

上海交通大学医学院第九人民医院精准医学研究院**黄晶**教授(通讯作者),**薛瀚**博士和**姚瞳晖**博士(共同第一作者)及其团队研究成果荣登**Nature**杂志。

该研究首次揭示了染色质的核小体结构对组蛋白修饰酶**MLL**复合物的酶活调控及其分子机制,阐明了组蛋白**H2B**第**120**位赖氨酸(**H2BK120**)的单泛素化修饰对**MLL**甲基化活性的串扰调控机制(**histone crosstalk**),并发现了**MLL**复合物关键组分**WDR5**蛋白对**MLL**家族成员活性调控的迥异的分子机理及底物特异性调控机制。

LETTER

<https://doi.org/10.1038/s41586-019-1528-1>

Structural basis of nucleosome recognition and modification by MLL methyltransferases

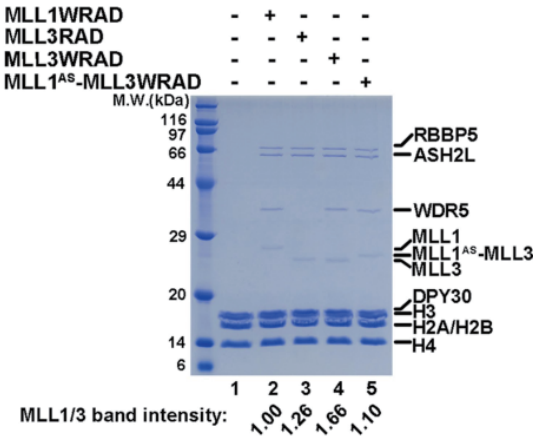
Han Xue^{1,4}, Tonghui Yao^{1,4}, Mi Cao², Guanjun Zhu¹, Yan Li³, Guiyong Yuan², Yong Chen¹, Ming Lei² & Jing Huang^{2*}

Antibodies

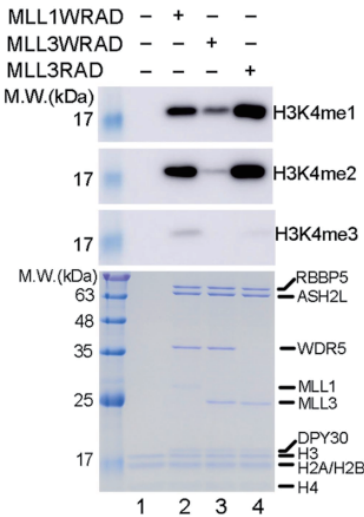
Antibodies used

H3K4me1 antibody: #A2355, ABclonal, lot # 2200017001;
H3K4me2 antibody: #A2356, ABclonal, lot # 2200018003;
H3K4me3 antibody: #A2357, ABclonal, lot # 2200450601.
Dilution of each antibody: 1:2,000

b



c



该研究工作通过冷冻电镜单颗粒重构技术分别解析了人源**MLL1**复合物和**MLL3**复合物与泛素化修饰核小体及未修饰核小体的近原子分辨率结构,着重探索了**MLL**复合物在底物为核小体时的组蛋白修饰机制,以及**MLL** 家族成员底物特异性的分子机理。结果表明, **MLL**复合物与染色质的核小体结构之间存在多个位点的特异性相互作用,促使**MLL**催化结构域的底物结合口袋在空间上接近组蛋白**H3**尾端区域,极大地提高了**MLL**复合物对核小体底物的催化效率。**MLL**复合物与核小体的特异性识别,也促使**MLL**的组蛋白修饰酶活性可以受到核小体上已有的其它翻译后修饰类型及其结合蛋白的调控。此外,研究者发现组蛋白**H2BK120**位点的单泛素化修饰可通过与**MLL**复合物的直接相互作用,促进**MLL**复合物在核小体表面的定向结合,从而增强**MLL**对核小体的组蛋白修饰酶活性。总的来说,该工作在染色质核小体水平上揭示**MLL**复合物催化组蛋白**H3**第**4**位赖氨酸(**H3K4**) 甲基化修饰的分子机制,也为**MLL**复合物的靶向药物开发提供了新的研究思路。