组蛋白变异体H2A.Z的研究进展

吴宝江¹ 于 花³ 戴雁峰^{1,2} 郭继彤^{1,2} 李喜和^{1,2*} ('內蒙古赛科星繁育生物技术股份有限公司,和林格尔 011517; ²內蒙古大学蒙古高原动物遗传资源研究中心, 呼和浩特 010021; ³內蒙古国际蒙医医院,呼和浩特 010065)

摘要 H2A.Z是组蛋白H2A的变异体之一,是高度保守的组蛋白变异体,参与保护常染色体, 防止形成异染色质;并且与转录调节、抗沉默、沉默和基因组稳定性有关。组蛋白变异体H2A.Z 可能与染色体形成独立的结构域,从而调节染色质结构功能。但是,H2A.Z对染色体结构功能的作 用机制还不是很清楚。组蛋白变异体H2A.Z和它的表观遗传修饰对染色体动态结构和功能起重要 的作用。该文将对组蛋白变异体H2A.Z进行综述。

关键词 组蛋白变异体; H2A.Z; 表观遗传; 染色质; 核小体

1 引言

在真核生物中, DNA和组蛋白结合在一起形成 染色质, 核小体是染色体组成的基本结构单位, 它含 有一个核心组蛋白八聚体结构。核心组蛋白八聚 体由4种组蛋白H2A、H2B、H3和H4组成, 每一种 组蛋白各由两个分子形成, 约200 bp的DNA分子缠 绕在核心组蛋白八聚体外面, 形成了一个核小体单 位^[1]。在染色质纤维中, 连接DNA和组蛋白H1的相 互作用使核小体核心成分(nucleosome core particles, NCP)与染色质纤维连接在一起, 进一步折叠形成染 色质。

核小体的紧密结构阻碍DNA转录活性和某些重 要的细胞功能。细胞通过各种不同的途径来克服核 小体的障碍,包括组蛋白转录后修饰(posttranslational modifications, PTMs)^[2]、染色质重构^[3]和组蛋白八聚 体中组蛋白变异体的相互作用[4]。组蛋白八聚体中 组蛋白变异体的相互作用机制尚未明确。组蛋白变 异体在不同的细胞周期形成明显不同的染色质结构 和功能,从而起重要的生物学作用^[5]。组蛋白H2A 有不同的变异体,而且这些变异体也属于组蛋白,在 自然界(包括动物和部分植物)中存在H2A的变异体 H2A.Z、MacroH2A、H2A.Bbd、TH2A和H2A.X、而且 能够形成正常的核小体。在核心组蛋白中,组蛋白 H2A家族的多样性最丰富, H2A的多样性能反映H2A-H2B二聚体与核小体和DNA之间的不稳定性¹⁶。组蛋 白H2A变异体和常规组蛋白H2A相比,在C末端的尾 巴的长度和序列不同。H2A.X的C末端有保守的丝 氨酸残基(ser139), 它的磷酸化与DNA双链损伤修复

有关; H2A.Z的C末端尾巴相对比较短, 它是果蝇生存能力所需要的; MacroH2A的C末端尾巴最长, 对它的功能不是很清楚; H2A.Bbd的序列最短, 它缺失C末端尾巴, 而且H2A.Bbd的N末端尾巴也与其他的变异体不同, 常规组蛋白及其变异体的结构模式图详见图1, 图中HFD(histone-fold domain)代表保守的组蛋白折叠域, N和C分别代表N和C末端尾巴^[7]。

MacroH2A主要分布在失活的X染色体上,而且 MacroH2A在失活X染色体上的分布受失活X染色体 特异基因Xist的调控^[8]; H2A.Bbd从失活的X染色体 上缺失,并且与乙酰化的H4K12共定位。最近研究 显示,在人成熟的精子中检测到H2A.Bbd^[9]; TH2A是 生殖细胞特异性组蛋白H2A的变异体^[10]; H2A.X与 基因组稳定相关^[11], 敲除小鼠H2A.X导致基因组稳 定性降低,而且雄性不育^[12]。组蛋白变异体H2A.Z 对基因表达调控、基因组稳定和染色质重构起重要 的作用^[13]。虽然组蛋白变异体H2A.Z在染色质结构 和功能方面起重要作用,但是对它的作用机理目前 还不是很清楚。所以本文对组蛋白变异体H2A.Z的 结构特征、功能、基因表达调控及染色体结构的影 响等方面进行综述,为相关研究的开展提供参考。

2 H2A.Z结构特征

含有H2A.Z的核小体晶体结构的直径为2.6 Å^[14], 在同一个核小体中,由于两种类型二聚体之间的接 口发生变化,常规H2A-H2B和H2A.Z-H2B二聚体共

收稿日期: 2012-04-05 接受日期: 2012-07-26 *通讯作者。Tel: 0471-7392175, E-mail: lixihe@hotmail.com



图1 H2A常规组蛋白及其变异体(根据参考文献[7]修改) Fig.1 H2A canonical core histones and their variants(modified from reference [7])

存是不可能的[15-16]。在四聚体交接区, H2A.Z-H2B 二聚体和H3-H4四聚体相互交接形成不同的构象。 含有H2A.Z的核小体有很多生物学特征。H2A.Z在 体内优先交联DNA的PHO5和GAL1位点,从而转录 激活,通过组蛋白变异体来改变染色质结构成为转 录调控的新途径。组蛋白变异体H2A.Z调节基因转 录,如果敲除编码H2A.Z的基因,将显著增加对核小 体复合物SNF/SWI和SAGA的需要^[17]。实验证明,含 有H2A.Z的染色质稳定性降低,从而对转录活性提 供适当的结构基础。组蛋白H2A.Z的C末端对核小 体稳定性起着至关重要的作用[18]。人体分离的含 有H2A和H2A.Z核小体的电泳迁移率不同,在不同 盐析条件下的沉积率也不同。用Fluorescence resonance energy transfer(FRET)方法研究表明, 盐析条件 下在非洲蟾蜍(Xenopus)和小鼠核心组蛋白中H2A.Z -H2B二聚体比常规H2A-H2B二聚体的分离慢^[19]。 含有H2A.Z核小体的解链温度比常规核小体解链温

