

DNA水平调控

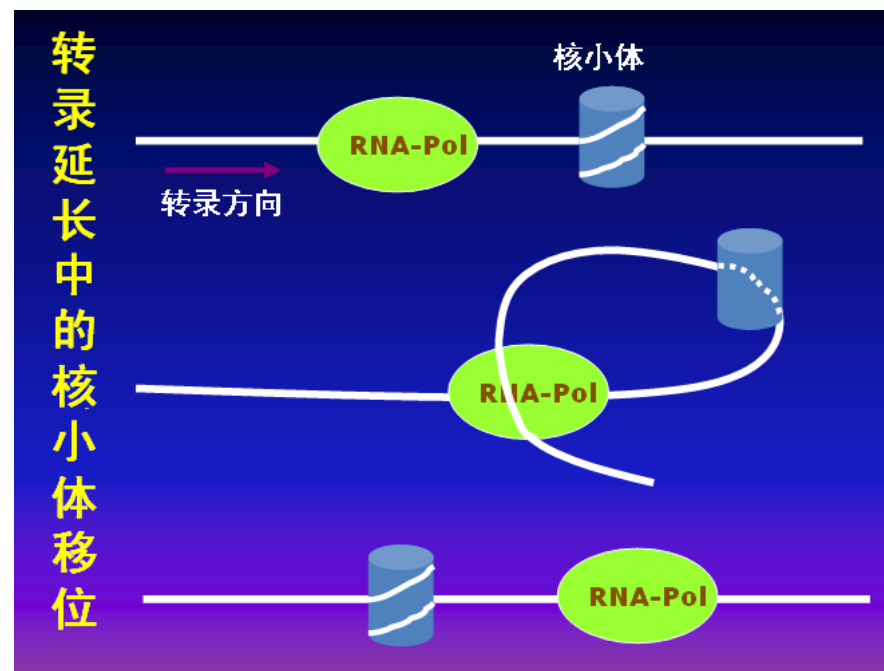
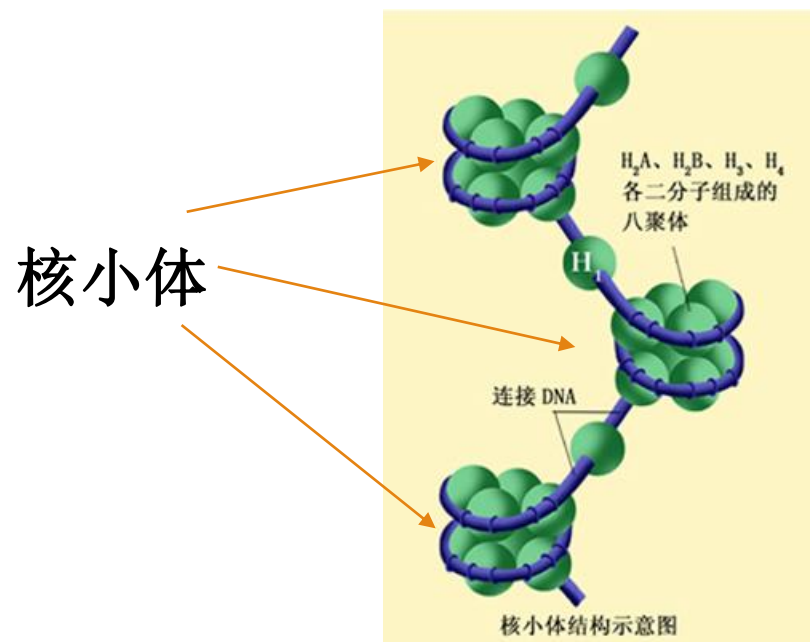
1. DNA重排
2. DNA替换
3. DNA选择性拼接
4. 基因拷贝数的改变
5. 染色质修饰与重建

