表观遗传调控中的FACTs和FACT

熊俊, 朱冰*

中国科学院生物物理研究所, 北京 100101

* 联系人, E-mail: zhubing@ibp.ac.cn

收稿日期: 2018-08-09; 接受日期: 2018-08-14; 网络版发表日期: 2018-09-10

表观遗传讨论不涉及DNA序列变化的可继承的性状变化. 该继承性可以是有丝分裂过程中从亲代细胞到子代细胞的继承, 也可以是涉及减数分裂的从亲代个体到子代个体的继承. 有趣的是, 不同于DNA突变, 表观遗传的继承性虽然比较稳定, 但仍有一定频率的双向变化. 这种变化往往始于外界环境刺激和环境的共同作用. 不同于经典的孟德尔遗传, 受表观遗传调控的性状变化并不是因为引入了新的等位基因, 而是在原有的等位基因基础上, 对其所处的染色质环境进行修饰和加工, 从而改变了基因的转录活性. 这样的等位基因状态被称为表观等位基因.

哪些性状可以被认为是表观遗传性状呢? 要回答这个问题, 首先要认识到在长期的研究过程中, 表观遗传这一概念的内涵和外延一直在不断地发展. 最初, 表观遗传被用来描述胚胎从全能性的受精卵发育成具有不同细胞类型、不同组织和器官的成熟个体的变化过程. 随着人们对基因的理解日益深入, 表观遗传的对象被拓展成了稳定并可继承的基因表达状态. 从基因所处的分子层面, 到生物体宏观的个体差异, 表观遗传性状都有所体现. 其次, 表观遗传性状有其特殊的遗传信息载体, 而表观遗传性状的可逆性要求这些信息的载体也被动态调控. 综合这些因素, 要判定一种性状是否为表观遗传性状, 至少需要满足以下3个条件: (i) 性状的变化不改变基因组DNA序列; (ii) 性状的改变可被子代个体或细胞继承, 并且改变后的性状不

再依赖于初始的刺激; (iii) 从时间尺度而言, 改变后的性状在世代间的维持是有限的, 也即在去除了初始的刺激后, 最终会回复为原本的性状, 但有时又可以低频率地出现再次的性状转换.

最先在玉米(*Zea mays*)中发现的副突变(paramutation)是一个经典的表观遗传现象. 沉默的等位基因(*B*)导致原本活跃的等位基因(*B-I*)转录被抑制, 成为新的沉默的表观等位基因(*B-I**). 从*B-I*到*B-I**的转变是稳定并可遗传的, 其分子机制涉及在植物中较为常见的小RNA介导的DNA甲基化^[1]. 副突变现象在线虫(*Caenorhabditis elegans*)、果蝇(*Drosophila melanogaster*)以及小鼠(*Mus musculus*)中都有报道, 其继承机制也多是从小RNA来实现. 此外, 控制小鼠毛发颜色的*Agouti*基因位点有多个等位基因, 其中*A^y*等位基因的上游有一个内源性逆转录病毒元件, 使得*A^y*的表达受到逆转录病毒序列DNA甲基化的调控, 从而影响小鼠的毛发颜色. 外界环境的营养和压力等因素作用于亲本小鼠, 都可通过影响这一段逆转录病毒序列的DNA甲基化, 产生新的表观遗传等位基因, 来改变小鼠的毛发颜色^[2].

一般认为表观遗传信息的载体包括DNA甲基化、组蛋白修饰、非编码RNA以及染色质高级结构等. 前文列举的副突变现象和小鼠*A^y*基因的调控都是通过DNA甲基化修饰实现的, 而在传递这些表观遗传信息的过程中, DNA甲基化修饰可以被直接复制到子

引用格式: 熊俊, 朱冰. 表观遗传调控中的FACTs和FACT. 中国科学: 生命科学, 2018, 48: 1343–1345

Xiong J, Zhu B. The FACTs and FACT in epigenetic regulation (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2018, 48: 1343–1345, doi: [10.1360/N052018-00167](https://doi.org/10.1360/N052018-00167)

代细胞基因组上, 另一方面, 也可经由非编码小RNA在子代的特定细胞或组织中重新建立. 由此可以看出, 表观遗传信息的传递发生在两个层面: (i) 在有丝分裂中, 亲代细胞的表观遗传信息要传递给子代细胞; (ii) 某些表观遗传事件可以通过减数分裂实现跨代传递.

