

组蛋白和核小体在基因转录中的作用

黄百渠 曾庆华 毕晓辉 王玉红 李玉新

(东北师范大学遗传与细胞研究所, 长春 130024. Email: huangbq@nenu.edu.cn)

摘要 有证据表明, 染色质和核小体构型的改变在转录的起始中起着重要的调节作用. 根据这方面的最新研究进展, 结合部分实验结果, 初步探讨了以下相关问题: (1) 转录起始与核小体改构(nucleosome remodeling). 评述了两类起不同作用的核小体改构复合体(nucleosome remodeling complexes), 一类是具有 DNA 激活的 ATP 酶活性的复合体, 它们通过重构核小体的组蛋白核心或改变 DNA 链在核小体上的位置来增加启动子序列与转录因子的可接触性, 从而激活基因转录; 另一类是组蛋白乙酰转移酶家族(HATs), 可以对核心组蛋白 N-端尾巴上的赖氨酸残基进行乙酰化修饰, 以此调节基因转录. (2) 核心组蛋白对转录的影响. 针对核心组蛋白同转录因子在 DNA 模板上的相互作用关系及其对转录过程的抑制作用, 以及转录过程中核小体的“置换”(displacement)等开展了讨论. (3) 组蛋白 H1 对基因转录的影响. 主要针对 H1 对某些基因特异性和选择性抑制的作用机制作了探讨. 对这一领域的最新成果和进展作了概要的评述, 同时提出了值得深入探讨的问题. 认为染色质结构对转录的影响将成为基因调控机制研究的热点.

关键词 组蛋白 核小体 染色质结构 基因转录

真核基因转录的调控是一个多步骤的复杂过程. 一个转录循环至少包括起始(initiation)、延伸(elongation)和终止(termination) 3 个主要阶段, 其中转录的起始是最关键的调控机制, 涉及各种转录调节因子同基因上游启动子序列之间的相互作用和结合、与 RNA 聚合酶形成转录复合体(pre-initiation complex)、以及随后复合体的活化等一系列过程. 过去多年间对转录起始的研究主要包括两个方面: 一是基因的顺式作用元件(*cis*-acting elements)及与它们相互作用的反式作用因子(*trans*-acting factors)的发现、鉴定、分离、纯化和功能分析; 另一方面的研究则涉及染色质结构对转录活性的影响^[1, 2]. 越来越多的实验证据表明, 染色质和核小体构型的改变在转录的起始中起着重要的调节作用. 由于间期细胞核中的 DNA 是以核小体链或更高层次的染色质纤维的形式存在的, 因此, 转录复合体形成的先决条件是启动子区域的暴露(promoter clearance), 以便同转录调节因子结合. 近年来, 发现了一批能够通过改变染色质结构来促进或阻止转录因子同 DNA 结合, 从而激活或抑制基因转录的蛋白因子^[3, 4]. 在基因调控研究领域, 越来越多的兴趣和注意力集中到了染色质结构改变和核小体修饰对基因转录的调节作用, 以及这一过程中涉及的 DNA-蛋白质、蛋白质-蛋白质之间的相互作用关系等问题上^[3]. 本文根据近年来在这方面的最新研究进展, 并结合本实验室的部分实验结果, 针对以下几个相关问题进行了初步的评述和讨论.

1 转录的起始与核小体改构 (nucleosome remodeling)

在间期细胞核中, 染色质主要是以直径为 30 nm 以上的纤维形式存在的. 因此, 基因转录前染色质必须经历结构上的改变, 即经过“调整”(modulation)而转变为活性染色质. 通常认为染色质松散成为约 10 nm 的核小体链是基因转录的必要前提. 另外, 早已知道真核 RNA 聚