五、染色质的修饰与重建

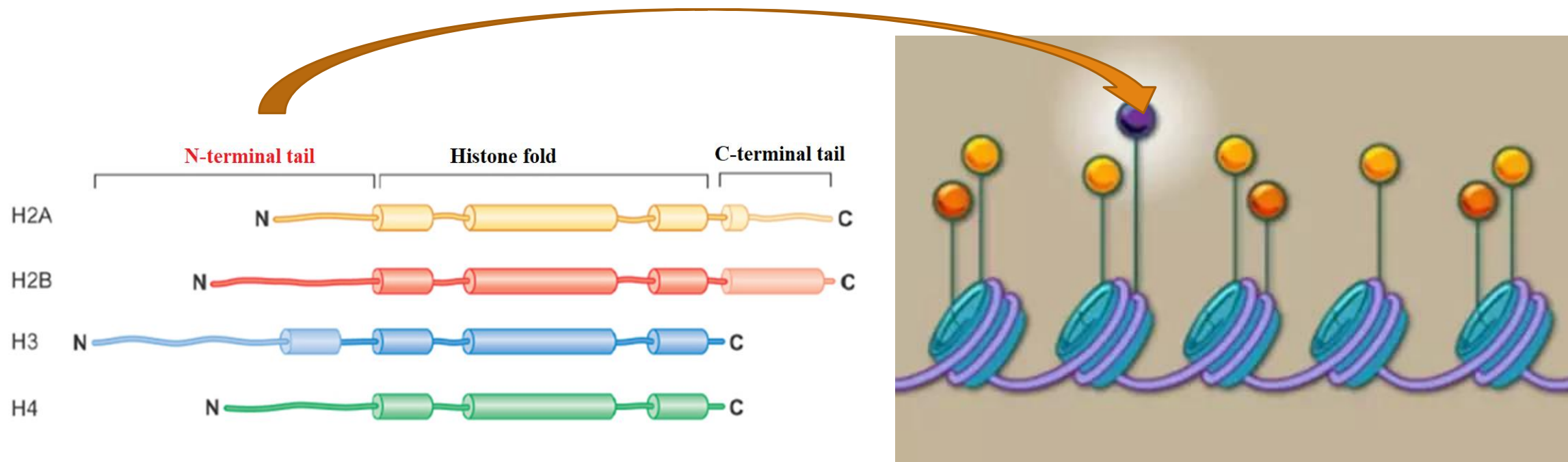
- 组蛋白乙酰化
- 组蛋白甲基化
- DNA甲基化
- SWI/SNF复合体

1. 组蛋白乙酰化

- DNA与组蛋白结合形成的核小体是染色质的基本结构单位。
- 染色质折叠成紧密的高级结构会抑制基因的表达。DNA复制和转录都需要DNA解链。

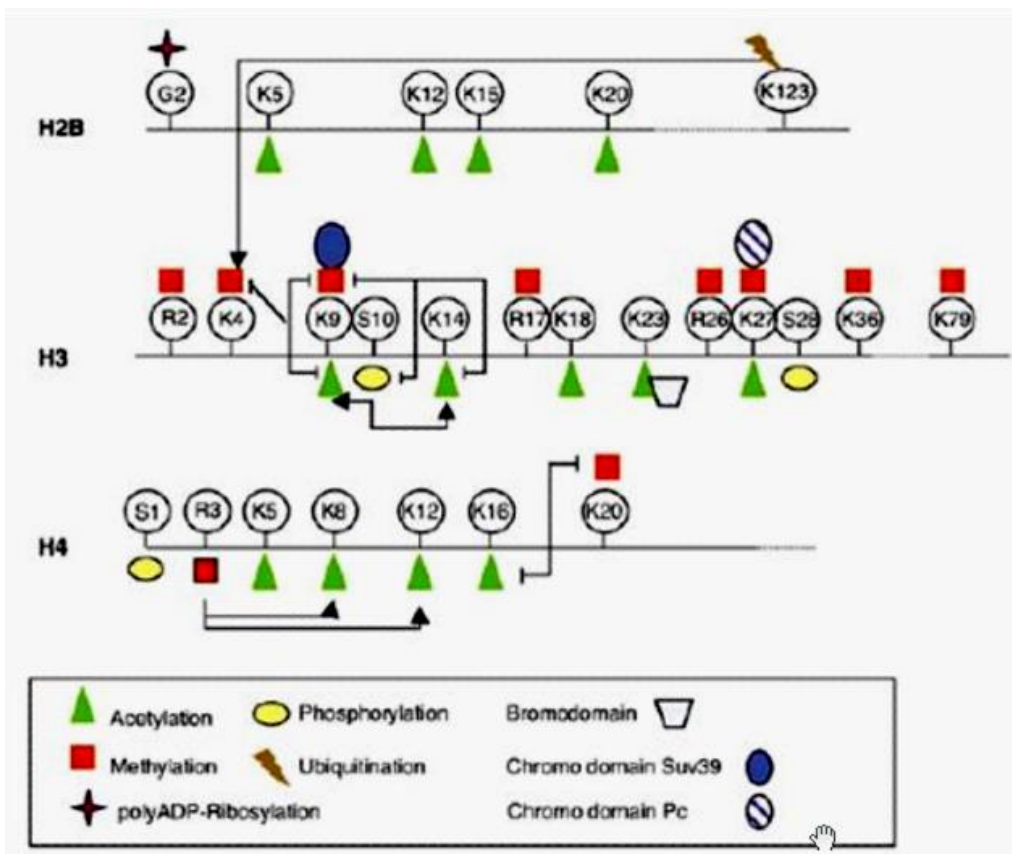


组蛋白的结构域



组蛋白N末端通常是蛋白质修饰的位点，可以通过蛋白质修饰调节基因的表达。

组蛋白N端的修饰