度低^[20]。在纯化的酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)染 色体中, H2A.Z从核小体的释放比H2A从核小体的 释放容易^[21]。

在核心组蛋白亚基中, H2A变异体很普遍。 H2A.X与DNA损伤有关; MacroH2A与结构性异染色 质和转录沉默有关^[22]; H2A.Bbd因在哺乳动物巴氏小 体中缺失而得名^[23], 其功能尚未清楚; H2A.Z, 也叫做 H2A.Z/F是高度保守的组蛋白变异体, 从低级原生动 物恶性疟原虫(*Plasmodium falciparum*)到人类都发现 了H2A.Z。H2A.Z在物种间的同源性比常规组蛋白 H2A高。具有特征性的H2A.Z变异体包括: 哺乳动物 的H2A.Z、*Caenorhabditis elegans*和真菌(*Fungus*) 的H2Av^[24]、果蝇(*Drosophila melanogaster*)中双重 功能的H2A.Z/H2A.X^[25]、四膜虫(*Tetrahymena*)的 H2Ahv1^[26]、鸟类的H2A.F和海胆(*Ciona intestinalis*)的 H2A.Z/F(表1)^[27]。H2A.Z在物种间的高度保守性反映 H2A.Z可能有很多重要的生物学功能。

表1 组蛋白变异体H2A.Z在不同物种中的不同名称 Table 1 Commonly used names for H2A variants across species

	原生生物	真菌类			后生动物			
H2A分类	Protists	Fungus			Metazoans			
H2A class	纤毛虫	酵母	秀丽隐杆线虫	果蝇	鱼类	两栖动物	鸟类	哺乳动物
	Ciliate	Yeast	Nematode	Fly	Fish	Amphibian	Bird	Mammal
Canonical	H2A	H2A	H2A	H2A	H2A	H2A	H2A	H2A
H2A.Z	H2Ahv1	H2A.Z	H2A.Z	H2Av	H2A.Z	H2A.Z	H2A.F	H2A.Z
H2A.X	_	H2A	-	H2Av	-	H2A.X	H2A.X	H2A.X
MacroH2A	_	_	-	-	MacroH2A	mH2A	mH2A	MacroH2A
H2A.Bbd	_	_	_	-	-	_	_	H2A.Bbd

"-"表示不存在此蛋白质或其同源性尚未报道。

"-" indicates either that no protein exists or that a homolog has yet to be reported.

3 H2A.Z与基因表达调控

H2A.Z是进化保守的组蛋白变异体,参与转录 调节、抗沉默、沉默和基因组稳定性^[28]。"Z-位点" 主要在核小体非活性基因启动子区域^[29]。H2A.Z分 布广泛,可能通过不同机制来调节转录激活和基因 沉默作用^[30]。

3.1 H2A.Z对基因转录活性的影响

在四膜虫(*Tetrahymena*)和酵母(Yeast)中, H2A.Z 与转录激活有关^[31-32], 并在核小体重构复合物SAGA 和Swi/Snf附近聚集^[17]。编码H2A.Z的基因突变引发 染色质结构的改变, 从而影响转录激活^[33]。H2A.Z 在基因转录后迅速重构^[34], 这表明, H2A.Z对基因转录流起始起作用。最近的研究表明, H2A.Z除了 转录激活起始起作用。最近的研究表明, H2A.Z除了 转录激活以外, 与端粒邻近基因簇激活有关^[35-36], 通 过MEK-ERK/AP-1信号通路调节*u-PAR*(urokinase receptor, also known as uPA receptor or CD87, cluster of differentiation 87)基因的表达^[37]。

H2A-H2A.Z嵌合基因的研究显示, GAL1和GAL10 基因激活与H2A.Z C末端区域有特殊依赖性^[31,38]。 研究显示, H2A.Z C末端和RNA聚合酶II(Rpb1)有协 同作用^[39-40]。GAL1基因启动子在核小体转录起始位 点的下游, 大约20 bp左右的htz1△结构域^[30], 可能与 Rpb1的缺失有关。另外, GAL1和GAL10依赖H2A.Z 来获得完全激活, 此外, 细胞周期基因CLN2和CLB5 也依赖H2A.Z来获得完全激活^[41]。如果敲除HTZ1将 导致S期延迟和细胞分裂周期同步性降低^[42-43]。

基因芯片结果显示, H2A.Z在酵母(Saccharomyces cerevisiae)中主要对基因表达和抗基因沉默起作 用。H2A.Z依赖性表达的基因在沉默区域周围^[44]。 酵母HTZ1结构域与Sir沉默复合物、末端着丝粒染 色质、MATING-TYPE LOCUS和rDNA,在活性转录 区域定位,尤其在异染色质区域定位^[35,45]。Sir沉默复 合物由Sir2、Sir3和Sir4蛋白组成。Sir2是NAD⁺-依 赖性组蛋白去乙酰化酶^[46],最适底物为H4-K16。复 合物中Sir3和Sir4分别与H3和H4去乙酰化核小体N 末端尾巴相结合。Sir蛋白诱导的异染色质扩散包括: Sir2诱导的H4-K16去乙酰化、Sir3和Sir4诱导的低乙 酰化等^[47-48]。缺失H2A.Z的细胞中, Sir2-Sir3-Sir4沉 默复合物的异位扩散受阻。

在多细胞生物中H2A.Z的无效突变产生致死基因型,包括果蝇和小鼠^[49]。果蝇H2Av突变引起异染色质形成受阻^[50]。在非洲蟾蜍(*Xenopus*)中,用RNA

干扰(RNAi)来敲减H2A.Z后使显性等位基因表达, 从而引发发育缺陷^[51]。这些缺陷是否因为转录调节 缺失引起,目前对它的调节机制尚未明确。

裂殖酵母(Schizosaccharomyces)、酵母(Saccharomyces cerevisiae)和培养的动物细胞中敲除或敲减 H2A.Z会导致染色质缺失率增高^[52]。这可能是由于 H2A.Z的间接影响导致染色体分离重要因子的表达 缺失。

