

高等植物中 SWI/SNF 染色质重塑研究的新进展*

苑婷婷^{1, 3)} 崔素娟^{1, 2)**}

⁽¹⁾河北师范大学生命科学院, 石家庄 050024; ⁽²⁾河北省分子细胞生物学重点实验室, 石家庄 050024;

⁽³⁾中国科学院生物物理研究所, 生物大分子国家重点实验室, 北京 100101)

摘要 染色质重塑是真核生物表观遗传调控的重要方式. 通过对染色质物理结构的调节, 染色质重塑在高等动植物干细胞的自我更新及分化、器官和个体发育以及肿瘤发生等多种生物学过程中发挥重要作用. 近年来, 高等动植物染色质重塑方面的研究已经成为表观遗传学研究领域的热点. 本综述总结近年来有关高等动植物染色质重塑的重要研究报道, 介绍了染色质重塑的结构机制、分析比较了高等动植物染色质重塑复合体的组成及其生物学功能的多样性, 并着重综述了高等植物 SWI/SNF 染色质重塑复合体各组分在调控植物发育与逆境生长等方面的功能, 以期为今后植物中染色质重塑的研究提供启示.

关键词 高等植物, 染色质重塑, SWI/SNF, 表观遗传

学科分类号 Q2, Q7

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00205

在高等动植物中, 细胞内部如何精密地调控以及维持众多基因的表达水平, 是目前生物学中十分有意义并值得深入探究的问题. 染色质水平上的表观遗传机制(epigenetic mechanism)在调控基因时空特异性表达与沉默方面发挥重要作用. 目前表观遗传调控机制主要包括 DNA 甲基化(DNA methylation)、组蛋白修饰(histone modification)、ATP 依赖的染色质重塑(ATP-dependent chromatin remodeling)及非编码 RNA(non-coding RNA)^[1]. 其中, ATP 依赖的染色质重塑(本文中简称为染色质重塑)目前已成为表观遗传研究领域的重要热点. 染色质重塑参与高等动植物干细胞的自我更新及分化、器官和个体发育以及肿瘤发生等多种生物学过程. 本文比较了高等动植物 SWI/SNF 染色质重塑的异同点, 并着重介绍了植物 SWI/SNF 染色质重塑研究的最新进展.

1 染色质重塑的结构机制

ATP 依赖的染色质重塑主要利用 ATP 释放的能量, 使得核心组蛋白八聚体在 DNA 链上滑动, 改变核小体间距, 或将核小体移除或滑动, 或以置

换组蛋白变体的方式来改变核小体的构象, 使靶基因的增强子、启动子或者 DNA 的复制区等暴露出来, 从而调控基因的表达、转录、复制、重组等^[2]. 染色质重塑复合体三维结构信息的获得, 对于深入探究复合体如何结合并重塑核小体进而实现调控基因表达的机制具有重要意义.

2002 年, Asturias 等^[3]首先通过负染色电镜技术进行三维重构, 解析了酵母中 RSC(remodels the structure of chromatin)染色质重塑复合体的结构. 该复合体的结构由 4 个球状结构域环绕, 中央位置形成一个空腔. 其中三个球状结构域处于较高的位置, 通过一个稳定的连接区域与另一个处于较低空间的球状结构域相连. 复合体可以通过连接区域收紧与松懈调节, 形成紧密式和开放式两种构象. 在开放构象状态下, 复合体形成足够容纳核小体的

* 国家自然科学基金面上项目(31171170)和河北省杰出青年基金项目(C2009001516)资助.

** 通讯联系人.

Tel: 0311-80787536, E-mail: cuisujuan@mail.hebtu.edu.cn

收稿日期: 2013-06-06, 接受日期: 2013-07-11

C 型结构. 随后, Smith 和 Leschzier 等相继对酵母 SWI/SNF (switching defective/sucrose non-fermenting) 染色质重塑复合体和人类 PBAF (polybromo-associated BAF) 染色质重塑复合体进行了三维结构分析, 其中人 PBAF 复合体的结构与酵母的 RSC 复合体结构类似, 形成可以容纳核小体的 C 状结构^[4-5].

2011 年, Brown 等^[6]通过体内实验证实了 SWI/SNF 染色质重塑复合体转录激活酵母 *PHO8* 启动子区, 更倾向于通过解装核小体, 而不是通过使核小体滑动, 使得启动子区从致密的核小体上暴露出来. 在基因转录调控过程中, 染色质重塑机制与组蛋白修饰机制协同发挥作用. 最近, Chatterjee 等^[7]研究证实了组蛋白 H3 的 N 末端乙酰化可以通过调节招募 SWI/SNF 染色质重塑复合体从而增强核小体的滑动.

2 ATP 依赖的染色质重塑复合体

根据核心 ATPase 亚基的结构域特性, 研究者将 ATP 依赖的染色质重塑复合体分为 SWI/SNF、ISWI (imitation SWI)、CHD (chromodomain-helicase-DNA binding) 和 INO80 四类^[8]. 目前研究最为透彻的是 SWI/SNF 染色质重塑复合体, 其分子质量大于 1 Mu、由 4~17 个亚基组成, 在酵母、果蝇、小鼠、人及植物等物种间高度保守. 在酵母及动物和人类中, 一般均含有由两个不同的核心 ATPase 组成的 SWI/SNF 样染色质重塑复合体, 如酵母中的 SWI/SNF 和 RSC 复合体、果蝇中的 BAP (brahma associate protein) 和 PBAP (polybromo-associated BAP) 复合体以及小鼠和人类中的 BAF (BRG1 associated factor, 核心酶为 BRM 或者 BRG1) 和 PBAF 复合体 (polybromo-associated BAF, 核心酶为 BRG1). 相对于酵母以及动物而言, 植物中有关 SWI/SNF 样复合体的生化研究尚属起步阶段, 在本文中结合河北师范大学分子细胞生物学实验室的研究工作进行详细介绍.

