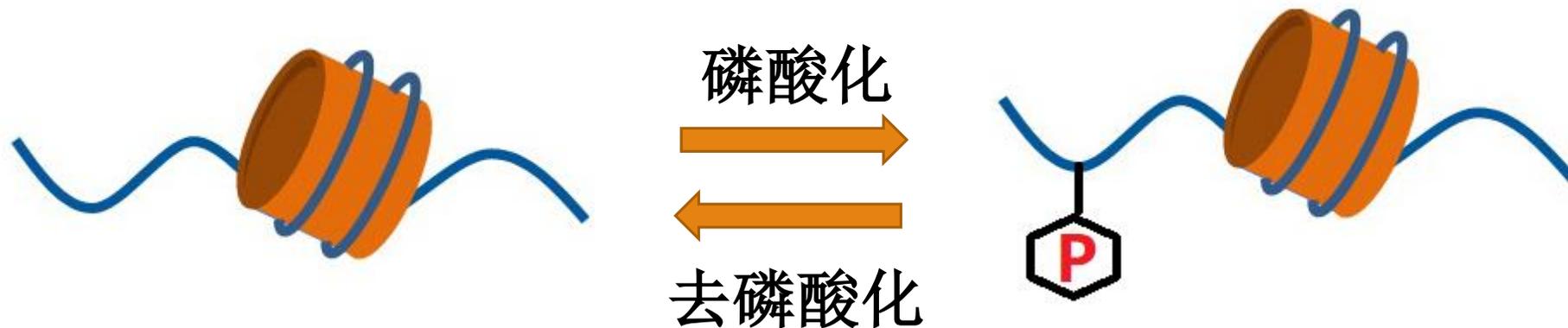


13.4 组蛋白修饰

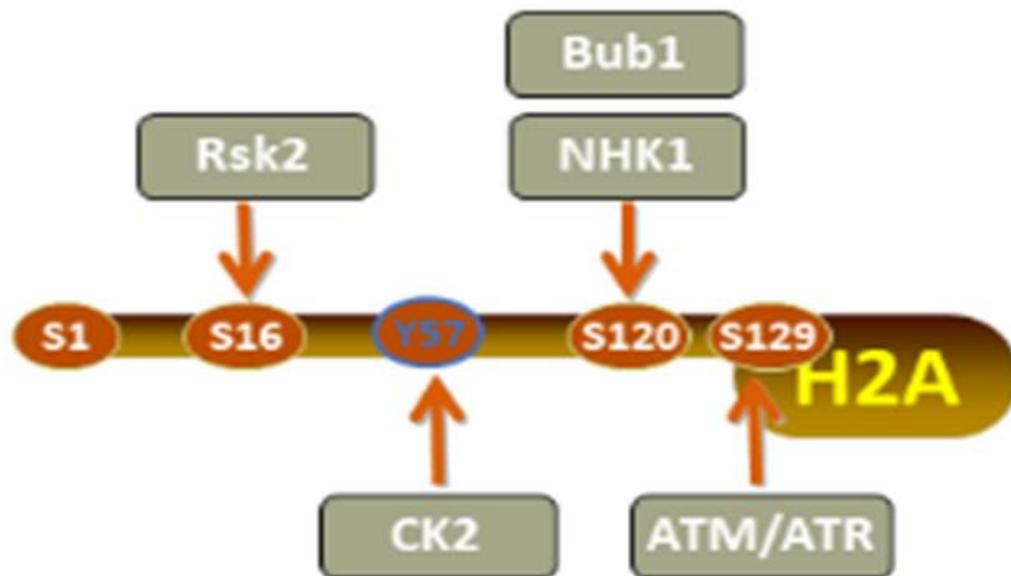
一、组蛋白磷酸化

- 组蛋白磷酸化：在磷酸激酶的作用下将ATP的磷酸基团转移到特定氨基酸侧链的羟基上，脱去一分子水的过程。
- 由于磷酸基团带有较强的负电荷，因此显著的改变了组蛋白的极性，进而改变染色质的结构。
- 组蛋白磷酸化修饰的水平受磷酸激酶及磷酸酶调控。