3.2 H2A.Z对基因沉默的影响

目前不少研究证明, H2A.Z通过基因沉默作用 下调基因表达调控,例如,在果蝇和酵母中H2A.Z与 异染色质沉默有关^[53-54]。在哺乳动物细胞中, H2A.Z 与异染色质蛋白(heterochromatin protein, HP)、HP1-α (LocusLink: 23468)和臂间异染色质(pericentric heterochromatin)染色体分离蛋白INCENP(inner centromere protein, LocusLink: 3619)共定位并相互作用^[55]。这些 研究表明, H2A.Z对基因表达下调起重要的作用。 缺失H2A.Z的区域明显与基因表达较低区域重合, H2A.Z不仅在端粒附近存在,而且与染色体沉默的 端粒区域重合^[56],所以H2A.Z可能不仅仅作用于异 染色质和常染色质交接区域。最近研究显示,在胚 胎干细胞中, H2A.Z以polycomb(polycomb group蛋白 家族)独立方式募集于发育沉默基因中[57]。研究表明, H2A.Z的泛素化与转录沉默有关,而H2A.Z去泛素 化与转录激活有关。雄激素受体(androgen receptor, AR)调节基因PSA和KLK3的转录激活受H2A.Z和泛 素化特异性蛋白酶10(ubiquitin specific peptidase 10, USP10)的调控^[29]。

4 H2A.Z与DNA甲基化

DNA甲基化对染色体结构和转录活性具有重要作用。在动植物中,染色质重构和组蛋白共价修饰均有调节DNA甲基化的作用,组蛋白变异体对DNA甲基化作用的研究成为当今表观遗传领域的研究热点。

4.1 DNA甲基化、组蛋白变异体H2A.Z和核小体

在真核生物中, DNA和核小体核心颗粒有着密切关系, 常规组蛋白由H2A、H2B、H3和H4组成, 中间由连接DNA和组蛋白H1连接在一起。ATP依赖性染色质重构和组蛋白修饰活动都能够调节基因的转录活性^[58]。酵母的组蛋白变异体H2A.Z在Swi2/Snf2相关ATP依赖性核小体重构复合物SWR1-C邻

近聚集^[59-60]。H2A.Z主要在基因5′末端存在^[61],正好与H2A.Z对基因转录调节作用相一致^[62]。DNA甲基化抑制转录活性^[63],动植物ATP依赖性染色质重构复合物和组蛋白共价修饰都调节DNA甲基化^[63],但对组蛋白变异体调节DNA甲基化的作用机制的了解不是很清楚。有研究表明,H2A.Z和DNA甲基化之间存在特殊关系^[64-65]。5-Aza-2-Deoxycytidine诱导的DNA去甲基化过程提高H2A.Z的参与,此过程通过DNA去甲基化过程提高H2A.Z的参与,此过程通过DNA去甲基化式程器Snf2相关蛋白CBP激活蛋白(Snf2-related CREBBP activator protein, SRCAP)复合物^[66]。

4.2 H2A.Z的富集与DNA甲基化成负相关

为了研究同一个组织中DNA甲基化的状态,采 用甲基化DNA免疫共沉淀方法(methylated DNA immunoprecipitation, meDIP)^[67],结果显示,在转座子周 围检测到高度甲基化现象,而在Annotated genes转 录起始位点周围甲基化水平较低。值得关注的是, DNA甲基化和H2A.Z的一些研究进展之间相互比较 显示,DNA甲基化和基因组中的H2A.Z之间存在高 度负相关^[68]。如果基因组中含有H2A.Z时甲基化水 平很低甚至不甲基化。H2A.Z富集在基因转录起始 位点下游,当基因处于甲基化状态时,基因中呈现 低水平的H2A.Z,而在未甲基化基因中含高水平的 H2A.Z。此外,在拟南芥(*Arabidopsis thaliana*)基因 组中,高水平H2A.Z与甲基化的转座子有关^[64]。

4.3 CG甲基化调节H2A.Z的分布

虽然H2A.Z和DNA甲基化都对转录调节起作 用,但没有因果关系。为了研究DNA甲基化如何直 接影响H2A.Z的聚集,Zilberman等^[64]在DNA甲基转 移酶(DNA methyltransferase,DNMT)上进行突变,突 变后用METHYLTRANSFERASE 1(MET1)表示,然 后检测H2A.Z的分布状态。对DNA甲基转移酶进行 突变之后,整个CG的甲基化水平显著降低,但是特 殊的基因组区域存在选择性DNA甲基转移酶活性。 *Met1*突变后大约50%的转座子处于转录激活状态, 这可能是由于转座子获得H2A.Z后促进转录激活,而 不是DNA甲基化的缺失。对DNA甲基转移酶进行突 变后,在转座子位点促进H2A.Z聚集,从而促进转录 激活^[69]。

5 H2A.Z对染色质结构的影响

含有组蛋白变异体的核小体结构与常规核小体结构不同,而且由于含有不同组蛋白变异体的核

小体,其核小体结构也不同,这可能是由于组蛋白变 异体的不同结构和功能导致的。

含有H2A.Z核小体的总体结构与核心H2A核小体结构相似^[15,70],在核小体表面伸展的acidic patch 有一个二价阳离子结合域^[71]。核小体表面的改变引 发蛋白质与核小体、核小体与核小体之间相互作 用^[72]。