合酶不能直接识别启动子序列，转录复合体的形成依赖于多种蛋白质的协调作用。在哺乳动物细胞中有成百上千的各种转录活化因子(activators)。当然，针对每一个特定基因而言，仅有少数几个活化因子与启动子结合并对环境或生理刺激产生反应以激活基因的表达。活化因子本身通常也不与 RNA 聚合酶反应，而是通过另一类称为辅助活化因子(co-activators)或媒介因子(mediators)的蛋白质传递调控信号并启动转录^[5]。在酵母和人的细胞中鉴定出了多种媒介因子(如 TRAP, DRIP, ARC, SMCC, 等)，它们都是很大的复合体，含有多个可以与不同蛋白质相互作用的亚基，包括与活化因子、RNA 聚合酶、基本转录因子、染色质修饰因子(详见下文)、转录延伸因子(elongation factors)等的作用，以此来调节转录起始和进行过程中的各个步骤(图 1)。在此，我们主要针对转录起始复合体组装之前核小体构型上的改变及核心组蛋白的修饰等问题作简要的评述。

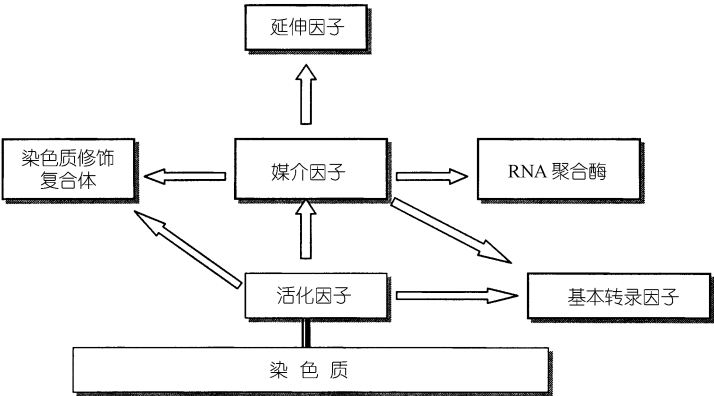


图 1 控制真核基因转录起始的各类蛋白质复合体及它们之间的相互关系示意图

近年来发现了一类能够通过改变染色质构型来影响(活化或抑制)转录的蛋白质复合因子，可以统称为核小体改构复合体 (nucleosome remodeling complexes)。它们或是能够改变核小体中 DNA-蛋白质的相互作用方式，重构核小体构型；或是具有修饰核心组蛋白的酶活性，在基因转录、重组、DNA 复制和修复等重要活动中起作用^[6]。目前了解比较清楚的主要是以下两大类起不同作用的蛋白质家族。

(1) 依赖 ATP 的改构复合体(ATP-dependent remodeling complexes)。最近的遗传学和生物化学研究发现了一类能够改变核小体结构的蛋白质复合体，其中有的被证实可以通过增强核小体 DNA 与转录装置的可接触性(accessibility)而激活转录^[7]。已经报道的这类因子包括 SWI/SNF^[8, 9], RSC^[10], NURF^[11], CHRAC^[12], ACF^[13], NURD^[14]等等。为探讨这些改构因子的功能，已经开展了大量的研究工作。尽管目前对其确切的作用机制尚不完全清楚，但已获得了一系列有意义的信息。首先，这些复合因子都含有一个具有 DNA 激活的 ATP 酶活性部位(DNA-stimulated ATPase)。例如，酵母的 SWI2/SNF2 因子是 SWI/SNF 原型复合体的 ATP 酶亚基。SWI/SNF 能够以很低的亲和力 (nanomolar affinity)与 DNA 和核小体结合，并利用其水解 ATP 产生的能量去减弱核小体中 DNA-组蛋白的结合力。这时，尽管核小体的整体结构只发生了极微小的变化，但却使核小体部位的 DNA 同转录活化因子的亲和力增加了 30 倍以上^[15]。其次，发现这些改构复合体在增加 DNA 对其他蛋白质的可接触性的同时，似乎并不去除核心组蛋

