中国科学家发现 MLL 家族甲基转移酶活性调控结构基础

Chinese Scientist Found the Structural Basis for Activity Regulation of MLL Family Methyltransferases

国际学术期刊 Nature 于 2 月 25 日以 Article 的形式发表了中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所国家蛋白质科学中心雷鸣、陈勇研究组和中国科学院大连化学物理研究所李国辉研究组的最新合作研究成果“Structural basis for activity regulation of MLL family methyltransferases”（MLL 家族甲基转移酶活性调控的结构基础），揭示了组蛋白甲基转移酶 MLL 家族蛋白活性调控的结构基础。

以基因组 DNA 和组蛋白的共价修饰为主要标志的表观遗传调控研究已成为生命科学前沿快速发展的热点领域，其中组蛋白甲基化对于基因的转录表达，细胞增殖分化等起着至关重要的调控作用，相关甲基化酶基因的突变会异常会导致多种遗传疾病和癌症。组蛋白 H3 第 4 位赖氨酸的甲基转移酶 MLL1 正因其基因易位重排所引起的混合系白血病(Mixed Lineage Leukemia)而得名，与造血功能密切相关。MLL 家族蛋白（MLL1/2/3/4，SET1A/B）是一类特异性针对 H3K4 的甲基转移酶，其甲基转移酶活性依赖于 C 末端的一个保守的 SET 结构域。前人实验发现，MLL 家族蛋白与其他具有 SET 结构域的甲基转移酶不同，它行使功能需要多个辅助蛋白 WDR5,RBBP5, ASH2L 组成复合体才能有效地完成甲基化修饰过程。由于缺乏原子分辨率的结构，整个复合物如何有效的实现甲基化修饰一直处于争论之中，MLL 家族蛋白是否采用了相同或者不同的活性调控机制也是不得而知。

雷鸣、陈勇和李国辉等课题组通过合作，成功解析了 MLL 家族蛋白中一系列蛋白单体及蛋白复合物的结构，包括两种 MLL 家族蛋白（MLL1 突变体和 MLL3）的 SET 结构域在 apo 状态下，与 RBBP5-ASH2L 形成三元复合物状态下，以及与底物结合形成活性复合物状态下的晶体结构。他们发现除了 MLL1 以外，其他 MLL 家族蛋白的激活并不依赖于 WDR5，RBBP5-ASH2L 的异源二聚复合物就能完全激活 MLL2/3/4 和 SET1A/B 蛋白。进一步研究揭示了 RBBP5-ASH2L 异源二聚体是结合和激活 MLL 家族蛋白的最小结构单元，并且所有的 MLL 家族蛋白通过一个保守的结合模式和 RBBP5-ASH2L 相互作用。结构比对发现，RBBP5-ASH2L 并没有引起显著的 MLL SET 结构域晶体结构变化，而是限制了 MLL 中一个相对柔性的 SET-I 模块的运动。NMR 和分子动力学计算模拟也证实了 MLL 蛋白溶液结构是高度动态变化的，加入 RBBP5-ASH2L 能够显著的使其结构固定在一种活性构象，这种活性构象有利于底物和辅因子的结合，从而增强了 MLL 的甲基转移酶活性。在此基础上，进一步和底物 H3 的结合引起了一段 loop 的构象变化从而诱导 MLL 形成一个完全的活性构象。上述成果为深入了解 MLL 家族组蛋白甲基转移酶在复合物正确组装、活性精确调控等方面提供了坚实的结构基础。

Structural basis for activity regulation of MLL family methyltransferases

MLL 家族甲基转移酶活性调控的结构基础

中国科学院生物化学与细胞生物学研究所 雷鸣、陈勇
中国科学院大连化学物理研究所 李国辉

2016 年 2 月 25 日
doi:10.1038/nature16952

The mixed lineage leukaemia (MLL) family of proteins (including MLL1–MLL4, SET1A and SET1B) specifically methylate histone 3 Lys4, and have pivotal roles in the transcriptional regulation of genes involved in haematopoiesis and development. The methyltransferase activity of MLL1, by itself severely compromised, is stimulated by the three conserved factors WDR5, RBBP5 and ASH2L, which are shared by all MLL family complexes. However, the molecular mechanism of how these factors regulate the activity of MLL proteins still remains poorly understood. Here we show that a minimized human RBBP5–ASH2L heterodimer is the structural unit that interacts with and activates all MLL family histone methyltransferases. Our structural, biochemical and computational analyses reveal a two-step activation mechanism of MLL family proteins. These findings provide unprecedented insights into the common theme and functional plasticity in complex assembly and activity regulation of MLL family methyltransferases, and also suggest a universal regulation mechanism for most histone methyltransferases.