组蛋白磷酸化发生的位点

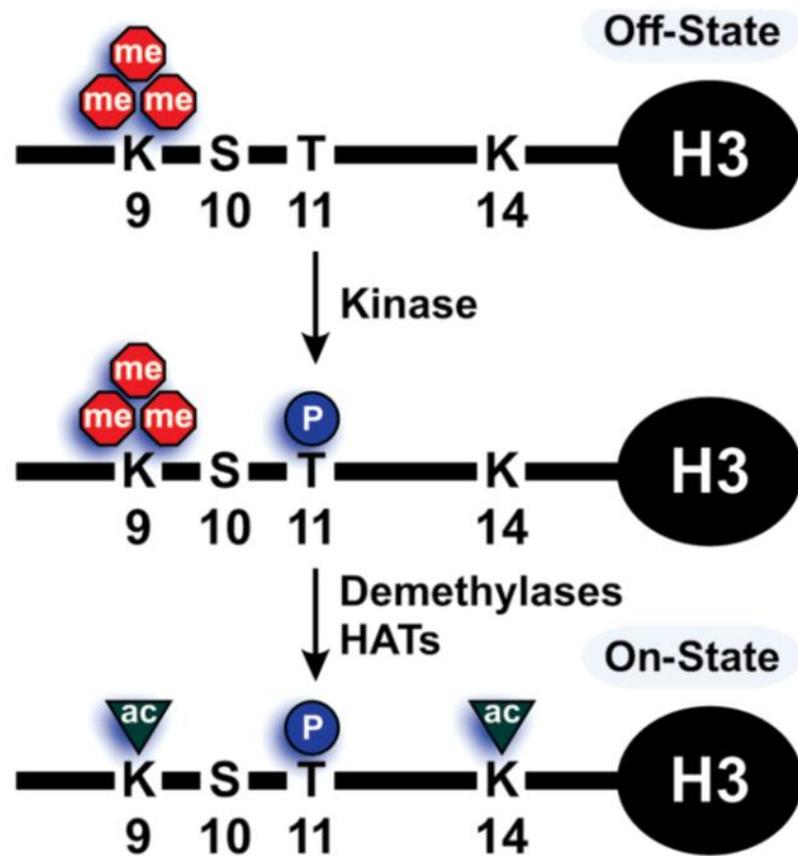
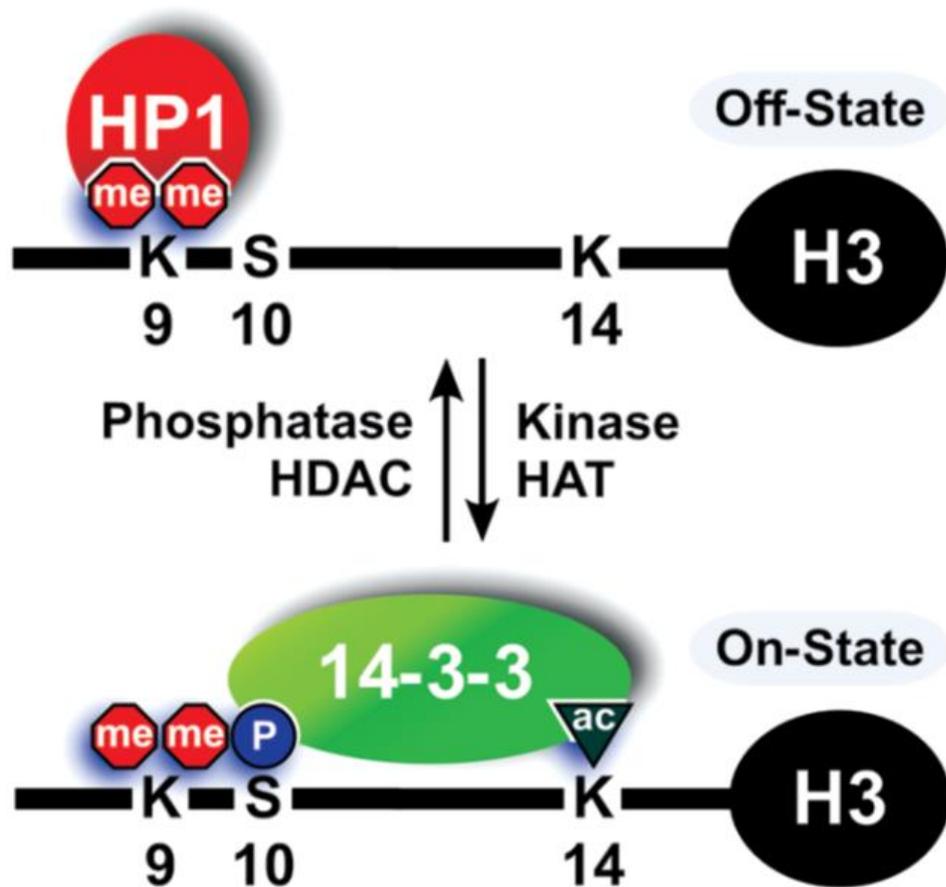
- 组蛋白磷酸化修饰的氨基酸主要是位于N末端的丝氨酸（S），苏氨酸（T）和酪氨酸（Y）。