在DNA复制的过程中, 母细胞基因组上CpG位点的DNA甲基化修饰都以半保留复制的方式, 被忠实地记录在了新合成的DNA链上, 尤其是在终末分化的体细胞中, 因为基因组水平的DNA从头甲基化和TET家族蛋白介导的氧化去甲基化活性都非常低, 子代细胞通常都如实地继承了亲代细胞的DNA甲基化修饰信息^[3]. DNA甲基化半保留复制的特性, 使得受其控制的表观遗传性状(在细胞水平上就体现为特定基因的表达水平)在经历细胞复制后仍能够得以维持. 而要在细胞有丝分裂过程中传递和维持由组蛋白修饰所承载的表观遗传信息, 则显得更为复杂. 本课题组先前的研究表明在DNA复制时, 绝大多数组蛋白H3-H4四聚体是以全保留方式进行分配, 而不会被拆分成两份H3-H4二聚体^[4]. 新装配的核小体稀释了来自亲代细胞的原有的组蛋白所携带的表观遗传信息, 但通过复杂的反馈途径, 子代细胞能维持与亲代细胞相仿的组蛋白修饰模式. 当然, 也有较为特殊的例子. 果蝇的雄性生殖干细胞进行非对称的有丝分裂, 产生的两个子细胞中一个仍然保持自我更新的干细胞特性, 保留几乎所有旧的核心组蛋白H3.1和H4; 另一个分化成为精原母细胞, 所含有的组蛋白H3.1和H4几乎都是新合成装配的^[5,6]. 值得一提的是, 尽管在真核细胞中组蛋白的修饰多种多样, 且还有更多新修饰不断地被发现, 但并不是所有修饰都能作为真正的表观遗传标记, 在世代之间传递表观遗传信息^[7].

核小体与DNA的结合十分紧密, 阻碍RNA和DNA聚合酶的行进, 因而在转录和复制时, 核小体会被解聚使得聚合酶能够通过, 随后DNA又会迅速地与组蛋白结合形成核小体, 防止裸露的DNA受到损伤. 如前文所述, 在DNA复制时, 旧的组蛋白以H3-H4四聚体的形式分配到子链上, 该过程中存在一个重要科学问题: 原有的核小体是怎样被打开, 又是否还会回到原来的位置? 美国Danny Reinberg实验室最早纯化发现了

FACT复合物, 并报道了FACT作为组蛋白H2A-H2B的分子伴侣, 通过将H2A-H2B从核小体解聚来促进RNA聚合酶转录^[8,9]. 最近, 在体外重构的DNA复制系统中的研究证实, FACT复合物可以促进以含有核小体的染色质为模板的DNA复制^[10]. 此外, 在DNA复制时, FACT复合物帮助新合成的组蛋白装配到子链DNA上, 维持基因组的稳定性^[11]. 这些研究结果说明, FACT复合物在细胞有丝分裂时, 对于传递和维持母细胞的表观遗传信息具有至关重要的作用. 最近, 中国科学院生物物理研究所李国红课题组^[12]利用单分子磁镊技术实时跟踪和解析了FACT复合物对单核小体结构的动态调控过程. 他们的研究发现, FACT复合物一方面通过SPT16亚基去除H2A-H2B来降低核小体的稳定性, 一方面又通过SSRP1亚基牢牢抓住核心H3-H4四聚体, 维持四聚体与内环DNA的结合, 使四聚体不易脱离DNA成为完全游离的状态. FACT复合物独特的作用方式表明在DNA复制过程中解聚的核小体有可能会在其原本的区域重新组装, 以确保这段区域内的表观遗传信息不会因DNA复制而被破坏. 李国红课题组的研究成果为回答在段首提出的问题, 以及为细胞如何传递由组蛋白修饰承载的表观遗传信息提出了一个合理的分子机制, 后续的体内研究值得期待.

