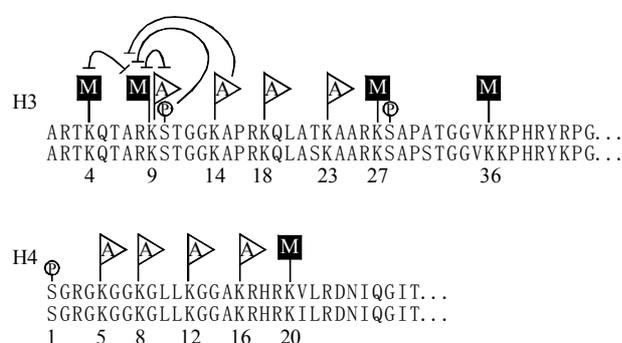


Fig. 1 Modification of histones H3 and H4<sup>[6]</sup>

图 1 组蛋白 H3 和 H4 的修饰<sup>[6]</sup>

组蛋白 H3 和 H4 N 端的氨基酸序列在不同生物种属的一些共价修饰. 图中 H3 和 H4 分别是哺乳动物和酿酒酵母的组蛋白修饰. M: 甲基化; A: 乙酰化; P: 磷酸化.

从图 1 可见, 组蛋白 H3K9 既可被乙酰化又可被甲基化, 说明两者间存在竞争性修饰, 究竟采取何种修饰视具体情况而异. Litt 等<sup>[7]</sup>认为, H3K9 的乙酰化和甲基化间存在负相关, 特别是利用 ChIP 和 PCR 对叶酸受体和珠蛋白间染色质区观察时发现, 此区 H3K9 几乎没有乙酰化, 但 H3K9 甲基化水平很高. 在此区域两侧, H3K9 乙酰化水平达峰值而检测不到甲基化的 H3K9. 相反, H3K4 乙酰化与甲基化间存在正相关, H3K4 的乙酰化和甲基化峰值和低谷在同一区域或基因座发生. 通过对 H3K9 和 H3K4 的甲基化比较, 很容易看出两者存在拮抗作用. 由此可见, 组蛋白修饰以及组蛋白修饰间的调节将是非常复杂的, 有待进一步探索.

### 3 组蛋白修饰的调节

组蛋白的不同化学修饰之间相互作用, 不仅表现为同种组蛋白不同残基的一种修饰能加速或抑制

另一修饰的发生, 并且在影响其他组蛋白残基的同时, 也受到另外组蛋白残基修饰的调节. 另一方面, 组蛋白上相同氨基酸残基不同修饰之间也会发生协同或者拮抗. 同一组蛋白的不同修饰类型之间发生相互影响称顺式作用, 不同组蛋白的修饰之间发生的相互影响称反式作用.

#### 3.1 组蛋白相同残基修饰之间的调节

##### 3.1.1 磷酸化与去磷酸化.

组蛋白磷酸化在有丝分裂、细胞死亡、DNA 损伤修复、DNA 复制和重组过程中发挥着直接的作用<sup>[2]</sup>. 例如, 组蛋白 H3 N 端的磷酸化可能促进染色质在有丝分裂期间的凝集. 在哺乳动物中, aurora B 是有丝分裂时 H3S10 磷酸化的激酶, 但是只存在 aurora B 对 H3S10 的磷酸化是不够的. 牛痘苗相关激酶 1(VPK1)是哺乳动物 NHK1 的同系物, 它能在体内和体外直接使组蛋白 H3T3 和 H3S10 磷酸化, 而失去 VPK1 的活性, 组蛋白 H3 的磷酸化也将减少<sup>[8]</sup>.

组蛋白 H1 被细胞周期蛋白依赖的激酶磷酸化是其翻译后主要的修饰作用. 组蛋白 H1 的磷酸化能够影响 DNA 二级结构的改变和染色体凝集状态的改变<sup>[9]</sup>. 另一方面, 组蛋白 H1 的磷酸化需要 DNA 的复制<sup>[10]</sup>, 并且激活 DNA 复制的蛋白激酶也促进组蛋白 H1 的磷酸化<sup>[11]</sup>. 因此, 组蛋白 H1 磷酸化与 DNA 的复制存在一个协同发生的机制.

