

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2011.01291

染色质构象调控真核基因的表达

亓合媛^{1,2}, 张昭军¹, 李雅娟¹, 方向东¹

1. 中国科学院北京基因组研究所重大疾病基因组和个性化医疗实验室, 北京 100029;
2. 中国科学院研究生院, 北京 100049

摘要: 真核基因的表达受到各种顺式调控元件、反式作用因子、染色质 DNA 以及组蛋白表观遗传修饰等多因素、多层次的调控。染色质三维空间结构的变化在调控真核基因表达方面也发挥了至关重要的作用。染色质构象的变化一方面可以使增强子等调控元件与靶基因相互靠近, 从而促进基因表达; 同时也可能通过形成空间位阻结构阻碍调控元件作用于靶基因, 抑制基因表达。虽然染色质结构变化调控真核基因表达的机制仍缺乏较为精确的分子模型, 但在组蛋白修饰、核小体定位、染色体领域以及染色质间相互作用等表观遗传学研究中, 已经发现有诸多证据支持染色质构象在真核基因表达调控中的重要地位。文章主要综述了染色质结构及其构象的变化等对真核基因表达调控的影响。

关键词: 染色质构象; 转录调控; 表观遗传学

Role of chromatin conformation in eukaryotic gene regulation

QI He-Yuan^{1,2}, ZHANG Zhao-Jun¹, LI Ya-Juan¹, FANG Xiang-Dong¹

1. Laboratory of Disease Genomics and Personalized Medicine, Beijing Institute of Genomics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100029, China;
2. Graduate School of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

Abstract: Gene expression in eukaryotes is regulated at multiple levels, which involves various *cis*-regulatory elements and trans-acting factors at transcriptional level. In addition, DNA methylation and histone modifications also play crucial roles in epigenetic regulation of eukaryotic genes. It is pivotal for evaluating the regulation of gene expression to understand the structural properties and spatial organization of chromatin at 3-D level. The dynamic alternations of chromatin conformation can either activate gene expression by facilitating the interactions between enhancers or other *cis*-regulatory elements and their target genes or suppress gene expression by blocking the interactions due to steric hindrance. Although the precise molecular mechanisms underlying the gene regulation via conformational changes of chromatin remain obscure, epigenetic studies including histone modification, nucleosome positioning, chromosome territories as well as chromatin interactions, have provided accumulating evidence to demonstrate the significance of chromatin conformation in eukaryotic gene regulation. Here, we reviewed the recent advances on the role of dynamic alterations of chromatin in gene regulation, which occur at different levels from the primary structure to three dimensional conformation.

收稿日期: 2011-07-20; 修回日期: 2011-09-14

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 30971673 和 31100924)和中国科学院知识创新工程百人计划和青年人才领域前沿项目资助

作者简介: 亓合媛, 在读硕士研究生, 专业方向: 表观遗传学。Tel: 010-82995352; E-mail: qihy@big.ac.cn

通讯作者: 方向东, 博士, 研究员, 研究方向: 干细胞分化的表观遗传学机制。E-mail: fangxd@big.ac.cn

网络出版时间: 2011-10-11 9:23:41

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20111011.0923.007.html>

Keywords: chromatin conformation; gene regulation; epigenetics

染色质由DNA与组蛋白组装而成。最初,人们普遍认为DNA是携带遗传信息的载体,组蛋白仅起维持DNA折叠结构的作用,后来却发现组蛋白可通过影响染色质构象的动态平衡,在基因表达调控中发挥重要作用。Strahl等^[1]通过对组蛋白氨基末端翻译后修饰的研究,提出了“Histone Code”的假说,认为组蛋白的不同修饰状态将导致染色质结构及染色质开放程度的变化,同时影响转录因子和修饰酶等蛋白分子在染色质DNA上的富集。因此,对组蛋白修饰、染色质空间结构与功能的关系等染色质组学的深入研究,将会进一步阐明染色质结构在不同发育阶段或细胞周期中的变化规律,有助于更加系统地认识真核基因表达的调控机制^[2]。

1 染色质结构与基因表达调控

基因表达调控是一个动态平衡的过程,在转录和翻译等过程中,染色体的三维空间结构(图 1)也处于动态变化中,主要表现为组蛋白、核小体等染色质结构的变化。

1.1 DNase I 敏感位点与染色质开放状态

染色质 DNA 的不同区域对核酸酶(如 DNase I、

DNase II、微球菌核酸酶(MNase)等)的敏感性具有很大差别,易受核酸酶作用的位点为核酸酶敏感位点,其中具有高度敏感性的DNA区域称为超敏感位点(Hypersensitive sites, HSs)。HSs常分布在具有转录活性的基因启动子区,以及转录单元上、下游几十乃至几百kb以外的区域,一般覆盖 2~5 kb的DNA序列,核心区一般为 200~300 bp,通常具有较低的甲基化水平,且核小体结构消失或排列松散,并可能存在重要的转录因子结合位点。染色质DNA的超敏感位点图谱是一项重要的表观遗传学标记,它可指示染色质结构松散或致密的状态,同时可以用来预测增强子等重要的转录调控元件。例如,位于人类β珠蛋白基因簇上游的位点控制区(Locus control region, LCR)元件就具有多个HSs,是β珠蛋白基因表达的重要调控元件。当不同的HSs与其下游相应的珠蛋白基因启动子区相互作用并靠近后,将会介导形成珠蛋白基因表达所需的染色质环状结构,启动该基因的表达^[4]。

核基质结合区(Matrix/scaffold attachment region, MAR/SAR)及边界元件(Boundary element, BE)常存在于开放的活性染色质区域^[5]。MAR可通过与核基