白(core histones). 这暗示它们或是通过与八聚体(octamer)核心保持接触来破坏 DNA-组蛋白的结合, 或是通过某种酶促反应减弱了核小体中 DNA-组蛋白的亲合力或改变了 DNA 链在核小体上的缠绕途径来达到这一目的^[16]. Workman 和 Kingston^[4]提出了解释依赖 ATP 改构复合体作用的3种方式: (i) 改构复合体水解 ATP 产生能量使其在 DNA 链上移动的同时使 DNA 与核小体产生位移 (translocation-dependent remodeling); (ii) 使 DNA 在组蛋白核心上的缠绕路径改变但不影响核心的构型 (remodeling of DNA contacts); (iii) 改变组蛋白核心从而改变 DNA-组蛋白的接触方式 (remodeling of octamer structure). 针对这类改构复合体的功能和性质, 人们提出了有待深入探讨的问题: (i) 关于功能及机理: 是否所有的复合体的功能和作用机理都相同. 它们是如何改变 DNA 和核小体的构型的? (ii) 关于改构核小体的稳定性: 当改构因子去除后, 核小体的改构状态能维持多久? (iii) 关于作用的特异性(targeting): 改构因子是否仅针对特定的染色质部位起作用等等.

(2) 组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferases, HATs). 核心组蛋白的 N-端尾巴 (N-terminal tails)可以活跃地与 DNA 及其他蛋白质发生相互作用, 在调整核小体以致染色质结构中起重要作用. 人们早就注意到组蛋白的高乙酰化(hyperacetylation)是活跃转录染色质的一个标志, 并发现其过程是一个与基因活性诱导和抑制密切相关的动态过程, 即高乙酰化标志活跃转录而低乙酰化(hypoacetylation)则与转录抑制有关^[17]. 过去的几年内有许多发现组蛋白乙酰转移酶的报道, 其中很多以往是被鉴定为转录辅助活化因子(co-activators)的, 但后来又发现它们具有组蛋白乙酰转移酶的活性. 这样的例子包括: 酵母 GCN5 因子^[18], 细胞核激素受体辅助因子 SRC-1^[19]和 ACTR^[20], 哺乳动物转录活化因子 CBP/p300^[21]和 TF II D 的亚基 TAF250^[22]等. 同 SWI/SNF 家族一样, HAT 通常也是一些大型的蛋白质复合体的亚基.

HAT 的主要功能是对核心组蛋白分子 N-端 25~40 个氨基酸范围内的赖氨酸残基进行乙酰化修饰. 尽管有越来越多的实验证据支持组蛋白乙酰化可提高染色质的转录活性, 但关于这一过程的确切作用机制目前还不十分清楚. 这方面的探讨主要基于一些体外实验的结果. 用胰蛋白酶消化所有 8 个核心组蛋白的 N-端尾巴并不影响体外组装核小体, 也不对八聚体核心的结构、流体动力学形状和盐溶液稳定性等产生明显的影响^[23]. 另外还发现, 去除组蛋白尾巴可以轻微地降低核小体 DNA 的热稳定性, 并提高 DNA 在体外同某些转录因子的亲合力. 有人认为高乙酰化的组蛋白大体上和去除 N-端的组蛋白相当, 因而也能降低其热稳定性, 促进其与转录因子结合^[23]. 再者, 很久以来就知道组蛋白的 N-端尾巴在染色质集缩中有重要作用. 最近的体外构建实验也证实, 当组蛋白 N-端区域被乙酰化后, 核小体链进一步折叠成 30 nm 纤维的过程被阻止^[6]. 这从一个侧面表明 HAT 可能是通过影响染色质结构来调节转录活性的. 还有, 组蛋白 N-端的乙酰化可能在控制染色质纤维与某些非组蛋白的相互作用中起重要作用^[24].

与此同时, 细胞核内的另一类酶复合体——组蛋白脱乙酰酶(histone deacetylases, HDs)则起着与 HAT 相反的组蛋白修饰作用. 它们对乙酰化的组蛋白进行脱乙酰化作用. 已从不同的生物中分离鉴定出了相应的 HD, 如玉米的 HD2^[25]和哺乳动物的 HDAC1^[26]等. 它们通常也是一些多亚基的蛋白质复合体. 它们与 HAT 一道, 通过对核心组蛋白的乙酰化/脱乙酰化的动态修饰而调节转录的开启.