2008 年 Jha 等<sup>[12]</sup>研究显示, 果蝇 Tip60 复合体重塑对于磷酸化的 H2AX 去磷酸化是重要的. 如图 2 所示, DNA 损伤导致组蛋白变体 H2AX 的

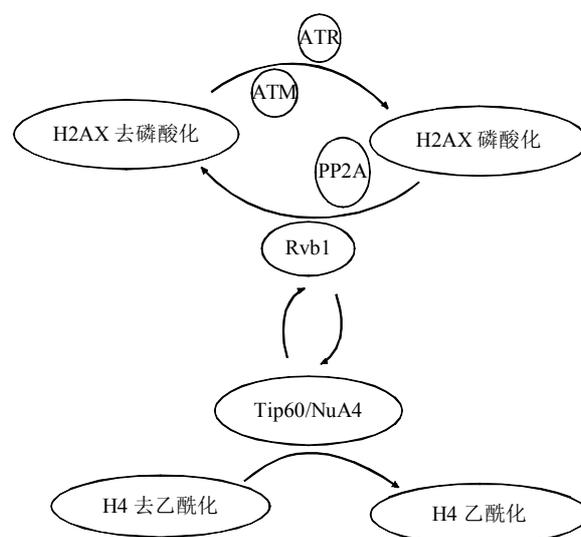


Fig. 2 The regulation between histone H2AX phosphorylation and H4 deacetylation modification

图 2 组蛋白 H2AX 的磷酸化和 H4 乙酰化之间的调节

Ser139 被 ATM 和 ATR 蛋白激酶磷酸化. 在 Rvb1 和 PP2A(protein phosphatase type 2)的作用下, PP2A 直接移除磷酸化的 H2AX 磷酸基团. 但是 Rvb1 发挥作用时需要 Tip60 复合体的组蛋白乙酰化酶的特性, 同时 Rvb1 又有维持 Tip60/NuA4 组蛋白乙酰化酶活性的作用, 故它们具有协同效应.

### 3.1.2 乙酰化与去乙酰化.

组蛋白乙酰化与去乙酰化, 分别是由组蛋白乙酰转移酶(HAT)和去乙酰化转移酶(HDAC)催化的. HAT 和 HDAC 催化的乙酰化反应在真核生物

基因的表达调控中起着重要作用, 这两种酶通过对核心组蛋白进行可逆修饰来调节核心组蛋白的乙酰化水平, 从而调控转录的起始与延伸. 一般来说, 组蛋白的乙酰化促进转录, 而去乙酰化则抑制转录. 如图 3 所示, DNA 结合 Rap1 蛋白, 然后募集去乙酰化酶如 Sir4、Sir3 和 Sir2. Sir2 随即使临近的 H4K16 去乙酰化, 这将形成一个用于生成另一个 Sirtuin 复合物的位点, 并且这个循环可以被再次重复. 而乙酰化酶 Sas2 则激活 H4K16 的乙酰化使形成的异染色质复原.

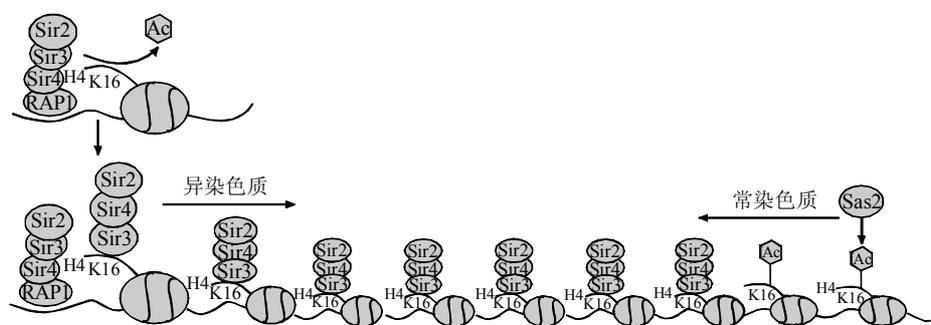


Fig. 3 Sir2-mediated gene silencing at the telomeres<sup>[13]</sup>

图 3 在端粒中 Sir2 介导的基因沉默<sup>[13]</sup>

去乙酰化酶 Sir4, Sir3 和 Sir2 使临近的 H4K16 去乙酰化, 导致异染色质的形成, 而介导基因沉默. 而乙酰化酶 Sas2 则激活 H4K16 的乙酰化使形成的异染色质复原, 促进基因的转录.

