



北京市高等教育精品教材立项项目

染色质与表观遗传调控

Chromatin and Epigenetic Regulation

沈翊珩 主编



高等教育出版社
Higher Education Press

北京市高等教育精品教材立项项目

染色质与表观遗传调控

Chromatin and Epigenetic Regulation

主 编 沈翊珩

副主编 吴宁华 张 业 朱卫国

参编人员

张 怡 杨 珺 周 文 蔡从利

沈金花 吴 萌 盛德乔 潘文东



高等教育出版社

图书在版编目(CIP)数据

染色质与表观遗传调控/沈翊珩主编. —北京: 高等教育出版社, 2006. 1

ISBN 7-04-018637-3

I. 染… II. 沈… III. 分子遗传学-研究
IV. Q74

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 154134 号

策划编辑 安 琪 责任编辑 安 琪 封面设计 于文燕
责任绘图 朱 静 责任印制 孔 源

出版发行	高等教育出版社	购书热线	010-58581118
社 址	北京市西城区德外大街 4 号	免费咨询	800-810-0598
邮政编码	100011	网 址	http://www.hep.edu.cn
总 机	010-58581000		http://www.hep.com.cn
经 销	蓝色畅想图书发行有限公司	网上订购	http://www.landaco.com
印 刷	北京明月印务有限责任公司		http://www.landaco.com.cn
		畅想教育	http://www.widedu.com
开 本	787×960 1/16	版 次	2006 年 1 月第 1 版
印 张	15	印 次	2006 年 1 月第 1 次印刷
字 数	270 000	定 价	32.50 元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换。

版权所有 侵权必究

物料号 18637-00

序

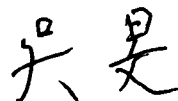
生命科学界认为现今的生命科学研究已进入“后基因组时代”。在这个历史阶段,科学家的主要任务是阐明人类基因组及其所包含的基因的生物功能和功能表现的分子调控机制。毫无疑问,搞清基因表达调控机制是阐明基因功能及其变化规律的关键所在。根据目前所知,染色质是真核细胞中基因组 DNA 表观遗传调控的中心环节之一。简而言之,所谓真核基因的表观遗传调控,是指染色质中 DNA 的一级结构不改变,但经过修饰和高级结构的重塑等生物学过程而发生的对基因表达的调控作用。染色质的修饰包括组蛋白的乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化和 SUMO 化等和主要为甲基化的 DNA 修饰等。上述修饰和重塑过程不仅需要一定的条件,而且形成相互的协同作用,这些作用和过程贯穿基因表达调控的全过程。由此可见,基因表达调控的分子过程是十分复杂和有序的,一旦发生偏差,则可能导致基因表达失常,进而产生表型异常和生理功能的改变。因此,研究染色质与表观遗传调控对于深入生命现象的本质,解释细胞行为和疾病发生机制,具有重要的理论意义,对于疾病的诊断、治疗和预防具有潜在的实际指导价值。有鉴于此,在国际上,该领域的研究工作蓬勃发展,成为生命科学中令人瞩目的前沿领域。

为了顺应科学发展的潮流,在中国协和医科大学十余年来坚持开设“真核基因表达调控”的研究生课程,系统地讲授基因表达调控的基本知识、研究方法和最新研究进展,并于 1997 年修订出版了《真核基因表达调控》(沈翊珩、方福德主编,高等教育出版社出版)一书,取得了显著的效果和广泛的社会反响。染色质与表观遗传调控作为该课程的重要组成部分,一直受到高度重视。近年来,有关染色质结构功能和表观遗传调控的研究进展迅速,面貌日新月异,成果累累。为了更好地把这些研究成果介绍给读者,沈翊珩教授择其精华,编纂成书,冠其名为“染色质与表观遗传调控”,仍由高等教育出版社出版发行,成为《真核基因表达调控》的姊妹篇,可喜可贺!该书的出版将大大丰富真核基因表达调控的内容,进一步开阔研究者和读者的视界,为提高我国生命科学领域研究生的教学水平做出贡献,不愧为精品教材。