最后, 有证据表明, 上述两大类改构复合体(ATP-dependent remodeling complexes 和

histone acetyltransferase complexes)可能通过共同协调作用行使基因转录的调节作用. 有人发现 SWI2/SNF2 家族成员和 HAT 家族成员在调节一类相似基因的活动中可以与相同的转录活化因子作用^[6]. 最新的实验证据还表明, 同 HAT 一样, SWI/SNF 和 RSC 复合体也是通过对核心组蛋白 N-端尾巴的作用而产生改构效应的^[27, 28]. 另外, 有报道称发现了一个同时具有 ATP 依赖改构活性和组蛋白脱乙酰酶活性的复合体——NURD^[14]. 可见, 这一领域的研究不断有新的进展和发现, 同时也显示出了基因转录调控机制的复杂性和多样性. 表 1 列举了部分已报道的核小体和组蛋白改构复合体的名称及其功能.

表 1 部分核小体和组蛋白改构复合体及其功能

名称(亚基数目)	来源	功能(作用亚基或活性部位) ^{a)}
SWI/SNF(11)	酵母、人	ATPase(swi2p/snf2p)
NURF(4)	果蝇	ATPase(ISWI)
CHRAC		ATPase(ISWI), 促进 DNA 复制
ACF	果蝇	ATPase(ISWI, Acf1)
TFTC	人	HAT(hGCN5)
PCAF(3)	人	HAT(PCAF)
CBP/p300	人、酵母	HAT(CRD1, GCN5)
SAGA(14)	酵母	HAT(GCN5p)
Esa1p	酵母	HAT(Esa1p)
RSC	酵母	ATPase
TAP-1	HeLa 细胞	组蛋白改构
NRD	人	ATPase/HD
NURD	人	ATPase(CHD3, CHD4)/HD(HDAC1, HDAC2)
mSin3	人	HAT(HDAC1, HDAC2)
ATF-2		HAT(motif A), 特异性乙酰化 H2A, H4
RSF(hACF)	人	ATPase(hSNF2h)
TF II D	哺乳动物	HAT(TAP II ₂₅₀)
SRC-1	人	HAT
HBO1	人	HAT(Sas2p)

a) ATPase 表示依赖 ATP 酶的改构活性, HAT 表示组蛋白乙酰基转移酶活性, HD 表示组蛋白脱乙酰酶活性

2 核心组蛋白对转录的影响

如前所述, 转录起始复合物形成的第一步有赖于启动子区域与活化因子和基本转录因子的结合. 显而易见, 这一过程的实现必然涉及到转录因子和核心组蛋白在 DNA 模板上的竞争结合. 多年来, 核心组蛋白对转录的抑制作用一直是人们关注的问题. 有人用含有特异结合位点的 DNA 模板与纯化的组蛋白体外构建核小体, 用以测定蛋白质因子同这些位点的结合能力的变化. 结果表明, 构建的核小体可以抑制绝大多数的活化因子^[29]和转录因子 TBP^[30]的结合. 反之, 如预先将 DNA 模板与含有 TF II D 的组分或与纯化的 TBP 温育, 则可以部分地解除构建核小体的抑制作用^[31]. 有实验表明, 转录因子能够通过瓦解或取代核心组蛋白与模板 DNA 位点的结合来活化转录^[32]. 这就是所谓的增强作用(potentiation)或去阻遏作用(anti-repression). 可见, 各种特异结合因子确实能同核心组蛋白竞争 DNA 上的结合位点. 关于它们之间的竞争结合方式和机制, 有人曾提出了一种“pre-emptive competition”的模式, 认为这种竞争是不可逆的, 即如果转录因子先结合到启动子上, 就能形成转录复合体; 反之, 如组蛋白先结合, 转录因子就不能结合^[31]. 为此, 我们采用凝胶迟滞电泳分析(gel mobility shift

assay), 以含有 hAMFR(human autocrine motility factor receptor)基因上游启动子的 DNA 片段为模板, 研究了纯化的组蛋白和 HeLa 细胞核抽提物中的转录因子在 DNA 上的竞争结合. 结果表明, 在预先构建核小体的启动子序列上仍能结合转录因子; 同样地, 结合有转录因子的启动子序列上也能够再结合组蛋白. 这一结果提示转录因子和核心组蛋白可以同时结合到 DNA 上形成三元复合体(ternary complex), 而不是在竞争中简单地排斥对方^[33].