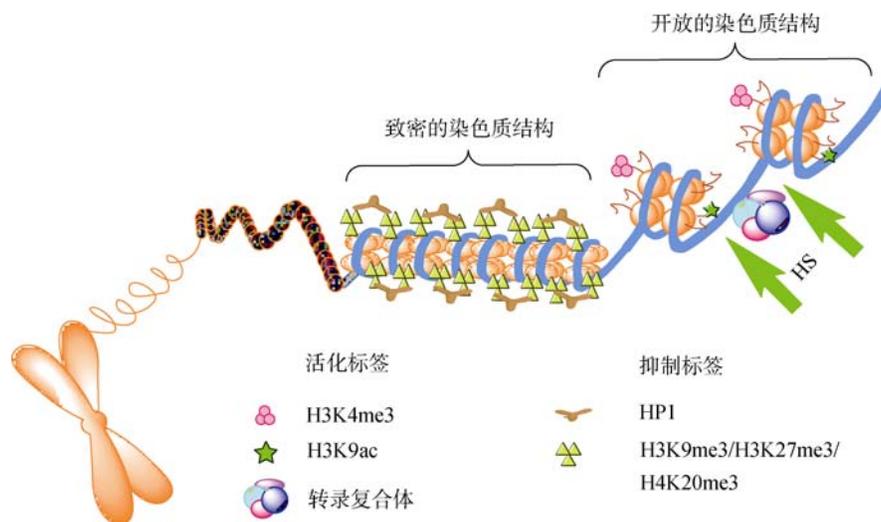


图 1 染色质结构^[3]

图中标示了致密的非活性染色质与开放的活性染色质的结构及其组蛋白的特征共价修饰类型。HS 为核酸酶超敏感位点,是开放染色质的重要特征。

质或MAR结合蛋白等的结合促进染色质环的形成。在人类β珠蛋白基因簇上游LCR中就存在多个MAR元件。当MAR结合蛋白SATB1与MAR元件结合后会介导MAR边界元件之间的相互作用,引起局部染色质构象发生改变,进而影响了珠蛋白基因的表达^[6]。某些边界元件可以作为异染色质屏障,阻碍处于抑制状态的染色质向活化的染色质区域扩散,同时也具有增强子阻断的功能。在果蝇基因组87A7区域热激蛋白70基因(*Hsp70*)位点两侧存在的两个边界元件scs(Specialized chromatin structure)和scs',它们具有增强子阻断和异染色质屏障的功能,通过阻断其附近的基因、调控元件或染色质微环境等对*Hsp70*基因转录进行调控^[5]。此外,MAR元件也能发挥边界元件的作用,MAR可以将调控元件如增强子和启动子等锚定到核基质,使局部染色质形成染色质环,环内的基因独立表达,从而确保了增强子与启动子在染色质中维持长期的调控作用^[7]。

1.2 核小体定位

核小体定位(Nucleosome positioning)指的是核小体对于染色质DNA片段的选择特性。在特定的基因组区域内,组蛋白核心颗粒优先结合一定的DNA序列,从而决定核小体的定位。一般而言,活性基因组区域拥有较少数量的核小体,有利于转录因子及其复合物结合于染色质DNA上的相应位点,促进和启动基因的表达。相反,处于抑制状态的基因组区域的核小体数目相对较多,使得大部分转录因子的结合位点被掩藏,基因处于沉默状态(Silencing)^[8]。高通量的DNA测序及微阵列杂交技术已经能较为精确地绘制出核小体在整个基因组上的位置图谱。这些图谱显示,几乎在每一个基因的起点和终点均具

有一段约140 bp且缺少核小体结构的区域,即无核小体区(Nucleosome-free region, NFR)。通常,5'NFRs是转录复合物组装的位点,3'NFRs则为转录复合物解聚的位点^[9]。

Lomvardas等^[10]在研究β干扰素基因的转录调控时发现,当位于TATA盒的核小体移向下游并暴露出转录起始位点及转录因子结合位点时,基因才会被激活,这表明TATA盒处核小体的存在可能阻碍基因的转录。而对人类U6 snRNA启动子的研究则表明:核小体的存在使得转录因子Oct1和SNAPc结合位点在空间上相互接近,利于两个转录因子之间的相互作用,进而起始转录^[11]。因此,核小体对转录的调控作用很大程度上受其定位的影响,而其定位的多变性及决定其调控作用的复杂多样性。

此外,有些转录因子与核小体DNA的结合在一定程度上会降低核小体的稳定性,保证了在不发生相互作用的情况下,转录因子之间可通过相互配合完成与核小体上DNA位点的结合。如图2所示,只有转录因子B存在时,无法自主结合核小体上的DNA位点。当转录因子A和B同时存在时,由于转录因子A的结合会引起核小体结构的改变进而暴露出转录因子B的结合靶点,从而促进转录因子B与核小体DNA的结合^[5]。对红系特异转录因子GATA-1研究发现,GATA-1与含有其结合位点的核小体结合后,会扰乱该处DNA与组蛋白的相互作用,导致核小体结构解体,有利于其他转录因子在此处的结合^[12]。还有一些转录因子能够结合位于核小体内部的靶位点,如Fos/Jun形成的异二聚体。Fos/Jun与靶位点结合后会破坏核小体的结构,从而促使那些在没有Fos/Jun时不能发挥作用的转录因子(如SRY)的结合^[13]。