Legube 等<sup>[14]</sup>提出, 调控 HAC 和 HDAC 的机制主要分为三类, 即调节酶量、调节酶活性、调节与特异性转录因子相互作用, 而调节表达量是简单易行的调节方式. 如组蛋白过乙酰化可诱导 Hdac1 基因 mRNA 的转录水平, 这表明体内组蛋白乙酰化水平受到一定的反馈调节. 另外, HATs 和 HDACs 的酶活性还能通过改变它们的亚细胞定位或者与特定转录因子相互作用的能力来进行调节. 而组蛋白去乙酰化酶抑制剂(HDI)可以通过抑制 HDAC 活性提高组蛋白乙酰化水平. 由此可见, 组蛋白相同残基乙酰化和去乙酰化之间的调节主要是通过 HAT 和 HDAC 的调节实现的.

### 3.1.3 甲基化与去甲基化.

组蛋白甲基化是指在组蛋白甲基转移酶催化下组蛋白 H3 和 H4 的 N 端赖氨酸或者精氨酸残基发生的甲基化, 组蛋白赖氨酸甲基化由不同

的特异性组蛋白赖氨酸甲基转移酶(histone lysine methyltransferases, HKMTs)催化<sup>[13]</sup>. 根据每一位点甲基化程度的不同, 赖氨酸残基能分别被单甲基化(me1)、双甲基化(me2, 对称或非对称)和三甲基化(me3)<sup>[15]</sup>. 在催化组蛋白赖氨酸甲基化的过程中具有下列特点: a. 不同的 HKMTs 可能催化同一组蛋白赖氨酸甲基化位点, 产生不同程度的组蛋白赖氨酸甲基化. b. 同一 HKMTs 可催化不同位点组蛋白赖氨酸甲基化. c. 多数 HKMTs 催化一种形式赖氨酸甲基化, 具有产物和底物特异性. 精氨酸也可以是单甲基化或者双甲基化, 由精氨酸甲基转移酶(protein arginine methyltransferase, PRMT)催化完成.

SUV39 蛋白是第一个被发现的组蛋白甲基转移酶(histone methyltransferase, HMT). 人的 SUV39H1、鼠的 SUV39H1、裂变酵母(*S. pombe*)的 Clr4

都属 SUV39 家族, 能特异性地使组蛋白 H3K9 甲基化<sup>[16]</sup>.

Shi 等<sup>[17]</sup>首次发现了去甲基化酶. 先前人们认为组蛋白的甲基化作用是稳定而不可逆的, 但这种去甲基化酶的发现使组蛋白甲基化过程更具动态性. 赖氨酸特异性去甲基化酶 1(LSD1)是特异性作用于 H3K4 位点的去甲基化酶, 它只能作用于单甲基化或者双甲基化, 而对于三甲甲基化却无能为力. 该去甲基化酶是一种单胺氧化酶, 通过氨基氧化作用生成甲醛和去甲基化的精氨酸残基达到去除甲基的目的. 哺乳动物中组蛋白精氨酸的去甲基过程主要是利用肽酰精氨酸去亚胺酶 4(peptidylarginine deiminase 4, PAD4)催化精氨酸转变为瓜氨酸, 使 PRMT 等精氨酸甲基转移酶失去作用位点而达到抑制甲基化反应的目的. 同样, PAD4 也只催化单甲基化的精氨酸, 对双甲基化无效<sup>[18]</sup>. 另外, 在维持转录抑制时, 异染色质蛋白 1(heterochromatin protein 1, HP1)可以保护 H3K9 的甲基化不受去甲基化酶的攻击. 而非对称的 H3R2 双甲基化能选择性地抑制基本转录因子 TFIID 和 TAF3 结合于三甲甲基化的 H3K4, 但是不能抑制 ING2 或 BPTF 与三甲甲基化的 H3K4 结合.

### 3.1.4 泛素化与去泛素化.

蛋白质的泛素化修饰就是蛋白质的赖氨酸残基位点与泛素分子的羧基端相互结合的过程. 泛素化调节途径共有三类酶催化<sup>[19]</sup>, 泛素激活酶(ubiquitin-activating enzyme, E1), 泛素接合酶(ubiquitin-conjugating enzyme, E2), 泛素-蛋白质连接酶(ubiquitin-protein ligase, E3). 多聚泛素化需要以上三种酶的共同作用, 而单泛素化一般仅需要前两种酶.

组蛋白泛素化也是可逆转的调控. 组蛋白泛素化的动态平衡过程由两个因素决定: 细胞内可以利用的游离泛素、组蛋白泛素化或去泛素化酶的活性. 组蛋白泛素化需要一系列酶 E1、E2、E3 的作用, 而组蛋白去泛素化则需要肽酶的作用.