哺乳动物的基因组在发育过程中会经历两次大规模的重编程, 这会抹去大部分来源于亲本的表观遗传信息, 因而已报道的能够在哺乳动物中跨世代传递的表观遗传性状非常罕有. 最近在小鼠上的研究发现, 亲本父代小鼠的饮食习惯会影响其成熟精子内所携带的一类小RNA的组成, 这种小RNA来源于特定的tRNA, 被称之为tsRNA. 这类tsRNA可以作为表观遗传信息的载体, 影响子代小鼠某些代谢相关基因的表达, 将父代小鼠因高脂饮食造成的代谢紊乱表型跨代遗传给子代^[13]. 这一现象的机制类似于秀丽线虫和果蝇分别利用siRNA和piRNA实现后天获得性状的跨世代遗传, 但目前仍不清楚的是, 小RNA如何在子代的组织或器官中重新构建相应的表观遗传等位基因. 此外, 在哺乳动物中, DNA甲基化或组蛋白修饰能否直接作为信息载体, 介导表观遗传性状的跨代传递, 还有待将来的研究发现.

参考文献

- 1 Chandler V L. Paramutation: from maize to mice. [Cell](#), 2007, 128: 641–645
- 2 Miska E A, Ferguson-Smith A C. Transgenerational inheritance: models and mechanisms of non-DNA sequence-based inheritance. [Science](#), 2016, 354: 59–63
- 3 Shipony Z, Mukamel Z, Cohen N M, et al. Dynamic and static maintenance of epigenetic memory in pluripotent and somatic cells. [Nature](#), 2014, 513: 115–119
- 4 Xu M, Long C, Chen X, et al. Partitioning of histone H3-H4 tetramers during DNA replication-dependent chromatin assembly. [Science](#), 2010, 328: 94–98
- 5 Tran V, Lim C, Xie J, et al. Asymmetric division of *Drosophila* male germline stem cell shows asymmetric histone distribution. [Science](#), 2012, 338: 679–682
- 6 Wooten M, Nizami Z, Yang X, et al., Asymmetric histone incorporation during DNA replication in *Drosophila* male germline stem cells. [bioRxiv](#), 2018, in press, doi: 10.1101/242768
- 7 Reinberg D, Vales L D. Chromatin domains rich in inheritance. [Science](#), 2018, 361: 33–34
- 8 Orphanides G, LeRoy G, Chang C H, et al. FACT, a factor that facilitates transcript elongation through nucleosomes. [Cell](#), 1998, 92: 105–116
- 9 Belotserkovskaya R, Oh S, Bondarenko V A, et al. FACT facilitates transcription-dependent nucleosome alteration. [Science](#), 2003, 301: 1090–1093
- 10 Kurat C F, Yeeles J T P, Patel H, et al. Chromatin controls DNA replication origin selection, lagging-strand synthesis, and replication fork rates. [Mol Cell](#), 2017, 65: 117–130
- 11 Yang J, Zhang X, Feng J, et al. The histone chaperone FACT contributes to DNA replication-coupled nucleosome assembly. [Cell Rep](#), 2016, 14: 1128–1141
- 12 Chen P, Dong L, Hu M, et al. Functions of FACT in breaking the nucleosome and maintaining its integrity at the single-nucleosome level. [Mol Cell](#), 2018, 71: 284–293.e4
- 13 Chen Q, Yan M, Cao Z, et al., Sperm tsRNAs contribute to intergenerational inheritance of an acquired metabolic disorder. [Science](#), 2016, 351: 397–400