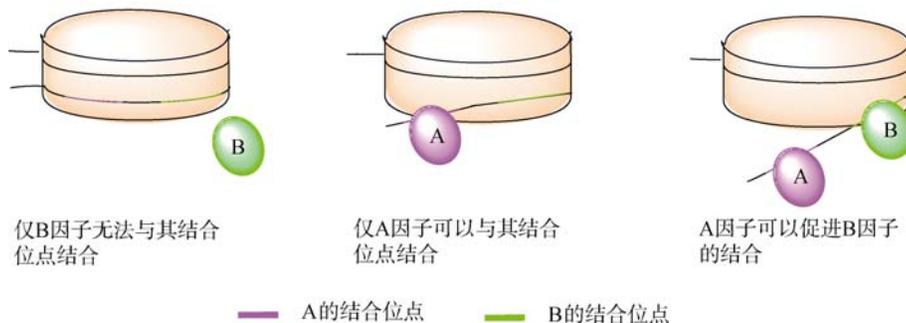


图2 转录因子之间合作共同改变核小体的结构^[5]

1.3 组蛋白修饰

组蛋白修饰是指组蛋白氨基末端Lys(K)、Arg(R)等氨基酸残基侧链N原子上发生的一系列翻译后修饰,如:乙酰化、甲基化、泛素化、磷酸化及SUMO化等^[14]。

组蛋白乙酰化主要位于启动子和编码区的5'末端,是组蛋白乙酰基转移酶(Histone acetyltransferase, HAT)和去乙酰化酶(Histone deacetylase, HDAC)平衡作用的结果。研究发现,乙酰化酶及其激酶基因发生突变后,在应对外部信号时会发生错误的基因激活^[15]。

组蛋白甲基化相对复杂,且参与该修饰的酶类也多种多样。组蛋白H3第4位Lys的三甲基化(H3K4me3)主要存在于活性基因的启动子区(图1中活性标签),是活化基因的组蛋白修饰标记,而位于沉默基因启动子区的H3K4me3可能参与沉默基因的重新激活,或作为该基因先前转录激活的记忆标签。H3K4me1、H3K9me1、H3K27me1和H4K20me1也主要参与转录激活。H3K9me3、H3K27me3和H4K20me3与异染色质的形成和转录抑制有关(图1中抑制标签)^[16]。含H3K4me3与H3K27me3的基因组区域被称为“二价基因结构域”(Bivalent domains),这两种修饰所占比例的不同在一定程度上决定了该处基因的激活或抑制状态。在已分化成熟的细胞中,二价基因结构域将随着基因表达状态的改变而最终只保留一类组蛋白修饰标签^[17]。

组蛋白修饰调控基因表达的机制主要有两种:一是直接影响整体或局部染色质的结构。组蛋白乙酰化和磷酸化修饰可有效减少组蛋白携带的正电荷,电荷的变化在一定程度上会影响组蛋白与DNA的静电互作,形成更加松散的染色质构象,有利于DNA与转录因子等蛋白质的结合或靠近^[18]。在人类红细胞β珠蛋白基因区域的组蛋白高度乙酰化,染色质结构松散, DNase I 敏感性较高,转录因子等易与DNA结合,该基因组区域具有较高的转录活性^[19]。二是正调控或负调控作用分子与DNA的结合或靠近。与染色质相关的作用因子主要通过其特殊的结构域识别特定的组蛋白修饰调控基因表达。研究发现ING蛋白家族的PDH结构域可识别H3K4me3,并招募其他与染色质修饰相关分子如HAT与HDAC等。

Swi2/Snf2 的布罗莫结构域(Bromodomain)可靶向乙酰化的组蛋白,然后募集染色质重塑复合物SWI/SNF,使得该处染色质结构更加开放^[18]。

1.4 其他影响染色质构象变化的因素

除染色质本身结构组成导致其空间构象的变化以外,DNA甲基化、长非编码RNA(Long non-coding RNAs, lncRNA)、多梳家族(Polycomb group, PcG)蛋白以及先锋转录因子(Pioneer factors)等也会影响染色质的结构和功能。

DNA甲基化作为一个分子靶点,可以被某些特定的结合蛋白所识别,也可阻碍转录因子的结合。近来研究发现DNA甲基化与染色质结构的改变有着密切的联系。利用荧光共振能量转移(Fluorescence resonance energy transfer, FRET)实验发现,DNA甲基化可以改变单个核小体的结构及其动力学,导致染色质形成更加致密的结构^[20]。这表明CpG岛的甲基化可以通过诱导染色质形成更加紧凑的结构而抑制转录因子与靶基因的结合,从而抑制基因表达。

lncRNA通常是由基因间区、重复序列以及反义链的DNA转录而成,对基因表达具有重要的调控作用。研究发现一类lncRNA具有增强子(Enhancer)的功能,能够与特殊的转录激活子形成复合体,增强靶基因的表达。比如长度约为3.8 kb的非编码RNA Evt-2可与Dlx2形成复合物,发挥增强子的作用^[21]。新的研究表明部分lncRNA可引导染色质修饰复合物到特定的基因组位点而引起组蛋白修饰的变化,调控染色质的结构而影响基因的表达^[22,23]。对HOXA基因家族的研究发现,lncRNA HOTTIP可以进入HOXA基因家族成员之间形成的染色质环内,并与接头蛋白WDR5结合,使WDR5/MLL复合体到达HOXA基因,促使该处H3K4me3的发生,进而启动基因的活化^[24]。lncRNA HOTAIR作为一个脚手架,其5'功能域可与多梳蛋白抑制复合体PRC2(Polycomb repressive complex 2)结合,3'结构域可与LSD1/CoREST/REST复合体结合,随着这两种酶类作用于靶基因区域,从而分别促进H3K27me3的形成以及H3K4me3的去甲基化,导致靶基因(如HOXD)的沉默^[25]。

