

清华李海涛课题组在《自然》和《基因与发育》连续发文 破译“组蛋白密码”识别新机制

清华新闻网3月4日电 清华大学医学院基础医学系和结构生物学中心李海涛课题组日前在国际权威学术期刊《自然》(*Nature*, 2014年3月2日)和《基因与发育》(*Genes & Dev*, 2014年3月3日)在线发表两篇论文,从结构生物学角度解析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(epigenetic regulation)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。目前鉴定出的组蛋白修饰化学类型已超过25种,包括甲基化,酰基化,磷酸化等。这些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。此外,各种组蛋白(H1, H2A, H2B, H3和H4)还普遍存在不同的序列变体。组蛋白变体和组蛋白修饰赋予组蛋白巨大的信息荷载能力,参与构成一层超越DNA序列的表观遗传信息,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。

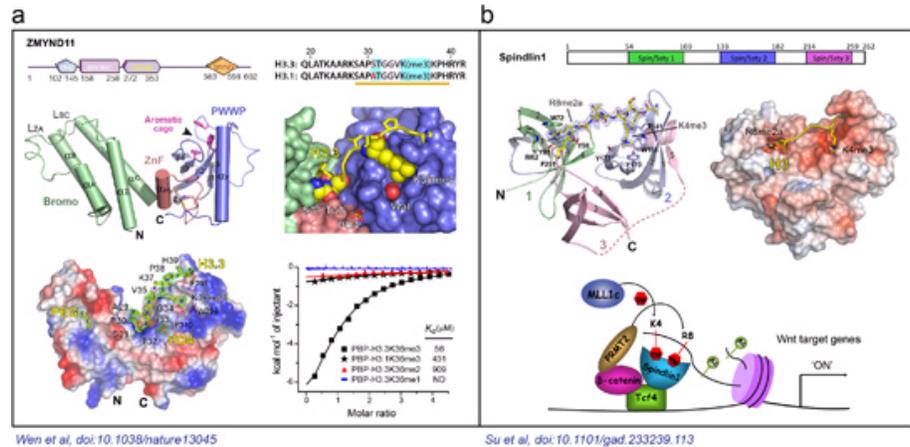


图1. a) 组蛋白H3.3K36me3被ZMYND11串联Bromo-ZnF-PWWP结构域识别; b) 组蛋白H3“K4me3-R8me2a”被Spindlin1串联Spin/Ssty结构域组合识别。

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(图1a)。功能实验与生物信息学分析进一步表明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。本论文是在清华大学李海涛实验室,美国德克萨斯大学安德森癌症中心的施晓冰助理教授实验室以及美国贝勒医学院的李蔚助理教授实验室的通力协作下完成的。整个研究涵盖了结构生物学、细胞生物学,和功能基因组学等内容,充分体现了当前生命科学研究中多学科深度交叉的趋势。作为共同通讯作者,李海涛课题组负责论文中的结构生物学和生物物理结合实验部分。李海涛课题组博士后李元元为本文共同第一作者,实验室研究助理王永峰参与了该项工作。

发表在《基因与发育》杂志上的论文报导了Spindlin1蛋白特异识别一种新型组蛋白甲基化修饰组合H3“K4me3-R8me2a”的分子结构基础,并结合细胞生物学研究,探讨了该识别在结肠癌Wnt信号通路中的激活调控作用(图1b)。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特异性识别组蛋白H3K4me3和H3R8me2a甲基化修饰;利用等温

量热滴定法测定该识别的结合常数高达45纳摩尔，是目前已报导的结合力最强的组蛋白修饰识别事件，充分显示了组蛋白修饰多价态识别的潜力。清华大学医学院李海涛特别研究员和生命科学学院吴畏教授是本论文共同通讯作者；医学院2010级博士研究生苏晓楠和生命科学学院博士后朱贵欣为该论文共同第一作者；清华大学生命科学院2010级本科生（清华学堂班）学生丁霄哲同学是本论文第三作者。本论文合作研究小组还包括美国密歇根大学窦亚丽副教授，北京生命科学研究所的朱冰研究员等。