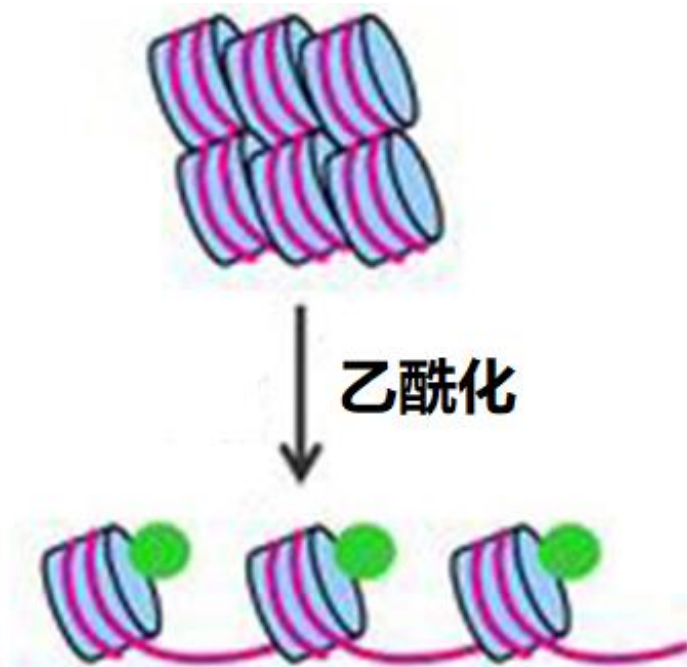


- ▲ **Ac:** acetylation (乙酰化)
- **Me:** methylation (甲基化)
- **Ps:** phosphorylation (磷酸化)
- ⚡ **U:** ubiquitination (泛素化)

组蛋白密码: 组蛋白的乙酰化、甲基化、磷酸化、糖基化、泛素化等修饰, 能作为一种标记, 促进一些非组蛋白和蛋白复合体的聚集, 进而调节染色质的多种功能, 如DNA复制、基因表达等。组蛋白的这种修饰称为**组蛋白密码**。