关于核小体对转录进行过程的影响是人们一直关注的另一个问题. 已知在活跃转录的染色质中 DNA 依然保持着同组蛋白八聚体的结合^[34], RNA 聚合酶一经启动就能够通过覆盖有核小体的基因进行转录^[35]. 尽管目前对分子量达到百万级的 RNA 聚合酶是如何通过核小体 DNA 的细节和机制还没有十分完美的解释, 但越来越多的证据表明组蛋白八聚体是可以在核小体链上进行移动的, 即所谓的核小体或组蛋白的“置换”(displacement)^[4, 32]. Felsenfeld 及同事们的工作提示八聚体能够跨越正在延伸转录的 RNA 聚合酶而产生位移^[36]. 在这一模型中, 当延伸中的 RNA 聚合酶将八聚体从它前面的 DNA 上“剥离”下来后, 这个八聚体就开始与 RNA 聚合酶后面的 DNA 重新结合形成核小体. 由于八聚体中的组蛋白分子间的交联并不影响 RNA 的延伸, 因此推测八聚体在置换的过程中可能是保持完整的, 即它是直接从聚合酶的前部转移到后部, 并不需要解体. 八聚体的置换也有可能是通过供体 DNA 部位和接收 DNA 部位的直接接触而完成的. 另外, 最近的研究表明, 在某些改构复合体如 SWI/SNF^[37], CHRAC^[38]和 NURF^[39]的催化和介导下, 完整的组蛋白八聚体可以沿着 DNA 链作顺式的“滑动”(in cis sliding), 从而产生重新定位(re-positioning)的效果. 总之, 核心组蛋白及八聚体对转录的影响一直是研究的热点. 我们以 hAMFR 基因为模板的体外核小体构建和体外转录实验表明, 核小体对转录过程的抑制是相对的, 它可以降低基因转录的活性, 但不能封闭转录过程^[40].

3 组蛋白 H1 的作用

同核小体之间的连接 DNA 相结合的组蛋白(linker histones)H1(及其变种 H1°, H5 等)在转录调控中的作用一直未得到确定. 很久以来人们就认为连接区组蛋白在宏观上是一种转录的抑制成分. 由于核小体和染色质的集缩往往是 H1 依赖性的, 所以通常认为 H1 对转录的抑制作用主要是通过维持染色质高级结构的稳定性来实现的^[41]. 然而在有的情况下 H1 的结合却并不影响转录^[42]. 最近的研究表明, 连接区组蛋白通过某些机制能够有选择地调节特定基因的活性^[43, 44]. 例如, H1 能特异性地抑制非洲爪蟾(*Xenopus*)发育早期卵母细胞的 5S rRNA 基因的表达^[45, 46]. 究其原因, 可能有两种机制: 一是 H1 对串联重复排列的 5S rRNA 基因特定序列有较强的结合力, 促进其形成稳定的高级结构; 二是 H1 可能与单个核小体作用, 形成一种能够阻碍 RNA 聚合酶通过的结构. Ura 等人^[47]报道了 H1 可以抑制双核小体 5S rDNA 模板的转录, 从而 H1 是在核小体水平上起作用的, 因为双核小体显然无法形成染色质高级结构. 更有意义的信息来自最近以“敲除”(knock-out)H1 基因的四膜虫(*Tetrahymena*)为实验材料的工作. 这项研究发现 H1 能上调某些基因的表达而下调另一些基因的表达^[48]. 很显然, 为了具备这种特异性的调节功能, H1 必须能够特异性地识别并作用于这些基因的特定 DNA 序列或结构. 但迄今对组蛋白 H1 的这种基因特异性调节作用的机制还不清楚. 最近以爪蟾为材料的实验提供了 H1 选择性抑制卵母细胞 5S rRNA 转录的机制的线索. Panetta 等人^[49]的工作证实核小体