染色质与表观遗传调控是一个研究进展十分迅速的领域,新知识、新概念、新技术方法层出不穷。面对这个科学领域,不用说一般读者,即便是专业工作者,也需要与时俱进,不断学习,更新知识。希望该书不断充实、提高,更好地适应科学发

展的步伐和教学的需要。

《染色质与表观遗传调控》一书凝聚着国内科学家在学科前沿拼搏的心血,它的出版发行,实为读者之幸事。我愿意将它推荐给大家。



中国科学院院士

2005年10月8日

前 言

细胞核内的染色质结构是真核基因表达第一层次调控的靶点,相关研究是后基因组时代分子生物学学科前沿的热点领域之一。真核细胞中染色质的修饰、干扰、凝聚和重塑等过程就成为真核基因表达的前提和调控的基础。也就是说,真核基因的表达首先需要基因所处的染色质环境的活化或去阻遏,以利染色质 DNA 暴露、与特异转录因子结合并启动转录。与表观遗传学(epigenetics)所涉及的遗传表型不取决于经典遗传物质 DNA 序列改变相比较,由染色质高级结构的改变所决定的基因调控过程在无需改变基因组 DNA 序列上是相同的;此外,在个体发育、细胞分化等过程中表现为稳定的、可遗传的因素,又是产生表观遗传表型特征的重要基础,相关研究在国际上被命名为“epigenetic regulation”。

为适应近年来国际上对表观遗传学的广泛重视以及真核基因表达调控研究日新月异的发展,深感有必要在深层次上重新学习和认识基因组 DNA 以外的、以染色质为中心的真核基因表达的调控机制。为此,中国协和医科大学和北京大学医学部有关教授组织编写了相关内容,编辑成书,奉献给高等院校师生和科技界的广大读者。

有关本书的命名,我们首先借鉴了科学界熟悉的,来自“表观遗传学”中“表观遗传”的译法,将 epigenetic regulation 译为“表观遗传调控”。表观遗传调控在本书中泛指与基因组中特定基因转录活性相关的局部(或广范围)的染色质高级结构的双向变化,既包含了从常染色质到核小体的修饰、解体的染色质活化过程,也涉及从基因组 DNA 与组蛋白的重新装配,到不同凝聚程度的异染色质结构的过程。同时,这种调控虽不涉及 DNA 序列的改变,却包含了多种染色质相关复合物、转录因子或其他核内蛋白质以及 RNA 作为主体的反式调控机制等复杂过程;此外,为区别于在体外或原核生物基因在非染色质环境中的调控作用,本书又以“染色质”一词来限定基因转录反式调控的广泛性,并以“染色质与表观遗传调控”命名。

本书重点从分子水平对真核细胞表观遗传调控的最新进展进行了较全面而又概括的介绍。全书共分 5 章:第一章以染色质的结构与功能为中心综述了其作为表观遗传调控靶点的依据和意义;第二章至第五章分别从核小体核心组蛋白乙酰化、甲基化等多种修饰及其相互关系,依赖于 ATP 的染色质重塑复合物参与的去阻遏等染色质重塑过程,基因组 DNA 甲基化修饰和小 RNA 介导的染色质凝聚等

四个方面,及其在真核基因表观遗传调控中的机制和最新进展,以图文并茂的方式较全面地作了介绍。此外,本书还专门安排了辅助阅读资料,介绍相关的研究技术和方法,便于读者能较便捷地了解支持相关研究的技术基础,并为开展有关研究提供了信息,有一定的实用价值。对于读者特别是初学者进一步巩固和扩大相关知识可能会有所助益。

表观遗传调控是一个十分活跃的前沿研究领域,进展迅速,新的研究成果层出不穷,有些现在看起来合理和被接受的观点和结论,随着时间的迁移有可能被新的证据所补充、修正或推翻,这种现象正说明了科学发展就是一个不断修正、不断前进的过程。此外,参加本书编写的各位作者,无论所负责任轻重,都全身心投入,从而使本书基本上达到了预期的要求。我向这些同仁表示衷心的敬意和谢忱!此外,主编和每一位编写人员,都工作在繁忙的第一线科研和教学岗位上,不仅写作的时间很难得到保证,同时每位作者所从事的研究工作领域也很不相同,对本书所涉及的有关领域的理论或研究进展的理解也不尽相同,编写中不妥之处在所难免,深望读者谅解和指正,以便修订时更正。