组蛋白 H2A 泛素化修饰位点是高度保守的 H2AK119 位点. 除了 H2A 以外, 组蛋白 H2B 也可以被泛素化修饰. H2B 的泛素化位点也定位于 C 端的赖氨酸残基: 哺乳动物的 H2BK120 位点, 芽殖酵母的 H2BK123 位点<sup>[20]</sup>.

泛素化形式的 H3 不多, 仅在大鼠睾丸变态的精子细胞中发现. 相比而言, 组蛋白 H3、H1 的泛

素化形式比 H2A、H2B 少, 目前也还没有发现组蛋白 H3、H1 的泛素化位点. 泛素部分可以通过泛素 76 位点甘氨酸的肽键水解而去除. 目前发现至少有 90 种去泛素化酶, 并且这些酶有序列多样性. 去泛素化酶分为两个家族<sup>[21]</sup>, 泛素羧基端水解酶家族(Ub C-terminal hydrolase, UCH)和泛素特异性加工蛋白酶家族(Ub-specific processing protease, UBP).

**3.1.5 乙酰化与甲基化.** 组蛋白去乙酰化酶使 H3K9、H3K14 去乙酰化, 然后 SUV39 H1 对 H3K9 进行甲基化, 进而形成异染色质. Aoyama 等报道<sup>[22]</sup>, 在用组蛋白去乙酰化酶抑制剂 MS-275 处理 120 h 后, 组蛋白 H3K9 从双甲基化转变成乙酰化. 因此一些研究者推测, 可能存在一种酶学复合体, 它同时包括去乙酰化酶和 H3K9 甲基转移酶. 这种多酶体系可以保证乙酰化的激活作用和甲基化的抑制作用, 使这两种相互冲突的修饰方式不会同时出现<sup>[18]</sup>.

### 3.2 不同组蛋白或不同残基修饰之间的调节

如图 4 所示, 组蛋白 H3S10 的磷酸化促进 H3K9 与 H3K14 的乙酰化, 抑制 H3K9 的甲基化. H3K14 的乙酰化与 H3K4 的甲基化均可进一步抑制 H3K9 的甲基化, 从而导致基因呈活化状态. 同时, H3K4 的甲基化还可促进 H3K9 的乙酰化. 相反, H3K9 的甲基化抑制了 H3S10 的磷酸化, 并且抑制 H3K9、H3K14 的乙酰化, 从而导致基因沉默<sup>[23]</sup>.

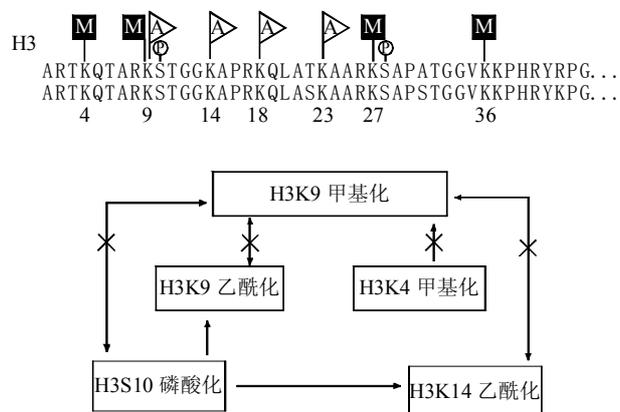


Fig. 4 The regulation between some histone H3 amino acid residues' modification

图 4 组蛋白 H3 部分氨基酸残基修饰之间的调节

M: 甲基化; A: 乙酰化; P: 磷酸化; →: 促进; ✕: 抑制.

### 3.2.1 磷酸化与乙酰化.

组蛋白的磷酸化调节 HAT 和 HDAC 催化的乙酰化和去乙酰化反应<sup>[24]</sup>. 例如, CREB 结合蛋白 (CBP) 的 HAT 活性可被 cyclin E/CDK2 磷酸化激活. DNA 损伤反应也包括磷酸化引起 HAT 酶活性的变化. 例如, 活性转录因子 2(ATF2) 是一种有 HAT 活性的序列特异转录因子, 紫外线照射可使其磷酸化, 增加其 HAT 活性与促转录活性. 如图 5 所示, 组蛋白的乙酰化对组蛋白的磷酸化修饰也有促进作用. 而蛋白激酶分析表明, 野生型的 IKK- $\alpha$  能够增强组蛋白 H3S10 的磷酸化, 并随即增强 HAT CBP 介导的 H3K14 乙酰化反应<sup>[25]</sup>.