的位置效应 (nucleosome positioning) 在决定转录因子 TFⅢA 与 H1 竞争结合过程中的作用: 由于卵母细胞和体细胞中 5S rRNA 基因的核小体位置的差异, 致使 TFⅢA 与体细胞 5S rDNA 的结合效率高于卵母细胞 5S rDNA; 同时, 这种差异使 H1 能够优先结合卵母细胞 5S rDNA 从而排斥 TFⅢA 与之结合. Sera 等人^[50]的工作获得了相似的结论, 他们认为 H1 结合在爪蟾体细胞 5S rRNA 基因核小体的 5'端部位, 使启动子区域能够与转录因子结合; 相反地, 在卵母细胞中, H1 结合在 5S rRNA 基因核小体的 3'端部位, 阻断了该基因的主要启动子元件(C box)与 TFⅢA 的结合. 也就是说, H1 的选择性抑制转录作用是通过核小体位置的不同实现的. 此外, 有人声称组蛋白 H1 可能与非组蛋白 HMG1/2 竞争结合染色质的特定部位, 而后者被认为能够促进转录^[51].

我们的体外实验结果提示, 同核心组蛋白组分 H2A/H2B 及 H3/H4 相比较, 连接区组蛋白 H1 与 hAMFR 基因的结合要稳定得多. 因为在迟滞电泳分析中, H2A/H2B, H3/H4 与 DNA 的结合均能被非特异性 DNA 探针竞争下来, 而这种竞争对 H1 的结合几乎没有影响^[33]. 另外, 我们还发现组蛋白 H1 能够对预先构建核小体的 DNA 模板的体外转录活性产生很强的抑制作用, 进而推测 H1 可能是通过与核小体形成稳定的染色质小体(chromatosome)而抑制转录的^[40].

综上所述, 基于组蛋白分子的修饰及其与 DNA 相互作用改变而产生的染色质构型的变化, 在转录的调控中起着十分重要的作用. 这一调节过程涉及众多的蛋白质复合因子的参与. 总体说来, 一个能够产生松散的染色质环境使之更易于接触转录调节因子的细胞机制通常具有活化基因转录的功能; 反之, 一个更为紧凑有序的染色质结构则起抑制转录的作用. 近年来这一领域的研究进展使得对基因调控机制的认识有了很大的进步, 但仍存在许多有待于深入探讨的问题. 例如, 与非转录染色质相比, 活跃转录的染色质在构型上, 特别是在核小体链的构型上有何特征? 在转录起始时, 转录相关因子是通过什么机制同组蛋白竞争结合 DNA 上的位点的? 核小体的修饰和染色质构型的改变在其中起什么作用? 转录进行过程中核小体是如何解体和重建的? 组蛋白(包括 H1)对转录抑制的分子机制是什么等等. 笔者认为, 组蛋白和核小体的修饰以及由此引起的染色质结构改变同基因转录的关系, 将继续成为真核基因调控机制研究领域的前沿和焦点.

致谢 本文中的部分工作受到国家自然科学基金(批准号: 39970384)和国家基础研究发展规划(G1999053902)的资助.

参 考 文 献

- 1 Kornberg R D. Eukaryotic transcriptional control. Trends Cell Biol, 1999, 9: M46~49
- 2 Struhl K. Fundamentally different logic of gene regulation in eukaryotes and prokaryotes. Cell, 1999, 98: 1~4
- 3 Emerson B M, Bagga R. LXIII Cold Spring Harbor symposium on quantitative biology: mechanisms of transcription. Biochim Biophys Acta, 1999, 1423: R45~51
- 4 Workman J L, Kingston R E. Alteration of nucleosome structure as mechanism of transcriptional regulation. Annu Rev Biochem, 1998, 67: 545~579
- 5 Kingston R E. A shared but complex bridge. Nature, 1999, 399: 199~200
- 6 Pollard K J, Peterson C L. Chromatin remodeling: a marriage between two families? BioEssays, 1998, 20: 771~780
- 7 Kingston R E, Bunker C A, Imbalzano A N. Repression and activation by multiprotein complexes that alter chromatin structure. Genes Dev, 1996, 10: 905~920