本书被中国协和医科大学推荐为“北京市高等教育精品教材立项项目”,并获得北京市教育委员会的批准;又得到高等教育出版社所给予的真诚无私的帮助,使本书能在较短时间内作为上述立项项目顺利出版。同时,本书在编写过程中还得到我国著名细胞生物学和医学遗传学家、中国科学院吴旻院士的热情关怀,在百忙中为本书作序,在此一并致以最诚挚的感谢。

中国协和医科大学基础医学院
中国医学科学院基础医学研究所

沈翊珩

2005年10月8日

郑重声明

高等教育出版社依法对本书享有专有出版权。任何未经许可的复制、销售行为均违反《中华人民共和国著作权法》，其行为人将承担相应的民事责任和行政责任，构成犯罪的，将被依法追究刑事责任。为了维护市场秩序，保护读者的合法权益，避免读者误用盗版书造成不良后果，我社将配合行政执法部门和司法机关对违法犯罪的单位和个人给予严厉打击。社会各界人士如发现上述侵权行为，希望及时举报，本社将奖励举报有功人员。

反盗版举报电话：(010) 58581897/58581896/58581879

传 真：(010) 82086060

E - mail: dd@hep. com. cn

通信地址：北京市西城区德外大街4号

高等教育出版社打击盗版办公室

邮 编：100011

购书请拨打电话：(010) 58581118

目 录

第一章 染色质的结构与功能	(1)
第一节 染色质的基本结构	(2)
一、染色质的基本单位——核小体	(2)
二、核小体的装配与相位	(5)
三、染色质高级结构	(10)
第二节 染色质结构域及其相关元件	(12)
一、染色质的结构域效应	(13)
二、染色质元件及其结合蛋白	(16)
第三节 染色质的修饰与结构重塑	(22)
一、染色质的修饰及其意义	(22)
二、染色质高级结构的分类和修饰特征	(24)
第四节 染色质与表观遗传调控网络	(28)
结束语	(31)
参考文献	(32)
第二章 核心组蛋白的修饰	(35)
第一节 组蛋白密码	(35)
一、组蛋白修饰与基因转录调控	(36)
二、组蛋白修饰的生理与病理意义	(39)
第二节 组蛋白乙酰化修饰	(42)
一、组蛋白乙酰基转移酶	(42)
二、天然核小体乙酰化复合物	(47)
三、组蛋白乙酰基转移酶和 FAT	(48)
四、组蛋白去乙酰基酶	(49)
第三节 组蛋白甲基化修饰	(54)
一、组蛋白赖氨酸甲基化	(54)
二、组蛋白精氨酸甲基化	(58)
三、组蛋白去甲基化	(59)
第四节 组蛋白磷酸化	(61)
一、组蛋白 H3 磷酸化	(61)
二、组蛋白 H2B 磷酸化	(64)
三、组蛋白 H2A 和组蛋白 H4 的磷酸化	(64)

