

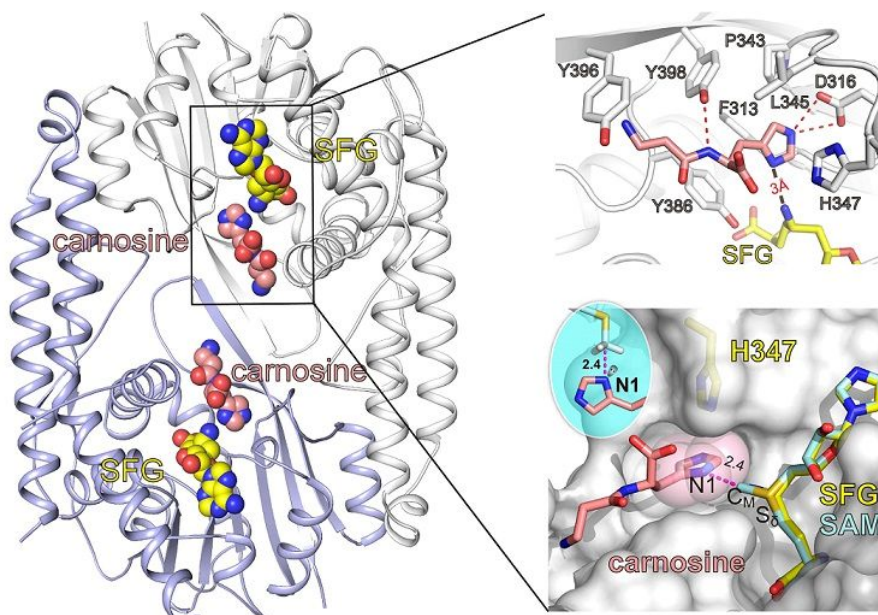
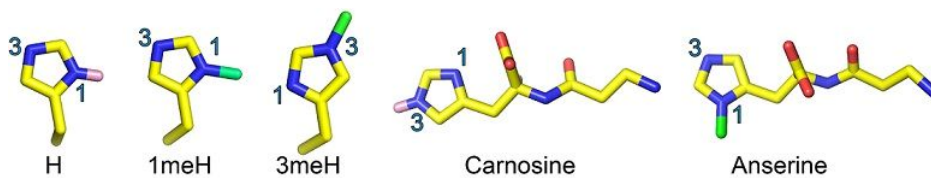


当前位置: 首页 > 科学研究 > 最新研究成果 > 清华大学医学院李海涛研究组《Cell Research》发文揭示组氨酸甲基化分子机制

### 清华大学医学院李海涛研究组《Cell Research》发文揭示组氨酸甲基化分子机制

时间: 2018-02-26

2月20日, 清华大学医学院李海涛研究组在《Cell Research》在线发表题为“Molecular basis for histidine N1 position-specific methylation by CARNMT1” (CARNMT1催化组氨酸N1位特异性甲基化的分子机制) 的研究论文, 首次揭示出组氨酸侧链位点特异性甲基化的分子结构基础, 提示组氨酸甲基化在修饰调控生物学中的重要性。




CARNMT1催化组氨酸N1位特异性甲基化的分子机制

作为遗传信息功能性解读的一个重要环节, 动态修饰调控是中心法则的必要拓展。甲基化作为一种增加所修饰残基特征的生物化学策略, 通常被细胞用于识别和调控。提及蛋白质甲基化, 人们较为熟知的是赖氨酸或精氨酸甲基化; 其实, 组氨酸或蛋白质组氨酸也可以发生甲基化, 比如肌肽 (carnosine), 核糖体蛋白Rpl3和肌动蛋白等。组氨酸甲基化可以发生在咪唑啉环的N1位或N3位, 这种位置特异性是由不同家族的组氨酸甲基转移酶所决定的。例如, 酵母蛋白YIL110W催化Rpl3第243位组氨酸发生N3位甲基化, 进而促进核糖体60S大亚基组装和翻译延伸保真性。本文所研究的CARNMT1 (carnosine N-methyltransferase 1) 从酵母到人都保守存在, 被鉴定为一类N1位特异性组氨酸甲基转移酶; 其中人源CARNMT1可以催化肌肽转变成鵝肌肽 (anserine)。组氨酸N1和N3选择性甲基化修饰, 与RNA/DNA碱基环不同位点甲基化修饰或赖氨酸/精氨酸不同程度甲基化修饰相类似, 凸显出甲基化修饰调控的复杂性和精密性。由于缺乏结构信息, 目前组氨酸侧链咪唑啉环位点特异性催化的分子机制仍不清楚。

李海涛研究组分别在2.25埃, 2.4埃和2.8埃水平解析了CARNMT1-SAM二元复合物, 以及CARNMT1-SFG-carnosine 和CARNMT1-SAH-anserine三元复合物三类晶体结构, 分别捕获了CARNMT1不含甲基化底物、底物结合以及产物结合三种酶功能状态。结构分析表明, CARNMT1的D316与组氨酸咪唑啉环N3位形成氢键从而将N1位呈递给SAM进行甲基化; 与此同时, CARNMT1结合底物之后, 其H347侧链发生约90度的翻转盖在底物组氨酸侧链上, 形成一个舒适的口袋, 可以很好地“咬住”咪唑啉环, 从而限制咪唑啉环摆动并进一步稳定了对N1位的识别与催化。随后的突变体设计和体外酶活实验进一步验证了CARNMT1结合与催化底物的关键残基。本工作阐明了CARNMT1选择性识别并催化组氨酸N1位甲基化的分子机理。

清华大学医学院李海涛教授是本文通讯作者, 生科院PTN项目2013级直博生曹瑞丽为论文第一作者, 医学院2013级博士生张行润参与了本研究, 医学院助理研究员李元元提供了指导, 论文中的酶活实验得到了清华大学代谢组学平台刘晓燕博士的指导和帮助。本课题得到了自然科学基金委“生物大分子动态修饰与化学干预”重大研究计划重点项目、国家杰出青年科学基金以及国家重点研发项目等资助。衍射数据收集得到上海同步辐射光源BL17U线站和结构生物学中心范仕龙博士的大力支持与协助。

论文链接: 

<https://www.nature.com/articles/s41422-018-0003-0>

上一篇: 清华大学王廷亮、刘晓冬研究组在《自然·通讯》发文报...

下一篇: 清华大学医学院刘云才课题组在《Immunity》发文揭示氧...

招聘信息

办事指南

论坛活动

友情链接

清华大学新闻网

Copyright © 2015 清华大学医学院 技术支持: 诺滨科技有限公司



用微信扫一扫添加关注