2.1 高等动物 SWI/SNF 染色质重塑复合体及其功能的多样性

酵母作为单细胞生物, 其 SWI/SNF 染色质重

塑复合体较单一. 随着单细胞到多细胞生物的进化过程, 产生了一系列的重要事件, 如在果蝇中开始出现了连接型组蛋白与组蛋白甲基化的产生. 其复合体组成形式以及功能也比酵母中更加复杂, 其中 BAP111 是果蝇中特有的 DNA 结合蛋白, 推测可能与果蝇中染色质复杂化增加有关^[9] (图 1).

脊椎动物组织器官更加复杂, 相应的染色质重塑机制也更加精密^[10]. 染色质重塑复合体在保持核心组分的同时, 即保持总体复合体的大小以及重塑活性的同时, 在其他的组分上会出现多样性, 表现为具有组织器官特异性组分的置换以及增加, 可以构成上百种不同的复合体形式^[11-12]. 到目前为止, 在小鼠以及人类的 SWI/SNF 染色质重塑复合体中, 已鉴定到由 25 个基因编码的 14 个 BAF 组分. 例如在 BAF60 的位置可以由三种亚基 BAF60a、BAF60b 或者 BAF60c 置换组成^[13-14]. 由于某些 BAF 亚基只是特定在某一些类型细胞中出现, 因此出现了一系列组织器官特异或者细胞类型特异的 BAF 复合体. 例如只在神经细胞中特异存在的神经元 BAF 复合体 (nBAF) 中, 即因其含有特异组分 BAF60b、BAF53b 以及 BAF45b 而命名^[15-16].

在高等动物及人类细胞中, 染色质重塑复合体在基因的转录表达、DNA 修复与复制、细胞信号转导、基因组稳定性的维持、细胞的增殖与分化、干细胞的多能性与自我更新、生殖细胞形成、器官发育、肿瘤抑制等方面发挥重要作用^[17] (图 1). 目前 SWI/SNF 复合体多个组分被证实发挥肿瘤抑制因子的功能^[18-20]. 近期, 外显子测序揭示超过 20% 的肿瘤细胞出现了 BAF 染色质重塑复合体组分的突变^[21]. 2013 年, Kadoch 等^[22]研究发现人类 BAF 复合体新组分 SS18 蛋白中, 仅仅两个氨基酸的突变即引发癌变.

综上所述, 在进化过程中, 高等动物中染色质重塑复合体的组成以及功能出现多样性以适应组织器官的复杂性. 值得注意的是, 最近越来越多的研究表明, 染色质重塑复合体与肿瘤抑制关系密切, 因此深入研究表观遗传染色质重塑机制的抑癌机理, 对于在临床上找到重要的肿瘤药物治疗靶点方面具有重要意义.

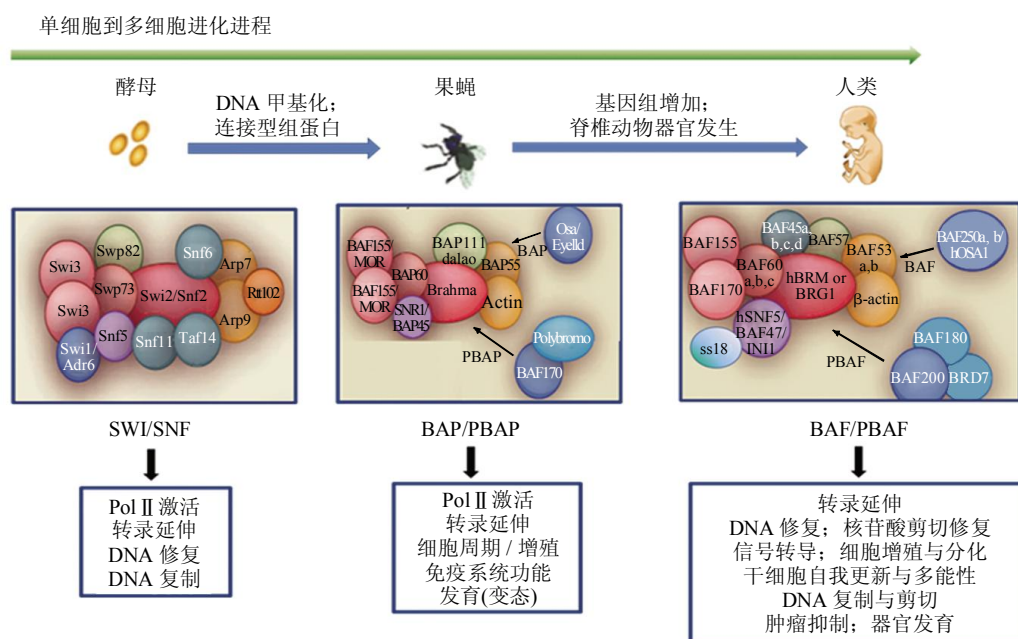


Fig. 1 Evolutionary diversification of compositions and functions in SWI/SNF complexes^[11, 23]
 图 1 SWI/SNF 复合体在进化中呈现组分以及功能多样性^[11, 23]

2.2 植物 SWI/SNF 类染色质重塑复合体的研究

在植物中，由于缺乏相应的生化证据，SWI/SNF 类复合体的分类目前尚不清楚。但根据生物信息学同源比对以及已有的体内外蛋白质相互作用证据，研究者们提出可能的植物 SWI/SNF 复合体构成组分^[24](表 1)。预测的拟南芥中 SWI/SNF 复合体的核心组分，包括 4 个核心酶，SYD(SPLAYED)、BRM (BRAHMA)、CHR12 (MINUSCULE1, MINU1)和 CHR23 (MINUSCULE2, MINU2)，以及含有 SANT (Swi3, Ada2, N-Cor, TFIIB) 结构域的 SWI3A-3D。附属亚基包括含有 SNF5 结构域的 BSH，含有 SWIB 结构域的 CHC1 和 CHC2，含有 ARPs (actin-related proteins) 结构域的 ARP4 和 ARP7；而其他的附属亚基，例如 ARID (AT-rich interaction domain) 蛋白等，在水稻和拟南芥基因组中没有预测到明确的同源组分^[25](表 1)。