组蛋白磷酸化的生物学功能

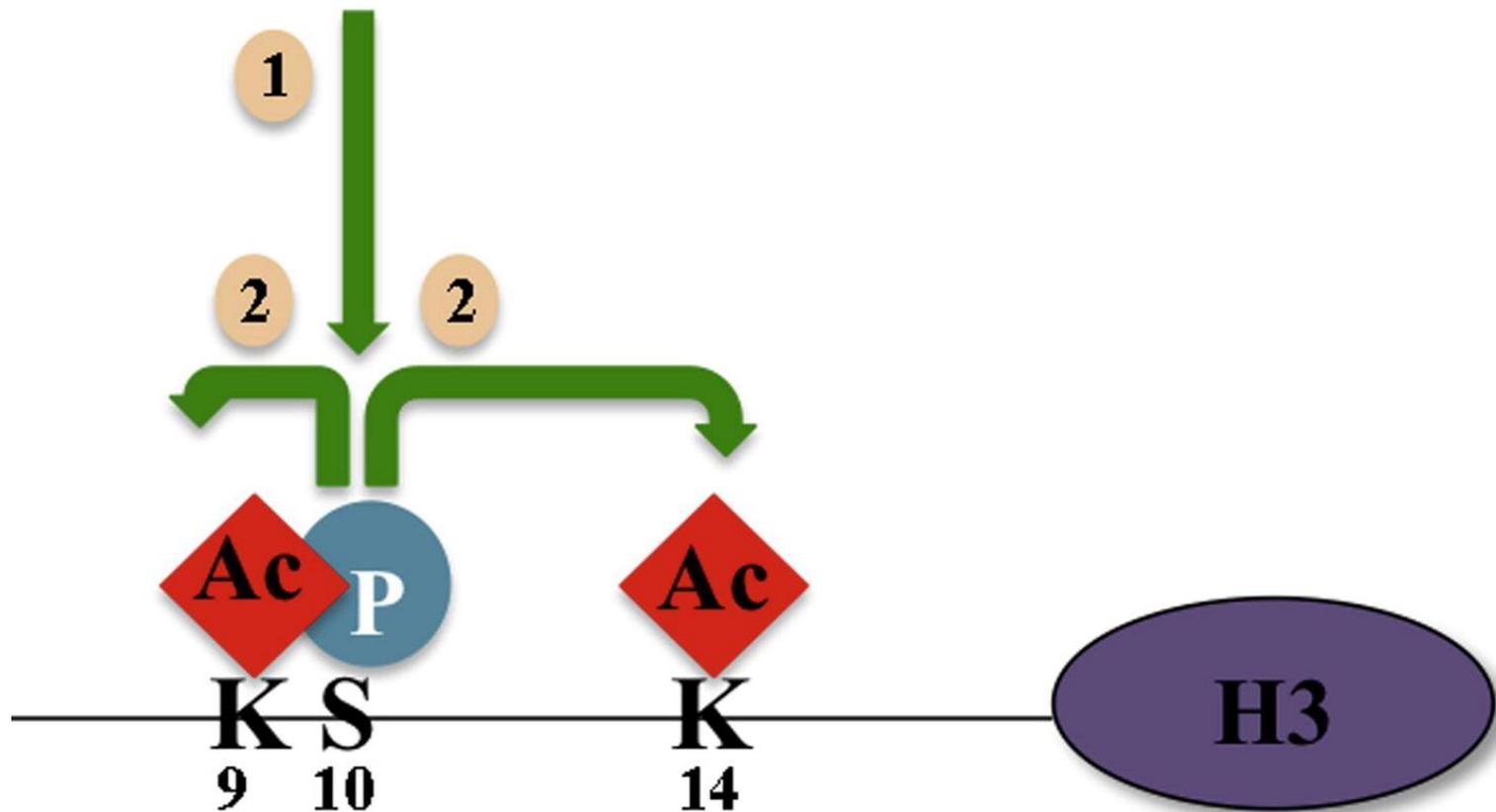
- 组蛋白的磷酸化同转录，DNA修复，染色体致密化及细胞周期相关联。

组蛋白磷酸化调控基因转录



组蛋白磷酸化调控染色体结构

- 组蛋白磷酸化修饰通常会增强乙酰化，从而改变染色体结构。