5.1 H2A.Z的富集与臂间异染色质(pericentric heterochromatin)的结构

研究显示,在小鼠早期胚胎发育过程中,H2A.Z 参与了小鼠早期胚胎染色质的形成。染色质重构 主要发生在去分化早期,内细胞团(inner cell mess, ICM)细胞核缺失H2A.Z,但从去分化开始表达。 H2A.Z的开始表达首先在臂间异染色质区域定位, 而且在失活的X染色体中缺失。所以H2A.Z可能是 臂间异染色质形成的特殊信号。H2A.Z作为臂间异 染色质的标志,直接作用于结合蛋白INCENP(inner centromere protein)。有趣的是,除了ICM, H2A.Z在 整个内胚层细胞核(核仁以外)和臂间异染色质中大 量聚集。从这些分布来看, H2A.Z在ICM细胞和内 胚层细胞之间分布,这是去分化过渡期,诱导形成内 胚层细胞。显然在早期去分化过程中, H2A.Z在不 同染色体区域有着不同的分布情况。在细胞核中, H2A.Z首先定位于臂间异染色质区域, 而H2A在臂 间异染色质区域缺失,所以认为,H2A.Z是臂间异染 色质的重要标志。在裂殖酵母中, 臂间异染色质的 形成是一个连续性过程,H3K9首先去乙酰化之后再 甲基化,甲基化的H3K9成为HP1重要的表观遗传标 志,从而建立和维持臂间异染色质的缩合状态[73]。

在小鼠胚胎干细胞臂间异染色质区域组蛋白 H4处于乙酰化状态,而在此区域的DNA甲基化不 足。当ICM开始去分化时,臂间异染色质形成过程 中有H2A.Z、组蛋白H4去乙酰化、组蛋白H3甲基 化和DNA甲基化的参与^[74]。H2A.Z在ICM细胞中缺 失,H2A.Z的缺失可能降低异染色质区域进一步浓 缩,从而增加ICM细胞的分裂效率^[75]。

5.2 H2A.Z在臂间异染色质中的作用

臂间异染色质对染色体分离和胞质分裂起重 要作用。首先, 臂间异染色质的紧密结构特征阻止 染色体分离过程^[76]; 其次, 臂间异染色质作用于很多 染色体结合蛋白, 包括染色体内聚力、染色体分离、 胞质分裂相关蛋白^[77]和INCENP^[78]。 对H2A.Z核小体折叠特征的分析显示, H2A.Z对 臂间异染色质有着结构上的作用^[79]:在核小体纤维 中促进核小体内在的相互作用,形成紧密结构。虽 然形成比较紧凑的结构, H2A.Z通过抑制核小体内 在纤维之间的相互作用来阻止随后形成的高度浓缩 结构。同时, H2A.Z核小体比H2A核小体在DNA模 版上有规则的装配在上面, 如此有规则的装配是臂 间异染色质的重要特征^[80]。

INCENP是染色体passenger protein, 在染色体 分离和胞质分裂过程中起重要作用^[81]。INCENP与 Aurora B kinase在大分子复合物中出现, 参与有丝 分裂过程中组蛋白H3磷酸化和Survivin过程。但是, INCENP在细胞分裂中期臂间异染色质上的变化机 制还不明确^[78]。HP1-α和H2A.Z在臂间异染色质共 定位, 而且在INCENP的不同区域互相作用, 在IN-CENP复合物区域形成一个combined docking pad。 H2A.Z的缺失导致裂殖酵母(fission yeast)中微型染 色体忠诚度(fidelity)显著降低^[82]。

异染色质可分为结构性异染色质和兼性异染 色质。在两种异染色质中,H3K9都发生乙酰化,然 而HP1仅结合于臂间异染色质。MacroH2A在失活 的X染色体中富集,在同一个核小体中是否可以共 存不同类型的组蛋白H2A呢?目前,还无法回答这 个问题。MacroH2A和H2A.Z不能共定位,这些组蛋 白变异体不能够在同一个核小体中装配,可能受到 其他机制的调控,比如特异性分子伴侣的伴随。如 果在同一个核小体中,一个H2A.Z和一个macroH2A 多肽链配对会导致L1 loop-L1'loop区域空间冲突^[15]。

5.3 H2A.Z对染色质重构的影响

常染色质和异染色质是染色质的两种类型,用 它来描述染色体形态。虽然,蛋白质的鉴别和异染 色质的形成研究有很大的进展,但是关于染色质,有 很多问题目前无法给出精确的解释,例如,是什么因 子改变异染色质结构特性等问题^[83]。

在染色质中, H2A.Z通过与ATP依赖性染色质 重构复合物相互结合来影响组蛋白H2A的结构^[84.85], 这些复合物的催化亚基是Swr1。这些复合物包括 Swr1复合物和NuA4组蛋白乙酰基转移酶复合物^[86]。 另外, 它们对基因调节起重要作用, Swr1复合物和 NuA4复合物都与酵母染色体稳定性有关^[87-88]。

在哺乳动物细胞中, 敲减H2A.Z导致基因组稳 定性降低引发染色体分离缺陷^[52]。用RNA干扰技术 敲减H2A.Z水平导致染色质分离错乱和异染色质特 异蛋白HP1α正常分布受阻^[89]。

染色体分离错乱可能与在有丝分裂中不完全 染色质浓缩或异染色质形成不完全有关。对SWI/ SNF家族成员Swr1的研究发现,纯化的Swr1中含 有H2A.Z^[84,90]。Bdf1在Swr1复合物中的存在可能与 Swr1/H2A.Z在活性染色质区域的定位有关。Swr1 复合物含有几个多肽,其中有些多肽存在于INO80 复合物中^[91],也有些多肽彼此独立。SWI/SNF家族 两个成员Swr1和INO80与其他成员不同在于含有 三磷酸腺苷酶(split ATPase)区域^[87]。由于H2A.Z和 Swr1在染色体上共定位, 当敲除Swr1使H2A.Z在染 色体中的分布显著减少^[84],所以Swr1对H2A.Z的沉 积起着重要的作用。Swr1复合物可能使H2A改变 为H2A.Z. 维持染色质重构因子的活性来促进转录。 H2A.Z参与了核小体八聚体染色质稳定性的维持^[19], 最近研究发现,新的组蛋白H2A.Z变异体H2A.Z.2.2 剪接变异体(spliced variant), 主要作用于染色质结 构的变化,尤其使核小体稳定性降低^[88]。H2A.Z的 acidic patch residues对染色质沉积和功能起着至关 重要的作用^[71],总而言之,H2A.Z对染色质重构起举 足轻重的作用。