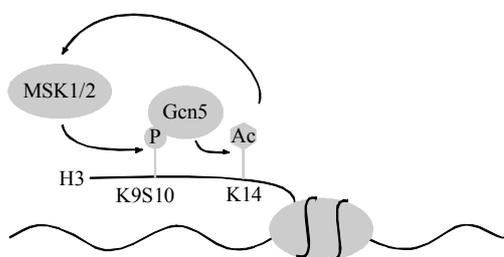


Fig. 5 The synergistic model between histone phosphorylation and acetylation<sup>[25]</sup>

图 5 组蛋白磷酸化与乙酰化的协同模型<sup>[25]</sup>

P: 磷酸化; Ac: 乙酰化.

MSK 1/2 使 H3S10 磷酸化, 这将增加 H3S10 与 Gcn5 相结合的亲和力, Gcn5 的乙酰化酶活性导致 H3K14 的乙酰化, 而激活基因转录. 并且, H3K14 的乙酰化又促进 MSK 1/2 使 H3S10 磷酸化.

Yamamoto 等<sup>[25]</sup>关于组蛋白磷酸化的研究指出, IKK(IK B kinases)- $\alpha$  与 CBP 反应, 与 RelA 结合后被招募至 NF- $\kappa$ B 的启动子区, 并介导细胞因子诱导的组蛋白磷酸化和随即发生的特异性残基的乙酰化.

2000 年 Cheung 等<sup>[26]</sup>用表皮生长因子(EGF) 刺激小鼠的 C3H10 T 1/2 细胞导致了组蛋白 H3 快速有序的磷酸化和乙酰化的协同发生. 同年, 组蛋白 H3S10 的磷酸化和 H3K14 乙酰化功能性的偶联也得到证实. 另外, 组蛋白 H3S10 的磷酸化可能还与 H3S28 的磷酸化同时发生, 这对于有丝分裂和减数分裂时期染色体的正确解聚和凝集是非常必需的.

在促有丝分裂的刺激后, 早期基因的诱导表达

时, 组蛋白乙酰化与磷酸化也具有协同作用. H4K16 的乙酰化, 可能与 H3S10 的磷酸化共同作用导致男性 X 染色体上转录的增强<sup>[4]</sup>.

Ciurciu 等<sup>[27]</sup>报道, 减少 ATAC-HAT 复合体的乙酰化组蛋白 H4K12 可导致蛋白激酶 JIL-1 磷酸化组蛋白 H3S10 的减少.

另外, 正如图 2 显示的那样, 磷酸化的 H2AX 去磷酸化时, 需要 Tip60 复合体和 Rvb1 的作用. 而 Rvb1 发挥作用时需要 Tip60 复合体的组蛋白乙酰化酶的活性, 同时 Rvb1 又有维持 Tip60/NuA4 组蛋白乙酰化酶的作用. 另外, 组蛋白 H4 的乙酰化要求先前磷酸化的 H2AX 去磷酸化<sup>[11]</sup>. 因此, 组蛋白的磷酸化与乙酰化修饰密切相关, 两者的修饰之间存在协同效应机制.

### 3.2.2 泛素化与甲基化.

Sun 等<sup>[28]</sup>的研究表明, 在酵母中泛素结合酶 Rad6(Ubc2)通过对组蛋白 H2BK123 泛素化这一单向调控途径来介导 H3K4 甲基化, 但是组蛋白 H2BK123 的泛素化并不需要 H3K4 的甲基化. Set1 介导的 H3K4 甲基化需要 Rad6 催化 H2B 的 123 位赖氨酸的泛素化. 然而, Set1 基因的剔除并不会影响 H2B K123 泛素化, 这提示二者之间存在一个调控途径: H2B 的泛素化在 H3K4 甲基化的上游.

Ng 等<sup>[29]</sup>报道 H2B K123 和 H3K79 在核小体内的空间位置非常靠近, H2B K123 的泛素化对 H3K79 的甲基化十分重要, 在人类和酵母中, H2B 泛素化能分别增强 H3K79 的二甲基化和三甲基化. McGinty 等<sup>[30]</sup>使用化学方法使 H2B 泛素化, 直接刺激了 hDot1L 介导的 H3K79 甲基化. 但反过来 H3K79 的甲基化对 H2B K123 的泛素化却没有影响, 如图 6 所示.