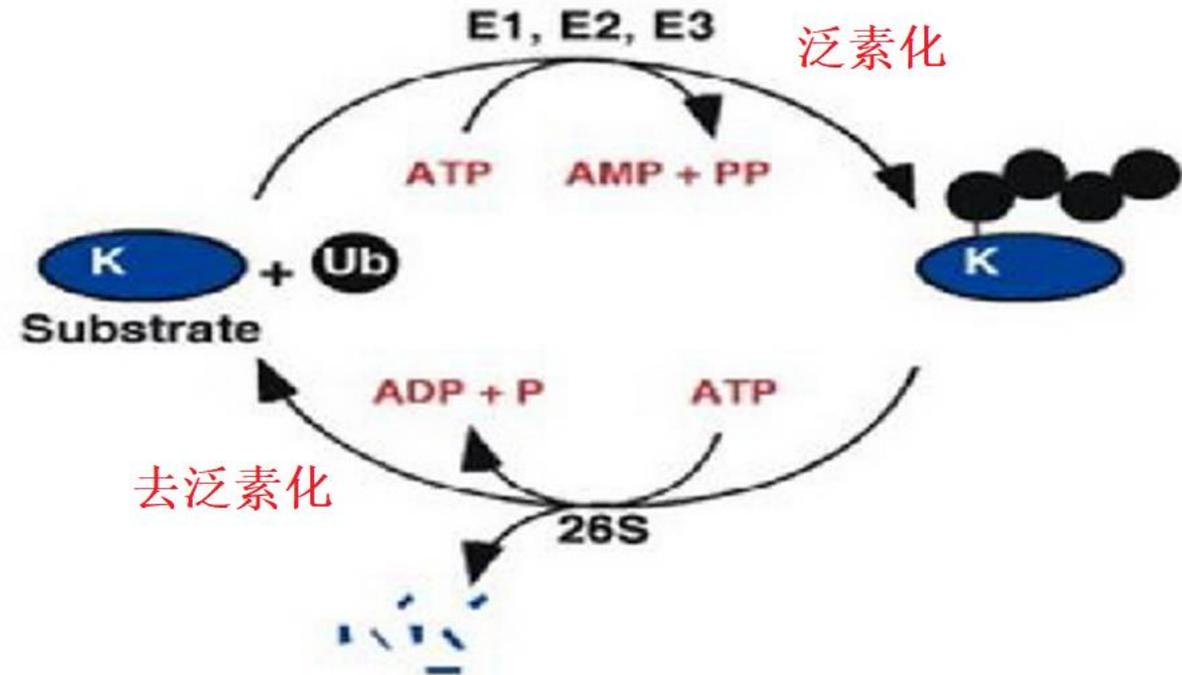
二、组蛋白泛素化

- 泛素（ubiquitin, Ub）是高度保守的、含76个氨基酸的蛋白质，分子量为8.5kDa，在真核生物体内广泛存在。
- 泛素分子氨基端1-72位点的氨基酸残基形成一个紧密球状结构，紧靠羧基端的4个氨基酸残基是随机盘绕的。