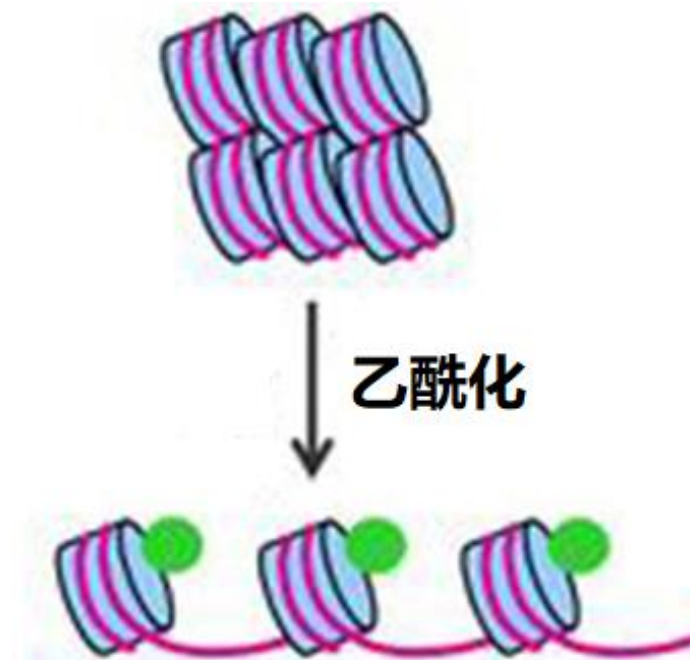
组蛋白乙酰化修饰与基因表达调控

- 组蛋白乙酰化：将乙酰基团（ CH_3CO ）添加到组蛋白上的过程。



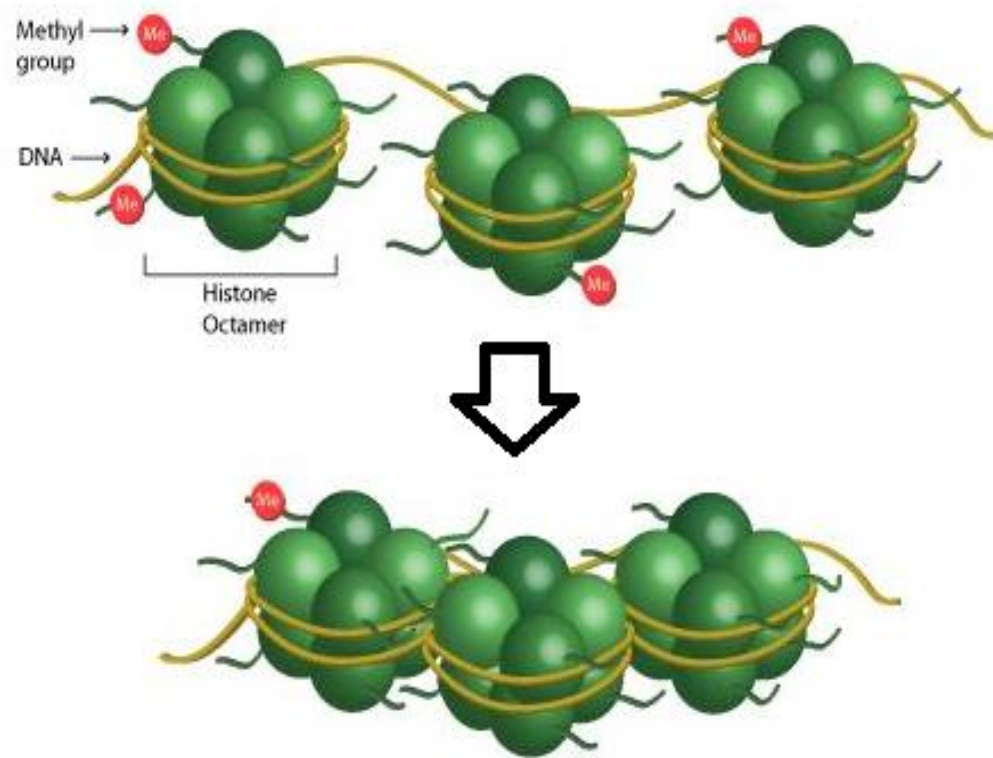
组蛋白乙酰化修饰与基因表达调控

- 组蛋白乙酰化激活基因表达的原因：
 - 组蛋白含大量的**Lys⁺**和**Arg⁺**，组蛋白的乙酰化主要发生在这两种残基上。由于**Lys⁺**和**Arg⁺**带正电荷，因此这两个氨基酸被修饰后，会部分消除组蛋白的正电荷，使组蛋白与DNA的相互作用减弱，导致核小体结构不稳定而解体，从而使DNA暴露出来得以转录表达。