与酵母 Snf2 和果蝇 Brahma 核心酶结构相似，拟南芥 SWI/SNF 复合体推测的核心酶 ATPase 结构域包括 N 端的 SNF2 结构域和 C 端的 Helic 结构域^[25](图 2)。BRM 的 C 端含有一个与染色质结合相关的类似 BROMO 结构域和 AT-hook 的 DNA 结合基序；SYD 的 C 端只含有预测的 AT-hook 的 DNA

结合基序和一个很长的 C 末端；而 MINU1/2 分子质量比较小，C 端没有预测的结构域(图 2)。酵母 Snf2 和果蝇 Brahma C 端含有与组蛋白锚定相关的 SnAC 结构域，而在拟南芥 4 个预测的 SWI/SNF 类 ATPase 中均不存在(图 2)。N 端预测的结构域中，与其他核心酶不同的是，MINU1 和 MINU2 只有与细胞核 ARPs 结合的 HSA 结构域，没有参与蛋白-蛋白互作的 QLQ 结构域(图 2)。植物 SWI/SNF 类核心酶结构特点可能预示着在植物中 SWI/SNF 核心酶存在一些不同于酵母及动物方面的特性，同时相对于酵母以及人类等具有两种核心酶而言，植物中核心酶的数量增多暗示着其染色质重塑复合体可能存在有别于动物特有的复杂多样性。

在酵母和人类中，SWI/SNF 染色质重塑复合体含有 2 个 SWI3 亚基。然而植物的 SWI3 蛋白更具多样性，在拟南芥中含有 4 个 SWI3 蛋白，水稻中含有 6 个 SWI3 蛋白(表 1)。与酵母中 Swi3、果蝇中 Moira、小鼠中 Srg3 以及人类中的 BAF170 和 BAF155 一样，拟南芥以及水稻中的 SWI3 蛋白均含有保守的与染色质 DNA 结合的 SWIRM 结构域、与组蛋白结合的 SANT 结构域，以及参与蛋白-蛋白互作的亮氨酸拉链(leucine zipper, LZ)基序^[26]。

SWI3A 和 SWI3B 可以形成同源和异源二聚体, 并与 BSH(SNF5 的同源蛋白)、SWI3C 和 RNA 结合蛋白 FCA 直接相互作用^[26]. 酵母双杂交表明 SWI3D 与 SWI3B 有直接相互作用. Doris 实验室通过体外沉降(pull down)实验证实了核心酶 SYD 可以与 SWI3A 以及 SWI3B 有较强的蛋白互作, 与

SWI3C 有较弱的蛋白互作^[27]. 而 Farrona 等^[28]证实了 SWI3C 与核心酶 BRM 有直接的蛋白互作. 这些生化证据在一定程度上暗示着植物 SWI3 蛋白在不同的 SWI/SNF 类复合体中可能存在着不同的组成形式, 在复合体多样性中发挥作用.

Table 1 SWI/SNF complex and its components from model organisms and human^[25]

表 1 模式动植物及人中 SWI/SNF 复合体组分的比较^[25]

	保守结构域	酵母	果蝇	人	水稻	拟南芥
核心亚基	ATPase, BROMO, AT-hook, HSA, QLQ	Swi2, Snf2, Sth1	Brahma	hBRM, BRG1	SYD, BRM, CHR719	SYD, BRM, MINU1, MINU2
	SWIRM, SANT, LZ	Swi3, Rsc8	Moira	BAF155, BAF170	CHB701, CHB702, CHB703, CHB704, CHB705, CHB706	AtSWI3A, AtSWI3B, AtSWI3C, AtSWI3D
	SNF5	Snf5, Sfh1	SNR1	hSNF5, INI1	CHE701	BSH
附属亚基	SWIB	Swp73, Rsc6	BAP60	BAF60a, BaF60b, BAF60c	CHC701	CHC1, CHC2
	ARID, LXXLL	Swi1	OSA	hOSA1, hOSA2	?	LFR (河北师范大学分子细胞生物学实验室工作)
	BROMO, BAH, HMG, C2H2-ZF	Rsc1, Rsc2, Rsc4	Polybromo	BAF180	?	?
	ARID, LXXLL, C2H2-ZF	Rsc9	BAP170	BAF200	?	LFR (河北师范大学分子细胞生物学实验室工作)
	HMG		BAP111	BAF57	?	?
	ARPs	Arp7, Arp9	BAP55	BAF53	OsARP7, OsARP4	AtARP7, AtARP4

