



生化与细胞所研究揭示人源赖氨酸甲基转移酶Smyd3的独特性质

文章来源: 上海生命科学研究院

发布时间: 2011-01-30

【字号: 小 中 大】

1月25日,英国著名杂志《核酸研究》(*Nucleic Acids Research*)在线发表了中科院上海生命科学研究院生化与细胞所丁建平组关于人源赖氨酸甲基转移酶Smyd3的最新研究成果。

组蛋白甲基修饰酶在多种生物过程如异染色质形成、X染色体失活、转录调控中发挥重要功能。目前发现的组蛋白赖氨酸甲基转移酶中,多数为含有SET结构域的蛋白质,其中有一类较为特殊,它们的SET结构域被一个嵌入的MYND结构域分隔成为两部分,这类蛋白质也因此得名Smyd(含有SET结构域和MYND结构域的)家族蛋白。Smyd3隶属于Smyd家族,能特异地催化组蛋白H3第4位赖氨酸(H3K4)的甲基化,从而调控靶标基因的转录。此外,Smyd3催化血管内皮生长因子受体1第831位赖氨酸的甲基化以增强其激酶活性。现已有证据表明,Smyd3与肝癌和结肠癌的发生发展相关。

丁建平组博士生徐曙彤等人解析了全长的人源Smyd3蛋白和辅因子产物腺苷高半胱氨酸的复合物晶体结构。结构分析和比对显示,Smyd3在SET结构域之后紧接有一个结合锌离子且三级结构较为独特的post-SET结构域,而C端区域主要包含了一个TPR结构域,SET、post-SET和TPR结构域共同组成了一个窄而深的底物结合口袋。这是含SET结构域的赖氨酸甲基转移酶中除SET结构域以及其两端紧连的pre-SET/post-SET结构域之外,其他区域也参与活性位点形成的首次报道。结合生化数据,研究发现post-SET结构域和TPR结构域在催化过程中发挥重要作用,而第239位的酪氨酸的酚羟基则是Smyd3发挥酶活所必需的。嵌入SET结构域中的MYND结构域位于底物结合口袋的附近,其表面带有大量的正电荷。进一步的生化实验结果显示,DNA能结合并增强Smyd3的组蛋白甲基转移酶活性,而这个过程极有可能通过MYND结构域与DNA直接结合来介导的。这些研究结果揭示了Smyd3的独特特征,阐述了Smyd3发挥甲基转移酶活性的结构基础和可能的调控机制,对相关疾病的诊疗及潜在药物开发具有重要意义。

该项研究工作得到了国家科技部、国家自然科学基金委、中国科学院及上海市科委的经费支持。

[打印本页](#)[关闭本页](#)