6 结语与展望

组蛋白变异体的研究将继续成为生物学领域的研究热点。虽然组蛋白H2A变异体种类比较多, 但是不同的H2A变异体有着不同的结构功能和作用 机制。组蛋白H2A变异体H2A.Z成为当今生命科学 领域研究的热点,最近研究显示,肝癌的发生诱发组 蛋白甲基转移酶PR-Set7和H2A.Z的表达,从而有可 能抑制癌变^[92]。H2A.Z在转录起始位点的乙酰化, 整体降低了H2A.Z水平,使致癌基因激活^[68]。虽然 组蛋白H2A变异体H2A.Z的研究已经取得了令人振 奋的进展,仍然存在许多问题(图2)。

所有含有组蛋白变异体H2A.Z的核小体仅仅在 表面暴露区域有差异,还是DNA结合区域也存在变 化呢?什么因素影响了含有组蛋白变异体H2A.Z核 小体之间的相互作用和染色质结构功能?在组蛋白 变异体H2A.Z上发生了多少表观遗传修饰,其相应 的功能是什么?组蛋白变异体H2A.Z如何针对性影 响特定的染色质区域?什么蛋白与组蛋白变异体 H2A.Z互作?组蛋白变异体H2A.Z真正的功能是什



图2 核小体核心成分与染色质之间相互作用示意图 Fig.2 Schematic of association between nucleosome core particles(NCP) and chromatin

么? 含有组蛋白变异体H2A.Z的染色体独特的结构 特征如何影响染色体结构?

不过纵观目前的研究形势,各种潜在的问题已 被研究者们逐渐认识并尝试解决,相信组蛋白变异 体H2A.Z的研究最终一定能在细胞生物学领域发挥 巨大作用。

参考文献 (References)

- Zhou J, Fan JY, Rangasamy D, Tremethick DJ. The nucleosome surface regulates chromatin compaction and couples it with transcriptional repression. Nat Struct Mol Biol 2007; 14(11): 1070-6.
- 2 Strahl BD, Allis CD. The language of covalent histone modifications. Nature 2000; 403(6765): 41-5.
- 3 Lusser A, Kadonaga JT. Chromatin remodeling by ATP-dependent molecular machines. Bioessays 2003; 25(12): 1192-200.
- 4 Henikoff S, Ahmad K. Assembly of variant histones into chromatin. Annu Rev Cell Dev Biol 2005; 21: 133-53.
- 5 Ausió J, Abbott DW. The many tales of a tail: Carboxyl-terminal tail heterogeneity specializes histone H2A variants for defined chromatin function. Biochemistry 2002; 41(19): 5945-9.
- 6 Luger K, Mader AW, Richmond RK, Sargent DF, Richmond TJ. Crystal structure of the nucleosome core particle at 2.8 A resolution. Nature 1997; 389(6648): 251-60.
- 7 Sarma K, Reinberg D. Histone variants meet their match. Nat Rev Mol Cell Biol 2005; 6(2): 139-49.
- 8 Splinter E, de Wit E, Nora EP, Klous P, van de Werken HJ, Zhu Y, *et al.* The inactive X chromosome adopts a unique three-dimensional conformation that is dependent on Xist RNA. Genes Dev 2011; 25(13): 1371-83.
- 9 Ishibashi T, Li A, Eirín-López JM, Zhao M, Missiaen K, Abbott DW, et al. H2A. Bbd: An X-chromosome-encoded histone involved in mammalian spermiogenesis. Nucleic Acids Res 2010; 38(6): 1780-9.
- 10 Trostle-Weige PK, Meistrich ML, Brock WA, Nishioka K,

Bremer JW. Isolation and characterization of TH2A, a germ cellspecific variant of histone 2A in rat testis. J Biol Chem 1982; 257(10): 5560-7.

- 11 Gonzalez-Romero R, Rivera-Casas C, Frehlick LJ, Mendez J, Ausio J, Eirín-López JM. Histone H2A (H2A.X and H2A.Z) variants in molluscs: Molecular characterization and potential implications for chromatin dynamics. PLoS One 2012; 7(1): e30006.
- 12 Celeste A, Petersen S, Romanienko PJ, Fernandez-Capetillo O, Chen HT, Sedelnikova OA, *et al.* Genomic instability in mice lacking histone H2A.X. Science 2002; 296(5569): 922-7.
- 13 Billon P, Côté J. Precise deposition of histone H2A.Z in chromatin for genome expression and maintenance. Biochim Biophys Acta 2012; 1819(3/4): 290-302.
- 14 Weintraub H. Assembly and propagation of repressed and depressed chromosomal states. Cell 1985; 42(3): 705-11.
- 15 Suto RK, Clarkson MJ, Tremethick DJ, Luger K. Crystal structure of a nucleosome core particle containing the variant histone H2A.Z. Nat Struct Biol 2000; 7(12): 1121-4.
- 16 Ausió J. Histone variants-the structure behind the function. Brief Funct Genomics Proteomic 2006; 5(3): 228-43.
- 17 Santisteban MS, Kalashnikova T, Smith MM. Histone H2A.Z regulates transcription and is partially redundant with nucleosome remodeling complexes. Cell 2000; 103(3): 411-22.
- 18 Wratting D, Thistlethwaite A, Harris M, Zeef LA, HMillar CB. A conserved function for the H2A.Z C-terminus. J Biol Chem 2012; 287(23): 19148-57.
- 19 Park YJ, Dyer PN, Tremethick DJ, Luger K. A new fluorescence resonance energy transfer approach demonstrates that the histone variant H2A.Z stabilizes the histone octamer within the nucleosome. J Biol Chem 2004; 279(23): 24274-82.
- 20 Flaus A, Rencurel C, Ferreira H, Wiechens N, Owen-Hughes T. Sin mutations alter inherent nucleosome mobility. EMBO J 2004; 23(2): 343-53.
- 21 Zhang H, Roberts DN, Cairns BR. Genome-wide dynamics of Htz1, a histone H2A variant that poises repressed/basal promoters for activation through histone loss. Cell 2005; 123(2): 219-31.