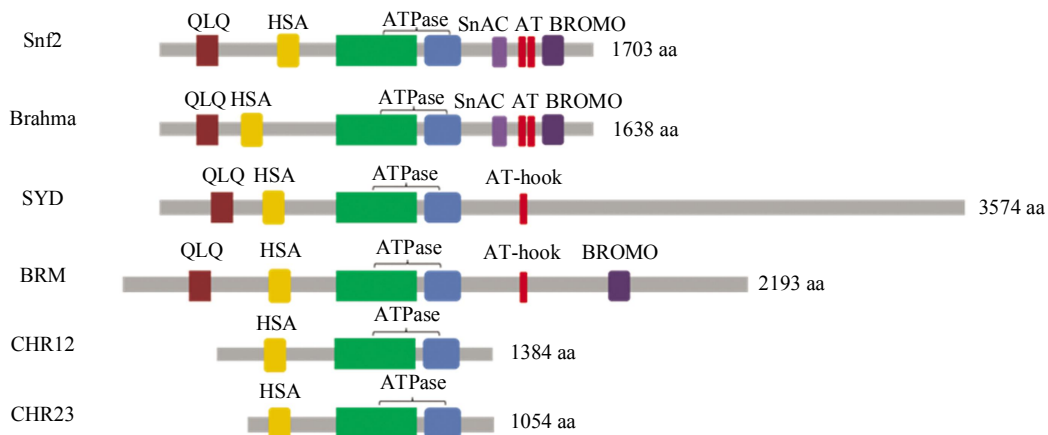


Fig. 2 Domain organization of SWI/SNF ATPases

图 2 推测的拟南芥 SWI/SNF 类 ATP 酶的结构域与酵母中 Snf2 以及果蝇 Brahma 的比较

QLQ 结构域: 蛋白-蛋白相互作用. HSA 结构域: 与 ARPs 蛋白相互作用. ATPase 结构域: 与 ATPase 活性相关. SnAC 结构域: 组蛋白锚定以及激活 ATPase 结构域. AT-hook(简称 AT)结构域: 非特异结合 DNA 序列. BROMO 结构域: 识别组蛋白末端乙酰化位点.

研究者们期望可以利用生化手段解析植物中 SWI/SNF 类染色质重塑复合体的组分, 但由于在植物中染色质重塑复合体的纯化难度较酵母、小鼠等体系更大, 因此至今为止相关的生化证据仍较匮乏. Farrona 等^[28]通过凝胶层析实验证实了植物中预测的染色质重塑核心酶 BRM 存在于一个分子质量大约在 1~2 Mu 之间的复合体中, 但并没有解析其所在复合体的组成成分. 最近我们实验室利用免疫亲和纯化及串联质谱分析的方法, 首次解析了拟南芥 SWI/SNF 类染色质重塑复合体的生化组分, 并发现我们实验室首报的 LFR (leaf and flower related) 蛋白可能是植物 SWI/SNF 复合体中特有的新组分^[29]. 值得注意的是, 在我们纯化得到的 SWI/SNF 复合体中, 既包含与已有生物信息学预测吻合的 11 个组分, 也同时含有其他未预测到的植物特有组分.

拟南芥 LFR 作为植物特有的蛋白, 与人类 SWI/SNF 复合体的成员 BAF200 的部分蛋白有 28% 的同源性. 但是, 从严格意义上来讲, LFR 并不是 BAF200 的同源蛋白. BAF200 是人类 PBAF 复合体中特有的亚基, 含有特异保守的 ARID 结构域, 其分子质量为 200 ku^[30]. LFR 蛋白只有 51 ku

大小, 并且含有 3 个保守的蛋白相互作用 ARM-repeat 结构域, 其与 BAF200 的同源区不在保守的 ARID 区域^[31]. 由此可见, 植物的染色质重塑复合体组分在进化中与其他真核生物有所不同. 我们推测与植物在进化中具有的特有的发育模式有关. 植物胚胎后发育具有明显不同于高等动物胚胎后发育的特征, 新生侧生器官的发生占据了植物胚胎后个体发育的很长时间, 这有可能是植物具有特有的 SWI/SNF 复合体组分的原因.

3 SWI/SNF 类染色质重塑调控植物发育及逆境生长

在小鼠等高等动物模型系统中研究染色质重塑复合体的功能还存在一定的局限性, 这主要是由于复合体组分的基因功能敲除往往造成胚胎致死, 这就使得后续个体发育的研究难以进行. 与动物系统不同的是, 在模式植物如拟南芥中, 大多数推测的染色质重塑组分相关基因的功能敲减或敲除突变体植株可以存活, 且能完成个体发育周期(表 2), 因此为染色质重塑在生物体生长发育全过程中的功能研究提供了良好的实验材料.

Table 2 The functions of the components in the predicted SWI/SNF chromatin remodeling complexes in *Arabidopsis*

表 2 已报道的拟南芥 SWI/SNF 染色质重塑复合体预测组分的功能

SWI/SNF 复合体亚基	敲除突变体表型	生物学功能
SYD	植株矮小、生长缓慢、叶片变小并卷曲、雌性不育 ^[32]	干细胞维持 ^[33] 、叶和花器官形态建成和基因转录调控 ^[34] 、雌蕊发育 ^[27]
BRM	植株矮小、叶片下卷、雄性不育 ^[35]	干细胞维持和雌蕊发育 ^[28] 、开花时间调控 ^[35] 、叶和花器官形态建成 ^[34] 、通过细胞分裂素信号通路调控叶片成熟 ^[36]
MINU1 MINU2	正常培养下单突无明显表型; 双突胚胎致死 ^[37-38]	根与顶端分生组织的干细胞维持和胚胎发育 ^[37-38]
SWI3A	胚胎致死 ^[26]	胚胎发育 ^[26]
SWI3B	胚胎致死 ^[26]	胚胎发育、调控 ABA 信号通路 ^[26, 39]
SWI3C	植株半矮化、根伸长受抑制、叶片卷曲、雄蕊发育异常以及育性降低 ^[26]	叶和花器官形态建成 ^[34] 、雌蕊发育和调控 ABA 信号通路 ^[40]
SWI3D	植株异常矮小、花器官的数目和形态发育均出现异常以及雌性雄性的完全不育 ^[26]	叶器官和花器官发育、雌蕊以及雄蕊发育 ^[26]
BSH	ABA 信号介导的抑制种子萌发现象不敏感 ^[40] 、顶端优势以及育性丧失 ^[41]	调节 ABA 信号通路 ^[40] 、生殖发育 ^[41]
ARP4	花粉发育缺陷造成育性部分丧失 ^[42]	雄配子体发育 ^[42]
ARP7	胚胎致死 ^[43]	胚胎发育 ^[43]
LFR	叶片卷曲、育性丧失、雌蕊及雄蕊发育缺陷 ^[29, 31, 44-45]	叶片和花器官发育、雌蕊以及雄蕊发育 ^[29, 31, 44-45]

3.1 拟南芥推测的 SWI/SNF 类核心 ATPase 及其功能

与果蝇中 Brm 和小鼠中 Brg1 等突变造成致死现象不同的是, 植物中 SWI/SNF 染色质重塑复合体核心酶 SYD 和 BRM 的缺失突变体可以正常存活完成整个生活史, 但是在生长的各个时期都有多种发育缺陷表型, 均表现为植株矮小、生长缓慢、叶片变小并卷曲^[32, 46]. 双重缺失突变体 *brm syd* 是胚胎致死的, 这表明 SYD 和 BRM 功能冗余地调节植物胚胎发育过程.