多梳家族蛋白是一类进化保守、结合并修饰染色质的重要表观调控因子,主要包括PRC2与PRC1

(Polycomb repressive complex 1) 两类复合体。与效应元件结合后, PRC2 主要催化 H3K27me3 的形成, PRC1 则促使组蛋白 H2A 第 119 位赖氨酸发生泛素化。这些组蛋白的共价修饰会阻碍染色质重塑复合体或转录因子在该位点的结合, 并造成染色质的凝集^[26,27]。由于 PcG 之间的相互作用, 可以使其靶基因所在染色质区域发生构象改变, 进而引起靶基因之间的相互作用^[28], 调控基因的表达。

先锋转录因子(Pioneer factors)是指在染色质解聚过程中发挥重要作用的分子。通常在不影响核小体结构的前提下与组蛋白 H1 发生作用, 引起核小体结构松散, 进而利于转录因子的结合。叉头蛋白家族(Forkhead family)是典型的先锋转录因子。该蛋白家族成员具有一个与组蛋白 H1 结构类似的翼状螺旋结构域(Winged helix domain), 在异染色质区, 它们可以与 H1 竞争结合, 从而影响局部染色质的结构状态。此外, FoxA1 与 FoxO1 可与组蛋白 H3 和 H4 相互作用, 扰乱它们在核小体内部的互作关系^[5,29]。先锋转录因子的这些功能为后续的基因激活奠定了基础。

2 染色质互作与基因表达调控

染色质的相互作用包括染色质内部和染色质之间的作用(图 3 A), 这些相互作用可以改变局部染色质构象, 影响相应转录因子等蛋白复合体与转录调控元件的结合状态, 进而促进或抑制基因的转录。

2.1 染色体内部的相互作用

在对 β 珠蛋白基因簇的研究中发现: 珠蛋白基因的表达受到远程调控元件与启动子的相互作用以及染色质构象动态变化的影响。 β 珠蛋白基因上游的 LCR 是研究染色质结构调控基因表达的经典模型^[4]。

目前较公认的 LCR 调控基因表达的模型是成环模型(Looping), LCR 内的 DNase I 超敏感位点首先富集转录因子, 然后与下游受调控基因形成环状的活性染色体中心结构(Active chromosome hub, ACH), 并将富集的转录因子运送到相应的启动子部位, 促进靶基因的转录^[27]。研究表明, 调节染色质柔韧性的组蛋白乙酰化及其他共价修饰是决定染色质环形成的主要因素。组蛋白修饰可调控染色质优先成环位点的分布, 而这种成环作用决定了远程增强子与其靶基因相互作用的可能性和强度。在不同的发育阶段, 组蛋白乙酰化等修饰将引起 LCR 与珠蛋白基因之间能优先成环的位点发生改变, 结果导致在同一染色体上成簇排列的血红蛋白家族成员依次表达和关闭(Globin switching)^[30]。

2.2 染色体之间的相互作用

Duan 等^[31]利用 4C(Chromosome conformation capture-on-chip)等技术测定了有丝分裂间期酵母染色体内和染色体之间的相互作用, 认为酵母染色体呈 Rab1 构型, 即染色体臂从与纺锤体邻近的着丝粒一直延伸向核膜附近的端粒。

染色体内部的互作常发生在染色体上大片段之间, 如位于酵母 III 号染色体上 30~90 kb 与 105~185 kb 区域。染色体间的互作则多出现在小染色体或小染色体与大染色体之间, 如酵母染色体 III(约 261~313 kb)和 VI(222~265 kb)的端粒处, 以及染色体 I(约 230 kb)与较大的染色体 XIV 510~780 kb 之间的染色体区域等。这些发生互作的长度相似的区域可呈现出“拉链”结构, 使不同的 DNA 片段彼此靠近^[31]。这种结构可能利于调控元件与靶基因的结合与作用, 也可能会促进两调控元件的作用进而介导一定的染

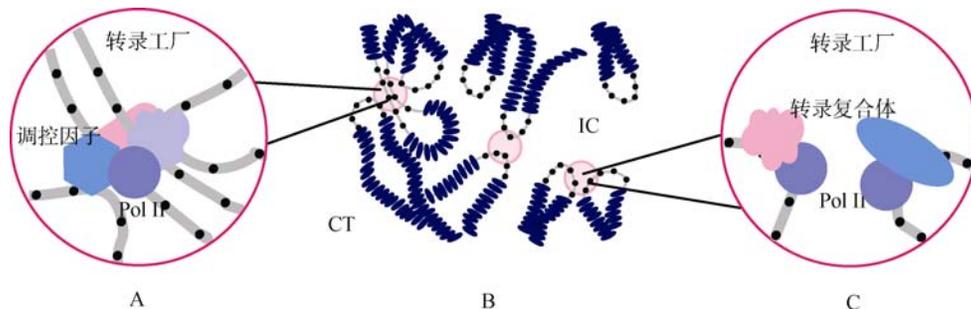


图 3 基因表达的共调控与转录工厂^[32]

A: 转录调节子对基因表达的顺式及反式调控; B: 基因的核内定位及其表达调控; C: 具有相同转录模式的基因共用转录工厂。

色质环结构, 从而促进相应基因的转录。

染色体的互作及其构象的形成具有一定的基因特异性, 同时也受其在核内位置的影响。对酵母中 274 个广泛分布在基因组中的 tRNA 编码基因分析发现, 核仁中有很多 tRNA 基因簇, 且 tRNA 基因簇区域间存在广泛的相互作用。此外, 易于相互作用的较小的染色体常位于染色体密集的地方, 而不常发生相互作用的染色体则孤立于染色体稀疏的位置^[31]。因此, 基因在染色体上的分布、染色体互作及其核内构象是密切相关的, 功能相关的基因常发生相互作用, 且其所在的染色体在核内的位置趋于靠近。

