

---

# 研究揭示核小体乙酰转移酶NuA4的动态机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/32305.html>

*本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！*

研究揭示核小体乙酰转移酶NuA4的动态机制。

组蛋白乙酰化是重要的表观遗传修饰。组蛋白乙酰转移酶在染色质结构、基因转录调控和DNA损伤修复过程中发挥重要作用。通常，表观遗传调控中的大部分组蛋白修饰酶具有位点特异性，即一种修饰酶只对组蛋白尾部的某个特定残基进行修饰。但有研究发现，较多组蛋白乙酰转移酶可以修饰多个位点。例如，核小体乙酰转移酶NuA4是酵母体内唯一必需的乙酰转移酶。NuA4可对组蛋白H2A、H2A.Z和H4 N端多个赖氨酸残基进行乙酰化修饰。目前，尚不清楚组蛋白乙酰转移酶对核小体上不同组蛋白的多个氨基酸残基进行修饰的过程与机制。

piccolo NuA4 (pNuA4) 复合物由Esa1、Yng2、Eaf6和Epl1等亚基构成，是NuA4复合物中维持乙酰转移酶活性并对底物进行乙酰化修饰的基本结构模块。中国科学院生物物理研究所朱平研究组联合物理研究所朱洪涛与陆颖研究组，研究了pNuA4在乙酰化含H2A.Z的核小体中不同底物赖氨酸时的冷冻电镜结构。该研究借助冷冻电镜三维重构技术，解析了pNuA4在乙酰化组蛋白H4和H2A.Z过程中多个不同状态下乙酰转移酶pNuA4-核小体复合物的结构。

研究发现，在识别同时含有H4和H2A.Z的核小体底物时，pNuA4优先识别组蛋白H4的赖氨酸底物。当pNuA4寻找到合适的底物并准备进行乙酰化时，Epl1亚基中的N端loop发挥类似“锚”的作用，使pNuA4的催化亚基Esa1能够稳定锚定在核小体盘面上，从而对H4的底物赖氨酸进行乙酰化修饰。

进一步，研究利用单分子共振能量转移实验，剖析pNuA4进行核小体上不同组蛋白的乙酰化动态过程。研究发现，当pNuA4与含有H4和H2A.Z的核小体结合时，以较大概率靠近组蛋白H4并对其赖氨酸底物进行乙酰化。在完成组蛋白H4的底物的乙酰化后，pNuA4继续寻找其他组蛋白底物并完成其乙酰化。由于pNuA4底物具有多样性，为获取pNuA4准备乙酰化H2A.Z的状态，研究将组蛋白H4的4个赖氨酸位点突变为谷氨酰胺，以此模拟H4的乙酰化状态。三维分类分析发现，在其中一类结构中，pNuA4以完全不同的构象与核小体结合，此时pNuA4中Esa1的催化中心更接近H2A.Z。在pNuA4-H2A.Z核小体反应体系中加入乙酰辅酶A并启动乙酰化过程后，研究观察发现，在对核小体上所有H4和H2A.Z底物的乙酰化过程完成后，pNuA4重新定位到H4附近，并准备进行下一轮对其他核小体的乙酰化过程。也就是说，在染色质纤维层面，pNuA4逐步完成对不同核小体的乙酰化过程，使目标DNA结构变得松散，以促进基因的转录过程。

上述研究揭示了酵母中pNuA4对底物核小体进行乙酰化的完整过程，明确了pNuA4乙酰化多个赖氨酸底物的具体机制，展现了pNuA4在乙酰化核小体过程中的动态顺序与结构模型。这一成果有助于科研人员更深入地探讨组蛋白乙酰化的完整过程及其对基因转录调控的作用机制，有望为相

---

关疾病治疗提供新思路。

3月18日，相关研究成果以Cryo-EM structures reveal the acetylation process of piccolo NuA4

为题，在线发表在《美国国家科学院院刊》（PNAS）上。研究工作得到国家重点研发计划、国家自然科学基金、中国科学院战略性先导科技专项（B类）等的支持。

[论文链接](#)

pNuA4乙酰化H2A.Z核小体上不同底物的过程示意图

研究团队单位：生物物理研究所

更多科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://www.iikx.com)转发