- 22 Costanzi C, Pehrson JR. Histone macroH2A1 is concentrated in the inactive X chromosome of female mammals. Nature 1998; 393(6685): 599-601.
- 23 Gautier T, Abbott DW, Molla A, Verdel A, Ausio J, Dimitrov S. Histone variant H2ABbd confers lower stability to the nucleosome. EMBO Rep 2004; 5(7): 715-20.
- 24 Jackson JD, Gorovsky MA. Histone H2A.Z has a conserved function that is distinct from that of the major H2A sequence variants. Nucleic Acids Res 2000; 28(19): 3811-6.
- 25 Leach TJ, Mazzeo M, Chotkowski HL, Madigan JP, Wotring MG, Glaser RL. Histone H2A.Z is widely but nonrandomly distributed in chromosomes of *Drosophila* melanogaster. J Biol Chem 2000; 275(30): 23267-72.
- 26 Allis CD, Richman R, Gorovsky MA, Ziegler YS, Touchstone B, Bradley WA, *et al.* hv1 is an evolutionarily conserved H2A variant that is preferentially associated with active genes. J Biol Chem 1986; 261(4): 1941-8.
- 27 Ernst SG, Miller H, Brenner CA, Nocente-McGrath C, Francis SMcIsaac R. Characterization of a cDNA clone coding for a sea urchin histone H2A variant related to the H2A.F/Z histone protein in vertebrates. Nucleic Acids Res 1987; 15(11): 4629-44.
- 28 Light WH, Brickner DG, Brand VR, Brickner JH. Interaction of a DNA zip code with the nuclear pore complex promotes H2A.Z incorporation and INO1 transcriptional memory. Mol Cell 2010; 40(1): 112-25.
- 29 Draker R, Sarcinella E, Cheung P. USP10 deubiquitylates the histone variant H2A.Z and both are required for androgen receptormediated gene activation. Nucleic Acids Res 2011; 39(9): 3529-42.
- 30 Guillemette B, Bataille AR, Gévry N, Adam M, Blanchette M, Robert F, *et al.* Variant histone H2A.Z is globally localized to the promoters of inactive yeast genes and regulates nucleosome positioning. PLoS Biol 2005; 3(12): e384.
- 31 Adam M, Robert F, Larochelle M, Gaudreau L. H2A.Z is required for global chromatin integrity and for recruitment of RNA polymerase II under specific conditions. Mol Cell Biol 2001; 21(18): 6270-9.
- 32 Weber CM, Henikoff JG, Henikoff S. H2A.Z nucleosomes enriched over active genes are homotypic. Nat Struct Mol Biol 2010; 17(12): 1500-7.
- 33 Hu Y, Shen Y, Conde E, Silva N, Zhou DX. The Role of Histone Methylation and H2A.Z occupancy during rapid activation of ethylene responsive genes. PLoS One 2011; 6(11): e28224.
- 34 Gévry N, Hardy S, Jacques PÉ, Laflamme L, Svotelis A, Robert F, et al. Histone H2A.Z is essential for estrogen receptor signaling. Genes Dev 2009; 23(13): 1522-33.
- 35 Meneghini MD, Wu M, Madhani HD. Conserved histone variant H2A.Z protects euchromatin from the ectopic spread of silent heterochromatin. Cell 2003; 112(5): 725-36.
- 36 Kotova E, Lodhi N, Jarnik M, Pinnola AD, Ji Y, Tulin AV. Drosophila histone H2A variant (H2Av) controls poly (ADP-ribose) polymerase 1 (PARP1) activation in chromatin. Proc Natl Acad Sci USA 2011; 108(15): 6205-10.
- 37 Chauhan S, Boyd DD. Regulation of u-PAR gene expression by H2A.Z is modulated by the MEK–ERK/AP-1 pathway. Nucleic Acids Res 2012; 40(2): 600-13.
- 38 Halley JE, Kaplan T, Wang AY, Kobor MS, Rine J. Roles for

H2A.Z and its acetylation in GAL1 transcription and gene induction, but not GAL1-transcriptional memory. PLoS Biol 2010; 8(6): e1000401.

- 39 Santisteban MS, Hang M, Smith MM. Histone variant H2A.Z and RNA polymerase II transcription elongation. Mol Cell Biol 2011; 31(9): 1848-60.
- 40 Mahapatra S, Dewari PS, Bhardwaj ABhargava P. Yeast H2A.Z, FACT complex and RSC regulate transcription of tRNA gene through differential dynamics of flanking nucleosomes. Nucleic Acids Res 2011; 39(10): 4023-34.
- 41 Kawano A, Hayashi Y, Noguchi S, Handa H, Horikoshi M, Yamaguchi Y. Global analysis for functional residues of histone variant Htz1 using the comprehensive point mutant library. Genes Cells 2011; 16(5): 590-607.
- 42 Dhillon N, Oki M, Szyjka SJ, Aparicio OM, Kamakaka RT. H2A.Z functions to regulate progression through the cell cycle. Mol Cell Biol 2006; 26(2): 489-501.
- 43 Lazarus AG, Holmes SG. A cis-acting tRNA gene imposes the cell cycle progression requirement for establishing silencing at the HMR locus in yeast. Genetics 2011; 187(2): 425-39.
- 44 Kelly TK, Miranda TB, Liang G, Berman BP, Lin JC, Tanay A, et al. H2A.Z maintenance during mitosis reveals nucleosome shifting on mitotically silenced genes. Mol Cell 2010; 39(6): 901-11.
- 45 Hang M, Smith MM. Genetic analysis implicates the Set3/Hos2 histone deacetylase in the deposition and remodeling of nucleosomes containing H2A.Z. Genetics 2011; 187(4): 1053-66.
- 46 Petter M, Lee CC, Byrne TJ, Boysen KE, Volz J, Ralph SA, *et al.* Expression of *P. falciparum* var genes involves exchange of the histone variant H2A.Z at thepromoter. PLoS Pathog 2011; 7(2): e1001292.
- 47 Rusche LN, Kirchmaier AL, Rine J. The establishment, inheritance, and function of silenced chromatin in *Saccharomyces cerevisiae*. Annu Rev Biochem 2003; 72(1): 481-516.
- Martins-Taylor K, Sharma U, Rozario T, Holmes SG. H2A.Z (Htz1) controls the cell-cycle-dependent establishment of transcriptional silencing at *Saccharomyces cerevisiae* telomeres. Genetics 2011; 187(1): 89-104.
- 49 Faast R, Thonglairoam V, Schulz TC, Beall J, Wells JR, Taylor H, *et al.* Histone variant H2A.Z is required for early mammalian development. Curr Biol 2001; 11(15): 1183-7.
- 50 Swaminathan J, Baxter EM, Corces VG. The role of histone H2Av variant replacement and histone H4 acetylation in the establishment of *Drosophila* heterochromatin. Genes Dev 2005; 19(1): 65-76.
- 51 Ridgway P, Brown KD, Rangasamy D, Svensson U, Tremethick DJ. Unique residues on the H2A.Z containing nucleosome surface are important for *Xenopus* laevis development. J Biol Chem 2004; 279(42): 43815-20.
- 52 Rangasamy D, Greaves I, Tremethick DJ. RNA interference demonstrates a novel role for H2A.Z in chromosome segregation. Nat Struct Mol Biol 2004; 11(7): 650-5.
- 53 Dhillon N, Kamakaka RT. A histone variant, Htz1p, and a sir1plike protein, Esc2p, mediate silencing at HMR. Mol Cell 2000; 6(4): 769-80.
- 54 Hou H, Wang Y, Kallgren SP, Thompson J, Yates JR, Jia S. Histone variant H2A.Z regulates centromere silencing and chromosome segregation in fission yeast. J Biol Chem 2010; 285(3):

