

生态环境中心发现维生素C可调控甲基化DNA氧化的新功能

文章来源：生态环境研究中心

发布时间：2013-07-22

【字号：小 中 大】

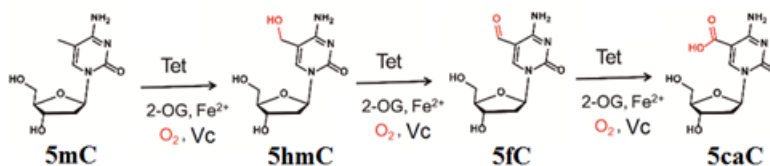
中国科学院生态环境研究中心环境化学与生态毒理学国家重点实验室汪海林研究组在维生素C (Vc) 与DNA甲基化调控的研究上取得重要进展。他们发现Vc可显著增强DNA羟化酶Tet (ten eleven translocation) 氧化5-甲基胞嘧啶的活性，进而促进DNA去甲基化作用。其相关研究成果以全文形式发表在国际化学期刊《美国化学会志》(*J. Am. Chem. Soc.* 2013, 315:10396-403) 上。

DNA甲基化是哺乳动物体内一种主要的表观遗传修饰形式，在X染色体失活、基因组印记、动物胚胎发育、基因表达调控等生物过程中具有重要功能。最近研究表明，Tet酶可直接氧化5-甲基胞嘧啶 (5mC) 生成一种新的碱基5-羟甲基胞嘧啶 (5hmC)。该碱基可进一步被Tet酶氧化，形成可被细胞切除的5-甲醛胞嘧啶 (5fC) 和5-羧基胞嘧啶 (5caC)。这些DNA新碱基具有去甲基化作用，可能影响动物克隆、细胞核重新编程和胚胎发育，同时也与癌症发生密切相关。但是，目前人们对这些新DNA碱基调控的理解仍然非常有限。

Vc是一种人体必需的营养物质，除了人们熟知的抗坏血病功能之外，还可作为多种双加氧酶的辅助因子。因此，汪海林研究组设想Vc也有可能是Tet蛋白 (属双加氧酶家族成员) 的一种新辅助因子。为此，他们首先利用超高效液相色谱-串联质谱发展了高灵敏的5mC氧化产物分析方法。在此基础上，他们研究了Vc对Tet酶催化的5mC氧化反应及相互作用。体外实验显示Vc可显著增强Tet1和Tet2酶催化氧化5-甲基胞嘧啶的能力。其中，主动DNA去甲基化相关的产物 (5fC和5caC) 增加量超过一个数量级。荧光光谱及还原剂比对分析揭示这种增强效应与Vc和Tet间的相互作用直接相关。将Tet2转入人293T细胞中，可以观察到同样效应。对于Tet1和Tet2基因敲除的小鼠胚胎干细胞，不再观察到这种效应。进一步的研究发现，通过这种Tet酶依赖的5mC氧化增强效应，维生素C可显著刺激小鼠胚胎干细胞的去甲基化过程，形成低甲基化的胚胎干细胞，类似于胚泡中内细胞团。利用缺乏合成维生素C基因的小鼠模型，发现维生素C可调控脑等多种组织中的DNA羟甲基化与甲基化水平。利用基因本体分析和5hmC富集测序分析，发现维生素C引起小鼠胚胎干细胞内545个基因的5hmC水平显著升高。这些5hmC富集的基因与细胞分化、各种组织发育 (包括脑、肌肉、心脏、血液、上皮等)、磷酸化、蛋白质合成和复合体组装、行为、转运、细胞周期和信号传导等功能密切相关。

该研究第一次建立了Vc、Tet 和DNA甲基化调控之间的直接联系，证明了维生素C可以调控哺乳动物的DNA修饰，并可解释维生素C促进诱导全能干细胞 (iPSC) 转化的作用机制。

中科院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所徐国良研究组、中科院北京基因组研究所杨运桂研究组等参与了这项多学科交叉的研究工作。这项工作获得了环境化学与生态毒理学国家重点实验室、国家“973”计划、国家杰出青年基金等的大力支持。

[全文链接](#)


维生素C增强Tet依赖性的5mC氧化反应