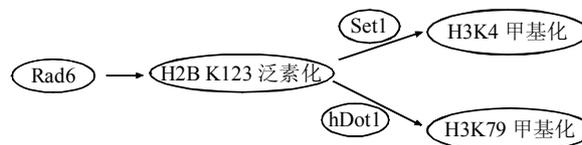


Fig. 6 Modification between histone ubiquitination and methylation

图 6 组蛋白泛素化与甲基化之间的调节

3.2.3 磷酸化与甲基化. 组蛋白 H3S10 的磷酸化抑制 H3K9 的甲基化. Duan 等<sup>[31]</sup>观察到组蛋白的甲基化与磷酸化存在着交互作用. 他们采用免疫荧

光显微技术显示, 在有丝分裂期的前期、前中期和中期, HeLa、A549 和 HCT116 细胞的 H3S10 磷酸化水平都非常高, 而 H3K9 的单甲基化和双甲基化被显著抑制, 但是 H3K9 的三甲基化却不被抑制。当 H3S10 的磷酸化在有丝分裂后期开始逐渐减少时, H3K9 的单甲基化和双甲基化重新出现。进而, 在有丝分裂过程中, H3S10 的磷酸化完全阻滞 H3K9 的甲基化, 但是在体外并不阻滞 H3K9 的去甲基化。其机制可能是一定数量 H3S10 的磷酸化能添加许多磷酸基团而影响相邻氨基酸残基的构象, 例如抑制 H3K9 的甲基化等。

### 3.2.4 乙酰化与甲基化。

2001 年 Bannister 等<sup>[16]</sup>发现, H3K9 的甲基化是 HP1 特异的结合位点, 并指出, H3K9 既可以发生甲基化, 也可发生乙酰化。该位点的竞争性修饰可能提供一个常染色质与异染色质之间的“分子开关”, 相关联的各种酶及其活性受其控制, 进而精密地调控相对应的复杂的生物学过程。

2002 年 Daujat 等<sup>[32]</sup>用雌激素诱导 PS2 基因时观察到 CBP 和 CARM1 之间的协同作用机制。CBP 首先乙酰化 K18(接着是 K23), 导致 CARM1 募集到组蛋白 H3 尾肽, 它刺激 H3R17 的甲基化, 这个过程与转录活性相关联, 因而在体内组蛋白赖氨酸乙酰化和精氨酸甲基化之间存在着相互作用。

2003 年 Ng 等<sup>[33]</sup>的研究显示, H3K79 的甲基化对 H4 的去乙酰化非常重要, 并且 H4K16 的乙酰化对 H3K79 的甲基化也非常重要, 进而相互拮抗。而 2007 年 Vermeulen 等<sup>[34]</sup>的研究表明, H3K9 和 H3K14 的乙酰化能增强基本转录因子 TFIID 与 H3K4 三甲基化的结合。其原因可能是这两种蛋白质修饰都与 Sir 蛋白质相缔合, 而互相竞争。

**3.2.5 其他。**在原核生物中, BirA 连接酶是能使蛋白质生物素化的羧化全酶的合成酶。将重组后的 BirA 连接酶与基于组蛋白 H3 的合成肽孵育时, 组蛋白 H3 的 K4、K9、K18、K23 均可被 BirA 连接酶生物素化<sup>[35]</sup>。而在有数和减数分裂过程的染色体浓缩阶段, 组蛋白 S10 磷酸化可抑制 BirA 连接酶催化其相邻的组蛋白 H3K9 的生物素化。

另外, 在精子发生过程中, 如果转录起始和延伸阶段确实需要鱼精蛋白替换 H2A-H2B 二聚体, 则这些组蛋白的泛素化可能与乙酰化一起, 通过降低 H2A-H2B 二聚体替换需要的能量来促进转录。因此, 在转录过程中组蛋白乙酰化和泛素化也可能有协同作用。

## 4 展 望

表观遗传学的研究领域囊括 X 染色体剂量补偿、DNA 甲基化、组蛋白密码、基因组印记、染色体重塑和非编码 RNA 调控等内容。而组蛋白修饰及组蛋白密码是表观遗传调控的重要内容, 因为它不仅表现为直接调控基因的表达, 而且由于与 DNA 的密切接触, 通过对 DNA 的修饰而影响相关基因的活性。但是, 迄今为止, 关于组蛋白修饰的机制, 特别是组蛋白修饰间调节的相关报道, 还不是很多, 且具体的机制还远不太清楚。因此, 阐明组蛋白修饰网络化调节的机制依然任重道远。