1909-18.

- 55 Fan JY, Rangasamy D, Luger K, Tremethick DJ. H2A.Z alters the nucleosome surface to promote HP1α-mediated chromatin fiber folding. Mol Cell 2004; 16(4): 655-61.
- 56 Krogan NJ, Keogh MC, Datta N, Sawa C, Ryan OW, Ding H, et al. A Snf2 family ATPase complex required for recruitment of the histone H2A variant Htz1. Mol Cell 2003; 12(6): 1565-76.
- 57 Illingworth RS, Botting CH, Grimes GR, Bickmore WA, Eskeland R. PRC1 and PRC2 are not required for targeting of H2A.Z to developmental genes in embryonic stem cells. PLoS One 2012; 7(4): e34848.
- 58 Wan Y, Saleem RA, Ratushny AV, Roda O, Smith JJ, Lin CH, et al. Role of the histone variant H2A.Z/Htz1p in TBP recruitment, chromatin dynamics, and regulated expression of oleateresponsive genes. Mol Cell Biol 2009; 29(9): 2346-58.
- 59 Korber P, Hörz W. SWRred not shaken: Mixing the histones. Cell 2004; 117(1): 5-7.
- 60 Wang AY, Aristizabal MJ, Ryan C, Krogan NJ, Kobor MS. Key functional regions in the histone variant H2A.Z C-terminal docking domain. Mol Cell Biol 2011; 31(18): 3871-84.
- 61 Barski A, Cuddapah S, Cui K, Roh TY, Schones DE, Wang Z, et al. High-resolution profiling of histone methylations in the human genome. Cell 2007; 129(4): 823-37.
- 62 Choi K, Park C, Lee J, Oh M, Noh B, Lee I. Arabidopsis homologs of components of the SWR1 complex regulate flowering and plant development. Development 2007; 134(10): 1931-41.
- 63 Cokus SJ, Feng S, Zhang X, Chen Z, Merriman B, Haudenschild CD, et al. Shotgun bisulphite sequencing of the Arabidopsis genome reveals DNA methylation patterning. Nature 2008; 452(7184): 215-9.
- 64 Zilberman D, Coleman-Derr D, Ballinger T, Henikoff S. Histone H2A.Z and DNA methylation are mutually antagonistic chromatin marks. Nature 2008; 456(7218): 125-9.
- 65 Conerly ML, Teves SS, Diolaiti D, Ulrich M, Eisenman RN, Henikoff S. Changes in H2A.Z occupancy and DNA methylation during B-cell lymphomagenesis. Genome Res 2010; 20(10): 1383-90.
- 66 Yang X, Noushmehr H, Han H, Andreu-Vieyra C, Liang G, Jones PA. Gene reactivation by 5-Aza-2'-deoxycytidine-induced demethylation requires SRCAP-Mediated H2A.Z insertion to establish nucleosome depleted regions. PLoS Genet 2012; 8(3): e1002604.
- 67 Weber M, Hellmann I, Stadler MB, Ramos L, Pääbo S, Rebhan M, et al. Distribution, silencing potential and evolutionary impact of promoter DNA methylation in the human genome. Nat genet 2007; 39(4): 457-66.
- 68 Valdés-Mora F, Song JZ, Statham AL, Strbenac D, Robinson MD, Nair SS, *et al.* Acetylation of H2A.Z is a key epigenetic modification associated with gene deregulation and epigenetic remodeling in cancer. Genome Res 2012; 22(2): 307-21.
- 69 Lister R, O'Malley RC, Tonti-Filippini J, Gregory BD, Berry CC, Millar AH, *et al.* Highly integrated single-base resolution maps of the epigenome in *Arabidopsis*. Cell 2008; 133(3): 523-36.
- 70 Gardner JM, Smoyer CJ, Stensrud ES, Alexander R, Gogol M, Wiegraebe W, *et al.* Targeting of the SUN protein Mps3 to the inner nuclear membrane by the histone variant H2A.Z. J Cell Biol 2011; 193(3): 489-507.
- 71 Jensen K, Santisteban MS, Urekar C, Smith MM. Histone H2A.Z

acid patch residues required for deposition and function. Mol Genet Genomics 2011; 285(4): 287-96.