泛素化与去泛素化

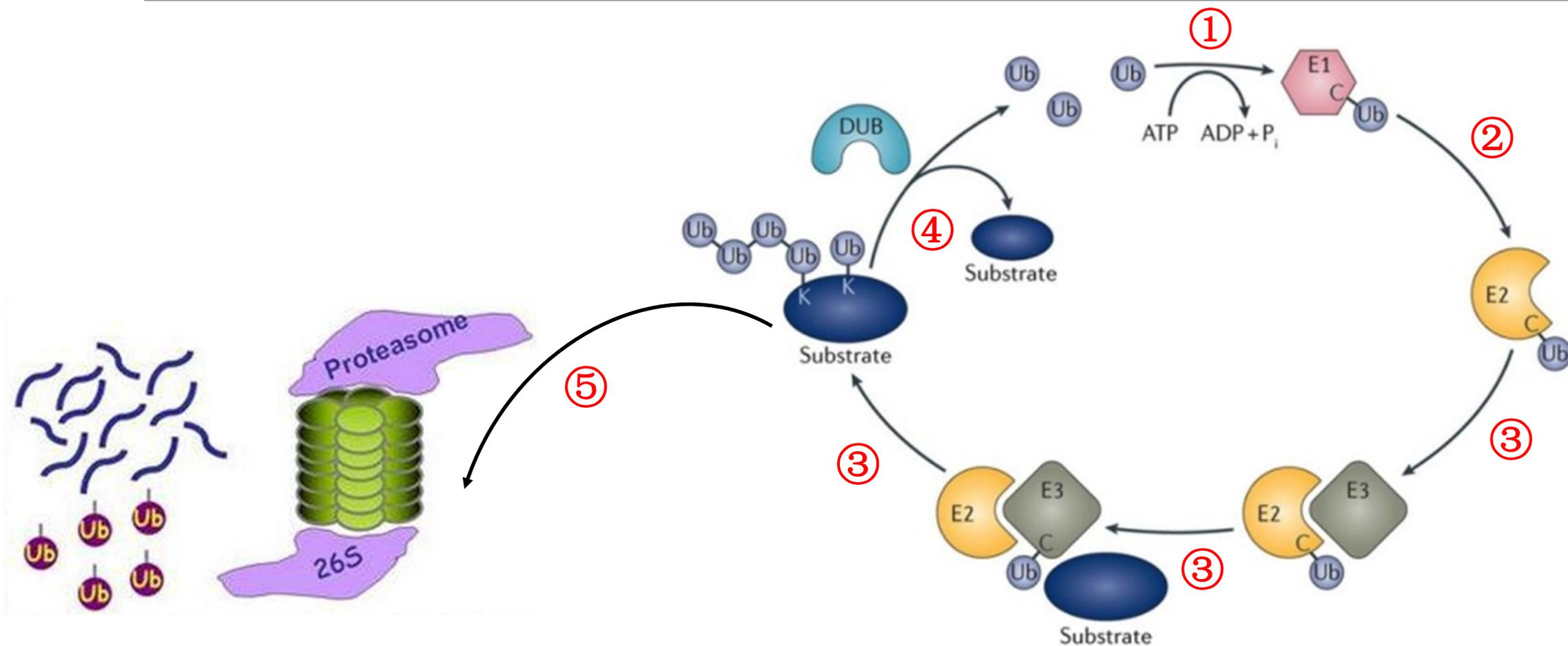
- 泛素化（Ubiquitination）:蛋白质底物的赖氨酸（K）残基位点与泛素分子的羧基末端相互结合的过程。
- 多泛素化: 由于泛素本身的7个赖氨酸位点可以与另外的泛素相结合，因此，单泛素化的底物蛋白，可以作为“种子”去结合多个泛素，从而形成多泛素化修饰。
- 去泛素化（Deubiquitination）: 移除蛋白质上的泛素分子的过程，称为去泛素化。



Hershko的泛素假说

- 以色列科学家Hershko和Ciechanover提出了泛素在蛋白质分解中所起的基本作用的假说：泛素通过E1（活化酶）,E2（结合酶）,E3（连接酶）的多级反应，与目标蛋白共价结合，多数泛素分子枝状连接，形成聚泛素链，而聚泛素链成为蛋白水解酶攻击的标记，被捕捉到的目标蛋白被迅速的分解。
- 2004年以色列科学家Aron Ciechanover, Avram Hershko和美国科学家Irwin Rose因发现泛素调节的蛋白质降解而获得诺贝尔化学奖。