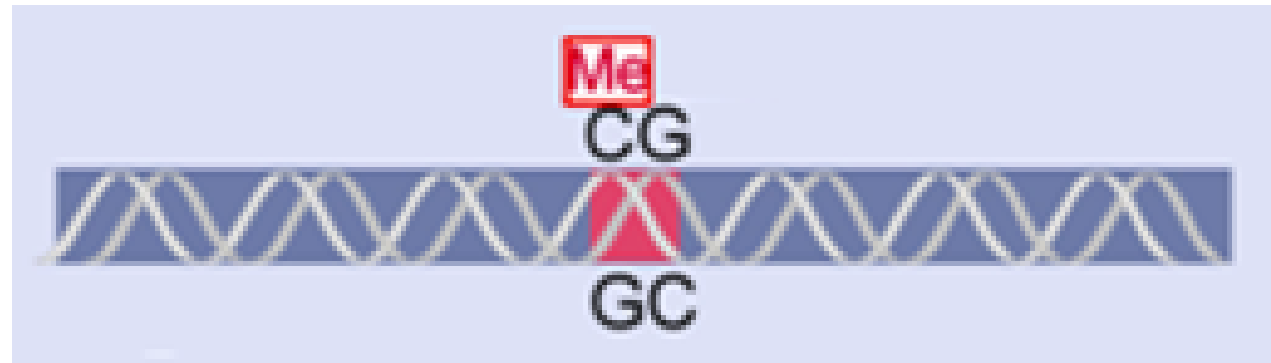
2. 组蛋白甲基化

- 组蛋白甲基化：组蛋白以S-腺苷酰甲硫氨酸（SAM）为甲基供体，在甲基化酶的催化下将甲基转移到组蛋白的Lys、Arg上。
- 生物学作用：最常见的效应是抑制基因的表达。但组蛋白甲基化产生的生物学作用非常复杂。组蛋白甲基化既可以促进基因表达，也可以抑制基因表达，这与甲基化的位点以及甲基化的程度有关。



3. DNA甲基化

- 哺乳动物中甲基化常发生在： C_pG 的C（ 5-mC ）。

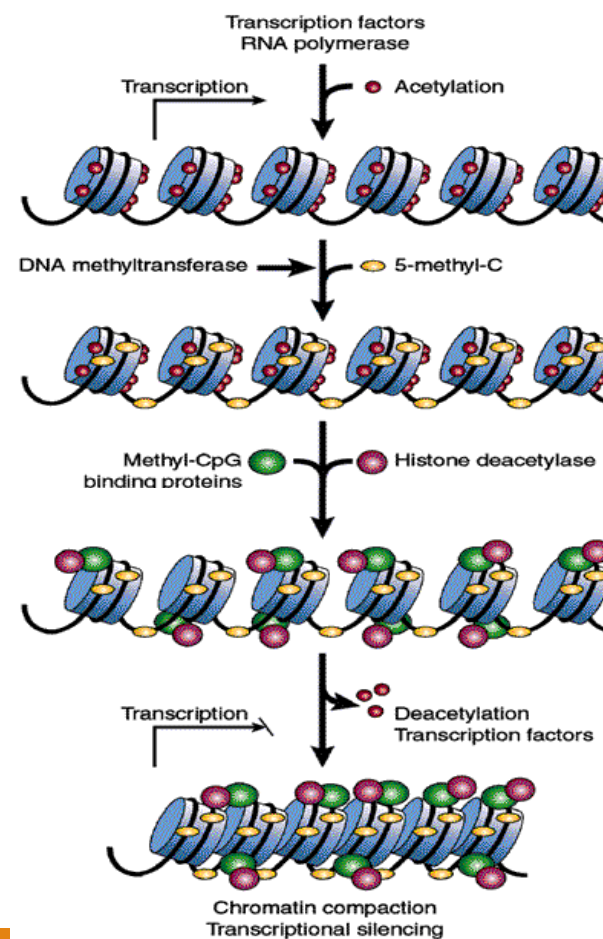


- **C_pG 岛**：真核基因组中，富含 C_pG 序列的区域称为 C_pG 岛。它通常位于转录起始位点的上游附近。当基因不转录时， C_pG 岛常处于甲基化状态，而在基因转录开始之前， C_pG 岛上的甲基基团则被移去。

