
生物物理所揭示PR-DUB去泛素化酶复合物特异性去除核小体H2AK119泛素化的分子机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/22577.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！

生物物理所揭示PR-DUB去泛素化酶复合物特异性去除核小体H2AK119泛素化的分子机制

。3月29日，中

国科学院生物物理研究所研究

员许瑞明与朱冰团队，在《自然》（Nature）上，在线发表了题为Basis of the H2AK119 specificity of the Polycomb repressive deubiquitinase的研究论文。该研究解析了人源PR-DUB复合物结合H2AK119泛素化核小体的高分辨率电镜结构，阐明了PR-DUB特异性去除核小体H2AK119单泛素化修饰（H2AK119ub1）的分子机理。

多梳蛋白（Polycomb group proteins）通过抑制基因表达对胚胎发育及细胞命运决定等过程起到重要作用，主要包含PRC1、PRC2和PR-DUB等复合物。PR-DUB具有与PRC1相拮抗的酶活性，在核小体底物上特异性地去除组蛋白H2AK119ub1；这一修饰在真核生物中高度保守且含量丰富，在基因沉默及X染色体失活中发挥重要作用。人源PR-DUB复合物由泛素C端水解酶BAP1和激活其活性的ASXL1/2/3其中之一组成。BAP1是重要的肿瘤抑制因子，与ASXL1在多种人类肿瘤中常发生高频突变。虽然近几年果蝇PR-DUB复合物Calypso/ASX的晶体结构已被解析，但由于缺乏与泛素化核小体底物的复合物结构，限制了科学家对PR-DUB特异性去除H2AK119泛素化分子机制的认知。

研究通过解析PR-DUB结合核小体的3 Å分辨率的冷冻电镜结构，发现BAP1富含正电荷的CTE结构域上的699-706残基形成一个手指状结构，识别核小体内环对称轴（SHL0）附近DNA磷酸骨架、碱基基团以及组蛋白H3-H4氨基酸残基。在BAP1的UCH催化结构域上，研究发现第56-60位的高度保守富含精氨酸序列（RRSRR）与核小体上的酸性区域相互作用，这种双位点结合模式将BAP1/ASXL1稳定地锚定在核小体盘面上。ASXL1作为激活亚基与BAP1一起构成了完整的泛素结合位点。此外，两者的结合帮助BAP1 CTE正确定位在核小体上。更重要的是，研究表明，BAP1活性中心远离常规的H2AK119位点，泛素与BAP1/ASXL1结合，带着H2A C端尾巴向核小体盘面翘起，使得H2AK119与泛素C端的共价异肽键结合在BAP1的催化中心，清晰地展示了BAP1对于核小体上H2AK119底物特异性的结构基础。基于结构信息，研究设计相关的体外去泛素化酶活实验和细胞实验验证了PR-DUB与核小体相互作用界面的关键氨基酸的重要性，明确了激活亚基ASXL1在BAP1酶活调控中的重要作用；在作用界面关键区域选取一些BAP1与癌症相关的错义突变进行

去泛素化酶活实验及细胞实验，发现了这些突变会造成BAP1酶活不同程度的下降。

综上，该研究首次解析了组蛋白H2A去泛素化酶与泛素化核小体的高分辨率电镜结构，且发现的H2A C端尾巴构象变化揭示了PR-DUB特异性去除H2AK119ub1的分子机制，拓展了科学家对组蛋白H2A去泛素化过程的认知，并为靶向BAP1和ASXL1的潜在药物设计奠定了重要的结构生物学基础。

研究工作得到国家自然科学基金、科技部和中科院的资助。生物物理所蛋白质科学平台和生物成像中心为静态光实验和电镜数据收集提供了重要支撑。生物物理所李国红团队为体外去泛素酶活实验提供了支持，生物物理所研究员章新政为电镜数据分析提供了帮助，中国科学技术大学教授田长麟指导了泛素化H2A的合成。

[论文链接](#)

BAP1/ASXL1结合核小体的整体结构

研究团队单位：生物物理研究所

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