3 染色质构象调控基因表达的模型

局部染色质形成环或桥等构象在基因表达调控中发挥着重要作用^[33], 从转录工厂, 到染色质区域构象都是适应基因转录调控的结果。同时, 在不同的发育阶段, 染色质会折叠形成不同的构象, 以调控相应基因的转录。

3.1 染色体领域与转录工厂

真核细胞有丝分裂间期的染色体并非随机分布于细胞核内, 不同的染色体具有各自的分布区域, 称为染色体领域(Chromosome territory, CT), 是核结构的一个单位。CT-IC(Chromosome territories-interchromatin compartment)模型(图 4)认为染色体领域和染色质间区共同组成细胞的核结构。长期表达及需要快速开或关的基因位于染色体领域的表面或深入到染色质间区内的染色质环上; 而长期沉默的基因与基因荒漠区则分布在染色体领域的内部^[34]。

染色质间区内可富集大量 RNA 聚合酶 II (Pol II), Pol II 与转录因子等形成“转录工厂”^[3]。基因转录

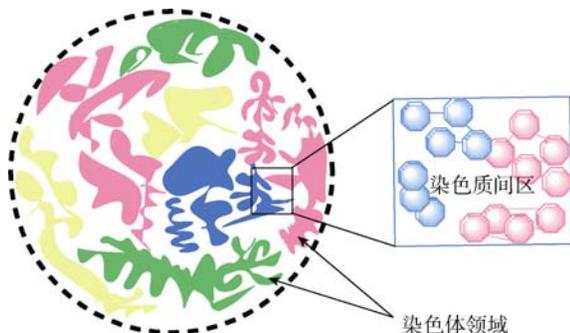


图 4 染色体领域模型^[34]

该图示意了染色体在核内分布的 CT-IC 模型。

并不招募 Pol II 到其所在的区域, 而是进入转录工厂得以转录。染色质环在基因转录激活中发挥着重要作用, 基因随染色质环伸出后可与更多的染色质及调控因子发生相互作用, 进而促进基因的转录(图 3 B)。染色质环的形成是基因向转录工厂迁移所必需的。例如 Ldb1 可以使 LCR 与 β 珠蛋白基因形成染色质环结构, 同时 Ldb1 也是 β 珠蛋白基因位点向转录工厂迁移所需的^[27]。另外, 在人类 6 号染色体上携带的一个组织相容性复合物-II 类基因的表达就依赖于 6 号染色体向染色质间区伸出的环状结构^[35]。

在细胞核内, 多个基因可以共用一个转录工厂^[32](图 3 C), 这些基因之间往往具有相同转录机制或存在相互调控的关系。如: *KLF1* 及其调控基因 (*AHSP*、*KCNN4* 等) 共用转录工厂, 敲除 *KLF1* 后, *AHSP*、*KCNN4* 等基因的转录活性降低。这表明, 相互调控的活性基因及它们的调控因子之间相互作用, 共同促进彼此的高效表达^[36]。

3.2 染色体区域模型

高等真核生物细胞核内的染色体在分裂间期折叠并压缩成不同的长度, 形成一定的整体结构。有研究者提出染色质区域平衡球体(Equilibrium globule)模型解释该现象, 认为功能不相关的染色体自我缠绕随机聚集在一起, 形成一种平衡复合物构象, 该种构象压缩紧密, 不易打开^[37]。另有研究者提出分形球体(Fractal globule)模型, 认为具有相互作用的染色体聚合物折叠形成一系列串珠状结构, 这些串珠结构作为单体继续折叠, 最后形成一个分形球体^[38]。

Dekker 等^[39]利用 Hi-C 及 3D-FISH(Three dimensional-FISH)等技术构建并分析了人类基因组的空间结构图谱, 将人类染色体的空间构象分成 A 和 B 两种类型, 染色体之间或染色体内部的相互作用通常发生在同一类型构象的内部。A 类构象主要分布着处于转录活性状态的基因, 其染色质结构更趋于开放, 易于转录因子的结合, 具有较高的转录活性; B 类构象则主要包含处于转录抑制状态的基因, 染色质结构致密, 转录活性相对较低。如人的第 14 号染色体上线性相连的 4 个区域 L1、L2、L3 和 L4, 其中 L1 与 L3 属于 A 类, L2 与 L4 为 B 类。尽管 L2 在 L1 和 L3

之间, L3 在 L2 与 L4 之间, 3D-FISH 结果却显示 L3 更接近于 L1, L2 更靠近 L4。另外, 在 22 号染色体上也发现的与 14 号染色体相类似的现象^[39]。这些证据表明: 分形球体构型能更好的解释基因在核内的分布与表达调控的关系, 为进一步阐明染色质结构与生物学功能之间的联系提供了理论依据。

3.3 染色质构象变化的时空特异性

研究发现, 鼠的多潜能细胞中, 整个核内的染色质排列比较松散, 仅有少数聚集缠绕在一起; 当细胞分化后, 染色质的结构随之发生变化, 大部分染色质聚集形成一种紧密压缩的构象。同时, 细胞特异性基因的表达也会促进细胞特异性染色质构象的形成^[40]。因此, 在生物体不同发育时期, 以及不同的细胞类型中, 染色质的三维空间结构是动态变化的。