甲基化的生物作用：甲基化能改变染色质结构，通常抑制基因的表达。

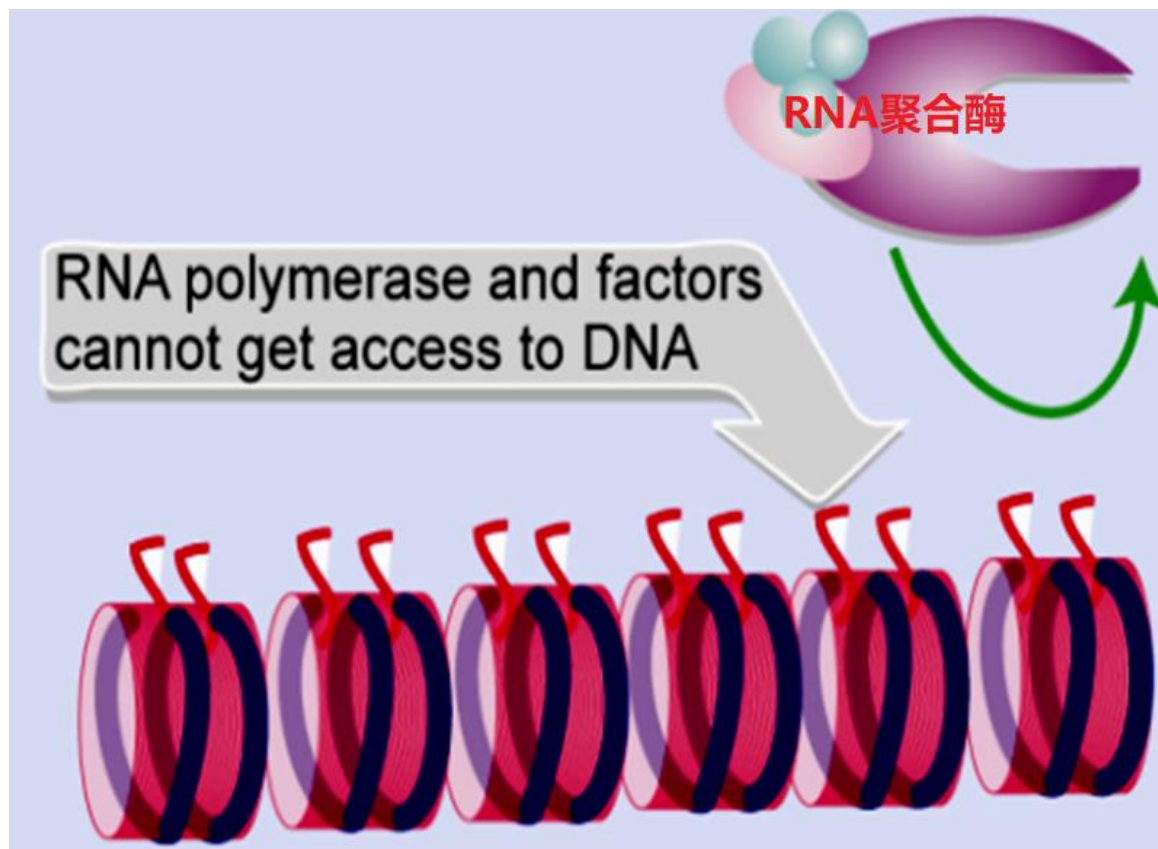
3. DNA甲基化

■ **DNA甲基化抑制基因表达的机制**：甲基化的CpG可招募组蛋白的去乙酰化酶，去除组蛋白上的乙酰基，致使DNA与组蛋白组装，形成更致密的核小体，从而抑制基因表达。