SYD 和 BRM 部分功能冗余地上调 CUC(CUP-SHAPED COTYLEDON) 家族基因的表达, 从而影响子叶分离, 其中 SYD 只是影响 CUC2 的表达, BRM 则影响了所有 CUC 家族成员 CUC1~3 的表达^[47]. 最近的研究证明, SYD 和 BRM 在花器官形态建成和激活 APETALA3(AP3) 和 AGAMOUS(AG) 基因表达方面也有冗余现象^[34]. 但基因芯片的结果显示, SYD 与 BRM 调控的基因只有一小部分出现重叠, 说明这两种核心酶的作用并不完全冗余^[27]. SYD 所在的染色质重塑复合体通过结合 WUSCHEL 启动子区进而调控其转录表达, 在花顶端分生干细胞的维持方面发挥重要作用^[33]. BRM 参与调控花器官决定基因以及开花途径转录因子的表达^[32, 46]. 最近的研究证明, BRM 的构象调节作用使开花抑制因子 FLC 的染色质区处于转录抑制状态^[35].

最近, 一系列研究表明核心酶 BRM 和 SYD 与植物生长激素信号通路以及环境胁迫相关. 2013 年, Efroni 等^[36] 研究表明, BRM 通过染色质重塑机制调控 bHLH (basic-helix-loop-helix) 类转录因子和与 bHLH 相关的 CIN-TCPs 转录因子的表达, 在细胞分裂素(CTK)通路的转录调控以及控制叶片成熟方面发挥重要作用. Han 等^[40] 发现 BRM 参与抑制植物对脱落酸(ABA)信号的反应. 核心酶 SYD 调控茉莉酮酸酯(JA)和乙烯(ET)信号通路下游基因的转录表达, 在植物抗病以及抗环境胁迫等信号通路中发挥重要作用^[48].

另外两种推测的核心酶组分 CHR23 和 CHR12 的单突变体在正常生长条件下均没有明显表型. 在逆境条件下, CHR12 超表达植株的顶端分生组织面积明显要比野生型小^[49]. 近期, 本实验室以及 Doris 研究小组通过遗传学方法证实, CHR12 和 CHR23 转录本完全缺失的双重突变体产生胚胎致死表型^[37-38]. CHR12 和 CHR23 的弱表型等位双突变体可以发育形成可存活的小苗, 但在根与顶端分

生组织的干细胞维持方面均出现发育缺陷, 最终发育形成的植株矮小多枝, 根据突变体的表型 CHR12 和 CHR23 又被命名为 MINU1 和 MINU2^[38].

目前研究者通过遗传学、基因组学、分子生物学等方法证实了植物中 SWI/SNF 的核心 ATP 酶在植物发育中发挥重要作用, 而关于其是否具有染色质重塑活性以及 ATP 酶生化特性等还有待深入研究.

3.2 SWI3 蛋白家族

通过遗传学分析, 拟南芥中 SWI3 家族呈现出功能的多样性. *swi3a* 和 *swi3b* 突变体在早期球形胚期出现胚胎发育停滞的表型. 与 *swi3a* 不同的是, *swi3b* 可能是受到遗传印记的影响, 其胚珠的发育停滞导致分离比的异常, 出现一半比例的大孢子和小孢子致死现象^[26]. 2013 年, Wierzbicki 实验室研究发现, SWI3B 与长非编码 RNA(lncDNA) 结合蛋白 IDN2 存在蛋白相互作用, 并共同调控 122 个基因的转录沉默, 表明染色质重塑与非编码 RNA 介导的基因沉默在基因调控方面协同发挥作用^[50]. SWI3B 可以与 ABA 信号通路负调节因子 HAB1 直接相互作用, 并且共同调控 ABA 信号通路下游基因 RAB18 和 RD29B 的表达^[39]. 有意思的是, *swi3c* 突变体与 *swi3b* 在 ABA 处理下的表型截然相反, 对 ABA 信号超敏感, 在 ABA 处理下出现植株半矮化、种子萌发以及根伸长受抑制、叶片卷曲、雄蕊发育异常以及育性降低等现象^[40]. *swi3d* 突变体的植株异常矮小、花器官的数目和形态发育均出现异常, 并且雌雄性完全不育^[26]. 以上结果证实了植物中的 SWI3 在生长发育中, 尤其在生殖发育方面发挥着重要的功能, 这一点与动物中的 SWI3 蛋白极为相似. 但与动物不同的是, 不同的植物 SWI3 蛋白发挥的作用不同, 暗示着该家族蛋白可能参与形成不同的 SWI/SNF 复合体形式.

3.3 推测的其他亚基

在拟南芥中, BSH 是唯一与 SNF5 同源的单基因(表 1). 实验证明 BSH 可以恢复酵母中 *snf5* 突变体的表型. BSH 部分基因沉默的突变体造成发育多方面的缺陷, 包括顶端优势的丧失以及败育, 暗示着 BSH 具有多种生物学功能^[41]. 2012 年, Han 等^[40] 发现 *bsh-1* 突变体对 ABA 信号介导的抑制种子萌发现象不敏感, 暗示着 BSH 在 ABA 信号通路中发挥作用.

Swp73 亚基在酵母 Swi/Snf 复合体中对转录激活方面发挥重要作用^[51]. 拟南芥中编码两个与酵母

SWP73 同源的基因 CHC1 和 CHC2 (表 1), 它们之间具有 83.7% 的同源性. 目前为止, 这两个基因的功能研究还未见报道.