第五节 组蛋白其他类型修饰	(65)
一、组蛋白泛素化修饰	(65)
二、组蛋白 SUMO 化修饰	(67)
三、组蛋白生物素化修饰	(69)
第六节 组蛋白修饰的网络	(70)
一、组蛋白修饰的顺式相互作用	(70)
二、组蛋白修饰的反式相互作用	(71)
三、组蛋白甲基化与 DNA 甲基化之间的相互作用	(72)
结束语	(73)
参考文献	(74)
第三章 依赖于 ATP 的染色质重塑复合物	(76)
第一节 概述	(76)
一、染色质重塑复合物的组成	(77)
二、染色质重塑复合物的作用机制	(79)
三、染色质重塑复合物对基因转录的激活作用	(83)
四、染色质重塑复合物参与抑制基因的转录	(85)
第二节 SWI/SNF 复合物家族	(87)
一、SWI/SNF 复合物家族的组成	(87)
二、SWI/SNF 复合物的结构域及功能	(89)
三、不同的 SWI/SNF 复合物提供特定的功能	(94)
第三节 ISWI 复合物家族	(101)
一、ISWI 复合物的功能	(101)
二、种类繁多的 ISWI 复合物	(104)
第四节 Mi-2 复合物家族	(104)
一、Mi-2 的功能特异性	(105)
二、MBD2、MBD3 与 DNA 甲基化	(105)
三、MTA 蛋白家族与 Mi-2/NuRD 的功能特异性	(106)
第五节 Ino80 和 SWR1 染色质重塑复合物	(107)
一、Ino80 和 SWR1 重塑复合物的亚基组成	(107)
二、参与组蛋白的交换	(107)
三、参与 DNA 损伤断裂修复	(108)
第六节 ATP 依赖的染色质重塑复合物与其他染色质重塑机制的联系	(111)
一、重塑机制协同激活转录	(112)
二、重塑机制协同抑制转录	(114)
结束语	(115)
参考文献	(116)

第四章 真核基因组 DNA 的甲基化修饰	(117)
第一节 甲基化的基本概念	(117)
一、原核生物甲基化现象	(117)
二、真核生物胞嘧啶甲基化	(118)
第二节 DNA 甲基化对真核基因表达调控的作用	(122)
一、DNMT 家族介导转录抑制活性	(122)
二、MBD 家族介导的转录阻遏机制	(125)
三、DNA 甲基化排斥转录因子	(130)
四、DNA 甲基化和组蛋白修饰协同参与转录调控	(131)
第三节 DNA 甲基化在重大生命活动中的调控作用	(133)
一、DNA 甲基化在重要生理活动中的调控作用	(134)
二、DNA 甲基化在疾病中的调控作用	(136)
第四节 甲基转移酶抑制剂在肿瘤治疗中的作用	(141)
结束语	(143)
参考文献	(143)
第五章 RNA 与染色质	(145)
第一节 RNA 干扰及其机制	(145)
一、RNA 干扰的转录后沉默	(145)
二、siRNAs 与 miRNAs 的联系和区别	(148)
第二节 RNAi 介导的转录水平沉默	(148)
一、RNA 指导的 DNA 甲基化	(151)
二、依赖 RNAi 的异染色质形成	(156)
第三节 RNA 干扰的应用	(169)
一、RNA 干扰在基因功能研究上的应用	(169)
二、RNA 干扰在医药科学上的研究及应用前景	(174)
结束语	(178)
参考文献	(178)
附录 辅助阅读材料	(180)
一、染色质免疫沉淀分析	(180)
二、全基因组定位技术	(183)
三、核小体相位分析	(186)
四、染色质 DNA 酶 I 高敏感位点的检测	(188)
五、体内 DNA 足迹法	(190)
六、体外染色质装配	(194)
七、分离组蛋白变体及修饰异构体	(199)
八、电泳迁移率变更检测法	(200)

九、DNA 甲基化检测方法	(202)
十、RNA 干扰技术	(211)
十一、染色质构象捕获技术	(217)
索引	(220)

第一章

染色质的结构与功能

细胞核的存在是一切真核细胞区别于原核细胞的最主要的直观特征。细胞核的大小一般占真核细胞的 10%，以核被膜(nuclear envelope)结构与细胞质隔开。面向胞质的核被膜外层有核糖体存在，并与内质网膜衔接，同时也与细胞质中的微丝、微管、中间纤维等骨架元件相连，协助固定细胞核的位置。紧密附着于核质(nucleoplasm)表面的核被膜内层是一薄层纤维样物质，称为核纤层(nuclear lamina)，它由纤层蛋白组成，支撑着核膜结构并参与核孔的骨架结构。核膜上 10%~25% 的面积为核孔所占据，有核孔复合物(nuclear pore complex)结构，其中央通道直径仅为 10 nm，只能被动通过相对分子质量在 5.0×10^4 以下的球形蛋白质，较大的活性物质则不能通过核孔自由地扩散。胞核中包含着细胞的主要 DNA 成分(基因组 DNA)，其中储存遗传信息的基因被限定在细胞核内，核被膜的存在对 RNA 和蛋白质出入细胞核具有选择性，使得基因的表达受到细胞核内、外诸多层次的调节和控制。

