

## 清华李海涛课题组连续发文解析组蛋白修饰识别新机制

日期 2014-03-11 来源: 清华大学科研院 作者: 宿芬 【大 中 小】 【打印】 【关闭】

清华大学医学院李海涛课题组日前在《自然》(*Nature*, 2014年3月2日)和《基因与发育》(*Genes & Dev*, 2014年3月3日)在线发表论文,从结构和功能两个层次解析了组蛋白甲基化修饰识别新机制,进一步揭开错综复杂的表观遗传调控的神秘面纱。

真核生物基因表达调控不仅依赖于特定的DNA序列元件,而且还受到特定组蛋白翻译后修饰的精密调节。组蛋白修饰及其组合被认为构成一组广义上的“组蛋白密码”,是表观遗传调控的重要机制之一,赋予组蛋白巨大的信息荷载能力,在染色质结构调节及基因表达调控等过程中起着关键作用。目前发现很多疾病与组蛋白修饰异常有着非常重要的关联,因此研究组蛋白修饰的产生,消除以及读取机制,对深入了解基因功能调控机制以及疾病的发生和治疗等都有着重要意义。

发表在《自然》上的论文在原子水平精细阐释了一种肿瘤抑制因子ZMYND11利用其串联“Bromo-ZnF-PWWP”结构域识别组蛋白变体H3.3K36me3修饰的分子机制。功能研究进一步发现,ZMYND11通过识别组蛋白H3.3K36me3修饰,在转录延伸水平抑制了肿瘤发生相关基因的过度表达,进而抑制肿瘤发生。该论文首次揭示出生物体内存在组蛋白变体特异的甲基化识别蛋白。这种对组蛋白变体和甲基化修饰类型的双重识别,是组蛋白修饰识别机制上的新亮点,体现了真核生物表观遗传调控的复杂性和重要性。

发表在《基因与发育》杂志上的论文报导了母源因子Spindlin1特异识别一种新型组蛋白“赖氨酸-精氨酸”甲基化修饰组合(H3“K4me3-R8me2a”)的分子结构基础,并结合细胞生物学研究,验证了该识别在结肠癌Wnt信号通路中的激活调控作用。Spindlin1是Spin/Ssty家族成员之一,参与细胞周期的调控,在多种肿瘤中高表达。结构研究表明Spindlin1分别通过串联Spin/Ssty结构域2和1特异识别组蛋白H3K4me3和H3R8me2a甲基化修饰组合,结合力高达45纳摩尔,充分显示了组蛋白修饰多价态识别的潜力。此外,本研究新发现Spindlin1还可以特异结合Wnt通路核心转录因子TCF4的一段羧基端肽段,并利用等温量热法测得约4微摩尔结合力。这一工作揭示,Spindlin1作为转录因子和组蛋白修饰间的桥梁,在转录水平精密调控Wnt信号下游靶基因的表达。

李海涛博士于2010年1月加入清华大学医学院,主要从事表观遗传调控的分子结构机理研究。他的课题组最近在组合型组蛋白修饰识别方面屡屡作出新突破。相关研究成果不仅有助于揭示组蛋白修饰调控和人类疾病与健康的关系,也为后续表观遗传因子靶向的小分子药物开发奠定了基础。相关工作得到基金委自然科学基金(31270763, 31221064, 81272235)以及科技部973等项目资助。

文章链接:

- 1) <http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/full/nature13045.html>
- 2) <http://genesdev.cshlp.org/cgi/doi/10.1101/gad.233239.113>