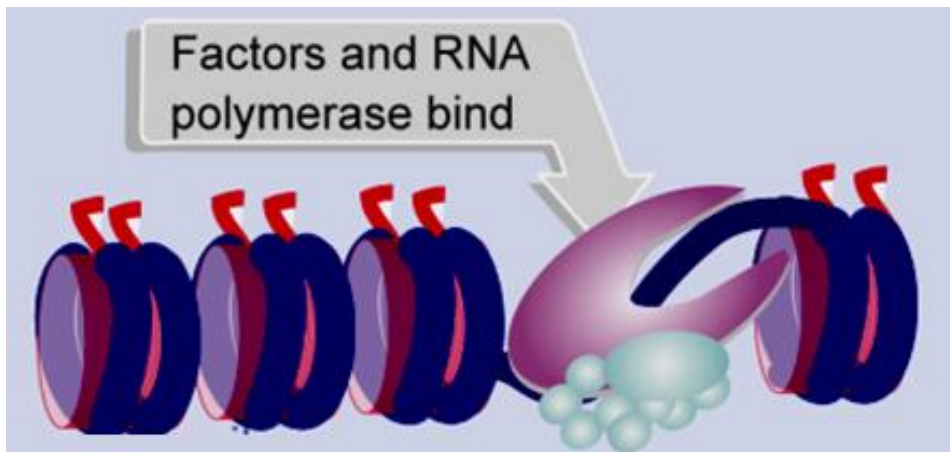
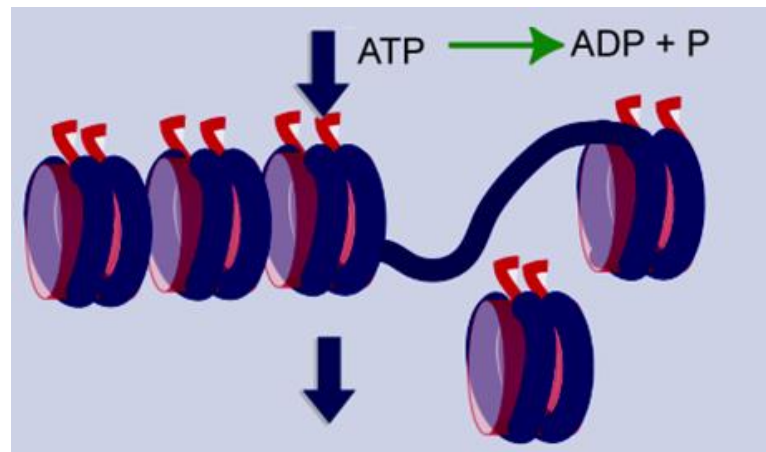
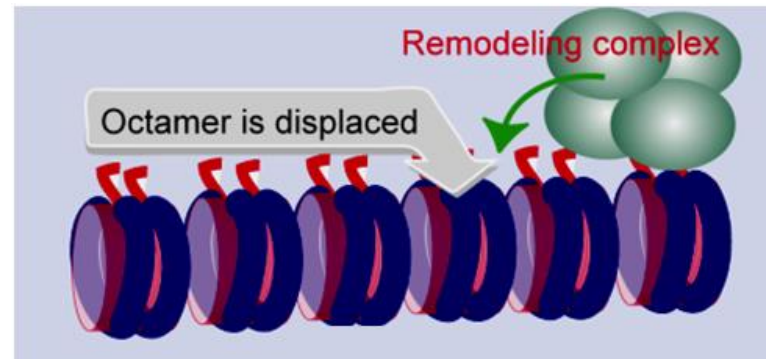
4. SWI/SNF复合体重构染色体