基因组 DNA 是以细胞核内长线性分子存在的。人类基因组 DNA 共 3×10^9 碱基对(bp)，其中编码蛋白质结构的基因序列仅占基因组 DNA 的 2%，编码蛋白质约为 30 000 个。基因组 DNA 其他序列中包括基因内含子、转座元件、染色质结构域元件等多种具有调控作用的已知序列。近年来研究发现在基因组 DNA 转录的 RNA 中除上述可翻译为蛋白质的 mRNA 前体外，尚有大量只转录 RNA 的序列或 RNA(RNA-only)的基因存在。对 RNA 结构与功能的研究揭示了 RNA 对染色质高级结构的影响和基因阻遏，以及对蛋白编码基因表达的干扰等阻遏现象的本质，扩展了人们对基因表达调控本质认识的全面性和深度；并为表观遗传学展开了

一个崭新的 RNA 层次。

第一节 染色质的基本结构

1974 年 Kornberg 等首先发现染色质结构是由 8 个组蛋白分子和约 200 bp 的 DNA 形成的重复单位所组成;同年 Olins 夫妇又在电镜下首次看到染色质纤维呈串珠状排列,从此奠定了近代染色质研究的基础。1997 年核小体的晶体结构已在 0.28 nm 水平被解析,使染色质的分子生物学研究又进入了一个新的阶段。

染色质可分为高度凝聚状态的异染色质 (heterochromatin) 和较为伸展的常染色质 (euchromatin)。在常染色质中大约 10% 处于更为开放的伸展状态,即为活性染色质。由于 RNA 聚合酶 II 复合物的直径约为 13 nm,大于单核小体的直径 (11 nm),这充分显示以核小体为基本单位的染色质结构就已形成对基因转录前的有效阻遏,需要染色质水平的调控以保证基因转录。

一、染色质的基本单位——核小体

(一) 核小体的基本结构

真核生物的基因组 DNA 在细胞核中存在着以核小体 (nucleosome) 为基本单位的染色质 (chromatin) 结构。典型的间期核染色质可分为高度凝聚状态的异染色质和较为伸展的常染色质。在常染色质中大约 10% 处于更为开放的、直径 11 nm 的“串珠状 (beads on a string)”核小体结构,即具有潜在转录活性的染色质。在染色质中的单核小体 DNA 总长度为 180 ~ 210 bp。DNA 环绕在 4 对核心组蛋白所组成的八聚体核心外两周,并含有连接区的一个分子的 H1 组蛋白。两个核小体之间为 DNA 连接区 (linker),其长度与核小体相位和种属特异性有关,并受到进化压力的影响,变异较大,可由 8 ~ 114 bp 组成。核小体 DNA 可按照其对微球菌核酸酶的敏感性分为核心 DNA (146 bp) 和连接区 DNA 两部分。经微球菌核酸酶短期处理后,电泳图谱中可以看到由于酶解后核小体聚合体数目不等而形成的梯带;进一步酶解产生含有 H1 组蛋白,以及由 166 bp DNA 环绕两周的染色质体 (chromatosome);继续酶解则分离出的核心颗粒由 146 bp 组成 (图 1-1)。核心区 DNA 环绕核心 1.8 周,在核心组蛋白外成弧形向核心弯曲呈现较大的弯度,每周 DNA 双螺旋约可内弯 50° ,并使 DNA 双螺旋从原有的 10.5 bp/周变成 10.2 bp/周。