拟南芥中含有许多 ARPs 蛋白, 分为 8 个亚家族, 其中的 6 类与其他真核生物的 Arp 蛋白同源, 另外两类是植物特有的家族^[52]. 拟南芥中的 ARP4 和 ARP7 蛋白定位于细胞核, 与酵母的 Arp4 和人类的 BAF53 同源. *arp4-1* 突变体中由于花粉发育缺陷造成育性部分丧失, *arp7-1* 突变体的胚胎发育停滞在鱼雷胚时期造成胚胎致死, 这些表型暗示着其通过染色质重塑的调节在拟南芥的生殖发育中起着重要的作用^[42-43].

酵母 SWI/SNF 复合体中的 Swi 蛋白、果蝇 BAP 复合体中的 OSA 和人类 BAF 复合体中的 BAF250 均属于 ARID 家族的成员. 含有 ARID 结构域的蛋白可能参与转录调控并与胚胎发育、细胞分裂和细胞周期调控有关. 在拟南芥中存在一些预测的 ARID 蛋白, 但目前仍没有证据表明这些蛋白是 SWI/SNF 复合体组分.

我们实验室的最新研究证实 LFR 蛋白是拟南芥染色质重塑复合体的一个重要组分. 遗传学分析表明, *lfr* 突变体在营养生长阶段的子叶和真叶以及生殖生长时期的花器官等均出现明显的发育缺陷, 表现为子叶间夹角变小、叶脉紊乱、莲座叶上卷、花丝变短、雌雄蕊发育异常、育性丧失等^[29, 31, 44-45]. 花序材料的基因芯片证据表明, LFR 调控一系列转录因子等基因的表达. 有意思的是, LFR 与核心酶 SYD 调控的基因存在很高的重叠性, 进一步表明 LFR-SYD 染色质重塑复合体在植物发育过程及基因表达调控等方面发挥着重要作用(河北师范大学分子细胞生物学实验室待发表数据).

4 展 望

近 20 年来, 科研工作者们已经在酵母、果蝇以及人类细胞中纯化得到了 SWI/SNF 染色质重塑复合体, 并在复合体的多样性以及功能机制研究方面进行了大量透彻的研究. 随着基因组学、蛋白质组学的应用与发展, 在小鼠以及人类等高等动物中 SWI/SNF 染色质重塑复合体各组分参与细胞的增殖分化、信号转导、肿瘤发生等过程中的调控机制也逐步得以阐明. 而植物胚胎后发育具有明显不同于高等动物胚胎后发育的特征, 因此我们推测植物的染色质重塑复合体组分在进化中与其他真核生物有所不同. 本实验室有关 LFR 的研究工作也印证

了我们的推测, 在植物中确实存在不同于其他物种的染色质重塑组分. 植物中染色质重塑组分, 例如核心 ATP 酶以及 SWI3 家族的同源组分, 均多于动物中的相应同源组分, 而这些同源蛋白在植物体内发挥的作用又不完全冗余, 因此在植物不同的发育时期和不同的组织中, 这些同源组分可能参与形成不同的染色质重塑复合体. 另外在植物中不同的染色质重塑复合体时空特异调控的靶基因有哪些? 染色质重塑与组蛋白修饰以及非编码 RNA 介导的基因沉默之间, 在调控植物发育过程中存在何种联系与相互作用? 这些问题都是非常有意思并值得深入探讨的课题.

总之, 目前已有的相关研究结果表明染色质重塑在植物发育中发挥着至关重要的作用. 复合体的生化纯化等技术的突破, 让我们能够从不同发育时期的拟南芥不同的组织器官中通过生物化学手段纯化出 SWI/SNF 染色质重塑复合体, 以进一步解析植物中染色质重塑复合体的多样性以及特有的亚基组分, 这将推动植物特有的表观遗传染色质重塑功能与机制的研究. 同时, 近年来复合体结构及活性分析、蛋白质亲和纯化及串联质谱技术 (IP-LC-MS/MS)、转录组测序 (RNA-seq) 和染色质免疫共沉淀测序 (ChIP-seq) 等技术快速发展并得到广泛应用, 相信今后动植物中 SWI/SNF 类染色质重塑研究会得到更多更深入的信息.

参 考 文 献

- [1] Goldberg A D, Allis C D, Bernstein E. Epigenetics: a landscape takes shape. *Cell*, 2007, **128**(4): 635-638
- [2] Hargreaves D C, Crabtree G R. ATP-dependent chromatin remodeling: genetics, genomics and mechanisms. *Cell Res*, 2011, **21**(3): 396-420
- [3] Asturias F J, Chung W H, Kornberg R D, *et al.* Structural analysis of the RSC chromatin-remodeling complex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99**(21): 13477-13480
- [4] Smith C L, Horowitz-Scherer R, Flanagan J F, *et al.* Structural analysis of the yeast SWI/SNF chromatin remodeling complex. *Nat Struct Biol*, 2003, **10**(2): 141-145
- [5] Leschziner A E, Lemon B, Tjian R, *et al.* Structural studies of the human PBAF chromatin-remodeling complex. *Structure*, 2005, **13**(2): 267-275
- [6] Brown C R, Mao C, Falkovskaia E, *et al.* *In vivo* role for the chromatin-remodeling enzyme SWI/SNF in the removal of promoter nucleosomes by disassembly rather than sliding. *J Biol Chem*, 2011, **286**(47): 40556-40565
- [7] Chatterjee N, Sinha D, Lemma-Dechassa M, *et al.* Histone H3 tail acetylation modulates ATP-dependent remodeling through multiple mechanisms. *Nucleic Acids Res*, 2011, **39**(19): 8378-8391