- 高度压缩的核小体结构抑制了蛋白质因子接近DNA，导致复制、转录和重组等过程受到抑制。
- 转录等相关的蛋白因子如何接近DNA呢？

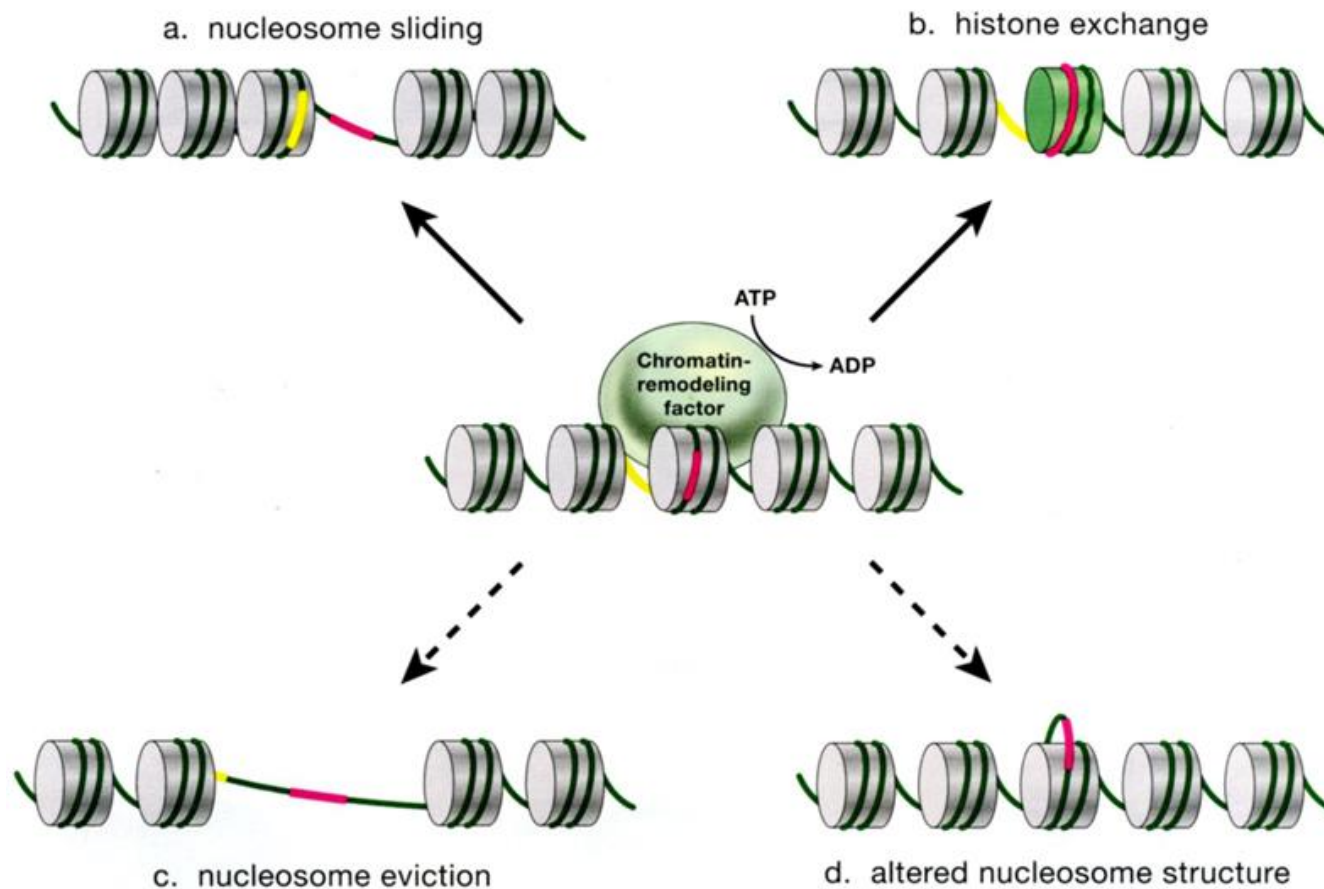


4. SWI/SNF复合体重构染色体

- 染色体重建复合体在分解ATP提供能量的作用下，使组蛋白从特定的DNA链上解离下来，从而使DNA双螺旋暴露出来，使转录等相关蛋白因子（如RNA聚合酶）能与DNA结合。 ■（激活基因表达）



4. SWI/SNF复合体重构染色体



五、染色质的修饰与重建

- 组蛋白乙酰化（激活基因表达）
- 组蛋白甲基化（通常抑制基因表达）
- **DNA**甲基化（抑制基因表达）
- **SWI/SNF**复合体（通常激活基因表达）

DNA水平调控

- | | | |
|--------------|---|--------|
| 1. DNA重排 |  | 位置变化 |
| 2. DNA替换 | | |
| 3. DNA选择性拼接 | | |
| 4. 基因拷贝数的改变 |  | 数量变化 |
| 5. 染色质的修饰与重建 |  | 空间结构变化 |