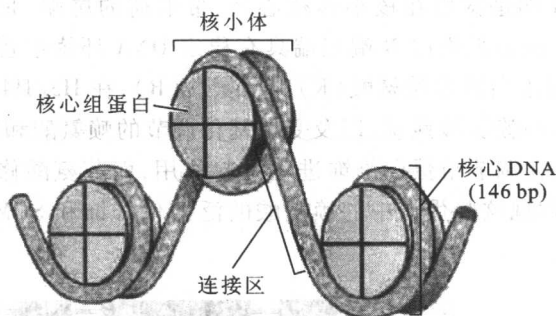


图 1-1 核小体核心颗粒与连接区 DNA

(二) 核小体核心组蛋白及其变异体

高等真核生物细胞核内的染色质总体蛋白质与 DNA 的比例为 2:1, 细胞核蛋白质中包括组蛋白与非组蛋白两大类, 其中组蛋白的含量约占一半, 即组蛋白与 DNA 之比为 1:1。

1. 核心组蛋白

组蛋白是一类较小而带有丰富正电荷(赖氨酸和精氨酸)的核蛋白, 与 DNA 有很高的亲和力, 它们在细胞中大量存在, 平均每个细胞有约 6×10^7 个分子。5 种组蛋白可分为核小体核心组蛋白(H2A、H2B、H3、H4)和 H1 组蛋白两个大类。核心组蛋白是富含碱性氨基酸的小分子, 在进化上较保守, 分别由 102 ~ 135 个氨基酸残基组成(表 1-1)。

表 1-1 组蛋白的性质

组蛋白分类		相对分子质量(<i>Mr</i>)	K 和 R 所占比例/%
核心组蛋白	H2A	14 000	20
	H2B	13 900	22
	H3	15 400	23
	H4	11 400	24
连接区组蛋白	H1	20 800	32

核心组蛋白主要由 N 端尾端和保守的组蛋白折叠结构域(histone fold domain)组成, C 端结构域只存在于 H2A 和 H2B 分子中(图 1-2)。四种核心组蛋白所共有的组蛋白折叠结构域中包含三个 α 螺旋结构, 是蛋白质间或蛋白质与 DNA 相互作用组成核小体核心颗粒结构的基础, 并对核小体相位起关键作用; 15 ~ 30 个氨

氨酸残基组成的 N 端是突出在核小体核心外、带电荷的尾端,是组蛋白翻译后修饰的主要结构域。核心组蛋白 N 端尾端具有稳定 DNA 环绕组蛋白核心八聚体的作用。H3 和 H4 组蛋白富含赖氨酸(K)和精氨酸(R),在 H3/H4 的 N 端含有多个可以受乙酰化调节的赖氨酸残基,以及受甲基化调节的赖氨酸和精氨酸残基;丝氨酸残基的磷酸化也在调节组蛋白修饰进程中起作用,而苏氨酸修饰的作用较少报道。此外,近年来发现这些蛋白中的赖氨酸的泛素化修饰和 SUMO 修饰也有重要的调控作用。

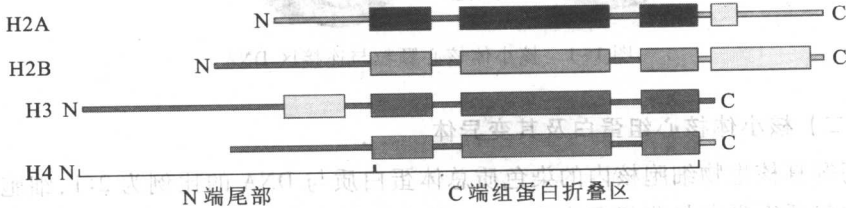


图 1-2 核心组蛋白的基本结构域

2. 组蛋白变异体

此外,机体内还发现了多种组蛋白变异体,其中包括 H2A.Z 和 macroH2A 是 H2A 的变异体,而 CENP-A 是 H3 的变异体等,它们可通过不同途径分别参与染色体结构调整。H2A 的变异体中 H2A.Z 是在多种生物体存在的保守蛋白,其 N 端与 H4 相似具有多个 K 位点,其乙酰化修饰程度远高于 H2A;其次 macroH2A 和 H2A.X 的 C 端都有较 H2A 更长的尾端,但都保持了较为保守的组蛋白折叠结构域。H2A.Z 整合到核小体中导致其结构的开放,而 macroH2A 则见于异染色质中。大鼠的 macroH2A 可能通过其长 C 端中含有的亮氨酸拉链结构域与其他调控蛋白结合,并将染色质募集到特定目的基因上。其他的转录因子如 TAF_{II}40 和 TAF_{II}60 都有延长的 C 端可与 TATA 结合蛋白(TBP)结合,由于 TAF_{II}40 和 TAF_{II}60 分别与 H3 和 H4 相似,它们可在 TATA 盒附近排除正常核小体而组成类似于核小体的半压缩状态的新结构以利转录。