李海涛博士于2010年1月受聘为清华大学医学院特别研究员，主要从事结构表观遗传学研究。他曾于2007年与合作者洛克菲勒大学C. David Allis教授一起在《自然综述：分子细胞生物学》（Nat Rev Mol Cell Biol 8: 983-994）撰写综述正式提出组蛋白修饰的多价态组合识别学说；并于2011年分别在《自然-结构分子生物学》（Nat StructMolBiol 18: 769-776）（通讯作者）和《细胞》（Cell 145: 692-706）（第二作者）杂志发表论文报导人类ATRX综合征蛋白特异识别组蛋白H3“K4me0-K9me3”甲基化修饰组合，以及人类BPTF蛋白在核小体水平特异识别组蛋白H3甲基化和H4乙酰化修饰组合的研究成果。本次工作是时隔两年多后，李海涛课题组在组合型组蛋白修饰识别方面作出的新突破。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。

以上研究得到科技部973计划，国家基金委自然科学基金，教育部新世纪优秀人才计划，清华大学221人才计划，中国博士后科学基金，清华-北大生命科学联合中心等资助。衍射数据收集得到上海同步辐射光源以及北京同步辐射光源的大力支持与协助。

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>

供稿：医学院 编辑：襄桦

(<http://news.tsinghua.edu.cn>)

[更新：2014-03-04 08:51:34]

[阅读： 人次]

相关新闻

- 清华牵头的自然科学基金委国家重大科学仪器... [2014-01-17]
- 清华主持的自然自然科学基金变革性重大项目热质... [2014-01-15]
- 《自然》刊文高度评价清华竹筒研究成果 [2014-01-10]
- 《自然·物理学》聚焦交叉信息院量子信息最... [2014-01-09]
- 《自然》《科学》承认影响因子扭曲科研 [2013-12-27]
- 化学系《自然材料》发文提出液晶弹性体材料... [2013-12-10]
- 施一公等《自然》发文报道Lsm蛋白质复合... [2013-11-18]
- 颜宁等《自然》揭示PPR特异识别单链RN... [2013-10-28]
- 世界自然基金会主席尤兰达·卡卡巴德斯清华... [2013-10-28]
- 清华杨云锋等《自然》子刊报青藏高原微生物... [2013-09-03]
- 清华齐晖何建坤等与美英科学家辨析中国碳排... [2013-07-19]
- 《2012全球自然出版指数》显示：中国具... [2013-06-21]
- 清华主持的自然基金委重大项目电子商务重大... [2013-06-07]
- 报告显示中国优质科研论文发表量连年增加 [2013-05-31]
- 2013年中央财政计划对国家自然科学基金... [2013-05-29]
- 材料学院潘峰团队：探寻材料世界的无穷奥妙 [2013-05-23]
- 清华祁海等《自然》发文报道诱发性共刺激分... [2013-04-25]
- 清华祁海小组在《自然》报道ICOS分子免... [2013-04-25]
- 陆建华团队：畅享无线世界的研究乐趣 [2013-04-23]
- 清华魏飞等《自然》子刊报碳纳米管光学可视化 [2013-04-22]
- 专访国家自然科学基金委新掌门杨卫：浚创新... [2013-04-17]
- 科学家首次报道能量耦合因子转运蛋白结构 [2013-04-17]
- 清华施一公研究组在《自然》发表论文 [2013-04-16]
- 施一公等《自然》发文报道能量耦合因子转运... [2013-04-15]
- 清华大学Nature子刊新文章揭示脂滴生... [2013-03-15]
- 《自然》预测2013年科学进展与事件 [2013-01-08]
- 施一公等《自然》发文报阿兹海默症相关蛋白... [2012-12-21]