## 参 考 文 献

- 1 Torres-Padilla M E, Parfitt D E, Kouzarides T, *et al.* Histone arginine methylation regulates pluripotency in the early mouse embryo. *Nature*, 2007, **445** (7124): 214~218
- 2 Oki M, Aihara H, Ito T. Role of histone phosphorylation in chromatin dynamics and its implications in diseases. *Subcell Biochem*, 2007, **41**: 319~336
- 3 Peterson C L, Laniel M A. Histones and histone modifications. *Curr Biol*, 2004, **14** (14): R546~551
- 4 Strahl B D, Allis C D. The language of covalent histone modifications. *Nature*, 2000, **403** (6765): 41~45
- 5 Jenuwein T, Allis C D. Translating the histone code. *Science*, 2001, **293** (5532): 1074~1080
- 6 Richards E J, Elgin S C. Epigenetic codes for heterochromatin formation and silencing: rounding up the usual suspects. *Cell*, 2002, **108** (4): 489~500
- 7 Litt M D, Simpson M, Gaszner M, *et al.* Correlation between histone lysine methylation and developmental changes at the chicken beta-globin locus. *Science*, 2001, **293** (5539): 2453~2455
- 8 Kang T H, ParK D Y, Choi Y H, *et al.* Mitotic histone H3 phosphorylation by vaccinia-related kinase 1 in mammalian cells. *Mol Cell Biol*, 2007, **27**(24): 8533~8546
- 9 Roque A, Ponte I, Arrondo J L, *et al.* Phosphorylation of the carboxy-terminal domain of histone H1: effects on secondary structure and DNA condensation. *Nucleic Acids Res*, 2008, **36**(14): 4719~4726
- 10 Halmer L, Gruss C. Effects of cell cycle dependent histone H1 phosphorylation on chromatin structure and chromatin replication. *Nucleic Acids Res*, 1996, **24** (8):1420~1427
- 11 Alexandrow M G, Hamlin J L. Chromatin decondensation in S-phase involves recruitment of Cdk2 by Cdc45 and histone H1 phosphorylation. *J Cell Biol*, 2005, **168**(6): 875~886
- 12 Jha S, Shibata E, Dutta A. Human Rvb1/Tip49 is required for the histone acetyltransferase activity of Tip60/NuA4 and for the downregulation of phosphorylation on H2AX after DNA damage. *Mol Cell Biol*, 2008, **28**(8): 2690~2700
- 13 Biel M, Wascholowski V, Giannis A. Epigenetics——an epicenter of