人类染色体着丝粒中的 CENP-A 与 H3 在组蛋白折叠结构域中较保守,而 N 端尾端完全不同。CENP-A 可替换染色质中 H3 组蛋白改变单个核小体的特异性,从而影响染色质纤维结构。在异染色质中 CENP-A 可与 H4 形成异源核小体,并借其组蛋白折叠结构域的作用将该异源核小体定位到着丝粒中,通过其 N 端尾端与其他着丝粒蛋白结合,形成特殊分化的染色质结构域参与着丝粒在染色体分离中起作用。

(三) 核小体连接区的结合蛋白

1. H1 组蛋白

H1 组蛋白是哺乳动物核小体连接区的结合蛋白。H1 组蛋白较大,约有 220 个氨基酸残基,与核小体的稳定和高级结构的装配有关。H1 组蛋白具有进化上保守的中段球状核心区,其伸展的 N 端和长臂状的 C 端较少保守性。H1 的球状核心区结合在 DNA 进入和脱离核小体核心的部位,当核小体上有 H1 组蛋白结合时,用微球菌核酸酶酶解分离出的 DNA 片段为 166 bp,表明其“长臂”结构可以保护部分 DNA 连接区,甚至结合于相邻核小体的核心组蛋白上,促使相邻核小体更加靠近。禽类的 H5 组蛋白与 H1 的功能相似。

2. HMG 蛋白

HMG 蛋白是细胞核内重要的小分子非组蛋白,由于在电泳中具有高迁移率 (high mobility group) 而得名。核内丰度较高的 HMG 蛋白有两类:HMG1 和 HMG2 是 M_r 约为 29 000 的一对同源蛋白,它们含有碱性的 N 端和酸性的 C 端,后者决定其对 DNA 结合的选择性。在碱性区内含有两个 HMG 盒,每个 HMG 盒由包含三个 α 螺旋的两个独立的结合 DNA 表面所组成的 L 形结构域,约覆盖 20 bp DNA 并可导致 DNA 扭曲达 130° 之多,随后研究发现 HMG1 可在染色质结构中代替 H1 组蛋白的作用。

另一类 HMG14 和 HMG17 的相对分子质量在 $1.0 \times 10^4 \sim 1.2 \times 10^4$ 之间,在染色质中它们的含量约为 DNA 重量的 10% 而与 H1 组蛋白相当。HMG14 和 HMG17 的碱性 N 端可与核小体 DNA 相互作用,而其 C 端是酸性的尾端。饶有兴味的是它们各自以同源二聚体形式分别与核小体核心颗粒结合,提示 HMG14 或 HMG17 在诱导核小体构象上的差异是特异的。一种模型提出 HMG14 和 HMG17 与 H1 组蛋白相似,可以代替 H1 与 DNA 脱离或进入核小体的边界部位结合,并通过改变染色质的高级结构以促进转录。

此外核内还有少量 HMG-1/Y 的存在:HMG-1/Y 可在 IFN β 基因调控区结合在 DNA 双螺旋小沟内,协同转录因子 NF κ B、IRF 和 Jun/ATF 在增强子区形成三维的增强子体高级结构 (enhanceosome) 以促进该基因激活转录;HMG-1/Y 还可在着丝粒中与 α 卫星序列结合,其意义尚不清楚。

二、核小体的装配与相位

核小体装配是一个干扰 DNA 复制、基因表达和细胞周期进展的过程,因此在细胞生命过程中极为重要。核心组蛋白的合成受到真核细胞周期的调控。在增殖