- [8] Eisen J A, Sweder K S, Hanawalt P C. Evolution of the SNF2 family of proteins: subfamilies with distinct sequences and functions. *Nucleic Acids Res*, 1995, **23**(14): 2715–2723
- [9] Papoulas O, Daubresse G, Armstrong J A, *et al.* The HMG-domain protein BAP111 is important for the function of the BRM chromatin-remodeling complex *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98**(10): 5728–5733
- [10] Levine M, Tjian R. Transcription regulation and animal diversity. *Nature*, 2003, **424**(6945): 147–151
- [11] Ho L, Crabtree G R. Chromatin remodelling during development. *Nature*, 2010, **463**(7280): 474–484
- [12] Tang L, Nogales E, Ciferri C. Structure and function of SWI/SNF chromatin remodeling complexes and mechanistic implications for transcription. *Prog Biophys Mol Biol*, 2010, **102**(2–3): 122–128
- [13] Lamba D A, Hayes S, Karl M O, *et al.* Baf60c is a component of the neural progenitor-specific BAF complex in developing retina. *Dev Dyn*, 2008, **237**(10): 3016–3023
- [14] Hsiao P W, Fryer C J, Trotter K W, *et al.* BAF60a mediates critical interactions between nuclear receptors and the BRG1 chromatin-remodeling complex for transactivation. *Mol Cell Biol*, 2003, **23**(17): 6210–6220
- [15] Yoo A S, Stahl B T, Chen L, *et al.* MicroRNA-mediated switching of chromatin-remodelling complexes in neural development. *Nature*, 2009, **460**(7255): 642–646
- [16] Vogel-Ciernia A, Matheos D P, Barrett R M, *et al.* The neuron-specific chromatin regulatory subunit BAF53b is necessary for synaptic plasticity and memory. *Nat Neurosci*, 2013, **16**(5): 552–561
- [17] Takeuchi J K, Lou X, Alexander J M, *et al.* Chromatin remodeling complex dosage modulates transcription factor function in heart development. *Nat Commun*, 2011, **2**(187): 1–11
- [18] Ahn J, Ko M, Lee C, *et al.* Srg3, a mouse homolog of BAF155, is a novel p53 target and acts as a tumor suppressor by modulating p21 (WAF1/CIP1) expression. *Oncogene*, 2011, **30**(4): 445–456
- [19] Guan B, Wang T L, Shih Ie M. ARID1A, a factor that promotes formation of SWI/SNF-mediated chromatin remodeling, is a tumor suppressor in gynecologic cancers. *Cancer Res*, 2011, **71** (21): 6718–6727
- [20] Shu X S, Li L, Tao Q. Chromatin regulators with tumor suppressor properties and their alterations in human cancers. *Epigenomics*, 2012, **4**(5): 537–549
- [21] Dawson M A, Kouzarides T. Cancer epigenetics: from mechanism to therapy. *Cell*, 2012, **150**(1): 12–27
- [22] Kadoch C, Crabtree G R. Reversible disruption of mSWI/SNF (BAF) complexes by the SS18-SSX oncogenic fusion in synovial sarcoma. *Cell*, 2013, **153**(1): 71–85
- [23] Sims J K, Wade P A. SnapShot: Chromatin remodeling: CHD. *Cell*, 2011, **144**(4): 626–626 e1
- [24] Hsieh T F, Fischer R L. Biology of chromatin dynamics. *Annu Rev Plant Biol*, 2005, **56**: 327–3511
- [25] Kwon C S, Wagner D. Unwinding chromatin for development and growth: a few genes at a time. *Trends Genet*, 2007, **23**(8): 403–412
- [26] Samowski T J, Rios G, Jasik J, *et al.* SWI3 subunits of putative SWI/SNF chromatin-remodeling complexes play distinct roles during *Arabidopsis* development. *Plant Cell*, 2005, **17** (9): 2454–2472
- [27] Bezhani S, Winter C, Hershman S, *et al.* Unique, shared, and redundant roles for the *Arabidopsis* SWI/SNF chromatin remodeling ATPases BRAHMA and SPLAYED. *Plant Cell*, 2007, **19**(2): 403–416
- [28] Farrona S, Hurtado L, Bowman J L, *et al.* The *Arabidopsis thaliana* SNF2 homolog AtBRM controls shoot development and flowering. *Development*, 2004, **131**(20): 4965–4975
- [29] 苑婷婷. 拟南芥 LFR 蛋白复合体的生化组分及其与 LFR 的互作研究[D]. 石家庄: 河北师范大学, 2012
- Yuan T T. Biochemical identification of LFR-containing protein complex and interaction analysis of its components with LFR in *Arabidopsis*[D]. Shijiazhuang: Hebei Normal University, 2012
- [30] Yan Z, Cui K, Murray D M, *et al.* PBAF chromatin-remodeling complex requires a novel specificity subunit, BAF200, to regulate expression of selective interferon-responsive genes. *Genes Dev*, 2005, **19**(14): 1662–1667
- [31] Wang Z, Yuan T, Yuan C, *et al.* LFR, which encodes a novel nuclear-localized Armadillo-repeat protein, affects multiple developmental processes in the aerial organs in *Arabidopsis*. *Plant Molecular Biology*, 2008, **69**(1–2): 121–131
- [32] Wagner D, Meyerowitz E M. SPLAYED, a novel SWI/SNF ATPase homolog, controls reproductive development in *Arabidopsis*. *Curr Biol*, 2002, **12**(2): 85–94
- [33] Kwon C S, Chen C, Wagner D. WUSCHEL is a primary target for transcriptional regulation by SPLAYED in dynamic control of stem cell fate in *Arabidopsis*. *Genes Dev*, 2005, **19**(8): 992–1003
- [34] Wu M F, Sang Y, Bezhani S, *et al.* SWI2/SNF2 chromatin remodeling ATPases overcome polycomb repression and control floral organ identity with the LEAFY and SEPALLATA3 transcription factors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, **109**(9): 3576–3581
- [35] Farrona S, Hurtado L, March-Diaz R, *et al.* Brahma is required for proper expression of the floral repressor FLC in *Arabidopsis*. *PLoS One*, 2011, **6**(3): e17997
- [36] Efroni I, Han S K, Kim H J, *et al.* Regulation of leaf maturation by chromatin-mediated modulation of cytokinin responses. *Dev Cell*, 2013, **24**(4): 438–445
- [37] 李从从, 赵军锋, 高英杰, 等. 两个推测的染色质重塑腺苷三磷酸酶基因功能冗余地调控拟南芥种子和胚胎发育. *植物生理学报*, 2012, **48**(11): 1084–1090
- Li C C, Zhao J F, Gao Y J, *et al.* *Plant Physiology J*, 2012, **48**(11): 1084–1090
- [38] Sang Y, Silva-Ortega C O, Wu S, *et al.* Mutations in two non-canonical *Arabidopsis* SWI2/SNF2 chromatin remodeling ATPases cause embryogenesis and stem cell maintenance defects. *Plant J*, 2012, **72**(6): 1000–1014
- [39] Saez A, Rodrigues A, Santiago J, *et al.* HAB1-SWI3B interaction reveals a link between abscisic acid signaling and putative SWI/SNF chromatin-remodeling complexes in *Arabidopsis*. *Plant Cell*, 2008, **20**(11): 2972–2988
- [40] Han S K, Sang Y, Rodrigues A, *et al.* The SWI2/SNF2 chromatin remodeling ATPase BRAHMA represses abscisic acid responses in the absence of the stress stimulus in *Arabidopsis*. *Plant Cell*, 2012, **24**(12): 4892–4906