对β珠蛋白基因 LCR 内的 HSs 研究发现, 缺失 HS3 核心序列珠蛋白的表达水平明显下降; 而缺失 HS3 整个区域, 珠蛋白的表达水平反而仅仅降低 20%~30%。这一现象表明整个β珠蛋白家族所在基因区域与 LCR 形成一种特异的染色质三级结构, 其对基因的表达起着重要的调控作用^[41,42]。利用微球菌核酸酶 (MNase) 敏感性实验和染色质构象捕获 (Chromosome conformation capture, 3C) 技术表明, 在红细胞发育早期, 珠蛋白 LCR 染色质的一级结构和二级结构比发育晚期的染色质结构更加疏松, 而三级结构更加紧密, 由此说明在胚胎发育早期基因转录受染色质三级结构变化的影响比发育晚期小^[42]。以上结论表明, 染色质空间构象在基因表达过程中发挥着重要作用, 且不同发育时期的染色质构象会发生变化以适应不同基因的表达状态。

CTCF 与黏连蛋白的结合位点通过染色质成环机制调控基因的表达。利用 3C 技术研究 CTCF (CCCTC-binding factor)/黏连蛋白 (Cohesin) 位点相互作用频率的实验表明, 尽管 CTCF 在 K562 和 293T 细胞中占据相同的位点, 但 K562 细胞中这些位点间长距离相互作用的频率明显高于 293T 细胞, 这就表明 CTCF 与黏连蛋白位点的长距离相互作用具有高度的细胞特异性^[43]。

在包皮细胞 HOXA 基因组区域染色质结构的研究中, 利用染色质构象捕获技术检测到大量的染色质相互作用, 主要集中在上游具有转录活性的 HOXA

基因家族成员之间, 该处染色质呈一种环状构象^[24]。在下游失活的 HOXA 基因之间则未检测到相互作用, 其染色质几乎呈线性构象。同样的方法研究肺细胞发现, 染色质的环状构象主要在下流活化的 HOXA 基因之间形成, 上游处于沉默状态的 HOXA 基因簇染色质呈线性^[24]。通过该研究可以得出, 染色质环状构象的形成与基因活化有一定的相关性。

4 结语

在组蛋白翻译后修饰、核小体定位、染色质开放以及染色体领域等表观遗传学因素的综合作用之下, 染色质的三维空间结构的动态变化与平衡在调控真核基因表达的过程中发挥了至关重要的作用。这一作用非常复杂, 目前尚无法阐明其精细的分子机制, 因此需要开展进一步的探索性研究。随着相关研究技术的不断发展、以及全基因组表观遗传学数据的逐渐丰富与深入挖掘, 染色质结构变化与真核基因表达之间的内在联系及其确切机制必将会被全面揭示, 同时也将会进一步促进真核基因转录调控的基础理论与应用研究。

参考文献 (References):

- [1] Strahl BD, Allis CD. The language of covalent histone modifications. *Nature*, 2000, 403(6765): 41–45. DOI
- [2] Claussen U. Chromosomics. *Cytogenet Genome Res*, 2005, 111(2): 101–106. DOI
- [3] Higgs DR, Vernimmen D, Hughes J, Gibbons R. Using genomics to study how chromatin influences gene expression. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2007, 8: 299–325. DOI
- [4] Li QL, Peterson KR, Fang XD, Stamatoyannopoulos G. Locus control regions. *Blood*, 2002, 100(9): 3077–3086. DOI
- [5] Cockerill PN. Structure and function of active chromatin and DNase I hypersensitive sites. *FEBS J*, 2011, 278(13): 2182–2210. DOI
- [6] Wang L, Di LJ, Lv X, Zheng W, Xue Z, Guo ZC, Liu DP, Liang CC. Inter-mar association contributes to transcriptionally active looping events in human β-globin gene cluster. *PLoS One*, 2009, 4(2): e4629. DOI
- [7] Liu JW, Tabe LM. The influences of two plant nuclear matrix attachment regions (mars) on gene expression in transgenic plants. *Plant Cell Physiol*, 1998, 39(1): 115–123. DOI
- [8] Arya G, Maitra A, Grigoryev SA. A structural perspective