- 72 Chen J, Miller A, Kirchmaier AL, Irudayaraj JM. Single molecule tools elucidate H2A.Z nucleosome composition. J Cell Sci 2012; 2954-64.
- 73 Nakayama J, Rice JC, Strahl BD, Allis CD, Grewal SI. Role of histone H3 lysine 9 methylation in epigenetic control of heterochromatin assembly. Science 2001; 292(5514): 110-3.
- Keohane AM, O'neill LP, Belyaev ND, Lavender JS, Turner BM.
 X-Inactivation and histone H4 acetylation in embryonic stem cells. Dev Biol 1996; 180(2): 618-30.
- 75 Abbondanzo SJ, Gadi I, Stewart CL. Derivation of embryonic stem cell lines. Methods Enzymol 1993; 225: 803-23.
- 76 Rieder CL, Salmon ED. The vertebrate cell kinetochore and its roles during mitosis. Trends Cell Biol 1998; 8(8): 310-8.
- 77 Nonaka N, Kitajima T, Yokobayashi S, Xiao G, Yamamoto M, Grewal SI, *et al.* Recruitment of cohesin to heterochromatic regions by Swi6/HP1 in fission yeast. Nat Cell Biol 2001; 4(1): 89-93.
- 78 Adams RR, Carmena M, Earnshaw WC. Chromosomal passengers and the (aurora) ABCs of mitosis. Trends Cell Biol 2001; 11(2): 49-54.
- 79 Fan JY, Gordon F, Luger K, Hansen JC, Tremethick DJ. The essential histone variant H2A.Z regulates the equilibrium between different chromatin conformational states. Nat Struct Biol 2002; 9(3): 172-6.
- 80 Wallrath LL, Elgin SC. Position effect variegation in *Drosophila* is associated with an altered chromatin structure. Genes Dev 1995; 9(10): 1263-77.
- 81 Terada Y. Role of chromosomal passenger complex in chromosome segregation and cytokinesis. Cell Struct Funct 2001; 26(6): 653-7.
- 82 Carr AM, Dorrington SM, Hindley J, Phear GA, Aves SJ, Nurse P. Analysis of a histone H2A variant from fission yeast: Evidence for a role in chromosome stability. Mol Gen Genet 1994; 245(5): 628-35.
- 83 Li G, Reinberg D. Chromatin higher-order structures and gene regulation. Curr Opin Genet Dev 2011; 21(2): 175-86.
- 84 Mizuguchi G, Shen X, Landry J, Wu WH, Sen S, Wu C. ATPdriven exchange of histone H2A.Z variant catalyzed by SWR1 chromatin remodeling complex. Science 2004; 303(5656): 343-8.
- 85 Luk E, Ranjan A, FitzGerald PC, Mizuguchi G, Huang Y, Wei D, et al. Stepwise histone replacement by SWR1 requires dual activation with histone H2A.Z and canonical nucleosome. Cell 2010; 143(5): 725-36.
- 86 Kobor MS, Venkatasubrahmanyam S, Meneghini MD, Gin JW, Jennings JL, Link AJ, *et al.* A protein complex containing the conserved Swi2/Snf2-related ATPase Swr1p deposits histone variant H2A. Z into euchromatin. PLoS Biol 2004; 2(5): E131.
- 87 Ebbert R, Birkmann A, Schüller HJ. The product of the SNF2/ SWI2 paralogue INO80 of Saccharomyces cerevisiae required for efficient expression of various yeast structural genes is part of a high-molecular-weight protein complex. Mol Microbiol 1999; 32(4): 741-51.
- 88 Bönisch C, Schneider K, Pünzeler S, Wiedemann SM, Bielmeier C, Bocola M, et al. H2A.Z. 2.2 is an alternatively spliced histone H2A.Z variant that causes severe nucleosome destabilization.

Nucleic Acids Res 2012; 40(13): 5951-64.

- 89 Zofall M, Fischer T, Zhang K, Zhou M, Cui B, Veenstra TD, *et al.* Histone H2A.Z cooperates with RNAi and heterochromatin factors to suppress antisense RNAs. Nature 2009; 461(7262): 419-22.
- 90 Goldman JA, Garlick JD, Kingston RE. Chromatin remodeling by imitation switch (ISWI) class ATP-dependent remodelers is stimulated by histone variant H2A.Z. J Biol Chem 2010; 285(7): 4645-51.
- 91 Papamichos-Chronakis M, Watanabe S, Rando OJ, Peterson CL. Global regulation of H2A.Z localization by the INO80 chromatin-remodeling enzyme is essential for genome integrity. Cell 2011; 144(2): 200-13.
- 92 Hashizume H, Gomita U, Imagawa M, Osada S. Histone Methyltransferase PR-Set7 and histone variant H2A.Z, induced during hepatocarcinogenesis, repress the promoter activity of the tumor marker gene and the Ras-induced colony formation activity. J Health Sci 2011; 57(3): 264-73.

Histone Variant H2A.Z

Wu Baojiang¹, Yu Hua³, Dai Yanfeng^{1,2}, Guo Jitong^{1,2}, Li Xihe^{1,2*}

(¹Inner Mongolia Saikexing Reproductive Biotechnology Co., Ltd, Helingeer 011517, China; ²Research Center for Animal Genetic Resources of Mongolia Plateau, Inner Mongolia University, Hohhot 010021, China; ³Inner Mongolia International Mongolian Hospital, Hohhot 010065, China)

Abstract H2A.Z is one of histone variant of H2A and widely conserved histone variant that is implicated in protecting euchromatin from the spread of heterochromatin and involved in transcriptional regulation, antisilencing silencing and genome stability. H2A.Z may establish structurally distinct chromosomal domains and regulate chromatin structure and function. However, the mechanism and function of H2A.Z for chromatin is largely unknown. Histone variants H2A.Z and their post-translational modifications play an important role in the dynamics of chromatin structure and function. In this short review, we will discuss about histone variant H2A.Z.

Key words histone variant; H2A.Z; epigenetic; chromatin; nucleosome

Received: April 5, 2012 Accepted: July 26, 2012

^{*}Corresponding author. Tel: 86-471-7392175, E-mail: lixihe@hotmail.com