- [41] Brzeski J, Podstolski W, Olczak K, *et al.* Identification and analysis of the *Arabidopsis thaliana* BSH gene, a member of the SNF5 gene family. *Nucleic Acids Res*, 1999, **27**(11): 2393–2399
- [42] Kandasamy M K, Deal R B, McKinney E C, *et al.* Silencing the nuclear actin-related protein AtARP4 in *Arabidopsis* has multiple effects on plant development, including early flowering and delayed floral senescence. *Plant J*, 2005, **41**(6): 845–858
- [43] Kandasamy M K, McKinney E C, Deal R B, *et al.* *Arabidopsis* ARP7 is an essential actin-related protein required for normal embryogenesis, plant architecture, and floral organ abscission. *Plant Physiol*, 2005, **138**(4): 2019–2032
- [44] Wang X T, Yuan C, Yuan T T, *et al.* The *Arabidopsis* LFR gene is required for the formation of anther cell layers and normal expression of key regulatory genes. *Molecular Plant*, 2012, **5**(5): 993–1000
- [45] 袁 灿, 李晓荣, 顾丹丹, 等. 叶花相关蛋白结构域对其转录辅激活及细胞核定位的影响. *生物化学与生物物理学进展*, 2012, **39**(10): 1003–1011
Yuan C, Li X R, Gu D D, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2012, **39**(10): 1003–1011
- [46] Hurtado L, Farrona S, Reyes J C. The putative SWI/SNF complex subunit BRAHMA activates flower homeotic genes in *Arabidopsis thaliana*. *Plant Mol Biol*, 2006, **62**(1–2): 291–304
- [47] Kwon C S, Hibara K, Pfluger J, *et al.* A role for chromatin remodeling in regulation of CUC gene expression in the *Arabidopsis* cotyledon boundary. *Development*, 2006, **133** (16): 3223–3230
- [48] Walley J W, Rowe H C, Xiao Y, *et al.* The chromatin remodeler SPLAYED regulates specific stress signaling pathways. *PLoS Pathog*, 2008, **4**(12): e1000237
- [49] Mlynarova L, Nap J P, Bisseling T. The SWI/SNF chromatin-remodeling gene AtCHR12 mediates temporary growth arrest in *Arabidopsis thaliana* upon perceiving environmental stress. *Plant J*, 2007, **51**(5): 874–885
- [50] Zhu Y, Rowley M J, Bohmdorfer G, *et al.* A SWI/SNF chromatin-remodeling complex acts in noncoding RNA-mediated transcriptional silencing. *Mol Cell*, 2013, **49**(2): 298–309
- [51] Cairns B R, Levinson R S, Yamamoto K R, *et al.* Essential role of Swp73p in the function of yeast Swi/Snf complex. *Genes Dev*, 1996, **10**(17): 2131–2144
- [52] Kandasamy M K, Deal R B, McKinney E C, *et al.* Plant actin-related proteins. *Trends Plant Sci*, 2004, **9**(4): 196–202

The Recent Progress on SWI/SNF Chromatin Remodeling in Higher Plants*

Yuan Ting-Ting^{1,3)}, Cui Su-Juan^{1,2)**}

¹⁾ College of Life Science, Hebei Normal University, Shijiazhuang 050024, China;

²⁾ Hebei Key Laboratory of Molecular and Cellular Biology, Shijiazhuang 050024, China;

³⁾ National Laboratory of Biomacromolecules, Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

Abstract As one of the epigenetic regulation mechanisms, ATP-dependent chromatin remodeling participates in various critical biological processes, including stem cell maintenance and differentiation, individual development, and other physiological and pathological processes in higher plants and animals. Recently, studies on chromatin remodeling have become one of hot fields in epigenetics. In this review, based on the recent progresses in the field of chromatin remodeling in higher plants and animals, we summarized the mechanisms of chromatin remodeling, and analyzed the diversity of the compositions and biological functions of chromatin remodeling complexes in higher plants and animals. Significantly, the function of SWI/SNF chromatin remodeling complexes in plant development under normal and environmental stress was emphatically summarized. This review will be helpful to understand the molecular mechanisms of the chromatin remodeling in plants.

Key words higher plants, chromatin remodeling, SWI/SNF, epigenetics

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00205

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (31171170) and Hebei Province Science Fund for Distinguished Young Scholars (C2009001516).

**Corresponding author.

Tel: 86-311-80787536, E-mail: cuisujuan@mail.hebtu.edu.cn

Received: June 6, 2013 Accepted: July 11, 2013