
生物物理所等揭示组蛋白乙酰转移酶活性调节的新机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/1377.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

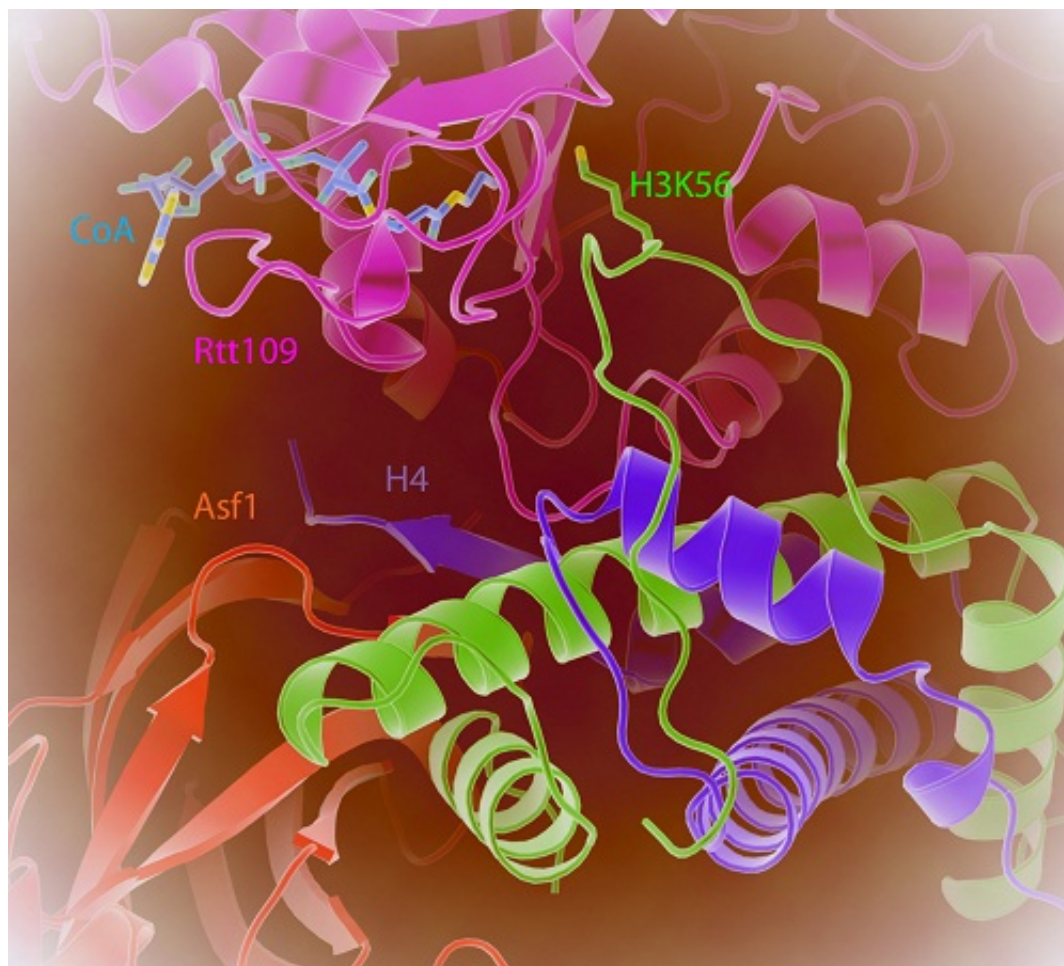
8月9日，中国科学院生物物理研究所许瑞明课题组与美国哥伦比亚大学张志国课题组合作完成的研究论文，以Multisite substrate recognition in Asf1-dependent acetylation of histone H3K56 by Rtt109上。该工作通过解析真菌特有的组蛋白乙酰转移酶Rtt109与活性调节因子Asf1以及底物H3-H4复合物的晶体结构，结合生化和遗传学实验，首次揭示组蛋白伴侣调节组蛋白修饰酶活性的分子机理。这是染色质领域第一个组蛋白修饰酶与完整底物复合体的结构。

核小体是真核生物染色质的基本结构单元，由约146bp的DNA缠绕在核心组蛋白八聚体而形成的。染色质局部结构的动态变化影响许多重要的生命活动过程，如DNA复制、RNA转录、DNA损伤修复、重组等。组蛋白翻译后修饰是影响染色质结构的重要因素，这些修饰主要发生在组蛋白末端的尾巴上，包括甲基化、乙酰化、磷酸化和泛素化等修饰。

2007年，张志国和许瑞明课题组合作报道组蛋白H3K56位乙酰化现象，并鉴定出真菌特有的乙酰转移酶Rtt109是催化该修饰的酶。这与之之前发现的所有位于组蛋白N-端无规则尾巴的位点都不同，H3K56位于H3的N端 α -螺旋结构域内，靠近核小体DNA的进出口。缺少H3K56乙酰化修饰的细胞易发生DNA损伤及染色体重排，这与该修饰在DNA复制叉的稳定及核小体成熟中发挥的作用相关。张志国和许瑞明课题组进一步研究两种组蛋白伴侣Asf1和Vps75对Rtt109酶活性的调节作用，体外实验表明两种组蛋白伴侣均可与Rtt109形成复合体，但Vps75主要促进了Rtt109在H3K9和H3K27位点的催化活性，而Asf1是促进H3K56位乙酰化的重要调节因子。

Rtt109和Asf1体外复合体的组装存在一定困难，如何排除Vps75的干扰需要很多尝试。许瑞明和张志国课题组经过十余年努力，巧妙地通过采用缺少Vps75结合部位的烟曲霉的Rtt109，与酵母Asf1和底物组蛋白H3-H4组装了很好的复合体，并解析该四元复合物与乙酰基供体CoA复合物的晶体结构。从结构中可以看到，H3K56所在的N端 α -螺旋被打开，形成一段柔性的loop区，该loop区结合在Rtt109的活性口袋周围，从而使H3K56的侧链伸入活性口袋。尽管组蛋白伴侣Asf1对于H3K56修饰必不可少，但Asf1与Rtt109之间并没有直接的相互作用。Asf1通过其C端的一个 β -strand与组蛋白H4的C端之间形成 β -折叠片，稳定了H4末端的一个关键片段，使底物处于更利于催化的构象进而促进Rtt109的活性。这个结构特性被进一步的生化和遗传学实验确证是Rtt109发挥功能的必要条件；另外，Rtt109与组蛋白H3的核心螺旋结构的相互作用也是其活性所必需的。这项工作首次揭示了组蛋白修饰酶的多亚基、多底物识别位点的复杂调控机制，为理解该类乙酰化酶的底物识别和活性调控机制提供了重要基础，也为以Rtt109为靶点的抗真菌药物研究提供了线索和依据。

研究工作由许瑞明课题组与张志国课题组合作完成。许瑞明和张志国为论文的共同通讯作者，许瑞明课题组博士生张林和张志国课题组Serra-Cardona Albert为论文的共同第一作者。研究工作得到了国家自然科学基金创新群体、重大国际合作项目，国家重点基础研究发展计划(973计划)、国家重点研发计划，中科院战略性先导科技专项(B类)和北京市自然科学基金的资助。



Rtt109-Asf1-H3-H4四元复合物和酰基供体乙酰辅酶A复合体的晶体结构。H3的N端 α -螺旋被打开，形成一段柔性的loop区；Asf1并不与Rtt109直接相互作用，而是通过其C端的一个 β -strand与组蛋白H4的C端之间形成 β -折叠片，稳定了H4末端的一个关键片段，使得底物处于更利于催化的构象进而促进Rtt109的活性。

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发