- 《自然》公布2012年最受关注的十大新闻 [2012-12-19]
- 自然出版集团 建立上海编辑部 [2012-11-28]
- 计算机系林闯教授科研团队：让信息高速公路... [2012-11-07]
- 杨茂君等在《自然》发文报道新抗生素药物靶点 [2012-10-23]
- 德国自然疗法医师团访问清华一附院 [2012-10-22]
- 颜宁等在《自然》发文揭示糖转运蛋白结构与... [2012-10-18]
- 国家自然科学基金委到环境学院考察创新研究... [2012-10-17]
- 哈佛、清华Nature子刊艾兹病药物研究... [2012-10-16]
- 清华张林琦在《自然》发文评论中国艾兹病形式 [2012-06-22]
- 清华大学Nature子刊发表新成果 [2012-06-07]
- 戈钧等在《自然·纳米技术》报道新型含酶微... [2012-06-04]
- 《自然出版指数2011》显示：中科大北大... [2012-05-28]
- 《自然》：中国高质量科研论文数量持续上升 [2012-05-24]
- 我科学家成功解析特殊蛋白结构 [2012-05-24]
- 颜宁等在《自然》发文报道NavRh的结构... [2012-05-22]
- 清华大学：基金引领 创新花开 [2012-04-25]
- 清华教师在《自然》发文论述中国空气质量改善 [2012-04-13]
- 我国发布未来10年学科发展战略 [2012-04-06]
- 2012年中央财政对国家自然科学基金投入... [2012-03-28]
- 施一公等在《自然》发文揭示大肠杆菌抗酸机制 [2012-03-12]
- 从8000万到120亿，如何助力创新型国... [2011-09-20]
- 清华国内首次以第一单位在《自然》发表磁电... [2011-09-15]
- 清华地球科学教授在《自然》发文论中国粮食... [2011-06-09]
- 2010年《自然》发文排行 清华居中国高... [2011-05-18]
- 2010年《自然》发文排行 清华居中国... [2011-05-16]
- 《自然》出版指数显示：我国科研论文增产提质 [2011-05-12]
- 工物系参与的有关反物质的科研成果在《自然... [2011-04-27]
- 清华颜宁研究组首次解析NAT家族蛋白结构 [2011-03-22]
- 清华学报（自然科学版）再获殊荣 [2010-12-01]
- 清华承办首届中国脑—机接口比赛举行 [2010-11-26]
- 清华又有两研究群体获自然科学基金委支持 [2010-10-29]
- 清华学生论文登上《自然》 [2010-10-18]
- 清华学生在《自然》发表学术论文 [2010-10-15]
- 清华大学学生攻坚结构生物学难题在《自然》... [2010-10-15]
- 清华学生在顶级期刊《自然》发表论文 [2010-10-14]
- 颜宁等在《自然》发表论文揭示转运蛋白结构 [2010-09-29]
- 清华颜宁小组《自然》论文揭示岩藻糖转运蛋... [2010-09-29]
- 迷失在自然-挪威建筑作品展在清华开幕 [2010-05-24]
- 清华大学学报自然科学版体制改革情况通报会... [2010-03-25]
- 华工本科生论文登上《自然》封面 [2010-03-09]
- 《自然》杂志主编菲利普·坎贝尔清华谈科学 [2009-04-10]
- 国家自然科学基金今年拟安排资助计划70亿元 [2009-03-25]
- 清华获批国家自然科学基金面上及重点项目2... [2007-09-13]
- "妙手"连通纳米材料与宏观世界--记清华... [2007-03-27]
- 清华获得国家自然科学基金管理工作先进单位 [2006-12-11]
- 清华大学学报（自然科学版）被评为中国高校... [2006-12-11]
- 自然科学基金助清华大学大型集装箱检查系统... [2006-09-15]
- 我校召开自然科学基金申请工作会议 [2006-01-18]
- 我校教师在《自然》杂志发表论文 [2005-09-01]
- 我校教师在《自然》杂志发表论文 [2005-09-01]
- 《清华大学学报（自然科学版）》荣获“第三... [2005-03-02]
- 国家自然科学基金委主任看望杨振宁、姚期智... [2005-02-22]
- “2005年博士后自然科学基金申请”讲座... [2005-01-19]
- 我校召开2005年度国家自然科学基金申请... [2005-01-12]
- 国家自然科学基金信息领域重大国际合作项目... [2004-12-28]
- “《自然》杂志中国之声论坛”在深圳研究生... [2004-11-25]
- 深圳研究生院将举办首届《自然》中国论坛 [2004-11-03]
- 经管学院国家自然科学基金项目快速发展 [2004-11-01]
- 清华发现人类器官发育可被调控 [2004-10-15]
- 自然科学基金委重点项目《应用技术评价理论... [2004-07-26]
- 2002年度我校获国家自然科学基金批准数... [2002-11-11]
- 中国科学家跻身科学“论文大户” [2002-11-11]
- “2002年度国家自然科学基金申请”工作... [2002-1-14]

■ 金元生当选为俄罗斯自然科学院外籍院士 [2001-9-26]

网友评议

[关于我们](#) | [联系我们](#) | [友情链接](#) | [清华地图](#) | [清华展览](#) | [宣传资料](#) | [知识产权投诉](#)

清华大学党委宣传部（新闻中心）版权所有，清华新闻网编辑部维护，清华大学计算机与信息管理中心技术支持 电子信箱:news@tsinghua.edu.cn
Copyright 2006-2008 news.tsinghua.edu.cn. All rights reserved. Best view 1024×768