

殷平等揭示 N⁶ 腺嘌呤甲基转移酶晶体结构

Ping Yin Resolved the Structural basis of N⁶-adenosine methylation complex

2016年6月23日，国际顶级学术期刊《Nature》发表了华中农大生科院/作物遗传改良国家重点实验室殷平等教授结构生物学团队关于 N⁶腺嘌呤甲基转移酶 METTL3-METTL14 蛋白复合体晶体结构的最新科研进展。论文以“Structural basis of N⁶-adenosine methylation by the METTL3-METTL14 complex”为题，首次报道了 METTL3-METTL14 蛋白复合体晶体结构，该结构揭示了 RNA N⁶腺嘌呤甲基化修饰过程中的结构基础，并为进一步研究 m⁶A 功能和药物筛选提供了思路。此研究是表观遗传学领域的一项突破。

众所周知，RNA（核糖核酸）生命遗传信息有效翻译的基本载体。近年来，RNA 化学修饰一直是研究的热点。其中许多生物的 mRNA 中存在一种至关重要的化学修饰，即 N⁶腺嘌呤甲基化修饰。该修饰非常保守，在病毒、细菌、酵母、拟南芥、水稻和人类中普遍存在。越来越多证据表明，RNA N⁶腺嘌呤甲基化修饰与生物的生长发育息息相关。它起到一个开关的作用，决定特定基因的表达或失活。信使 RNA 甲基化水平在胚胎发育过程中也发挥着重要作用，甲基化模式的紊乱与许多发育失调综合征有密切关系。在人体内，该修饰主要由甲基转移酶复合体完成，其中 METTL3 和 METTL14 为该复合体的核心成员。

约在 20 年前，有研究就已经鉴定出甲基转移酶 METTL3，另一个甲基转移酶 METTL14 最近才鉴定出来。为什么该修饰中会同时存在两个甲基转移酶，该甲基转移酶的作用方式究竟是怎样的？这些问题一直没有合理的分子机制解释。从 2014 年开始，殷平等教授课题组同时针对水稻和人类 N⁶甲基转移酶的作用机制展开研究。其中，关于人类 N⁶甲基转移酶复合物率先取得了突破。最终，综合利用结构生物学，生物化学等研究方法，揭开了这一谜底。

通过结构研究发现，尽管 METTL3-METTL14 蛋白复合体中存在两个甲基转移酶，但只有 METTL3 的催化中心结合了反应底物 SAM（S-腺苷甲硫氨酸）而 METTL14 中没有 SAM，生化实验也表明一分子的 METTL3-METTL14 复合体只结合一分子 SAM。进一步研究表明 METTL3 和 METTL14 这两个甲基转移酶在复合体中存在着功能分化，METTL3 主要起到催化作用，而 METTL14 主要提供了结合底物的平台。这一发现为全面了解 N⁶腺嘌呤 RNA 甲基化修饰奠定了基础。除此以外，该课题组针对水稻中的 N⁶甲基化机制也有一定进展，初步显示存在着一种不同的调控方式，期待进一步的报道。



Structural basis of N⁶-adenosine methylation by the METTL3–METTL14 complex

N⁶腺嘌呤甲基转移酶 METTL3-METTL14 蛋白复合体晶体结构

华中农大生科院 殷平

2016年6月23日

doi:10.1038/nature18298

Chemical modifications of RNA have essential roles in a vast range of cellular processes. N⁶-methyladenosine (m⁶A) is an abundant internal modification in messenger RNA and long non-coding RNA that can be dynamically added and removed by RNA methyltransferases (MTases) and demethylases, respectively. An MTase complex comprising methyltransferase-like 3 (METTL3) and methyltransferase-like 14 (METTL14) efficiently catalyses methyl group transfer. In contrast to the well-studied DNA MTase, the exact roles of these two RNA MTases in the complex remain to be elucidated. Here we report the crystal structures of the METTL3–METTL14 heterodimer with MTase domains in the ligand-free, S-adenosyl methionine (AdoMet)-bound and S-adenosyl homocysteine (AdoHcy)-bound states, with resolutions of 1.9, 1.71 and 1.61 Å, respectively. Both METTL3 and METTL14 adopt a class I MTase fold and they interact with each other via an extensive hydrogen bonding network, generating a positively charged groove. Notably, AdoMet was observed in only the METTL3 pocket and not in METTL14. Combined with biochemical analysis, these results suggest that in the m⁶A MTase complex, METTL3 primarily functions as the catalytic core, while METTL14 serves as an RNA-binding platform, reminiscent of the target recognition domain of DNA N⁶-adenine MTase. This structural information provides an important framework for the functional investigation of m⁶A.