- on the where, how, why, and what of nucleosome positioning. *J Biomol Struct Dyn*, 2010, 27(6): 803–820. [DOI](#)
- [9] Jiang CZ, Pugh BF. Nucleosome positioning and gene regulation: Advances through genomics. *Nat Rev Genet*, 2009, 10(3): 161–172. [DOI](#)
- [10] Lomvardas S, Thanos D. Modifying gene expression programs by altering core promoter chromatin architecture. *Cell*, 2002, 110(2): 261–271. [DOI](#)
- [11] Zhao XY, Pendergrast PS, Hernandez N. A positioned nucleosome on the human U6 promoter allows recruitment of SNAPc by the Oct-1 POU domain. *Mol Cell*, 2001, 7(3): 539–549. [DOI](#)
- [12] Boyes J, Omichinski J, Clark D, Pikaart M, Felsenfeld G. Perturbation of nucleosome structure by the erythroid transcription factor GATA-1. *J Mol Biol*, 1998, 279(3): 529–544. [DOI](#)
- [13] Ng KW, Ridgway P, Cohen DR, Tremethick DJ. The binding of a fos/jun heterodimer can completely disrupt the structure of a nucleosome. *EMBO J*, 1997, 16(8): 2072–2085. [DOI](#)
- [14] Li B, Carey M, Workman JL. The role of chromatin during transcription. *Cell*, 2007, 128(4): 707–719. [DOI](#)
- [15] Barth TK, Imhof A. Fast signals and slow marks: The dynamics of histone modifications. *Trends Biochem Sci*, 2010, 35(11): 618–626. [DOI](#)
- [16] Guenther MG, Levine SS, Boyer LA, Jaenisch R, Young RA. A chromatin landmark and transcription initiation at most promoters in human cells. *Cell*, 2007, 130(1): 77–88. [DOI](#)
- [17] Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. *Cell*, 2007, 128(4): 693–705. [DOI](#)
- [18] Bannister AJ, Kouzarides T. Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Res*, 2011, 21(3): 381–395. [DOI](#)
- [19] Kiefer CM, Hou C, Little JA, Dean A. Epigenetics of beta-globin gene regulation. *Mutat Res*, 2008, 647(1–2): 68–76. [DOI](#)
- [20] Choy JS, Wei SJ, Lee JY, Tan S, Chu S, Lee TH. DNA methylation increases nucleosome compaction and rigidity. *J Am Chem Soc*, 2010, 132(6): 1782–1783. [DOI](#)
- [21] Ørom UA, Derrien T, Beringer M, Gumireddy K, Gardini A, Bussotti G, Lai F, Zytnicki M, Notredame C, Huang QH, Guigo R, Shiekhattar R. Long noncoding rnas with enhancer-like function in human cells. *Cell*, 2010, 143(1): 46–58. [DOI](#)
- [22] Qureshi IA, Mehler MF. Non-coding rna networks underlying cognitive disorders across the lifespan. *Trends Mol Med*, 2011, 17(6): 337–346. [DOI](#)
- [23] Khalil AM, Guttman M, Huarte M, Garber M, Raj A, Morales DR, Thomas K, Presser A, Bernstein BE, van Oudenaarden A, Regev A, Lander ES, Rinn JL. Many human large intergenic noncoding rnas associate with chromatin-modifying complexes and affect gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(28): 11667–11672. [DOI](#)
- [24] Wang KC, Yang YW, Liu B, Sanyal A, Corces-Zimmerman R, Chen Y, Lajoie BR, Protacio A, Flynn RA, Gupta RA, Wysocka J, Lei M, Dekker J, Helms JA, Chang HY. A long noncoding rna maintains active chromatin to coordinate homeotic gene expression. *Nature*, 2011, 472(7341): 120–124. [DOI](#)
- [25] Tsai MC, Manor O, Wan Y, Mosammaparast N, Wang JK, Lan F, Shi Y, Segal E, Chang HY. Long noncoding rna as modular scaffold of histone modification complexes. *Science*, 2010, 329(5992): 689–693. [DOI](#)
- [26] Kohler C, Aichinger E. Antagonizing polycomb group-mediated gene repression by chromatin remodelers. *Epigenetics*, 2010, 5(1): 20–23. [DOI](#)
- [27] Dean A. In the loop: Long range chromatin interactions and gene regulation. *Brief Funct Genomics*, 2011, 10(1): 3–10. [DOI](#)
- [28] Tollhuis B, Blom M, Kerkhoven RM, Pagie L, Teunissen H, Nieuwland M, Simonis M, de Laat W, van Lohuizen M, van Steensel B. Interactions among polycomb domains are guided by chromosome architecture. *PLoS Genet*, 2011, 7(3): e1001343. [DOI](#)
- [29] Hatta M, Cirillo LA. Chromatin opening and stable perturbation of core histone: DNA contacts by foxo1. *J Biol Chem*, 2007, 282(49): 35583–35593. [DOI](#)
- [30] Li QL, Barkess G, Qian H. Chromatin looping and the probability of transcription. *Trends Genet*, 2006, 22(4): 197–202. [DOI](#)
- [31] Duan ZJ, Andronescu M, Schutz K, McIlwain S, Kim YJ, Lee C, Shendure J, Fields S, Blau CA, Noble WS. A three-dimensional model of the yeast genome. *Nature*, 2010, 465(7296): 363–367. [DOI](#)
- [32] Fraser P, Bickmore W. Nuclear organization of the genome and the potential for gene regulation. *Nature*, 2007, 447(7143): 413–417. [DOI](#)
- [33] Göndör A, Ohlsson R. Chromosome crosstalk in three dimensions. *Nature*, 2009, 461(7261): 212–217. [DOI](#)
- [34] Cremer T, Cremer C. Chromosome territories, nuclear architecture and gene regulation in mammalian cells. *Nat Rev Genet*, 2001, 2(4): 292–301. [DOI](#)
- [35] Lee HY, Johnson KD, Boyer ME, Bresnick EH. Relocalizing genetic loci into specific subnuclear neighborhoods. *J Biol Chem*, 2011, 286(21): 18834–18844. [DOI](#)
- [36] Schoenfelder S, Sexton T, Chakalova L, Cope NF, Horton A, Andrews S, Kurukuti S, Mitchell JA, Umlauf D,