- gene regulation: histones and histone-modifying enzymes. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2005, **44** (21): 3186~3216
- 14 Legube G, Trouche D. Regulating histone acetyltransferases and deacetylases. *EMBO Rep*, 2003, **4**(10): 944~947
- 15 Martin C, Zhang Y. The diverse functions of histone lysine methylation. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2005, **6**(11): 838~849
- 16 Bannister A J, Zegerman P, Partridge J F, *et al.* Selective recognition of methylated lysine 9 on histone H3 by the HP1 chromo domain. *Nature*, 2001, **410**(6824): 120~124
- 17 Shi Y J, Matson C, Lan F, *et al.* Regulation of LSD1 histone demethylase activity by its associated factors. *Mol Cell*, 2005, **19**(6): 857~864
- 18 田筱青, 房静远. 组蛋白甲基化研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2006, **33**(6): 511~516  
Tian X Q, Fang J Y. *Prog Biochem Biophys*, 2006, **33**(6): 511~516
- 19 Pickart C M. Mechanisms underlying ubiquitination. *Annu Rev Biochem*, 2001, **70**: 503~533
- 20 Thorne A W, Sautiere P, Briand G, *et al.* The structure of ubiquitinated histone H2B. *EMBO J*, 1987, **6**(4): 1005~1010
- 21 Chung C H, Baek S H. Deubiquitinating enzymes: their diversity and emerging roles. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, **266** (3): 633~640
- 22 Aoyama T, Okamoto T, Kohno Y, *et al.* Cell-specific epigenetic regulation of ChM-I gene expression: crosstalk between DNA methylation and histone acetylation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, **365**(1): 124~130
- 23 Johnson L, Mollah S, Garcia B A, *et al.* Mass spectrometry analysis of Arabidopsis histone H3 reveals distinct combinations of post-translational modifications. *Nucleic Acids Res*, 2004, **32**(22): 6511~6518
- 24 Legube G, Linares L K, Lemercier C, *et al.* Tip60 is targeted to proteasome-mediated degradation by Mdm2 and accumulates after UV irradiation. *EMBO J*, 2002, **21** (7): 1704~1712
- 25 Yamamoto Y, Verma U N, Prajapati S, *et al.* Histone H3 phosphorylation by IKK-a is critical for cytokine-induced gene expression. *Nature*, 2003, **423**(6940): 655~659
- 26 Cheung P, Tanner K G, Cheung W L, *et al.* Synergistic coupling of histone H3 phosphorylation and acetylation in response to epidermal growth factor stimulation. *Mol Cell*, 2000, **5**(6): 905~915
- 27 Ciurciu A, Komonyi O, Boros I M. Loss of ATAC-specific acetylation of histone H4 at Lys12 reduces binding of JIL-1 to chromatin and phosphorylation of histone H3 at Ser10. *J Cell Sci*, 2008, **121**(Pt 20): 3366~3372
- 28 Sun Z W, Allis C D. Ubiquitination of histone H2B regulates H3 methylation and gene silencing in yeast. *Nature*, 2002, **418** (6893): 104~108
- 29 Ng H H, Xu R M, Zhang Y, *et al.* Ubiquitination of histone H2B by Rad6 is required for efficient Dot1-mediated methylation of histone H3 lysine 79. *J Biol Chem*, 2002, **277**(38): 34655~34657
- 30 McGinty R K, Kim J, Chatterjee C, *et al.* Chemically ubiquitylated histone H2B stimulates hDot1L-mediated intranucleosomal methylation. *Nature*, 2008, **453** (7196): 812~816
- 31 Duan Q, Chen H, Costa M, *et al.* Phosphorylation of H3S10 blocks the access of H3K9 by specific antibodies and histone methyltransferase. Implication in regulating chromatin dynamics and epigenetic inheritance during mitosis. *J Biol Chem*, 2008, **283** (48): 33585~33590
- 32 Daujat S, Bauer U M, Shah V, *et al.* Crosstalk between CARM1 methylation and CBP acetylation on histone H3. *Curr Biol*, 2002, **12** (24): 2090~2097
- 33 Ng H H, Ciccone D N, Morshead K B, *et al.* Lysine-79 of histone H3 is hypomethylated at silenced loci in yeast and mammalian cells: a potential mechanism for position-effect variegation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100**(4): 1820~1825
- 34 Vermeulen M, Mulder K W, Denisov S, *et al.* Selective anchoring of TFIID to nucleosomes by trimethylation of histone H3 lysine 4. *Cell*, 2007, **131**(1): 58~69
- 35 Kobza K, Sarath G, Zemleni J. Prokaryotic BirA ligase biotinylates K4, K9, K18 and K23 in histone H3. *BMB Rep*, 2008, **41** (4): 310~315

## The Regulation of Histone Modifications\*

JIANG Zhi-Wen<sup>1,2)</sup>, LIU Xin-Guang<sup>1,2)\*\*</sup>, ZHOU Zhong-Jun<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> *Aging Institute, Guangdong Medical College, Dongguan 523808, China;*

<sup>2)</sup> *Institute of Biochemistry & Molecular Biology, Guangdong Medical College, Zhanjiang 524023, China;*

<sup>3)</sup> *Department of Biochemistry, Li Ka Shing Faculty of Medicine, University Hong Kong, Hong Kong, China)*

**Abstract** Epigenetics refers to non-coding sequence changes such as DNA methylation, histone modifications, chromosome remodeling and non-coding RNA regulation. Histone modifications include acetylation, phosphorylation, methylation, ubiquitination and ADP ribosylation. The combinations of different histone modifications, known as "histone code", are dynamic during development and differentiation and play important roles in the regulation of gene expressions in spatial-temporal manners. The modification on a particular residue in a histone affects not only the modifications at different residues in its own protein but also other histones. The histone modifications is a complicated network and the regulation remains elusive.

**Key words** histone modification, histone code, epigenetic

**DOI:** 10.3724/SP.J.1206.2009.00188

---

\*This work was supported by grants from National Basic Research Program of China (2007BC507403), The National Natural Science Foundation of China (30672205, 30871440, 30971620), Guangdong Natural Science Foundation (8452402301001450), Key Foundation of Natural Science Research for Guangdong Universities (06Z015) and Science Technology Program of Bid Invitation of Zhanjiang (ZZ0605).

\*\*Corresponding author.

Tel: 86-769-22896371, E-mail: xgliu64@126.com

Received: March 30, 2009 Accepted: May 18, 2009