- 8 Burn L G, Peterson C L. Protein complexes for remodeling chromatin. *Biochim Biophys Acta*, 1997, 1350: 159~168
- 9 Imbalzano A N. SWI/SNF complexes and facilitation of TATA-binding protein: nucleosome interactions. *Methods*, 1998, 15: 303~314
- 10 Moreira J M, Holmberg S. Transcriptional repression of the yeast CHA1 gene requires chromatin-remodeling complexes RSC. *EMBO J*, 1999, 18: 2836~2844
- 11 Tsukiyama T, Daniel C, Tamkun J, et al. ISWI, a member of the SWI2/SNF2 ATPase family, encodes the 140 kDa subunit of the nucleosome remodeling factor. *Cell*, 1995, 83: 1021~1026
- 12 Varga-Weisz P D, Wilm M, Bonte E, et al. Chromatin remodeling factor CHRAC contains the ATPase ISWI and topoisomerase II. *Nature*, 1997, 388: 598~602
- 13 Ito T, Bulger M, Pazin M J, et al. ACF, an ISWI-containing and ATP-utilizing chromatin assembly and remodeling factor. *Cell*, 1997, 90: 145~155
- 14 Xue Y, Wong, J, Mereno G T, et al. NURD, a novel complex with both ATP-dependent chromatin-remodeling and histone deacetylase activities. *Mol Cell*, 1998, 2: 851~861
- 15 Zhang Z, Buchman A R. Identification of a member of a DNA-dependent ATPase family that causes interference with silencing. *Mol Cell Biol*, 1997, 17: 5461~5472
- 16 Logie C, Peterson C L. Catalytic activity of the yeast SWI/SNF complex on reconstituted nucleosome arrays. *EMBO J*, 1997, 16: 6772~6782
- 17 Fletcher T M, Hansen J C. The nucleosomal array: structure/function relationships. *Crit Rev Eukaryote Gene Expr*, 1996, 6: 149~188
- 18 Brownell J E, Zhou J, Ranalli T, et al. Tetrahymena histone acetyltransferase a: A homology to yeast GCN5p linking histone acetylation to gene activation. *Cell*, 1996, 84: 843~851
- 19 Spencer T E, Jenster G, Burcin M M, et al. Steroid receptor coactivator-1 is a histone acetyltransferase. *Nature*, 1997, 389: 1994~1998
- 20 Chen H, Lin R J, Schlitz R L, et al. Nuclear receptor coactivator ACTR is a novel histone acetyltransferase and form a multimeric activation complex with P/CAF and CBP/P300. *Cell*, 1997, 90: 569~580
- 21 Bannister A J, Kouzarides T. The CBP coactivator is a histone acetyltransferase. *Nature*, 1996, 384: 641~643
- 22 Mizzen C A, Yang X J, Kokubo T, et al. The TAP(II)250 subunit of TF II D has histone acetyltransferase activity. *Cell*, 1996, 87: 1261~1270
- 23 Hansen J C. The core histone amino-termini: combinatorial interaction domains that link chromatin structure with function. *Chem Tracts Biochem Mol Biol*, 1997, 10: 56~59
- 24 Hecht A, Laroche T, Strahl-Bolsinger S, et al. Histone H3 and H4 N-termini interact with SIR3 and SIR4 proteins in yeast. *Cell*, 1995, 80: 583~592
- 25 Lusser A, Brosch G, Loidl A, et al. Identification of maize histone deacetylase HD2 as an acidic nucleolar phosphoprotein. *Science*, 1997, 277: 88~91
- 26 Taunton J, Hassig C A, Schreiber S L. A mammalian histone deacetylase related to the yeast transcriptional regulator Rpd3p. *Science*, 1996, 272: 408~411
- 27 Lee K M, Sif S, Kingston R E, et al. hSWI/SNF disrupts interactions between the H2A N-terminal tail and nucleosomal DNA. *Biochemistry*, 1999, 38: 8423~8429
- 28 Logie C, Tse C, Hansen J C, et al. The core histone N-terminal domains are required for multiple rounds of catalytic chromatin remodeling by the SWI/SNF and RSC complexes. *Biochemistry*, 1999, 38: 2514~2522
- 29 Owen-Hughes T, Workman J L. Experimental analysis of chromatin function in transcription control. *Crit Rev Eukaryote Gene Expr*, 1994, 4: 403~441
- 30 Imbalzano A N, Kwon H, Green M R, et al. Facilitated binding of TATA-binding protein to nucleosomal DNA. *Nature*, 1994, 370: 481~485
- 31 Felsenfield G. Chromatin as an essential part of the transcriptional mechanism. *Nature*, 1992, 355: 219~224
- 32 Adams C C, Workman J L. Nucleosome displacement in transcription. *Cell*, 1993, 72: 305~308
- 33 曾庆华, 尹东, 孙迎春, 等. 组蛋白与转录因子在 hAMFR 基因启动子序列上的结合及相互作用. *遗传学报*, 1999,

