
研究揭示TET同源蛋白CMD1利用维生素C催化DNA中5mC形成5gmC修饰的分子机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/12681.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！

2月2日，中国科学院分子细胞科学卓越创新中心（生物化学与细胞生物学研究所）研究员丁建平研究组，在Nature Communications上发表题为Molecular mechanism for vitamin C-derived C⁵-glyceryl-methylcytosine DNA modification catalyzed by algal TET homologue CMD1的论文，该研究揭示了衣藻中TET同源蛋白CMD1以维生素C作为共底物（co-substrate），催化DNA中5mC修饰形成5gmC修饰的分子机制。

近年来

，表观遗传学

研究领域致力于发现新型D

NA修饰方式。研究表明，TET蛋白利用Fe²⁺和2-酮戊二酸（2-oxoglutarate, 2-OG）能够催化5mC发生多步氧化反应，依次形成5hmC、5fC以及5caC。2019年，中国科学院院士徐国良等多个课题组合作研究发现，莱茵衣藻（Chlamydomonas

reinhardtii）中TET同源蛋白CMD1（5-methylcytosine modifying enzyme

1）能够以维生素C（vitamin C, VC）为共反应底物，催化DNA的5mC产生一种全新的DNA修饰5gmC（5-glyceryl-methylcytosine），并在莱茵衣藻的光合作用中发挥重要调节作用。CMD1作为2-OG依赖的双加氧酶家族成员，催化5mC形成5gmC需要VC而非2-OG，这与该家族其他成员显著不同。在CMD1被报道之前，VC主要作为抗氧化剂发挥功能，或作为还原剂促进2-OG依赖的双加氧酶的催化活性，未有研究表明VC能够作为共反应底物发挥生物学功能。CMD1如何利用VC而非2-OG催化5mC发生修饰，以及CMD1是否具有底物特异性等科学问题及其分子机制尚不清楚。

丁建平研究组助理研究员李文婧、研究员张天龙和博士研究生孙明亮合作对CMD1的结构、功能和分子机制开展了深入研究。通过生化分析发现，CMD1对不同长度、结构及5mC修饰水平的DNA底物具有相近的亲合力，但对含有5mCpG的DNA有一定程度的底物偏好性。此外，科研人员解析了CMD1原酶、结合VC、结合DNA或5mC-DNA、以及结合5mC-DNA和VC的复合物的高分辨率晶体结构。结构分析表明，CMD1的整体结构采用典型的2-OG依赖的双加氧酶家族的DSBH（double-stranded -helix）折叠方式。在CMD1结合VC以及结合5mC-DNA和VC的复合物结构中，VC均以内酯形式存在。相互作用分析表明，VC通过广泛的氢键和疏水相互作用结合在CMD1的活性位点，并通过单配位与Fe²⁺

螯合，这与其他2-OG依赖的双加氧酶

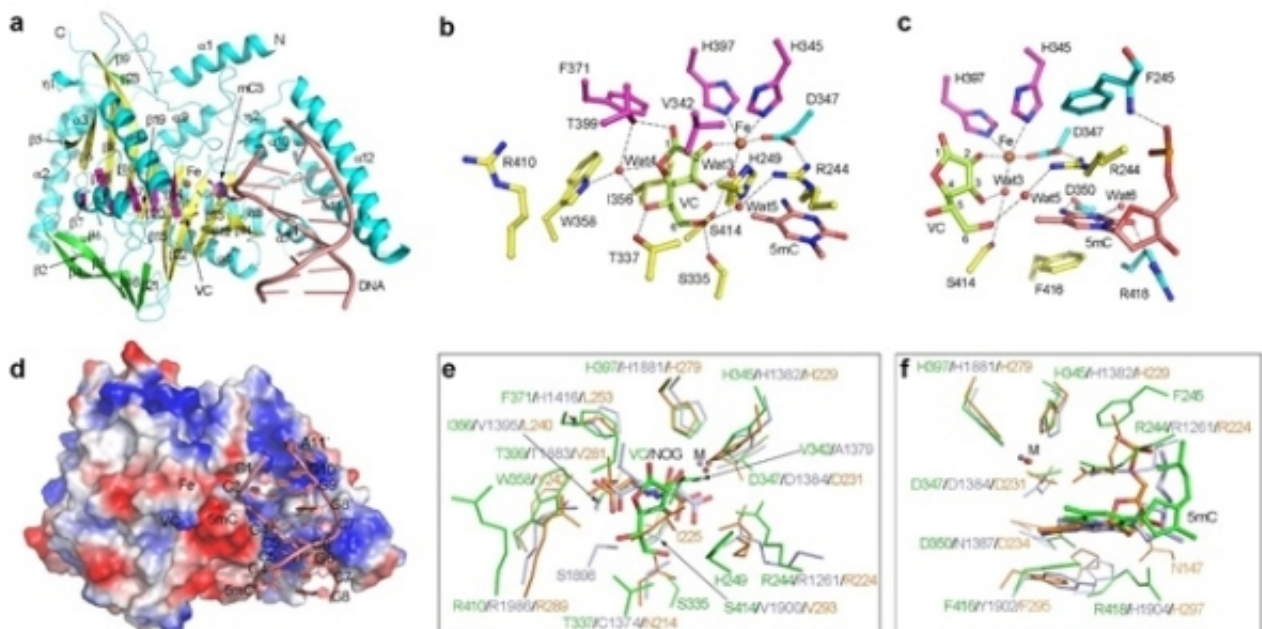
中2-OG以双配位与Fe²⁺

螯合的方式不同。体外酶活实验表明，CMD1催化的反应只有当VC以内酯形式存在时才能发生

。CMD1-VC-5mC-DNA三元复合物的结构代表了CMD1催化反应的起始状态，在该结构中DNA底物主要通过磷酸骨架与CMD1正电荷富集的表面相互作用，DNA底物链中的5mC从双链DNA中翻转出来并插入CMD1的活性位点；5mC的甲基基团指向VC，但没有被特异性识别，因此未修饰的C也能够插入CMD1的活性位点。突变体实验表明，CMD1的催化活性依赖于金属离子、VC和DNA底物的正确结合。与TET蛋白的结构比较阐明了CMD1和TET蛋白使用不同共反应底物催化反应的结构基础，但CMD1和TET蛋白对底物5mC的结合和识别方式却十分相似。上述研究结果揭示了CMD1以VC为共底物，催化DNA中5mC修饰形成5gmC修饰的分子机制。

分子细胞卓越中心徐国良研究组参与了该项研究。研究工作得到上海同步辐射光源BL17U1线站和国家蛋白质科学研究设施（上海）BL18U和BL19U1线站、分子细胞卓越中心分子平台的支持，以及中科院战略性先导科技专项（B类）和科学技术部国家重点研发计划的支持。

论文链接



(a) CMD1-VC-5mC-DNA三元复合物的整体结构。(b, c) CMD1的活性位点。(d) CMD1的表面电势分布以及与5mC-DNA的结合方式。(e, f) CMD1与TET蛋白活性位点的结构比较（绿色：CMD1；浅蓝色：HsTET2；橙色：NgTET1）。

研究团队单位：分子细胞科学卓越创新中心

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](http://www.iikx.com)转发