泛素化修饰的途径

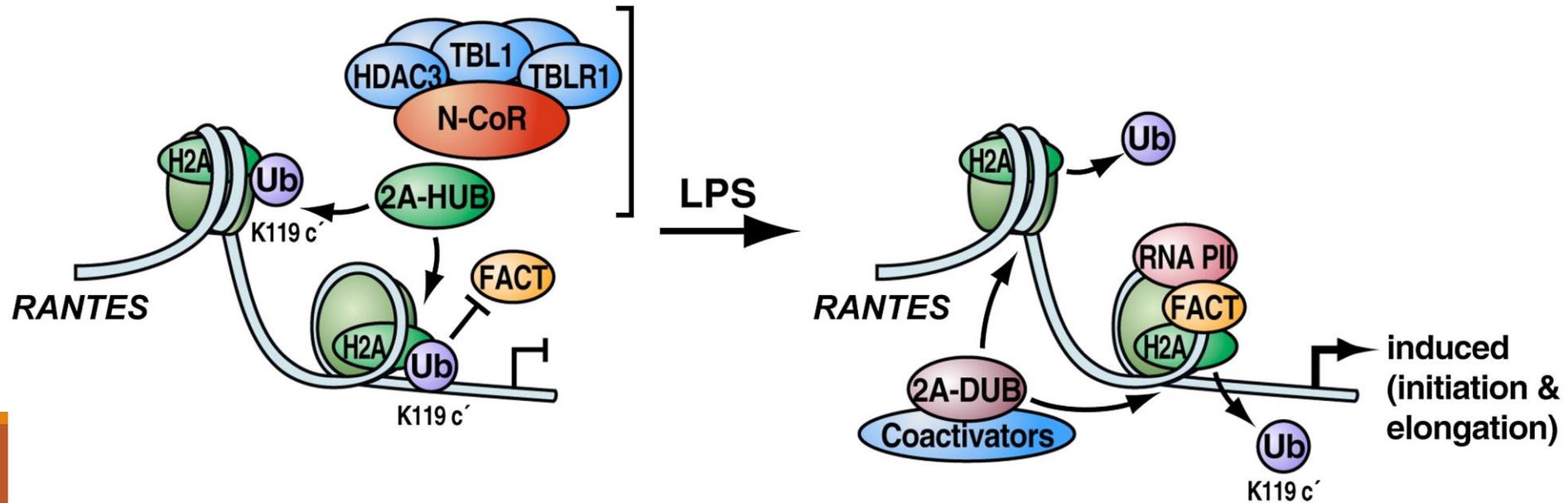


组蛋白泛素化修饰的生物学功能

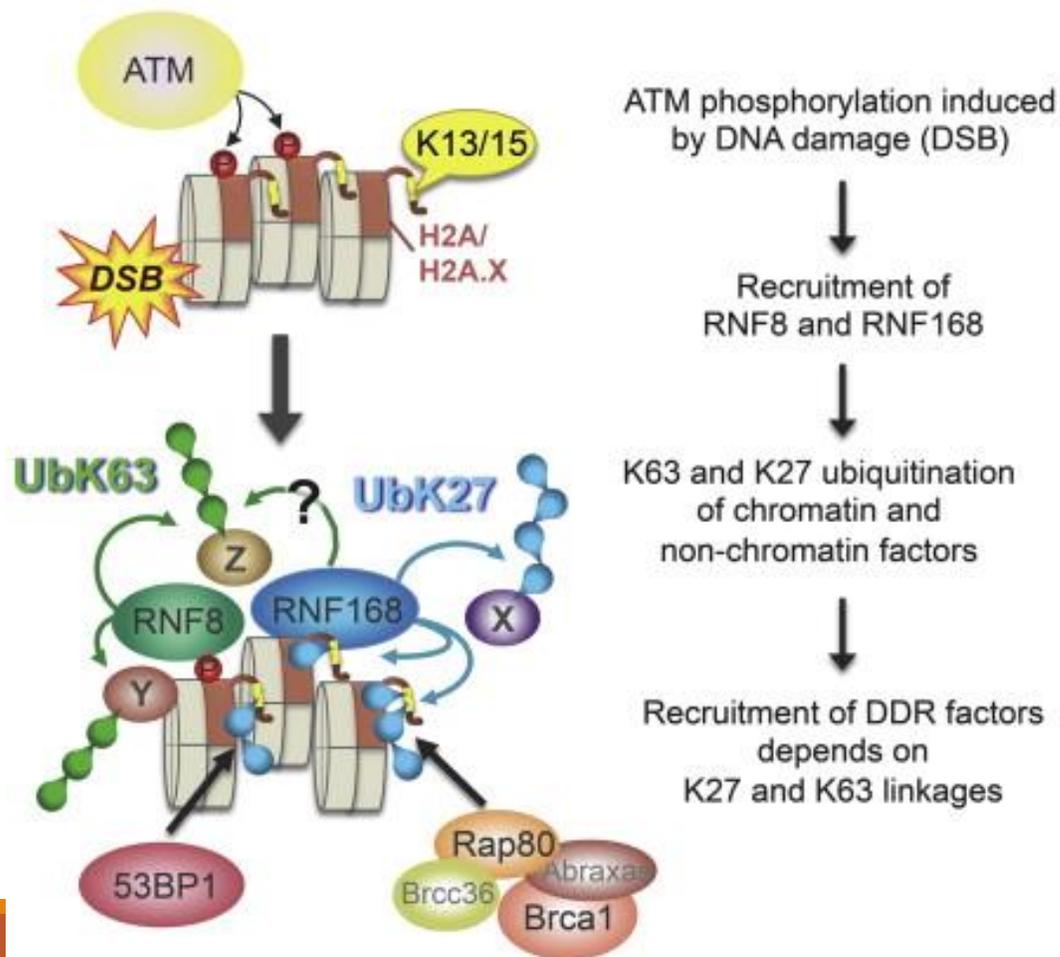
- 转录调控
- 修复DNA损伤
- X染色体失活
- 染色体边界的完整性
- 干细胞的维持与分化

转录调控

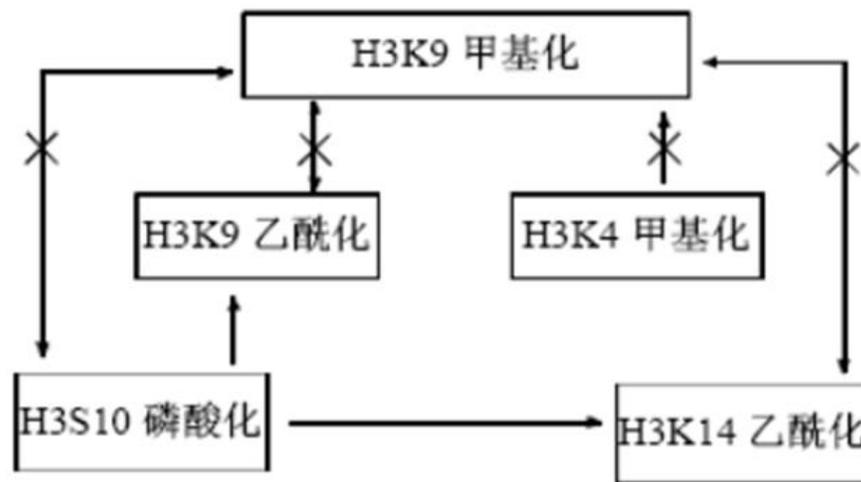
- 在巨噬细胞趋化因子基因的调控中，组蛋白H2A单泛素化能够抑制FACT在启动子区域的招募作用，从而抑制转录。
- 2A-HUB: 泛素连接酶; 2A-DUB: 去泛素化酶;
- FACT: facilitates chromatin transcription二聚体，包括SPT16和SSRP1，能从核小体中置换出H2A/H2B二聚体，进而促使染色体介导的转录延伸抑制得到解除。



组蛋白泛素化修饰影响DNA损伤修复



组蛋白修饰间的相互影响



组蛋白 H3 部分氨基酸残基修饰之间的调节

M: 甲基化; **A**: 乙酰化; **P**: 磷酸化; **→**: 促进; **✖**: 抑制.