- Dimitrova DS, Eskiw CH, Luo YQ, Wei CL, Ruan YJ, Bieker JJ, Fraser P. Preferential associations between co-regulated genes reveal a transcriptional interactome in erythroid cells. *Nat Genet*, 2010, 42(1): 53–61. [DOI](#)
- [37] Mateos-Langerak J, Bohn M, de Leeuw W, Giromus O, Manders EMM, Verschure PJ, Indemans MHG, Gierman HJ, Heermann DW, van Driel R, Goetze S. Spatially confined folding of chromatin in the interphase nucleus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(10): 3812–3817. [DOI](#)
- [38] Grosberg A, Rabin Y, Havlin S, Neer A. Crumpled globule model of the three-dimensional structure of DNA. *Europhys Lett*, 1993, 23(5): 373–378. [DOI](#)
- [39] Lieberman-Aiden E, van Berkum NL, Williams L, Imakaev M, Ragoczy T, Telling A, Amit I, Lajoie BR, Sabo PJ, Dorschner MO, Sandstrom R, Bernstein B, Bender MA, Groudine M, Gnirke A, Stamatoyannopoulos J, Mirny LA, Lander ES, Dekker J. Comprehensive mapping of long-range interactions reveals folding principles of the human genome. *Science*, 2009, 326(5950): 289–293. [DOI](#)
- [40] Geyer PK, Vitalini MW, Wallrath LL. Nuclear organization: Taking a position on gene expression. *Curr Opin Cell Biol*, 2011, 23(3): 354–359. [DOI](#)
- [41] Fang XD, Xiang P, Yin WX, Stamatoyannopoulos G, Li QL. Cooperativeness of the higher chromatin structure of the β -globin locus revealed by the deletion mutations of DNase I hypersensitive site 3 of the LCR. *J Mol Biol*, 2007, 365(1): 31–37. [DOI](#)
- [42] Fang XD, Yin WX, Xiang P, Han HM, Stamatoyannopoulos G, Li QL. The higher structure of chromatin in the lcr of the β -globin locus changes during development. *J Mol Biol*, 2009, 394(2): 197–208. [DOI](#)
- [43] Hou CH, Dale R, Dean A. Cell type specificity of chromatin organization mediated by ctfc and cohesin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(8): 3651–3656. [DOI](#)

• 综合信息 •

中科院遗传发育所和中国遗传学会联合召开 2011 年期刊工作会议

为了全面总结 2011 年期刊工作进展, 深入分析办刊工作中遇到的问题, 进一步提高刊物质量和影响力, 中国科学院遗传发育所和中国遗传学会于 2011 年 12 月 3 日在北京联合召开了 2011 年期刊工作会议。来自中国科学院规划战略局、中国科学院出版委、国家自然科学基金委员会计划局的领导, 中国科学院遗传发育所和中国遗传学会的领导, 在京的《遗传学报》(JGG)与《遗传》主编、副主编、编委, 科学出版社期刊中心以及兄弟刊物的领导和编辑人员等近 40 人参加了会议。会议由中国科学院遗传发育所副所长、《遗传》执行主编张永清研究员主持。

首先, 编辑室主任李绍武编审作了“2011 年《遗传》工作总结与未来展望”的报告, 全面总结了《遗传》杂志 2011 年的办刊工作, 并提出了未来的工作计划和发展策略。2010 年度, 《遗传》影响因子上升至 0.890, 在生物学类核心期刊中的排名由 2009 年度的第 13 位提升至第 9 位, 总被引频次由 1667 提高到 1765, 学科排名由第 12 位上升到第 10 位, 并被评为“2011 年度中国精品科技期刊”。与会领导和专家充分肯定了《遗传》杂志所取得的成绩, 提出在保证期刊学术水平的同时, 还应肩负起培养青年遗传学家、普及遗传学知识、服务社会、服务读者的责任。大家还就栏目设置、文章选题、出版周期等方面提出了宝贵的意见和建议。

随后, 张颖编审作了“2011 年 JGG 工作汇报”, 就刊物基本情况、2011 年开展的工作、取得的进步和未来发展等方面进行了介绍。最近几年, JGG 的编辑队伍建设成效显著, 目前编辑部已拥有 3 名博士、1 名硕士, 1 人获得中国科学院期刊出版领域引进优秀人才择优支持, 稿源国际化水平及稿件质量明显提高, 出版周期逐年缩短, 国际影响力快速增长, 2010 年度 JCR 影响因子已上升到 1.494。与会领导和专家围绕 JGG 的发展目标、专刊组织、国际影响力等方面展开了热烈讨论。2012 年, JGG 将就遗传学与基因组学的热点问题组织一系列高水平的文章, 着重从学术质量这个核心竞争力入手, 朝着具有较高国际影响力的国际知名专业期刊迈进。

中国科学院规划战略局、院出版委和国家自然科学基金委计划局的领导在讲话中传达了中国共产党十七届六中全会精神, 要深化文化体制改革, 推动社会主义文化大发展大繁荣, 介绍了当前国家在科技期刊出版方面的政策, 感谢遗传发育所领导班子对办刊工作的重视与支持, 充分肯定了《遗传学报》和《遗传》所取得的成绩, 同时对两刊的进一步发展提出了殷切期望。

最后, 中国科学院遗传发育所所长、中国遗传学会副理事长兼秘书长、《遗传学报》和《遗传》编委会主编薛勇彪研究员做了会议总结: 两刊定位不同, 发展策略各有侧重。《遗传》杂志作为传播遗传学知识的渠道和平台, 要力争做到栏目多样、知识丰富、读者面广, 面向国家战略需求和公众科技信息需求, 传播与普及遗传学知识, 打造精品科技期刊; JGG 要狠抓文章学术质量, 能够反映出遗传学研究的国际水平与地位, 打造具有国际影响力的高水平专业期刊。办刊工作要遵循职业化、程序化、公益化的原则, 实现编辑队伍的职业化与专业化, 使期刊更好地为社会服务, 为专家

学者和广大读者服务,追求良好的社会效益。

《遗传学报》和《遗传》编辑部全体同志参加了会议,认真听取大家的发言,进一步明确了下一步的工作重点,力争 2012 年的期刊工作有一个良好的开局。