26(4): 329~335

- 34 Ericsson C, Grossbach U, Bjorkroth B, et al. Presence of histone H1 on an active Balbiani ring gene. *Cell*, 1990, 60: 73~83
- 35 Lorch Y, LaPointe J W, Kornberg R D. Nucleosomes inhibit the initiation of transcription but allow chain elongation with the displacement of histones. *Cell*, 1987, 49: 203~210
- 36 Studitsky V M, Clark D J, Felsenfeld G. Overcoming a nucleosomal barrier to transcription. *Cell*, 1995, 83: 19~27
- 37 Whitehouse I, Flaus A, Cairns B R, et al. Nucleosome mobilization catalyzed by the yeast SWI/SNF complex. *Nature*, 1999, 400: 784~787
- 38 Langst G, Bonte E J, Corona D F, et al. Nucleosome movement by CHRAC and ISWI without disruption or trans-displacement of the histone octamer. *Cell*, 1999, 97: 843~852
- 39 Hamiche A, Sandaltzopoulos R, Gdule D A, et al. ATP-dependent histone octamer sliding mediated by the chromatin remodeling complex NURF. *Cell*, 1999, 97: 833~842
- 40 曾庆华, 尹东, 孙迎春, 等. 组蛋白与 hAMFR 基因启动子的结合对体外转录活性的影响. *遗传学报*, 1999, 26(5): 501~505
- 41 Zlatanova J, van Holde K. Histone H1 and transcription——still an enigma? *J Cell Sci*, 1992, 103: 889~895
- 42 Sandaltzopoulos R, Blank T, Becker P B. Transcriptional repression by nucleosome but not H1 in reconstituted preblastoderm *Drosophila* chromatin. *EMBO J*, 1994, 13: 373~379
- 43 Vermaak D, Steinbach O C, Dimitrov S, et al. The global domain of histone H1 is sufficient to direct specific gene repression in early *Xenopus* embryos. *Curr Biol*, 1998, 8: 533~536
- 44 Wolffe A P. Histone H1. *Int J Biochem, Cell Biol*, 1997, 29: 1463~1466
- 45 Kandolf H. The H1A histone variant is an in vivo repressor of oocyte-type 5S gene transcription in *Xenopus laevis* embryos. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91: 7257~7261
- 46 Bouvet P, Dimitrov S, Wolffe A P. Specific regulation of *Xenopus* chromosomal 5S rRNA gene transcription in vivo by histone H1. *Gene Dev*, 1994, 8: 1147~1159
- 47 Ura K, Nightingale K, Wolffe A P. Differential association of HMG1 and linker histones B4 and H1 with dinucleosomal DNA: structural transitions and transcriptional repression. *EMBO J*, 1996, 15: 4959~4969
- 48 Shen X, Gorovsky M A. Linker histone H1 regulates specific gene expression but not global transcription in vivo. *Cell*, 1996, 86: 475~483
- 49 Panetta G, Buttinelli M, Flaus A, et al. Differential nucleosome positioning on *Xenopus* oocyte and somatic 5S RNA genes determines both TF III A and H1 binding: a mechanism for selective H1 repression. *J Mol Biol*, 1998, 282: 683~697
- 50 Sera T, Wolffe A P. Role of histone H1 as an architectural determinant of chromatin structure and as a specific repressor of transcription on *Xenopus* oocyte 5S rRNA genes. *Mol Cell Biol*, 1998, 18: 3668~3680
- 51 Zlatanova J, van Holde K. Linker histone versus HMG1/2: a struggle for dominance? *BioEssays*, 1998, 20: 587~588

(2000-04-18 收稿, 2000-07-11 收修改稿)