
维生素C参与产生一种全新的DNA修饰

作者：黄辛 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/5173.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！

维生素C参与产生一种全新的DNA修饰。5月2日，国际权威学术期刊《自然》在线发表了来自中科院上海生物化学与细胞生物学研究所徐国良院士联合复旦大学唐惠儒教授和中科院武汉水生生物研究所黄开耀研究员等多个课题组合作完成的研究成果A vitamin-C-derived DNA modification catalysed by an algal TET homologue。该研究首次在莱茵衣藻(*Chlamydomonas reinhardtii*)这种单细胞真核生物中鉴定到一种新型的TET同源蛋白，并发现该蛋白可以将维生素C的碳基骨架转移到DNA上，产生一种全新的DNA修饰。文章详细阐述了维生素C直接参与该DNA修饰的反应机理，并揭示这一蛋白及其产生的DNA修饰在调节莱茵衣藻光合作用过程中的重要作用。

徐国良研究组长期致力于DNA修饰酶和新修饰的发现工作，对哺乳动物DNA去甲基化过程中产生的DNA修饰及其生物学功能进行了深入研究。在真核生物中，DNA修饰的最主要形式是5-甲基胞嘧啶(5mC)。近年来，包括徐国良研究组在内的三个实验室发现TET双加氧酶可以将5mC依次氧化产生5-羟甲基胞嘧啶(5hmC)、5-醛基胞嘧啶(5fC)、5-羧基胞嘧啶(5caC)。后两种修饰经由胸腺嘧啶DNA糖苷酶(TDG)耦联的碱基切除修复或DNA复制等途径从基因组上被移除，完成DNA去甲基化过程。但有关TET双加氧酶在进化过程中的保守性，以及其在低等生物中的酶活与功能还有待进一步探索。

在最新发表的工作中，研究者以莱茵衣藻作为模式生物，鉴定到了8个TET同源蛋白。通过蛋白纯化以及酶活分析，他们发现其中的CrTET1可以将DNA上的5mC转变为两种不同的修饰碱基，CrTET1也因此被重新命名为CMD1(5-methylcytosine modification enzyme 1)。进一步的研究表明，这两种新修饰都是在5mC的甲基碳上增加了一个甘油基，二者由于空间结构的差异而互为立体异构体，因此将其统一命名为5-甘油基-甲基胞嘧啶(5gmC)。这也是除了目前已知的5mC、5hmC、5fC、5caC、6mA、5hmU和base J以外，在真核生物中发现的第8种DNA碱基修饰。更加意外的是，在研究5gmC上甘油基的来源时，研究者发现在传统双加氧酶反应中所必需的 α -酮戊二酸在CMD1酶催化反应中可有可无，取而代之的是另一个十分重要的小分子：维生素C。维生素C不仅通过提供电子参与CMD1的催化过程，还直接将自身的甘油基团转移到5mC的甲基碳上，形成新的DNA修饰。研究者进一步解析了CMD1催化5mC与维生素C反应的化学机理，证实乙醛酸与二氧化碳为反应的副产物，从而揭示了一条全新的酶催化途径。通过在莱茵衣藻中开发高效的基因编辑方法，研究者获得了CMD1基因突变藻株。CMD1突变藻株在强光照射下的适应能力明显减弱，这可能是由于CMD1突变造成一部分基因的甲基化水平升高，使得包括与适应强光有直接关系的LHCSR3在内的多个基因的表达受到了抑制，导致光合作用的负反馈调节作用减弱。这项工作不仅首次报道了一种全新的DNA修饰5gmC，同时报道了由维生素C介导的一种全新的酶活反应类型，阐述了CMD1及其催化产物5gmC在光合作用过程中的重要调控功能。这些研究丰富了我们对DNA修饰多样性的认识。

据悉，中科院生化与细胞所薛剑煌、陈国栋、陈辉以及武汉物理与数学研究所豪富华为该论文的共同第一作者。徐国良研究员、复旦大学生命科学学院唐惠儒教授以及中科院水生生物研究所黄开耀研究员为共同通讯作者。参与这项工作还有中科院生化与细胞所丁建平、陈洛南，中科院上海有机所刘文、朱正江，中科院营养与健康研究所尹慧勇，上海师范大学马为民，德国RWTH Aachen University的Elmar Weinhold，美国University of Pennsylvania的Rahul M. Kohli等数十个课题组。这项工作得到了中科院生化与细胞所分子平台、植生所质谱平台、马普计算所计算生物学实验技术平台的大力支持，以及来自中科院、科技部和基金委的经费支持。

相关论文信息：<https://www.nature.com/articles/s41586-019-1160-0>

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